

Maternale uniparentale disomie 14

IN DE DIFFERENTIAALDIAGNOSE BIJ PRADER-WILLI-SYNDROOM

Saskia Tamminga, Susanne E. Stalman, Gerdine A. Kamp, Yvonne M.C. Hendriks, A.C. (Lia) Knegt en M.W. (Mariet) Elting

- ACHTERGROND** Maternale uniparentale disomie 14 is een zeldzame genetische aandoening waarbij beide chromosomen 14 van moeder afkomstig zijn. De aandoening kenmerkt zich door neonatale hypotonie en voedingsproblemen, intra-uteriene of latere groeivertraging, truncale obesitas en pubertas praecox. In de neonatale periode vertoont het klinisch beeld grote overeenkomst met het Prader-Willi-syndroom.
- CASUS** Wij beschrijven 2 patiënten met dysmaturiteit, neonatale hypotonie en voedingsproblemen bij wie in eerste instantie klinische aanwijzingen voor het Prader-Willi-syndroom bestonden. DNA-onderzoek naar deze aandoening liet echter geen afwijkingen zien. Met aanvullende DNA-diagnostiek werd enkele jaren later de diagnose 'maternale uniparentale disomie 14' gesteld.
- CONCLUSIE** Het klinisch beeld van maternale uniparentale disomie 14 vertoont veel overeenkomsten met dat van Prader-Willi-syndroom. Bij een hypotone neonat dient DNA-diagnostiek naar maternale uniparentale disomie 14 dan ook overwogen te worden als het Prader-Willi-syndroom uitgesloten is.

Maternale uniparentale disomie 14 is een zeldzame, vrij onbekende genetische aandoening. De typische kenmerken van hypotonie, voedingsproblemen, kleine lengte en truncale obesitas komen echter ook voor bij patiënten met het Prader-Willi-syndroom. Wij presenteren 2 patiënten die de polikliniek Klinische genetica bezochten. Bij hen waren er aanvankelijk aanwijzingen voor Prader-Willi-syndroom, maar later werd de diagnose 'maternale uniparentale disomie 14' gesteld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een aterm geboren jongen met een geboortegewicht van 2040 g ($P_{<2,3}$), werd na zijn geboorte opgenomen vanwege voedingsproblemen en hypotonie. Screenend metabool onderzoek, array-CGH-onderzoek (CGH staat voor 'comparatieve genomische hybridisatie') en DNA-diagnostiek naar Prader-Willi-syndroom waren niet-afwijkend.

Op de leeftijd van 3 jaar en 3 maanden verwees de kinderneuroloog hem naar de klinisch geneticus vanwege een vertraagde ontwikkeling, kleine lengte en geringe dysmorfie. De vraag was of er sprake kon zijn van een syndroomdiagnose. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde adenotomie en orchidopexie beiderzijds.

Hij had een lengte van 95 cm (-1,3 SD) bij een streeflengte van +1,0 SD; het gewicht naar lengte was 13 kg (-1,7 SD). Bij lichamelijk onderzoek vielen een breed voorhoofd,

VUmc, afd. Klinische genetica, Amsterdam.

Drs. S. Tamminga, anios klinische genetica; dr. Y.M.C. Hendriks en dr. M.W. Elting, klinisch genetica.

AMC, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Drs. S.E. Stalman, arts-onderzoeker.

Tergooi ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Blaricum.

Dr. G.A. Kamp, kinderarts.

AMC, afd. Klinische genetica, Amsterdam.

Dr. A.C. Knegt, laboratoriumspecialist klinische genetica.

Contactpersoon: drs. S. Tamminga (s.tamminga@vumc.nl).



FIGUUR Gezicht van patiënt A met een breed voorhoofd, diepliggende neusbrug en een kleine neus, wat past bij maternale uniparentale disomie 14. (Afgedrukt met toestemming van belanghebbende.)

diepliggende neusbrug, een kleine neus en kleine handen en voeten op (figuur). Hij had truncale obesitas. Gezien de combinatie van neonatale hypotonie, ontwikkelingsachterstand, kleine lengte, truncale obesitas, faciale dysmorfie en kleine handen en voeten dachten we aan maternale uniparentale disomie 14. Aanvullende DNA-diagnostiek bevestigde deze diagnose.

We verwezen patiënt naar de kinderarts voor follow-up, met name om de groei, de ontwikkeling en het optreden van vervroegde puberteit of obesitas te monitoren. Patiënt volgde speciaal spraak- en taalonderwijs. Hij vertoonde weinig inhaalgroei en daarom werd hij onlangs verwezen naar de kinderendocrinoloog.

Patiënt B, een meisje dat à terme geboren werd, had een geboortegewicht van 2350 g ($P_{<3}$). Prenataal was er sprake van groeivertraging. Post partum was zij hypotoon en waren er voedingsproblemen, waarvoor ze werd opgenomen en kortdurend sondevoeding kreeg. Karyotypering en DNA-diagnostiek naar Prader-Willi-syndroom lieten geen afwijkingen zien.

Vanwege een onverklaarde vertraagde ontwikkeling, hypermobiliteit, kleine lengte en opvallende uiterlijke kenmerken verwees de kinderarts haar op 4,5-jarige leeftijd naar de klinisch geneticus. In het verleden waren 3 keer trommelvliesbuisjes geplaatst.

Haar lengte was 103 cm ($-1,1$ SD) bij een streeflengte van $-0,1$ SD; haar gewicht naar lengte was 18 kg ($+1,0$ SD). Bij

lichamelijk onderzoek vielen enkele dysmorphieën op, zoals een hoog voorhoofd, supraorbitale volheid, laagstaande oren, een opgewipte neuspunt, een prominente onderkaak, 4-vingerlijn beiderzijds, hypermobile gewrichten en truncale obesitas. Wegens de hypotonie, ontwikkelingsachterstand, kleine lengte, obesitas en dysmorfie dachten we aan maternale uniparentale disomie 14. Aanvullend DNA-onderzoek bevestigde deze diagnose.

