

# PEDIATRICS®

OFFICIEEL TIJDSCHRIFT VAN DE AMERICAN ACADEMY OF  
PEDIATRICS

## **Cardio-Facio-Cutaan syndroom: klinische kenmerken, diagnose en behandelrichtlijnen**

Mary Ella M. Pierpont, Pilar L. Magoulas, Saleh Adi, Maria Ines Kavamura, Giovanni Neri, Jacqueline Noonan, Elizabeth I. Pierpont, Kent Reinker, Amy E. Roberts, Suma Shankar, Joseph Sullivan, Melinda Wolford, Brenda Conger, Molly Santa Cruz en Katherine A. Rauen  
*Pediatrics* 2014;134:e1149; oorspronkelijk online gepubliceerd op 1 september 2014;  
DOI: 10.1542/peds.2013-3189

De online versie van dit artikel, met bijgewerkte informatie en diensten, staat op internet op:  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/134A4/e1149.full.html>

PEDIATRICS is het officiële tijdschrift van de *American Academy of Pediatrics*. Het is een maandblad en wordt sinds 1948 ononderbroken gepubliceerd. PEDIATRICS is het eigendom en handelsmerk van en wordt gepubliceerd door de *American Academy of Pediatrics*, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2014 van de *American Academy of Pediatrics*. Alle rechten voorbehouden. ISSN voor gedrukte versie: 0031-4005. ISSN voor online versie: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



# Cardio-Facio-Cutaan syndroom: klinische kenmerken, diagnose en behandelrichtlijnen

**AUTEURS:** Mary Ella M. Pierpont, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Pilar L. Magoulas, MS,<sup>c</sup> Saleh Adi, MD,<sup>d</sup> Maria Ines Kavamura, MD, PhD,<sup>e</sup> Giovanni Neri, MD,<sup>f</sup> Jacqueline Noonan, MD,<sup>g</sup> Elizabeth I. Pierpont, PhD,<sup>h</sup> Kent Reinker, MD,<sup>i</sup> Amy E. Roberts, MD,<sup>j</sup> Suma Shankar, MD, PhD,<sup>k</sup> Joseph Sullivan, MD,<sup>l</sup> Melinda Wolford, PhD,<sup>m</sup> Brenda Conger, MS,<sup>n</sup> Molly Santa Cruz, BS<sup>n</sup> en Katherine A. Rauwen, MD, PhD<sup>o</sup>

<sup>a</sup>Divisie Genetica en Metabolisme, Afdeling Kindergeneeskunde en Oogheelkunde en <sup>b</sup>Divisie Klinische Gedragsneurologie, Afdeling Kindergeneeskunde, Universiteit van Minnesota, Minneapolis, Minnesota; <sup>c</sup>Children's Hospitals and Clinics Minnesota, Saint Paul, Minnesota; <sup>d</sup>Afdeling Moleculaire en Humane Genetica, Texas Children's Hospital en Baylor College of Medicine, Houston, Texas; <sup>e</sup>Madison Clinic for Pediatric Diabetes, Benioff Children's Hospital en Universiteit van Californië in San Francisco, San Francisco, Californië; <sup>f</sup>Centrum voor Medische Genetica, Federale Universiteit van Sao Paulo, Sao Paulo, Brazilië; <sup>g</sup>Instituut voor Medische Genetica, Faculteit Geneeskunde A. Gemelli, Katholieke Universiteit, Rome, Italië; <sup>h</sup>Afdeling Kindergeneeskunde, Universiteit van Kentucky, Lexington, Kentucky; <sup>i</sup>Afdeling Orthopedie, Centrum voor Gezondheidswetenschappen, Universiteit van Texas, San Antonio, Texas; <sup>j</sup>Afdeling Cardiologie en Divisie Genetica, Children's Hospital Boston en Faculteit Geneeskunde, Harvard, Boston, Massachusetts; <sup>k</sup>Afdelingen Humane Genetica en Oogheelkunde, Faculteit Geneeskunde, Emory-universiteit, Atlanta, Georgia; <sup>l</sup>Afdelingen Neurologie en Kindergeneeskunde, Universiteit van Californië in San Francisco, San Francisco, California; <sup>m</sup>Afdeling Advisering, Speciaal onderwijs en Schoolpsychologie, Youngstown State University, Youngstown, Ohio; <sup>n</sup>CFC International, Vestal, New York en <sup>o</sup>Divisie Genomische Geneeskunde, Afdeling Kindergeneeskunde, UC Davis MIND Institute, Universiteit van Californië in Davis, Sacramento, Californië

## TREFWOORDEN

cardio-facio-cutaan syndroom, BRAF-mutatie, behandelrichtlijnen, MEK1-mutatie, MEK2-mutatie, RASopathie

## AFKORTINGEN

CFC—cardio-facio-cutaan syndroom  
CS—Costello-syndroom  
GH—groeihormoon  
HCM—hypertrofe hartspierziekte  
IGF—insulineachtige groeifactor  
MAPK—mitogeen-geactiveerde eiwitkinase  
NS—Noonan-syndroom  
PVS—pulmonalisklepstenose

(vervolg op laatste bladzijde)

## samenvatting



Het cardio-facio-cutaan syndroom (CFC) is een van de RASopathieën dat veel klinische kenmerken gemeen heeft met andere syndromen in die groep, met name het Noonan-syndroom en het Costello-syndroom. CFC is genetisch heterogeen en wordt veroorzaakt door genmutaties in de Ras/mitogeen-geactiveerde eiwitkinaseroute. De belangrijkste kenmerken van CFC zijn onder andere een karakteristieke misvorming van de schedel en het gezicht, aangeboren hartziekte, huidafwijkingen, groeiachterstand en verstandelijke beperking. Het is van wezenlijk belang dat onderscheid gemaakt wordt tussen deze aandoening en andere RASopathieën, omdat een correcte diagnose belangrijk is voor de juiste medische behandeling en om het risico bij een volgende zwangerschap vast te stellen. Kinderen en volwassenen met CFC hebben multidisciplinaire specialistische zorg nodig en de behoefte aan een brede behandeling is duidelijk voor gezinnen en zorgverleners die belast zijn met de zorg voor mensen met de aandoening. Om tegemoet te komen aan deze behoefte heeft CFC International een consensusconferentie georganiseerd. CFC International is een organisatie zonder winstoogmerk die gezinnen ondersteunt en een forum biedt voor informatie, ondersteuning en bevordering van onderzoek naar basale medische en sociale problemen waarmee mensen met CFC te maken hebben. Deskundigen uit meerdere medische specialisaties boden klinische behandelrichtlijnen voor kinderartsen en andere zorgverleners. Deze richtlijnen helpen bij het stellen van een nauwkeurige diagnose van mensen met CFC, bieden aanbevelingen voor de beste behandeling en faciliteren langdurige medische zorg. *Pediatrics* 2014;134:e1149–e1162

Het cardio-facio-cutaan syndroom (CFC) is een aandoening met meerdere aangeboren afwijkingen en behoort tot een groep syndromen die RASopathieën worden genoemd.<sup>1</sup> Hoewel CFC onderscheidende eigenschappen heeft, komen veel van de klinische kenmerken overeen met 2 andere RASopathieën, namelijk het Noonan-syndroom (NS) en het Costello-syndroom (CS). Hierdoor is het stellen van de diagnose ingewikkeld, met name in de periode net na de geboorte. CFC is een autosomale dominante aandoening. Het overgrote merendeel van de gevallen wordt veroorzaakt door een nieuwe mutatie in het *BRAF*-, *MEK1*- of *MEK2*-gen of in zeldzame gevallen het *KRAS*-gen. De vaakst voorkomende bevindingen zijn onder andere misvorming van de schedel en het gezicht, aangeboren hartziekte, huidafwijkingen, niet goed groeien, niet goed werken van het maagdarmsstelsel, vertraagde neurocognitieve ontwikkeling en epileptische aanvallen. Hoewel het niet bekend is hoeveel mensen wereldwijd CFC hebben, wordt geschat dat in Japan 1 op de 810.000 mensen CFC heeft.<sup>2</sup>

Het is vaak ingewikkeld CFC te onderscheiden van andere RASopathieën. Om die reden heeft CFC International een internationale conferentie georganiseerd op 5–6 november 2012. Hieraan deden zorgverleners en arts-wetenschappers mee met ervaring met CFC om te helpen bij het stellen van een juiste diagnose en het bieden van de beste klinische zorg aan patiënten. Het doel van deze conferentie was het bespreken van de recentste medische en wetenschappelijke informatie over CFC en het ontwikkelen van richtlijnen voor de diagnose en klinische behandeling ervan. In dit artikel beschrijven we van pas komende aanbevelingen voor de beste praktijken en brede medische behandeling van mensen met CFC (tabel 1).

