

Van gen naar ziekte; EVC, EVC2 en Ellis-Van Creveld-syndroom

J.M. van Hagen, J.A. Baart en J.J.P. Gille

DE ZIEKTE

Het Ellis-Van Creveld-syndroom (EVC; Mendelian Inheritance in Man, nummer 225500) is genoemd naar R.W.B. Ellis uit Edinburgh en S. van Creveld uit Amsterdam, die elkaar tegenkwamen in de trein op weg naar een kindergeneeskundig congres in de jaren dertig van de vorige eeuw. Zij bleken beiden een patiënt te kennen met deze aandoening en dat resulteerde in een gemeenschappelijke publicatie.¹ In deze publicatie werd ook een door L.E. Holt jr. en R. McIntosh eerder beschreven patiënt opgenomen.

Het syndroom wordt gekenmerkt door gedisproportioneerde (kleine) lengtegroei als gevolg van verkorting van de armen en de benen (figuur a). De verkorting neemt in ernst toe van proximaal naar distaal, dat wil zeggen dat de bovenarm kort is, de onderarm meer verkort, de handwortelbeentjes nog meer verkort en de laatste vingerkootjes het meest (zie de figuur, b). De benen volgen hetzelfde patroon. Daarnaast hebben patiënten met EVC een typisch gelaat: de bovenlip vertoont een hiaat in het midden, een zogenaamde 'whistling deformity', door een breed en kort aangehecht lipbandje aan de kaakwal. De onderlip ligt vaak naar binnen en er is een diepe plooi tussen kin en onderlip door het ontbreken van tal van gebitselementen in het blijvende gebit. De gebitselementen die wel aanwezig zijn, hebben vaak een afwijkende, gereduceerde vorm (zie de figuur, c). In tenminste 25% van de populatie met EVC zijn bij de geboorte tanden aanwezig of breken deze door in de neonatale periode. Behalve de kleine lengtegroei, de verkorting van proximaal naar distaal van de lange pijpbeenderen en de afwijkende en ontbrekende gebitselementen worden bij patiënten met EVC vaak ook een of meer extra vingers aan de pinkzijde (postaxiale polydactylie) gezien (zie de figuur, b). Hetzelfde beeld doet zich voor, hoewel in mindere mate, aan de voet.

Behalve de skelet- en gebitsafwijkingen worden ook kenmerken gezien van ectodermale dysplasie, zoals dun en spaarzaam wenkbrauw- en schaamhaar en dystrofische nagels. Ongeveer 50-60% van de patiënten met EVC heeft een aangeboren hartafwijking. De meest voorkomende hart-

afwijking is het mono-atrium. Afwijkingen van de genitalia komen bij ongeveer eenderde van de mannelijke patiënten voor: cryptorchisme, geringe epispadie en hypospadie. De meeste patiënten met EVC hebben normale verstandelijke vermogens.²

HET GEN

EVC is autosomaal recessief erfelijk. Door middel van koppelingsonderzoek werd vastgesteld dat het gen verantwoordelijk voor EVC moest liggen op chromosoom 4p16 in de regio tussen markers D4S2957 en D4S827. Uiteindelijk werd door Ruiz-Perez et al. een nieuw gen geïdentificeerd, EVC genaamd, waarin mutaties bij patiënten met EVC werden aangetoond.³ Het gen bestaat uit 21 exonen en codeert voor een eiwit van 992 aminozuren. Niet bij alle patiënten met EVC werden echter mutaties in dit gen gevonden. Hieruit kwam de suggestie naar voren van het bestaan van genetische heterogeniteit. Recent werd vlak in de buurt van het EVC-gen een tweede gen geïdentificeerd: EVC2. Dit gen bestaat uit 22 exonen en codeert voor een eiwit van 1308 aminozuren en vertoont geen homologie met EVC.⁴ EVC2 is hetzelfde gen dat bij kalveren bekend is onder de naam *limbine*.⁵ Mutaties in dit gen veroorzaken bij kalveren chondrodysplastische dwerggroei. EVC en EVC2 liggen ten opzichte van elkaar in een kop-koporiëntatie. In het genoom komen dergelijke oriëntaties vaker voor. Dit maakt het mogelijk dat de expressie van EVC en EVC2 geregeld wordt door dezelfde regulatiesequenties. Zowel patiënten met mutaties in EVC als die met mutaties in EVC2 hebben het typische spectrum van kenmerken en ze zijn fenotypisch dan ook niet van elkaar te onderscheiden.