## GESCHIEDENIS

In 1986 werd CFC voor het eerst gemeld door Reynolds et al<sup>3</sup> en Baraitser en Patton.<sup>4</sup> Acht personen werden beschreven met duidelijke gelaatstrekken, ectodermale afwijkingen, misvormingen van het hart en een verstandelijke beperking.<sup>3</sup>

TABEL 1 Aanbevelingen voor de behandeling van CFC

Klinisch specialisme	Aanbevelingen
Genetica	<p>Risico op CFC op grond van lichamelijk onderzoek, ontwikkelingsgeschiedenis en medische geschiedenis.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consult bij geneticus.</li> <li>• Genetische tests op aanwijzing van geneticus/genetisch laboratorium met multigene Ras/MAPK-route-paneltests (indien beschikbaar). Opsporingspercentage van de mutatie van ongeveer 80% voor CFC.</li> <li>• Overweeg gen-sequentieanalyse als paneltests niet beschikbaar zijn: (1) <i>BRAF</i>, (2) <i>MEK1</i> en <i>MEK2</i>, en (3) <i>KRAS</i></li> <li>• Testen van de ouders als een variant wordt ontdekt waarvan het belang onzeker is.</li> <li>• Overweeg een chromosoom-microarray in hoge resolutie als genetische tests negatief zijn.</li> <li>• Als de bovenstaande tests negatief zijn, kan de geneticus/het genetische laboratorium bepalen of een sequentieanalyse van het exoom geschikt is.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jaarlijkse follow-up bij geneticus/genetisch laboratorium of gespecialiseerde Ras-route-kliniek.</li> </ul>
Hart- en vaatziekten	<p>Risico op pulmonale stenose, HCM, septumdefecten</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echocardiogram, elektrocardiogram.</li> <li>• Consult bij een cardioloog als er sprake is van geruis of als klinische kenmerken wijzen op CFC of een andere RASopathie.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-up bij een cardioloog als bij de diagnose een hartziekte is vastgesteld of bij elk van de leeftijdsintervallen hieronder. De cardioloog bepaalt of hartkatheterisatie, interventie of chirurgische ingreep nodig is. Dit hangt af van de individuele hartafwijkingen van elke patiënt.</li> <li>• Zuigelingen tot 1 jaar: Als er sprake is van aritmie, holtermonitoring gedurende 24 uur.</li> <li>• Kinderen en adolescenten (tot 20 jaar): Herhaal het echocardiogram elke 2–3 jaar als er in eerste instantie geen hartziekte is vastgesteld. Meting van de bloeddruk bij elk bezoek.</li> <li>• Volwassenen (&gt;20 jaar): Echocardiogram elke 3–5 jaar als eerder geen hartziekte is vastgesteld. Meting van de bloeddruk bij elk bezoek.</li> </ul>
Dermatologie	<p>Risico op keratosis pilaris, ulerythema ophryogenes, eczeem, meerdere moedervlekken die erger worden, dystrofische nagels, lymfoedeem, hemangiomen, hyperkeratose en gegeneraliseerde hyperpigmentatie.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consult bij een dermatoloog.</li> <li>• Beoordeling van hemangiomen.</li> <li>• Beoordeling van moedervlekken.</li> <li>• Als er sprake is van lymfoedeem, verwijzing naar vasculair specialist/vasculaire kliniek.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmatige bezoeken aan dermatoloog voor de behandeling van een extreem droge huid, hyperkeratose en eczeem.</li> <li>• Jaarlijkse beoordeling van de moedervlekken.</li> <li>• Indien nodig, verwijzing naar een pedicure voor dystrofische nagels of hyperkeratose.</li> <li>• Controle op lymfoedeem.</li> <li>• Zeer grondige huidverzorging en vroege behandeling van huidinfecties in verband met lymfoedeem.</li> <li>• Bescherming tegen de zon zoals geldt voor de algehele bevolking (d.w.z. met zonnebrand, hoeden).</li> </ul>
Neurologie	<p>Risico op infantiele spasmen, epileptische aanvallen, waterhoofd, Chiari-misvorming van type I en andere structurele hersenafwijkingen.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing naar de neuroloog voor een baselinebeoordeling.</li> <li>• Gezinsleden dienen van tevoren voorgelicht te worden over het risico op epileptische aanvallen (infantiele spasmen, andere vormen van epileptische aanvallen) en andere neurologische problemen.</li> <li>• Een MRI van de hersenen moet gemaakt worden in gevallen van een snelle toename van de groei van het hoofd, infantiele spasmen, veranderingen tijdens het neurologische onderzoek en achteruitgang van vaardigheden.</li> <li>• Een EEG als activiteit door een epileptische aanval wordt vermoed.</li> <li>• Een nauwkeurige classificering van de epileptische aanval met klinische geschiedenis en EEG om te helpen bij het bepalen van de medische behandeling.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voortdurende follow-up bij neuroloog voor de behandeling van epileptische aanvallen (indien aanwezig).</li> <li>• Raadpleeg bij kinderen met infantiele spasmen de cardioloog voor eventuele behandeling met steroïden vanwege het risico op een hartsierziekte.</li> <li>• Raadpleeg de neuroloog als er een vermoeden bestaat van neuropathie voor zenuwgeleidingsnelheden en een elektromyogram.</li> </ul>

TABEL 1 Vervolg

Klinisch specialisme	Aanbevelingen
Cognitie en gedrag	<p>Risico op een verstandelijke beperking, een vertraagde ontwikkeling van de fijne en grove motoriek, emotionele en gedragsproblemen, atypische sensorische verwerking en spraak-/taalstoornis.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing naar een consultatiebureau of plaatselijke school voor de beoordeling van behoeften en interventie.</li> <li>• Beoordeling door logopedist waaronder beoordeling van orale motoriek, articulatie en expressieve/receptieve taalvaardigheid. Logopedie zoals geïndiceerd op basis van de beoordeling. Overweeg voor ernstige achterstanden alternatieve of aanvullende communicatiesystemen.</li> <li>• Fysiotherapie (specifieke aandacht voor hypotonie en vertraging in de ontwikkeling van de grove motoriek).</li> <li>• Bezighedstherapie (specifieke aandacht voor hypotonie, zintuiglijke integratie en zorgen over het gezichtsvermogen).</li> <li>• Gedragstherapie door GGZ en/of alternatieve therapieën kunnen overwogen worden om gedrags-, gevoels-, motorische, sociale en/of communicatieproblemen aan te pakken.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdere beoordeling en dienstverlening door consultatiebureaus in de vroege jeugd.</li> <li>• Bij het naar school gaan verwijzing van de arts voor een volledige neuropsychologische beoordeling.</li> <li>• Bij het naar school gaan moeten onderwijsprofessionals en gezinnen samen een persoonlijk onderwijsplan opstellen en/of een ander op de leerling toegesplitst plan. Er moet duidelijkheid worden geschapen over de medische diagnose en of de patiënt in aanmerking komt voor speciaal onderwijs.</li> <li>• Als er zorgen over het gedrag bestaan kan een functionele gedragsbeoordeling nuttig zijn om te helpen bij het ontwikkelen van een gedragsinterventieplan (speciale aandacht voor zintuiglijke zorgen, communicatievaardigheden en concentratievermogen).</li> </ul>
Maagdarmstelsel	<p>Risico op problemen met voeding en/of slikken, niet goed groeien, verstopping, gastro-oesofageale reflux en malrotatie van dammen.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voedingsbeoordeling/groei metingen door huisarts.</li> <li>• Verwijzing naar een gastro-enteroloog vroeg in de zuigelingenperiode voor problemen met voeding, gastro-oesofageale reflux en slechte groei.</li> <li>• Als er sprake is van problemen met de voeding, verwijzing voor eettherapiebeoordeling en adviezen.</li> <li>• Beoordelen op gastro-oesofageale reflux en niet goed slikken aan de hand van slikonderzoek, pH-onderzoek, reeks opnamen van het maagdarmstelsel en endoscopie-onderzoeken zoals aangeraden door de gastro-enteroloog.</li> <li>• Overweeg behandeling met protonpompremmers voor gastro-oesofageale reflux.</li> <li>• Overweeg geassisteerde voeding als de patiënt niet goed groeit (neus-maag- of percutane maagsonde). Dit is nodig gebleken bij 40% tot 50% van de patiënten met CFC. Operatieve aanbevelingen met hulp van de gastro-enteroloog.</li> <li>• Als er sprake is van problemen met de voeding, verwijzing voor eettherapiebeoordeling.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmatige follow-up om de groei en voeding te controleren.</li> <li>• Voortzetting van de voedingsbehandeling als er aanhoudende problemen met de voeding zijn.</li> <li>• Behandeling van gastro-oesofageale reflux en verstopping indien nodig als kinderen ouder worden.</li> </ul>
Groei/endocrien	<p>Risico op niet goed groeien, korte gestalte, gebrek aan GH, GH-resistentie en vertraagde puberteit.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing naar endocrinoloog wanneer kind tussen 2 en 3 jaar is voor controle van de groei of eerder als er zorgen bestaan over de groei.</li> <li>• Verkrijgen van thyrotropine-, vrije thyroxine-, IGF-1- en IGF-BP3-concentraties, omdat schildklier- en GH-afwijkingen zijn waargenomen bij andere RASopathieën.</li> <li>• Voedingsbeoordeling/groei metingen door huisarts.</li> <li>• Tijdens de behandeling:</li> <li>• Controleer de groei zorgvuldig (lengte, gewicht en hoofdomtrek bij elk bezoek) en verwijs naar de juiste specialisten als er sprake is van een aanzienlijke verandering in de groeicurves (bijv. endocrinoloog, gastro-enteroloog, neuroloog of neurochirurg).</li> <li>• Regelmatige follow-up door endocrinoloog als er sprake is van achterblijvende groei, gebrek aan GH of schildklierhormoonafwijking.</li> <li>• In het geval van achterblijvende groei: schildklierfunctieonderzoek, screening op coelatie, GH-stimulatieonderzoeken op aanwijzing van endocrinoloog.</li> <li>• Controle puberale ontwikkeling te beginnen rond leeftijd van 10 jaar.</li> </ul>

Op dat moment waren velen van mening dat de gelaatstreken van CFC met die van NS overlapt. Een controverse ontstond met betrekking tot de afbakening van CFC als een nieuw, afzonderlijk syndroom versus een ernstige vorm van NS.<sup>5</sup>

In 2001 werd aangetoond dat *PTPN11* een van de causale genen van NS was en was het mogelijk aan te tonen dat mensen met duidelijke kenmerken van CFC geen mutatie hadden in *PTPN11*.<sup>6-8</sup> Daarnaast waren mensen met CFC geen dragers van mutaties in het *HRAS*-gen, dat CS veroorzaakt, een andere fenotypische vergelijkbare aandoening.<sup>9</sup> Identificatie van deze 2 genen voor NS en CS wees erop dat CFC, NS en CS afzonderlijke, te onderscheiden aandoeningen zijn, met overlappende fenotypen.

Het uiteindelijke bewijs kwam in 2006 toen 2 groepen aantoonde dat CFC een heterogene aandoening is die wordt veroorzaakt door mutaties in 4 verschillende genen: *BRAF*,<sup>10,11</sup> *MEK1*,<sup>11</sup> *MEK2*,<sup>11</sup> en *KRAS*.<sup>10</sup> Dankzij deze ontdekkingen werd erkend dat CFC een onderscheidbaar syndroom is naast NS en CS en werd ook uitgelegd dat de vergelijkbaarheid ertussen ligt in een gemeenschappelijke onderliggende moleculaire route, de Ras/mitogeen-geactiveerde eiwitkinase (MAPK)-route.<sup>1,12</sup>

## MOLECULAIRE KARAKTERISERING

De Ras/MAPK-route is een van de meest bestudeerde signaalcascades en staat bekend om zijn rol in oncogenese en tumorprogressie. Deze route is op een cruciale manier betrokken bij celproliferatie, -differentiatie, -motiliteit, -apoptose en -veroudering. CFC wordt veroorzaakt door een ontregeling van de Ras/MAPK-route vanwege heterozygote activerende mutaties in eiwitkinasen, *BRAF*,<sup>10,11</sup> *MEK1*<sup>11</sup> of *MEK2*.<sup>11</sup> Verondersteld wordt dat mutaties in *KRAS*, een kleine GTPase, betrokken zijn bij het veroorzaken van zowel CFC als NS.<sup>10</sup>

Heterozygote *BRAF*-mutaties zijn aangetroffen bij ~75% van de mutatiepositieve mensen met CFC.<sup>1</sup> *BRAF*, een oncoproteïne, is een serine/threonine-eiwitkinase en een van de neerwaartse effectoren van Ras. De meeste *BRAF*-mutaties zijn missense en worden gevonden in exons 6 en 12 en brengen een activering van de oncoproteïne teweeg.

TABEL 1 Vervolg

Klinisch specialisme	Aanbevelingen
Skeletspierstelsel	<p>Risico op hypotonie met afgenomen spierkracht, scoliose, platvoeten, gewrichtscontracturen, heupdysplasie en misvormingen van de borstkas.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing naar een kinderothopeed.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgenfoto van thoracolumbale wervelkolom, bekken en laterale röntgenfoto van de cervicale wervelkolom afhankelijk van de klinische bevindingen bij het kind.</li> <li>• Voor degenen die niet ambulair zijn: Elke 2 jaar anterieure-posteriore röntgenfoto's van het bekken om te controleren op heupdysplasie.</li> <li>• Controle op scoliose.</li> <li>• MRI van de wervelkolom voor een eventuele operatie aan de wervelkolom.</li> <li>• In voorkomende gevallen follow-up op de lange termijn bij de orthopeed.</li> <li>• Zie hematologische aanbevelingen voorafgaand aan orthopedische operaties.</li> <li>• Botdichtheidsscan bij jongvolwassenen.</li> </ul>
Oogheelkunde	<p>Risico op afhanginge oogleden, lui oog, refractieafwijkingen, scheelzien, cataracten, hypoplasie van de oogzenuw, opticusatrofie, afgenomen corticaal gezichtsvermogen, laat optredende ontwikkeling van het gezichtsvermogen en afwijkend zien van diepte.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwijzing naar een kinderoogarts.</li> <li>• In voorkomende gevallen vroege interventie (d.w.z. correctie van een afhangend ooglid, bril of sterkte voor refractieafwijkingen of scheelzien, pleister voor een lui oog).</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follow-up elke 6-12 maanden of vaker indien aanbevolen door oogarts.</li> <li>• Beoordeling van gezichtsfunctie door het consultatiebureau en aanbieders van oogzorg voor een slecht gezichtsvermogen en afwijkend zien van diepte.</li> <li>• Bij diegenen met afwijkingen van de oogzenuw dient een MRI van de hersenen te worden gemaakt om te controleren op misvormingen die opticusatrofie kunnen veroorzaken.</li> </ul>
KNO	<p>Risico op nauwe gehoorgangen, proppen oorsmeer, verlies van het gehoor en een slap strottenhoofd.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling van het gehoor.</li> <li>• Verwijzing naar KNO-arts voor beoordeling/behandeling van de luchtwegen in het geval van neonatale of vroege problemen met de ademhaling.</li> <li>• Verwijzing naar KNO-arts voor behandeling van verlies van het gehoor.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling van het gehoor elke 2-3 jaar of vaker indien nodig. Zo nodig gehoorapparaten.</li> <li>• Verwijzing naar KNO-arts bij oorsmeerprop, afwijkende gehoortests en verlies van het gehoor.</li> <li>• Directe behandeling van oorinfecties om verlies van het gehoor te minimaliseren.</li> <li>• Follow-up door KNO-arts voor de behandeling van de luchtwegen.</li> </ul>
Renaal/urogenitaal	<p>Risico op misvorming van de nieren, vesico-uretrale reflux en niet ingedaalde teelballen.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echografie van de nieren om te beoordelen op structurele nierafwijkingen.</li> <li>• Verwijzing naar uroloog en endocrinoloog in het geval van een niet ingedaalde teelbal.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Op aanwijzing van de uroloog.</li> </ul>
Hematologie/oncologie	<p>Risico op het makkelijk oplopen van blauwe plekken, de ziekte van Von Willebrand en trombocytopenie.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorgeschiedenis met betrekking tot het makkelijk oplopen van blauwe plekken of problemen met bloedingen bepalen.</li> <li>• Voer, wanneer er sprake is van het makkelijk oplopen van blauwe plekken of problemen met bloedingen, een screening uit aan de hand van CBC, plaatjesstelling, plaatjesfunctietest en screen op Von Willebrand.</li> <li>• Verwijs naar een hematoloog bij een afwijkende CBC.</li> </ul> <p>Tijdens de behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als bewijs van het makkelijk oplopen van blauwe plekken of bloedingen in de loop van de tijd opduikt, voer dan op dat moment een screening uit aan de hand van een volledige CBC, plaatjesstelling, plaatjesfunctietest en screen op Von Willebrand.</li> <li>• Als de patiënt een operatie moet ondergaan, doe een screening met bovenstaande tests voorafgaand aan de operatie als dit nog niet is gedaan.</li> <li>• Doe bij patiënten die natriumvalproaat krijgen voor epileptische aanvallen elke 6 maanden een plaatjesstelling.</li> </ul>
Tandheelkunde	<p>Risico op malocclusie, posterieure crossbite en tandenknarsen.</p> <p>Bij de diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling van het gebit.</li> </ul>

De vaakst voorkomende BRAF-mutaties treden op in exon 6 (p.Q257R), in exon 12 op p.E501 en in exon 11 (p.G469E). Van heterozygote mutaties in *MEK1* (*MAP2K1*) en *MEK2* (*MAP2K2*) is sprake bij ~25% van de mensen met CFC bij wie een genmutatie is vastgesteld.<sup>1</sup> De vaakst voorkomende MEK-missensemutatie is MEK1 p.Y130C. MEK1 en MEK2 zijn threonine/tyrosine-kinasen, waarbij beide isoformen ERK1 en ERK2 kunnen fosforyleren en activeren. In functionele onderzoeken naar MEK-mutante CFC-eiwitten is aangetoond dat ze allemaal activeren.<sup>11,13</sup>

CFC wordt doorgaans veroorzaakt door een *de novo* heterozygote mutatie. Het komt zeer zelden voor dat mensen met CFC kinderen krijgen.<sup>14</sup> Kiembaanmozaïcisme is nog niet gemeld.