HET EIWIT

Het EVC- en EVC2-eiwit vertonen geen homologie met elkaar of met andere bekende eiwitten. In EVC komen aminozuurvolgorden voor die erop zouden kunnen wijzen dat het eiwit in de celkern een functie vervult. Verder zijn er aanwijzingen dat EVC en EVC2 mogelijk transmembraaneiwitten zijn.

DE CEL

Over de cellulaire functie van EVC en EVC2 is nog weinig bekend. De eiwitten lijken een belangrijke rol te spelen tijdens de embryonale ontwikkeling. Van EVC is bekend dat het tot

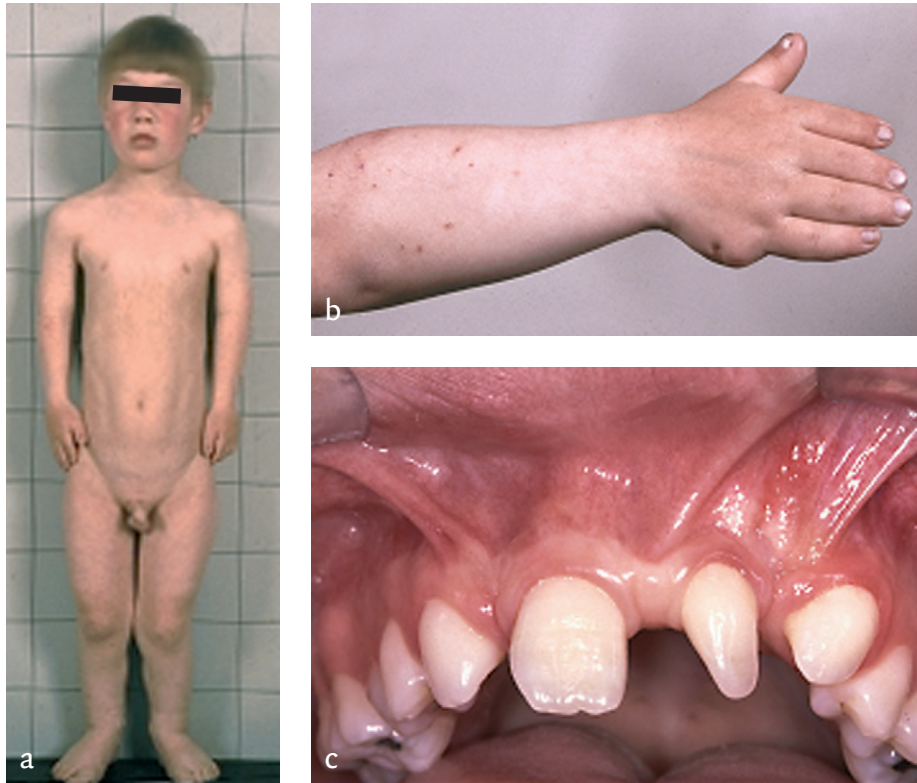
VU Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica en Antropogenetica, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

Mw. J.M. van Hagen, klinisch geneticus; hr. dr. J.J.P. Gille, klinisch moleculair-geneticus.

VU Medisch Centrum/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam, afd. Mondziekten en Kaakchirurgie, Amsterdam.

Hr. J.A. Baart, kaakchirurg.

Correspondentieadres: mw. J.M. van Hagen (a.vanhagen@vumc.nl).



8-jarige jongen met Ellis-Van Creveld-syndroom; (a) de lengtegroei is achtergebleven bij verkorte extremiteiten; deze verkorting neemt toe van proximaal naar distaal, zoals ook te zien is aan (b) de rechter arm en hand, waar bovendien aan de pinkzijde een extra vinger is geamputeerd; (c) intraoraal is er een breed bovenlipbandje, er ontbreken blijvende gebitselementen en er is niet de verwachte kroonvorm van de linker centrale snijtand. (Afdrukt met schriftelijke toestemming van belanghebbende.)

expressie komt tijdens de embryonale ontwikkeling in botten, hart, nieren en long.³ Dit komt overeen met de weefsels waarin afwijkingen worden gevonden bij patiënten met het EVC-syndroom.