### GENOTYPE-FENOTYPECORRELATIES

Tot op heden zijn er maar een paar genotype-fenotypeonderzoeken naar CFC uitgevoerd. Eén statistisch significante genotype-fenotypecorrelatie is het optreden van longstenose. Dit komt voor bij 50% van de mensen met CFC met een *BRAF*-genmutatie en 37% van de mensen met een *MEK*-genmutatie.<sup>15</sup> Het blijkt ook dat, hoewel niet statistisch significant, *MEK*-mutaties gepaard kunnen gaan met een grotere kans op te vroege geboorte, ventriculaire septumdefecten, misvorming van de borstkas, urogenitale afwijkingen en dermatologische afwijkingen,<sup>15,16</sup> terwijl *BRAF*-mutaties vaker gepaard kunnen gaan met hypertrofe hartspierziekte (HCM), atrium-septumdefecten, een matige tot ernstige verstandelijke beperking en aanzienlijke moeilijkheden met de voeding.<sup>15</sup>

Bij RASopathieën in het algemeen zijn er relatief goed vastgestelde genotype-fenotypecorrelaties met betrekking tot de cognitieve ontwikkeling. Mutaties die gepaard gaan met CFC en CS gaan vaak gepaard met ernstigere stoornissen van het intellectuele en aanpassingsvermogen dan mutaties in verband met NS.<sup>17-19</sup>

TABEL 1 Vervolg

Klinisch specialisme	Aanbevelingen
	Tijdens de behandeling: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goede lichamelijke verzorging.</li> <li>• Restauratieve behandeling.</li> <li>• Behandeling door een orthodontist indien nodig.</li> </ul>

CBC, volledige bloedtelling.

Hoewel een aantal rapporten erop wijzen dat personen met MEK-mutaties minder ernstige verstandelijke beperkingen hebben in vergelijking met diegenen met BRAF-mutaties, zijn de aantallen nog te klein om te komen tot statistische significantie.<sup>15,20</sup> Er is wat voorlopig bewijs dat erop duidt dat de vaakst voorkomende BRAF-missensemutatie, p.Q257R, gepaard kan gaan met een kleinere ontwikkelingsachterstand dan andere BRAF-mutaties.<sup>19</sup> Meer onderzoek is nodig om te bepalen of dit wordt bevestigd.

KRAS-mutaties kunnen gevonden worden bij personen met de klinische diagnose van zowel CFC als NS.<sup>10,21,22</sup> Over het algemeen hebben mensen met een KRAS-mutatie een lichte tot matige verstandelijke beperking, misvormde gelaatstreken, een korte gestalte en huid- en oogafwijkingen. Ongeacht de fenotypetoewijzing is het van cruciaal belang de moleculaire etiologie vast te stellen van alle personen met CFC om de juiste medische zorg te bieden.

Daarnaast is moleculaire bevestiging belangrijk voor genetische adviezen en begrip van het risico bij een volgende zwangerschap en natuurlijke geschiedenis.

### GENETISCH TESTEN OP CFC-SYNDROOM

Alle personen van wie vermoed wordt dat ze CFC hebben, dienen onderzoeken en moleculaire tests te ondergaan op aanwijzing van een geneticus die kan bepalen wat de meest geschikte en kosteneffectieve vorm van testen is en die de resultaten uit kan leggen aan het gezin en andere zorgverleners. Tests die op dit moment op de markt zijn voor de moleculaire diagnose van CFC zijn onder meer: (1) nieuwe generatie sequentieanalyse van multigene panels van de vaakst voorkomende RASopathie-genen, (2) individuele sequentieanalyse van een enkelvoudig gen en (3) chromosoom-microarray om te screenen op afwijkingen in het aantal kopieën. Een multigene paneltest is doorgaans de test van eerste keuze en spoort een mutatie op in ~70% tot 90% van de personen met een klinische diagnose van CFC.<sup>15</sup>

Als paneltests niet beschikbaar zijn, wordt gensequentieanalyse aanbevolen te beginnen met BRAF, MEK1 en MEK2 en KRAS. Wanneer een variant wordt gevonden waarvan het belang onzeker is, wordt aanbevolen de ouders te testen en een lichamelijk onderzoek uit te voeren om te bepalen of de variant overgeërfd is. Als moleculaire tests van de CFC-genen negatief zijn, kan de geneticus tests laten uitvoeren op de andere RASopathie-genen als dat nog niet gebeurd is en andere aandoeningen overwegen in de differentiële diagnose (tabel 2). Als deze negatief zijn, kan de geneticus overwegen een chromosoom-microarray uit te voeren om te screenen op microdeleties/microduplicaties die gepaard kunnen gaan met fenotypen die gedeeltelijk overlappen met CFC.<sup>23-26</sup> Als alle bovenstaande tests negatief zijn, kan de geneticus een volledige sequentieanalyse van het exoom of genoom overwegen om de diagnose te stellen.

### KLINISCHE BESCHRIJVING MET DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Klinische kenmerken van CFC beginnen in de periode voor de geboorte met bevindingen tijdens de echografie van toegenomen doorschijnendheid van de nek en, soms, cystisch hygroom.<sup>27,28</sup> Polyhydramnie komt zeer vaak voor (77%) en bij tot de helft van de zwangerschappen is sprake van te vroege geboorte.<sup>29</sup>

TABEL 2 Differentiële diagnose van CFC en andere aandoeningen

Syndroom	Gemeenschappelijke kenmerken met CFC	Verschillen met CFC
NS	Ver uit elkaar staande ogen, schuin naar beneden lopende ooglidspleten, afhingende oogleden, korte gestalte, relatieve macrocefalie, PVS, HCM, atrium-septumdefect en een aantal met een vertraagde cognitieve ontwikkeling.	Minder grove gelaatstreken, minder gevallen van ernstige problemen met de voeding, minder huidproblemen zoals folliculaire hyperkeratose, weinig wenkbrauwen, ulerythema ophryogenes en minder gevallen met een duidelijke vertraging in de ontwikkeling van de cognitieve functies.
CS	Grove gelaatstreken, krullend haar, brede neusbrug, schuin naar beneden lopende ooglidspleten, epicanthusplooiën, PVS, HCM, misvorming van de borstkas, korte gestalte en verstandelijke beperking.	Papillomata van het gezicht of perianale gebieden, multifocale atriumtachycardie, ulnaire deviatie van de pols en vingers en losse huid.
NS met multipale lentiginos (dit werd vroeger het LEOPARD-syndroom genoemd)	Korte gestalte, ver uit elkaar staande ogen, PVS, HCM en een aantal met een vertraagde cognitieve ontwikkeling.	Multipale lentiginos op de huid, vaak sensineurale doofheid, hartgeleidingsstoornissen en minder gevallen met een duidelijke vertraging in de ontwikkeling van de cognitieve functies.
Syndroom van Baraitser-Winter	Ver uit elkaar staande ogen, afhingende oogleden, korte gestalte en vertraagde cognitieve ontwikkeling.	Regenboogvliescoloom, lissencefalie, pachygyrie, aortaklepafwijkingen en minder grove gelaatstreken.
NS met losse anagene haren	Driehoekig gezicht, ver uit elkaar staande ogen, hoog voorhoofd, weinig en dun haar, korte gestalte, eczeem, droge huid en macrocefalie.	Na de vroege kinderjaren minder grove gelaatstreken, mitralisklepdysplasie en minder gevallen met een duidelijke vertraging in de ontwikkeling van de cognitieve functies.



Afwijkingen van de schedel en het gezicht, in combinatie met kenmerken als hartziekte, moeite met voeding en een ontwikkelingsachterstand zijn vaak de eerste diagnostische aanwijzingen na de geboorte die wijzen op de diagnose CFC. In 2002 werd een CFC-index ontwikkeld op basis van 82 klinische karakteristieken om te helpen bij het stellen van de diagnose.<sup>30</sup> Op dit moment zijn er echter geen pathognomonisch of obligate kenmerken die uitsluitend gepaard gaan met CFC die kunnen helpen bij het stellen van een definitieve klinische diagnose.

Het hoofd en het gezicht worden gekenmerkt door macrocefalie/relatieve macrocefalie, een hoog voorhoofd met versmalling bij beide slapen, grotere breedte en diepte van het gezicht, grove gelaatstrekken en een kleine kin.<sup>3,31-33</sup> Weinig, krullend en bros haar met weinig of geen wenkbrauwen met hyperkeratose (ulerythema ophryogenes) komt zeer vaak voor bij CFC en treedt vaker op dan bij andere RASopathieën.<sup>3,16,32</sup> Oogproblemen zijn onder meer afhangerende oogleden, ver uit elkaar staande ogen, schuin naar beneden lopende ooglidspalten en epicanthusplooien. De neus is vaak kort met een brede neusbasis, een stompe punt en naar voren buigende neusgaten.<sup>3,31,32</sup> De mond is breed met een diepe bovenlipgulef en contour van de cupidoboog van het bovenste lippenrood.<sup>32</sup> Het gehemelte is nauw met een hoge boog met een korte, brede of gespleten huid.<sup>32</sup> De oren zijn naar achteren gedraaid en bevinden zich relatief laag. Met het ouder worden kan het gezicht grover worden en gezichtskenmerken minder uitgesproken (afbeelding 1 A en B).<sup>15,32</sup>

Veel van de klinische kenmerken van CFC overlappen met die van NS en CS (tabel 2). Andere aandoeningen die bij de differentiële diagnose van CFC overwogen moeten worden zijn NS met multipele lentigenes, het syndroom van Baraitser-Winter en NS met losse anagene haren. Vanwege verschillen in de medische behandeling, de prognose op de lange termijn en genetische risico's is het stellen van de juiste diagnose zeer belangrijk bij deze syndromen met overlappende kenmerken.

## HARTPROBLEMEN

Bij bijna 75% van de personen met CFC is het hart- en vaatstelsel op verschillende manieren ook aangetast (tabel 3).<sup>15,32</sup> Zodra klinische bevindingen van CFC zijn herkend of de diagnose CFC is bevestigd, moet een afspraak bij de kindercardioloog worden gemaakt en een echocardiografie worden uitgevoerd. Het vaakst voorkomende probleem met het hart is pulmonalisklepstenose (PVS) dat voorkomt bij ~45% van de patiënten, soms in combinatie met een dysplastische pulmonalisklep.<sup>15,29,32</sup> PVS kan alleen of samen (in bijna 20% van de gevallen) met andere hartafwijkingen voorkomen, zoals atrium-septumdefect of HCM. De cardioloog kan hartkatheterisatie en ballonangioplastiek overwegen als de PVS ernstig is, hoewel het niet altijd tot het gewenste resultaat leidt. De cardioloog kan ook een operatie aanraden in plaats van de ballonangioplastiek, met name als er sprake is van meerdere hartafwijkingen. De operatie kan bestaan uit het verwijderen van de pulmonalisklep en indien nodig correctie van andere afwijkingen.

HCM dat voorkomt bij 40% van de mensen met CFC kan in de vroege kinderjaren optreden en in ernst sterk variëren. Soms is de progressie snel en leidt het zelfs tot overlijden of een harttransplantatie.<sup>34</sup> Bij anderen is slechts sprake van een lichte cardiale verdikking die niet progressief is en in de loop van de tijd kan verbeteren. Eén volwassene bij wie vlak voor zijn overlijden op 21-jarige leeftijd HCM werd ontdekt, bleek bij de autopsie ook pulmonaire hypertensie en longvaatveranderingen (Heath/Edwards graad 3) te hebben.<sup>32</sup> Over het algemeen hoeven kinderen en volwassenen met CFC en lichte HCM maar periodiek opnieuw beoordeeld te worden door hun cardioloog. Diegenen met ernstigere HCM hebben wellicht behandeling met  $\beta$ -blokkers of chirurgische ingrepen, waaronder myomectomie, nodig om de afvloedbelemmering te verminderen.

Andere vormen van hartaandoeningen (tabel 3) die bij CFC worden waargenomen zijn atrium-septumdefect (18% tot 28%), ventriculair septumdefect (11% tot 22%) en andere zeldzamere defecten zoals mitralisklepdysplasie, vernauwing van de aorta en subaortastenose.<sup>29,31,32</sup> Elk van deze aandoeningen en die in tabel 3 staan worden behandeld door een cardioloog die bepaalt hoe vaak de patiënt langs moet komen voor controle en die, indien nodig, ingrepen plant waaronder hartkatheterisatie, behandeling met medicijnen, afsluiting met hulpmiddelen in het geval van septumdefecten en chirurgische ingrepen.

Aritmieën komen soms voor bij CFC, in vergelijking met CS waar ze vaker optreden.<sup>2,10,15,35-37</sup> Vormen van aritmie die eerder zijn vastgesteld zijn onder andere: supraventriculaire tachycardie, atrioventriculair blok en het syndroom van Wolff-Parkinson-White.<sup>15</sup> Het wordt aanbevolen een cardioloog te raadplegen voor de behandeling van aritmie.

Er is weinig bekend over de natuurlijke geschiedenis van hartziekte bij CFC en of hartafwijkingen zoals myocardiale verdikking/dysfunctie (HCM) op oudere leeftijd kunnen ontstaan. Alle patiënten met CFC, ook degenen die eerder normale echocardiogrammen hadden of bij wie toen ze nog heel jong waren aangeboren hartafwijkingen operatief zijn hersteld, dienen periodiek opnieuw een hartcontrole door een cardioloog te ondergaan.

## DERMATOLOGISCHE SYMPTOMEN

Dermatologische symptomen zijn vitale kenmerken van CFC en zijn belangrijk voor de klinische diagnose en om onderscheid te maken tussen CFC en andere RASopathieën.<sup>36</sup> Hoewel de ernst en het type van ectodermale betrokkenheid verschilt (tabel 3) wordt de huid van nagenoeg alle mensen met CFC in zekere mate aangetast en om deze reden wordt een consult en follow-up door een dermatoloog aangeraden.<sup>16,22,38</sup> De symptomen zijn onder meer golvend of krullend hoofdhaar, met weinig haar bij de slapen, slechte haargroei en weinig haar op de armen en benen.



AFBEELDING 1

A, patiënt met CFC (BRAF p.Q257R-missensemutatie) op een leeftijd van (van links naar rechts) 4 dagen, 3 maanden, 3 jaar, 5 jaar, 7 jaar, 12 jaar, 14 jaar en 16 jaar. B, patiënt met CFC (MEK2 p.F57C-missensemutatie) op een leeftijd van (van links naar rechts) 1 dag, 3 jaar, 7 jaar, 9 jaar, 13 jaar, 14 jaar, 16 jaar en 20 jaar.

Ulerythema ophryogenes, dat wordt gekenmerkt door erytheem van de wenkbrauwen met verlies van follikels, veroorzaakt weinig of geen wenkbrauwen. Maar 10% van de patiënten heeft normale wenkbrauwen.<sup>16</sup> Het hebben van een groot aantal moedervlekken is een opvallend kenmerk van CFC. Dit komt minder vaak voor bij andere RASopathieën.<sup>39</sup> Het is niet ongebruikelijk dat patiënten meer dan 100 moedervlekken krijgen bij het ouder worden, waarbij de moedervlekken niet alleen voorkomen op gebieden die bloot staan aan licht.<sup>16</sup> Tot op heden zijn er geen meldingen dat gepigmenteerde laesies bij CFC kwaadaardig zijn geworden.

Keratosi pilaris (folliculaire hyperkeratose van de armen en benen en/of het gezicht) wordt ook bij het merendeel van de gevallen gezien. Mensen met CFC kunnen vaak niet tegen hitte, zweten overmatig en ontwikkelen okselgeur vanwege hyperkeratose. Andere dermatologische bevindingen bij CFC zijn onder meer een droge huid, eczeem, dystrofische nagels met snelle nagelgroei, gegeneraliseerde hyperpigmentatie, plooiën in de oorlel, acanthosis nigricans, hyperplastische tepels en plooiën op de vingertoppen.

Nasale en perianale papillomata, die vaak worden gezien bij CS, zijn ongebruikelijk bij CFC. Infantiele hemangiomen, die worden gezien bij 25% van de mensen met CFC (meer dan bij andere RASopathieën) hebben een vergelijkbare natuurlijke geschiedenis als die van de algehele bevolking. Bepaalde huidsymptomen ontwikkelen zich in de loop van de tijd en worden doorgaans gezien bij adolescenten en volwassenen.