DE POPULATIE

EVC komt in alle bevolkingsgroepen voor en heeft een prevalentie van 7:1.000.000 pasgeborenen. Ongeveer 30% van de ouders van patiënten is bloedverwant. Binnen de Amish, een groep mennonieten in de Verenigde Staten met een streng geloof, is het de meest voorkomende oorzaak van een kleine gestalte. Ongeveer 12% van de Amish-populatie is drager van deze aandoening. Er is sprake van een 'founder effect'. Binnen de Amish-populatie zijn alle patiënten met EVC bloedverwant van Samuel King en zijn vrouw, wier naam niet bekend is, die in 1744 naar Eastern Pennsylvania immigrerden.⁶

DIAGNOSTIEK

De diagnose 'EVC-syndroom' is in eerste instantie een klinische diagnose, die gesteld kan worden door middel van een zorgvuldige klinische evaluatie, gevolgd door radiologisch onderzoek en eventueel echocardiografie. Daarbij wordt speciale aandacht gegeven aan de lichaamsverhoudingen. Tegenwoordig kan de klinische diagnose bij een aantal van de patiënten door middel van DNA-onderzoek bevestigd worden. Diagnostisch DNA-onderzoek wordt op dit moment aangeboden door 2 laboratoria in Italië, die zijn te vinden via www.eddnl.com.

Wanneer bij een patiënt aanwijzingen voor EVC bestaan, kan hij of zij verwezen worden naar een polikliniek Klinische Genetica voor nadere klinische evaluatie en eventueel DNA-onderzoek. EVC kan worden verward met andere skeletaandoeningen, zoals achondroplasie. Meestal lukt het om deze met behulp van radiologisch onderzoek te onderscheiden. Extra vingers en een aangeboren hartafwijking kunnen worden gevonden bij trisomie 13. Bij twijfel omtrent de diagnose bij een patiënt met een gedispropor-

tioneerde kleine lengte met korte armen en benen kan moleculair onderzoek naar *EVC*- of *EVC2*-mutaties soms uitsluitend geven.

Gezien het autosomaal recessieve overervingspatroon van de aandoening hebben ouders van een patiënt 25% kans op een volgend kind met *EVC*. De mate van ernst van de aandoening bij een volgend kind is niet te voorspellen. Prenataal echoscopisch onderzoek naar deze aandoening is mogelijk, doch niet altijd geheel betrouwbaar. Bij bewezen *EVC*- of *EVC2*-mutaties bij het eerdere kind is prenataal DNA-onderzoek door middel van een vlokkentest technisch mogelijk.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 december 2004

Literatuur

- 1 Ellis RWB, Creveld S van. A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondro-dysplasia and congenital morbus cordis: report of three cases. *Arch Dis Child* 1940;15:65-84.

- 2 Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM, editors. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- 3 Ruiz-Perez VL, Ide SE, Strom TM, Lorenz B, Wilson D, Woods K, et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrocentric dysostosis. *Nat Genet* 2000;24:283-6.
- 4 Ruiz-Perez VL, Tompson SWJ, Blair HJ, Espinoza-Valdez C, Lapunzina P, Silva EO, et al. Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72:728-32.
- 5 Takeda H, Takami M, Oguni T, Tsuji T, Yoneda K, Sato H, et al. Positional cloning of the gene *LIMBIN* responsible for bovine chondrodysplastic dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10549-54.
- 6 McKusick VA. Ellis-van Creveld syndrome and the Amish. *Nat Genet* 2000;24:203-4.

Abstract

From gene to disease; *EVC*, *EVC2*, and Ellis-van Creveld syndrome. – Ellis-van Creveld syndrome is an autosomal recessive disorder characterised by short stature with short limbs, postaxial polydactyly and congenital cardiac defects. The syndrome can be caused by mutations in the *EVC* gene or the *EVC2* gene. The genes are located close to each other in a head-to-head configuration on chromosome 4p16. Clinical diagnosis can be confirmed by DNA analysis, which is currently offered by two laboratories in Italy.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:929-31