TABEL 3 Overzicht van het optreden van specifieke klinische symptomen met CFC

Vaak	Kunnen voorkomen	Zelden
<b>Hart</b>		
Pulmonalisklepstenose	Supraalvulaire pulmonale stenose	Verwijding van de aortawortel
HCM	Bicuspidalis aortaklep	Restrictieve hartspierziekte
Atrium-septumdefect	Vernauwing van de aorta	Ebstein-anomalie van de tricuspidalisklep
	Ventriculair septumdefect	Afwijking van de kransslagader
	Afwijkingen van de mitralisklep	Verdikking van de aortaklep
		Verstoring van het hartritme
<b>Dermatologie</b>		
Ulerythema ophryogenes	Acanthosis nigricans	Papillomen
Keratosis pilaris/hyperkeratose	Hyperplastische tepels	Meerdere café-au-laitvlekken
Verworven moedervlekken	Plooien op de vingertoppen	
Hemangiomen	Eeltvorming op de voeten	
Snelle groei van de nagels	Lymfoedeem	
Weinig haar op de armen en benen	Gegeneraliseerde hyperpigmentatie	
Okselgeur voor de puberteit		
Slechte haargroei op de schedel		
Plooien in de oorlel		
Extrem droge huid/eczem		
<b>Neurologie</b>		
Macrocefalie	Afwijkingen in de myelinisatie	Heteropie van de grijze stof
Hypotonie met vertraagde motorische ontwikkeling	Virchow-Robin-ruimten	Abnormaal corpus callosum
	Chiari-misvorming van type I	Arachnoidcyste
Ventriculomegalie/waterhoofd		
Vertraagde neurocognitieve ontwikkeling	Hypoplasie van de oogzenuw	Periventriculaire leuko-encefalopathie
Epileptische aanvallen	Bevindingen met betrekking tot de piramidebaan	Perifere neuropathie
<b>Maagdarmstelsel</b>		
Disfunctie met zuigen/slikken	Malrotatie van de darmen	Atrofie van de darmen
Gastro-oesofageale reflux	Anale stenose	Vernauwing van de kaakholtel
Verstopping	Liesbreuken	Anaal papilloom
Foetale polyhydramnie	Fecale impactie	Hepatomegalie
Voeding via percutane maagsonde	Functionele megacolon	Leververvetting
Orale aversie	Navelbreuk	Ziekte van Crohn
<b>Skeletspierstelsel</b>		
Platvoeten	Elleboogcontractuur	Abnormale tibiatorsie
Disfunctie van handen	Kyfose	Lordose
Scoliose	Femorale retroversie	Torticollis
Heupdysplasie	Heupcontracturen	Hallux valgus
Kniecontracturen	Misvorming van de borstkas	Klompvoeten
Disfunctie van de schouders	Pijn in de benen	Onvolledige ontwrichting van de radiuskop
Disfunctionele loop		Instabiliteit van de pols
Osteopenie		Korte middenvoetsbeentjes
Hypotonie		

Eeltplekken kunnen met name op drukvlakken op de handpalmen en voetzolen ontstaan en er is soms sprake van perifere lymfoedeem, meestal in de benen.<sup>32</sup> Patiënten met lymfoedeem kunnen voor behandeling verwezen worden naar een vasculair geneeskundige/lymfoedeemklinik. Vroege behandeling van huidinfecties wordt aanbevolen bij mensen met lymfoedeem.

### NEUROLOGISCHE BEVINDINGEN

Neurologische afwijkingen zijn alomtegenwoordig bij CFC en variëren van licht tot ernstig.<sup>40</sup> Hypotonie, vertraagde ontwikkeling van de motoriek, vertraagde ontwikkeling van de spraak en leerhandicaps kunnen worden beschouwd als de belangrijkste kenmerken (tabel 3). Bij een neurologisch onderzoek worden meestal macrocefalie, hypotonie, oogafwijkingen, bevindingen met betrekking tot de piramidebaan, gevoeligheid voor aanraking en weerstand tegen aanrakingen aangetoond.<sup>29,41,42</sup>

Perifere neuropathie is zelden vastgelegd bij CFC, maar het is mogelijk dat de diagnose te weinig gesteld is.<sup>43,44</sup> Uit MRI van de hersenen blijkt dat er bij 9% tot 85% van de patiënten met CFC sprake is van structurele misvormingen.<sup>42</sup> Afwijkingen zijn onder meer ventriculomegalie, waterhoofd, corticale atrofie, prominente Virchow-Robin-ruimten en afwijkende myelinisatie.<sup>40,42</sup> Andere structurele afwijkingen zoals Chiari-misvorming van type I, arachnoidcyste, heteropie van de grijze stof, afwijkingen van het corpus callosum, cerebellaire verkalking en periventriculaire leuko-encefalopathie zijn gemeld.<sup>40-42</sup>

Het is gesuggereerd dat misvormingen van het centrale zenuwstelsel te weinig gemeld zijn bij CFC, omdat maar bij 38% tot 50% van de kinderen een MRI of CT-scan van de hersenen is uitgevoerd.<sup>42,44</sup> Het feit dat veel kinderen met CFC structurele hersenmisvormingen hebben wijst op de noodzaak van beeldvorming van de hersenen bij patiënten met CFC, omdat het opsporen van morfologische veranderingen in de hersenen zou kunnen leiden tot een beter begrip van de neurologische bevindingen bij de individuele patiënt of een onderliggende diagnose. Mensen met NS hebben bijvoorbeeld relatief weinig misvormingen van het centrale zenuwstelsel en een MRI van de hersenen met een aantal van de hierboven genoemde structurele afwijkingen zou eerder kunnen wijzen op een diagnose van CFC dan NS.

In tegenstelling tot bij andere RASopathieën kunnen epileptische aanvallen in verschillende vormen voorkomen bij ~40% tot 50% van de kinderen met CFC.<sup>29,40</sup> De typen epileptische aanvallen kunnen complexe partiële insulden, gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies, absences en/of infantiele spasmen zijn.<sup>40</sup> Infantiele spasmen, die relatief zelden voorkomen in de algehele bevolking, zijn een vaak voorkomende vorm van epileptische aanvallen bij CFC.<sup>40,45,46</sup> Wanneer er een klinische verdenking op infantiele spasmen of andere epileptische aanvallen is zou met spoed een slaap-eeg moeten worden gemaakt, net als een afspraak bij een neuroloog. Een snelle diagnose en daaropvolgende behandeling zijn essentieel voor infantiele spasmen om blijvende gevolgen voor de neurologische ontwikkeling te voorkomen.

Epileptische aanvallen reageren bij CFC meestal slecht op medicatie, waardoor meerdere anti-epileptica nodig zijn.<sup>40,46</sup> Behandeling met meerdere geneesmiddelen kan leiden tot een verhoogd risico op geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die een invloed kunnen hebben op patiënten met CFC die al een leerhandicap en ontwikkelingsachterstand hebben. De neuroloog kan een neurologische herbeoordeling op de lange termijn regelen vanwege behoefte aan voortdurende behandeling van epileptische aanvallen.

### COGNITIE EN GEDRAG

In maar een paar onderzoeken worden de neuropsychologische gevolgen van CFC gemeld. Vaardigheden op het gebied van intellectueel, motorisch, sociaal en communicatief functioneren en het gedrag verschillen enorm. Er is sprake van een verstandelijke beperking bij 90% tot 100% van de mensen met CFC,<sup>30,40</sup> hoewel IQ's van laag gemiddeld tot gemiddeld gemeld zijn bij een paar mensen met *BRAF*-mutaties.<sup>47,48</sup> In de vroege jaren (d.w.z. van de geboorte tot een leeftijd van 6 jaar) is vooral de grove motoriek vertraagd in vergelijking met de fijne motoriek,<sup>19</sup> wellicht omdat hypotonie veel voorkomt. De gemiddelde leeftijd waarop kinderen zonder hulp kunnen lopen is gemeld als ongeveer 3 jaar, hoewel ~18% van de patiënten met CFC nooit in staat is om zelfstandig te lopen.<sup>40</sup> Het taalvermogen varieert van beperkte non-verbale communicatie tot het vermogen in volzinnen te praten. Gemiddeld zeggen kinderen met CFC rond 2-jarige leeftijd hun eerste woordje, hoewel 9% tot 31% non-verbaal blijft.<sup>19,40</sup> De basale taalvaardigheid kan vooruit blijven gaan tot ruim in de puberteit. Het receptieve taalvermogen (begrijpen) is over het algemeen beter dan de expressieve taal (uitdrukken).<sup>19</sup> Veel gezinnen melden het gebruik van eenvoudige gebarentaal of technische hulpmiddelen bij het vereenvoudigen van de communicatie.<sup>29</sup>

Wat scholing betreft gaan nagenoeg alle kinderen met CFC naar het speciale onderwijs en krijgen ze logopedie, bezigheidstherapie, fysiotherapie en/of hulp van een andere paramedische zorgverlener.<sup>19</sup>

Prestaties op school variëren van ernstig beperkt (met minieme/statistische ontwikkeling) tot licht beperkt (waarbij op basisniveau wordt gelezen, geschreven en gerekend).<sup>40</sup> Wat betreft het gedrag melden veel gezinnen zorgen over prikkelbaarheid, een korte aandachtsboog, koppigheid en obsessief of agressief gedrag.<sup>43</sup> Problemen met het verwerken van zintuiglijke indrukken (bijv. weerstand tegen aanrakingen) en een verhoogd risico op kenmerken van stoornissen uit het autismespectrum zijn ook gemeld.<sup>29,49</sup> Slaapproblemen komen vaak voor, waaronder slechte slaappatronen, nachtzweet, slaapapneu en angstdromen.<sup>29</sup>

Hoewel onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van gedragstherapieën bij CFC op dit moment nog ontbreekt, wijzen onderzoeken naar mensen met vergelijkbare kenmerken op mogelijkheden van succesvol ingrijpen. Therapieën die gericht zijn op de uitbreiding van functionele communicatie (bijv. interventies met gebarentaal, discrete proeftraining of milieu-onderwijs) bleken werkzaam bij mensen met verstandelijke beperkingen en met stoornissen in het autismespectrum.<sup>50,51</sup> Het trainen van ouders om het gedrag te beheersen of specifieke vaardigheden te stimuleren is ook succesvol gebleken.<sup>52,53</sup> Benaderingen zoals gepersonaliseerde schema's en functionele gedragsbeoordelingen waren effectief bij kinderen met vergelijkbare neurologische en gedragsstoornissen.<sup>54,55</sup> Ten slotte hebben behandelingen die zich richten op moeilijkheden met de zintuiglijke verwerking de mogelijkheid het functioneren te verbeteren.<sup>52</sup> Gezien de grote verscheidenheid aan klinische kenmerken bij CFC is het essentieel de interventie aan te passen aan het eigen ontwikkeltraject van elk kind. Dat geldt ook voor het gecoördineerd inzetten van diensten thuis, in het ziekenhuis en op school.

### MAAGDARMSTELSEL EN PROBLEMEN MET DE GROEI

Niet goed groeien en slechte groei in de vroege kinderjaren komen bijna altijd voor bij CFC.<sup>2,36</sup>

Deze gaan meestal gepaard met ernstige problemen met de voeding waaronder gastro-oesofageale reflux, niet goed kunnen zuigen/slikken en orale aversie (tabel 3). De slikproblemen komen al vroeg aan het licht door prenatale polyhydramnie die, na de geboorte, wordt gevolgd door moeite met de opname van voldoende calorieën via de mond.<sup>41,56</sup> Langdurige aanvullende voeding via een neusmaagsonde of het plaatsen van een percutane maagsonde komt vaak voor (40% tot 50%) bij CFC. Veel patiënten hebben nog steeds sondevoeding nodig in hun late kinderjaren en puberteit.<sup>29</sup> Complicaties met de ademhaling zoals verslikking, aspiratiepneumonie en chronische krassende ademhaling hebben ook te maken met de slik-/orofaryngeale moeilijkheden. Orale aversie en zintuiglijke integratiemoeilijkheden met vast voedsel kunnen aanhouden tot op volwassen leeftijd.

Ernstige moeilijkheden met eten, gastro-oesofageale reflux en niet goed groeien bij een zuigeling met gelaatstrekken die lijken op die van NS in combinatie met een hartziekte zou kunnen wijzen op de mogelijke diagnose CFC. Een vroege beoordeling door een gastro-enteroloog in de vroege kinderjaren of op het moment van de diagnose wordt aangeraden om richtlijnen te kunnen bieden op het gebied van tests en beslissingen inzake de noodzaak van aanvullend voedsel of operaties zoals een funduplicatie. Voedingstherapie wordt aangeraden bij de eerste tekenen van orale aversie. De behandeling van gastro-oesofageale reflux met protonpompremmers kan enigszins nuttig zijn.

Verstopping in verband met een motiliteitsstoornis van de darmen wordt vaak gezien bij kinderen met CFC en dit probleem kan levenslang aanhouden. Gastro-enterologen kunnen het onderscheid maken tussen verstopping veroorzaakt door een motiliteitsstoornis van de darmen en andere minder vaak voorkomende aandoeningen zoals malrotatie van de darmen, functionele megacolon, anale stenose of zelden atrofie van de darmen.<sup>41,44,57</sup> Constipatie kan blijven bestaan tot volwassenheid en follow-up door een gastro-enteroloog kan helpen bij het plannen van een toereikende stoelgang.

## ENDOCRIENE PROBLEMEN

Een korte gestalte is een vaak voorkomend kenmerk van alle RASopathieën.<sup>1,58,59</sup> Dit is niet verrassend omdat de Ras/MAPK-routes een belangrijke rol spelen bij het mediëren van de intracellulaire signalering van insulineachtige groeifactor (IGF-1). Deze medieert de groei-effecten van groeihormoon (GH) na de geboorte. Daarnaast is MAPK-activering belangrijk bij het reguleren van de proliferatie van somatotropen van de hypofyse die GH namaken en vrijgeven.<sup>60</sup> Daarom kan ontregeling van de Ras/MAPK-signaalroute, samen met andere intrinsieke en extrinsieke factoren, bijdragen aan achterblijvende groei en een korte gestalte.<sup>59</sup>

Het wordt geschat dat twee derde van de kinderen met CFC een korte gestalte hebben.<sup>1,3,4,58,61,62</sup> De precieze oorzaak van de korte gestalte is niet duidelijk; sommigen hebben mogelijk een gebrek aan GH, terwijl anderen GH-resistentie hebben. Daarnaast zou ontoereikende voeding, vanwege het veel voorkomen van problemen met de voeding bij CFC bij kunnen dragen aan het niet goed groeien, de slechte groei en mogelijk het gebrek aan IGF-1. Hoewel GH-therapie door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* is goedgekeurd voor een korte gestalte bij NS is het gebruik van groeihormonen bij CFC niet bestudeerd. Voor kinderen met NS kan het gebruik van groeihormonen leiden tot een verbetering op de korte termijn van de groeisnelheid en een bescheiden toename van de uiteindelijke volwassen lengte.<sup>63</sup> Onderzoeken naar GH-therapie bij CFC zijn nodig. Op dit moment is het enige goedgekeurde gebruik van GH bij CFC dat voor kinderen met een vastgesteld gebrek aan GH.

Controle van de lineaire groei tijdens de gehele zuigelingenperiode en kinderjaren is cruciaal voor het tijdig vaststellen van zorgen met betrekking tot de groei. Mensen met een lengte die voortdurend onder het derde percentiel ligt of met een slechte groeisnelheid dienen beoordeeld te worden op achterblijvende groei. Als de gewichtstoename niet optimaal is en er moeilijkheden met de voeding zijn en er weinig calorieën worden ingenomen, is het verstandig het maag-darmstelsel te beoordelen.

Recente rapporten hebben erop gewezen dat auto-immuniteit vaker voorkomt bij mensen met een RASopathie.<sup>64</sup>

Omdat auto-immune thyreoïditis vaak voorkomt in de algehele bevolking wordt het aangeraden de schildklierfunctie te meten bij de diagnose. Er zijn maar een paar gevallen van hypothyroïdie vastgelegd bij CFC,<sup>29</sup> dus een endocrinoloog kan beslissen de schildklierfunctie verder te testen. Auto-immuniteit bij CFC is een gebied waarin verder onderzoek waardevol zou kunnen zijn.

De puberteit kan vertraagd zijn bij mensen met CFC. Zorgverleners dienen eraan te denken vanaf de leeftijd van 10 jaar het Tanner-stadium jaarlijks te controleren. Een endocriene beoordeling is gepast als de puberteit pas na 12- of 13-jarige leeftijd begint.

## AANDOENINGEN VAN HET SKELETSPIERSTELSEL

Bevindingen van het skeletspierstelsel worden gezien bij alle RASopathieën, maar zijn met name prominent bij CFC. Globale hypotonie is duidelijk tijdens klinisch onderzoek, met name bij pasgeborenen en toont zich door vertraagde ontwikkeling van de motorische vaardigheden, spierzwakte en een verlaagde spiermassa. Wanneer kinderen ouder worden lijkt de spierzwakte langzaam te verbeteren hoewel individuen nog steeds last kunnen hebben van een vertraagde ontwikkeling van de grove motoriek.<sup>65,66</sup> De skeletspiersterkte lijkt niet volledig te normaliseren en de spiermassa blijft normaal gesproken onderontwikkeld en kan zelfs verminderen bij oudere patiënten. De oorsprong van hypotonie bij CFC is onduidelijk, omdat het kan ontstaan vanwege disfunctie van het centrale zenuwstelsel, een spierziekte of een combinatie hiervan. Skeletspierbiopsen van CFC-patiënten tonen een relatief normale architectuur, maar een abnormale grootte en variëteit van spiervezels, waarbij vooral spiervezels van type 2 voorkomen.<sup>67</sup> Daarnaast hebben een aantal voorlopige observaties mensen met CFC beschreven met een oxidatieve fosforyleringsdisfunctie en gebrek aan musculair co-enzym Q-10.<sup>68,69</sup>

Orthopedische aandoeningen bij CFC (tabel 3) treden vaak op en veroorzaken aanzienlijke beperkingen.<sup>65</sup> Een verwijzing naar een orthoëd wordt dus aanbevolen bij de diagnose. Patiënten kunnen scoliose en/of kyfose, trechter- en/of kippenborst, overstrekbaarheid van de gewrichten, gewrichtscontracturen, platvoeten en een disfunctionele loop hebben.<sup>29,65</sup> Het is niet ongebruikelijk dat een looprek nodig is.

Bij ~33% van de patiënten met CFC is sprake van scoliose die lijkt op idiopathische of neurogene scoliose, zonder bewijs van duidelijke vertebrale misvormingen.<sup>65</sup> Chiari-misvormingen van type I zijn gevonden bij MRI-onderzoek en dergelijke misvormingen zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van scoliose.<sup>65,70</sup> Platvoeten zijn gezien bij twee derde van de mensen met CFC en lijkt ernstiger te zijn dan in de algehele bevolkingen, met een significante valgus van de voorvoet.<sup>65</sup> De behandeling is over het algemeen niet-operatief. Bij patiënten bij wie echter sprake is van een ernstige misvorming en/of aanzienlijke functionele beperking, is wellicht wel een operatieve correctie nodig. Osteopenie is in enkele gevallen gemeld en er is biochemisch bewijs (uit het laboratorium) van een toegenomen botresorptie bij verschillende RASopathieën, waaronder CFC. De klinische gevolgen van een toegenomen botresorptie bij deze populatie is echter nog niet bekend.<sup>58</sup>

## OOGHEELKUNDIGE KENMERKEN

Bij de meerderheid van de mensen met CFC is sprake van oogproblemen.<sup>11,33,37,40,71</sup> Vaak gemelde bevindingen zijn onder meer scheelzien, refractieafwijkingen, trilogie, afhangende oogleden en hypoplasie van de oogzenuw.<sup>11,33,40</sup> Afwijkingen van de schedel en het gezicht met betrekking tot de ogen zijn bijvoorbeeld ver uit elkaar staande ogen, epicanthusplooiën en hypoplastische wenkbrauwbogen.<sup>71</sup> In een recent onderzoek naar een grote groep mutatiepositieve patiënten met CFC werden de bovenstaande bevindingen vastgesteld, net als problemen met het zien van diepte en een verminderde gezichtsscherpte.<sup>33</sup> Een aantal kinderen ondergaat correctie van het scheelzien als ze nog zuigeling zijn of in de vroege kinderjaren, waarbij buitenwaarts scheelzien vaker voorkomt.

Refractieafwijkingen omvatten bijziendheid, verziendheid en cilinderafwijkingen. Trilogen komen voor bij een aantal patiënten, van wie sommigen hoofdhoudingen ontwikkelen om de trilogen te verminderen. De trilogen kunnen bij het ouder worden minder erg worden. Een lui oog wordt vaak aangetroffen. Cataracten zijn gemeld bij één patiënt bij wie geen ingreep nodig was.<sup>11</sup> Uit beoordeling van de fundus blijken veranderingen in de oogzenuw die variëren van hypoplastische blinde vlekken tot kleine, maar normaal lijkende blinde vlekken, gekantelde en onregelmatige grenzen van de blinde vlek en peripapillaire pigmentatie en atrofie.<sup>33</sup> Er is doorgaans geen sprake van afwijkingen van het anterieure deel, fovea, macula, perifere netvlies of bloedvaten.

Hoewel het grootste deel van de mensen met CFC oogproblemen heeft, zijn de meeste behandelbaar. Het gaat dan onder meer om afhangelende oogleden, refractieafwijkingen en scheelzien. De juiste behandeling hangt af van een vroege verwijzing voor een beoordeling door een oogarts (tabel 1). Bij mensen met problemen van de oogzenuw, is een MRI van de hersenen nuttig om te beoordelen op afwijkingen van de hersenen zoals een Chiari-misvorming van type I of waterhoofd die kunnen leiden tot opticusatrofie.

#### SYMPTOMEN VAN KEEL, NEUS EN OREN

Externe afwijkingen aan de oren, zoals lage, naar achter gekantelde oren met naar boven gedraaide oorlellen worden vaak gezien bij CFC.<sup>11,33,37</sup> Andere kenmerken zijn plooiën in de oorlellen, kleine inkepingen achter de oren of oorgroefjes.<sup>16,36,71</sup> Nauwe externe gehoorgangen, overmatig oorsmeer en de noodzaak buisjes te plaatsen komen veel voor.<sup>29</sup> Gevoeligheid voor harde geluiden en verlies van het gehoor zijn ook gemeld.<sup>15</sup> Er is nog geen systematische beoordeling gedaan om de prevalentie of het type gehoorverlies vast te stellen, waar veel patiënten met CFC last van hebben. Daarom wordt een gehoortest en consult bij een KNO-arts aanbevolen wanneer de diagnose is gesteld. Laryngotracheale afwijkingen, zoals een slap strottenhoofd of strottenhoofdspleten zijn ook waargenomen bij CFC.

#### DANKWOORD

CFC International organiseerde een consensusconferentie om zorgverleners en wetenschappers met specifieke deskundigheid op het gebied van zorg aan mensen met CFC bij elkaar te brengen. De financiering van de consensusconferentie kwam van CFC International dankzij donaties aan hun organisatie voor voorlichting. Geen van de deelnemers kreeg een vergoeding voor de conferentie. We bedanken Dr. G. Zampino voor zijn nuttige opmerkingen over de rubriek over het maagdarmsstelsel.

Bij een aantal jonge zuigelingen was een tracheostomie nodig vanwege een uitgesproken slap strottenhoofd<sup>41</sup> en zij hadden langdurige zorg nodig van een KNO-arts (tabel 1).

#### RENALE/UROGENITALE BEVINDINGEN

Renale en urogenitale afwijkingen treden op bij ~17% tot 33% van de mensen met CFC.<sup>15,29</sup> Niercysten, medullaire nefrocalcinose, nierstenen, hydronefrose en hydro-ureterefrose zijn allemaal gemeld.<sup>41,56</sup> Niet ingedaalde teelballen zijn aangetroffen bij twee derde van de mannelijke patiënten. Dit is vergelijkbaar met de incidentie bij NS.<sup>15</sup>

#### HEMATOLOGISCHE/ONCOLOGISCHE AANDOENINGEN

In tegenstelling tot bij NS zijn het makkelijk oplopen van blauwe plekken en bloedingsproblemen niet zo vaak gemeld bij CFC. Er is 1 melding van overgaande trombocytopenie bij een pasgeborene en 1 met een geschiedenis van veel bloedneuzen.<sup>32</sup> Er is één patiënt met de ziekte van Von Willebrand gemeld.<sup>29</sup> Als er bij de diagnose sprake is van het makkelijk oplopen van blauwe plekken en bloedingsproblemen of als die zich in de loop van de tijd voordoen, wordt een screening op een bloedplaatjesafwijking of de ziekte van Von Willebrand aangeraden.

Hoewel de mutaties waardoor CFC wordt veroorzaakt zich bevinden in een bekende oncogene route, is het onduidelijk of mensen met CFC een grotere kans hebben op kwaadaardige tumoren. Bij de ~200 mensen met CFC die gemeld worden in de literatuur, blijken 3 acute lymfoblastische leukemie te hebben,<sup>10,14,72</sup> één non-hodgkinlymfoom<sup>73</sup> en één grootcellig B-cellymfoom. Eén patiënt met CFC (*BRAF*-mutatie) had een hepatoblastoom, mogelijk vanwege immuniteitsonderdrukking na een harttransplantatie.<sup>34</sup> Verdere onderzoeken zijn nodig om het risico op kwaadaardige tumoren bij CFC nauwkeurig te bepalen.<sup>74</sup>

#### PROBLEMEN MET DE MOND/HET GEBIT

Mensen met CFC hebben een kenmerkend fenotype van het gebit, waaronder malocclusie met open beet, posterieure crossbite, hoge aanhechting van de lippen en tandvlees en een gehemelte met hoge boog.<sup>33</sup> Orale gewoonten kunnen onder andere tongpersen, tandenknaarsen en het open houden van de mond zijn. De ontwikkeling van de tanden volgt doorgaans de tijdslijnen in de algehele bevolking met normale tanddoorbraakpatronen, hoewel die bij ~10% van de patiënten vertraagd kan zijn. Er kan sprake zijn van crowding van tanden, maar dit komt niet vaker voor dan bij de algehele bevolking. Hypodontie, tandvleeshyperplasie of extra tanden komen zelden voor.<sup>29</sup> Gaatjes in het gebit zijn kenmerkend, hoewel het glazuur klinisch normaal is. In het algemeen is er geen unieke gebitspathologie waarvoor een specifieke behandeling nodig is, maar routinematige tandcontrole, de juiste verzorging, een restauratieve behandeling en, indien nodig, behandeling door een orthodontist worden aanbevolen. Vanwege een vertraagde neurocognitieve ontwikkeling en orale aversie kunnen sommige patiënten angst ervaren tijdens controles door een tandarts. Deze mensen moeten dus al vroeg en vaak naar de tandarts om hen te laten wennen aan tandheelkundige behandelingen.

#### SAMENVATTING

Dit artikel biedt zorgverleners recente informatie over de diagnose en beste praktijken voor de zorg van mensen met CFC (tabel 1). Het is belangrijk om te realiseren dat CFC een variabele en genetisch heterogene aandoening is die wordt veroorzaakt door mutaties van genen in de Ras/MAPK-route. Net als andere RASopathieën zijn herkenbare gelaatstreken, aangeboren hartziekte en een korte gestalte kenmerken van CFC. Daarnaast is er bij CFC ook sprake van huid- en neurologische aandoeningen. Vanwege de vele aspecten van CFC die in dit artikel beschreven worden, is multidisciplinaire zorg essentieel. De prognose van veel aspecten van CFC is nog onbekend en een volledig begrip van de zorgverwachtingen tijdens de kindertijd en volwassenheid moet nog vastgesteld worden.