Patiënte werd behandeld met een lage dosis groeihormoon en vertoonde een goede inhaalgroei; ook kreeg zij puberteitsremming. Zij volgde regulier basisonderwijs.

BESCHOUWING

Bij een pasgeborene met al dan niet ernstige hypotonie en voedingsproblemen is er een uitgebreide differentiaal-diagnose. Hierin staan onder andere metabole, neurologische, maar ook syndromale aandoeningen. Er wordt snel aan Prader-Willi-syndroom gedacht als syndromale oorzaak voor deze neonatale voorgeschiedenis. Andere kenmerken van Prader-Willi-syndroom die op latere kinderleeftijd optreden zijn onder andere een kleine lengte, ontwikkelingsachterstand, toegenomen eetlust met obesitas, hypogonadisme en gedragsproblemen.¹

Bij onze patiënten werd in eerste instantie aan Prader-Willi-syndroom gedacht, maar deze diagnose werd niet bevestigd. Vanwege de persisterende groeiachterstand, toenemende obesitas, achterlopende ontwikkeling en geringe dysmorfie bleven de artsen denken aan een syndromale oorzaak en verwezen ze de patiënten naar de klinisch geneticus. Wij stelden op basis van de voorgeschiedenis en bovengenoemde kenmerken en met DNA-onderzoek de diagnose 'maternale uniparentale disomie 14'.

KLINISCH BEELD

Maternale uniparentale disomie 14 is een zeldzame aandoening. Deze is voor het eerst beschreven in 1991 door Temple et al. en wordt daarom ook wel het Temple-syndroom genoemd.² De incidentie ervan is onbekend; er zijn ten minste 51 casussen in de literatuur beschreven.³ Maternale uniparentale disomie 14 kenmerkt zich door het optreden van neonatale voedingsproblemen en hypotonie.^{2,3} Meestal is er sprake van pre- en postnatale groeivertraging.⁴ De ontwikkelingsmijlpalen worden laat-normaal bereikt. Vaak is er een spraak- en taalachterstand. De intelligentie valt binnen de referentiewaarde, maar bij ongeveer een derde van de patiënten worden leerproblemen of een geringe ontwikkelingsachterstand beschreven. Oorontstekingen treden frequent op. Behalve een prominent voorhoofd, supraorbitale volheid, een opvallende neuspunt en een hoog palatum is er geen eenduidige

faciale dysmorfie beschreven.^{2,3,5-8} Vaak hebben deze kinderen kleine handen en voeten. Ondanks dat de meeste kinderen geen toegenomen eetlust hebben, ontwikkelen ze vaak overgewicht. Op oudere leeftijd kan dit tot hypercholesterolemie of diabetes mellitus leiden. Ook treedt frequent pubertas praecox op. Veel kinderen zijn hypermobiel en sommigen ontwikkelen een scoliose. Cryptorchisme is gerapporteerd.

Vershil met Prader-Willi-syndroom In de eerste levensjaren is het lastig maternale uniparentale disomie 14 en Prader-Willi-syndroom van elkaar te onderscheiden; alleen prematuriteit en een laag geboortegewicht zijn dan kenmerkend voor de eerste aandoening (tabel).⁵ Op latere kinderleeftijd hebben patiënten met maternale uniparentale disomie 14 vaak geen toegenomen eetlust en minder uitgesproken obesitas. Anders dan bij Prader-Willi-syndroom treedt bij patiënten met maternale uniparentale disomie 14 frequent pubertas praecox op. Daarnaast hebben deze patiënten geen of een lichte verstandelijke beperking en hebben ze geen gedragsproblemen.^{3,6,7}

ETIOLOGIE

Bij een uniparentale disomie zijn beide chromosomen afkomstig van 1 ouder. Vaak is dit het resultaat van een embryonaal correctiemechanisme van een aanvankelijke trisomie waarbij er in aanleg 3 exemplaren van hetzelfde chromosoom zijn, 2 van de ene ouder en 1 van de andere ouder.⁹ Eliminatie van een overtollig 3e chromosoom kan dan leiden tot het overblijven van 2 chromosomen van 1 ouder.

Het fenomeen dat ten grondslag ligt aan de pathogeniteit van uniparentale disomie is 'imprinting'. Dit betekent dat sommige genen alleen actief zijn op het maternale allel en sommige alleen op het paternale allel. Bepaalde genen op chromosoom 14 komen alleen op het paternale allel tot expressie en zijn uitgeschakeld ('imprinted') op het maternale allel.

Chromosoomband 14q32 wordt beschouwd als cruciale regio bij maternale uniparentale disomie 14.^{3,5,6,10} Er wordt verondersteld dat zowel verlies aan expressie van paternale genen als overexpressie van maternale genen binnen deze regio maternale uniparentale disomie 14 veroorzaakt. Het aanwezig zijn van 2 maternale chromosomen 14 is bij 70-80% van de patiënten de onderliggende oorzaak.

De term 'maternale uniparentale disomie 14' kan misleidend zijn, omdat bij een minderheid van de patiënten ook sprake kan zijn van een niet-afwijkende biparentale disomie waarbij de functie van het paternale allel verloren is gegaan door een deletie of een mutatie van de betrokken genen.^{5,10} Het herhalingsrisico voor een eventueel volgende kind is afhankelijk van deze onderliggende mechanismen. Er geldt een laag herhalingsrisico

TABEL Vergelijking van klinische kenmerken van maternale uniparentale disomie 14 en Prader-Willi-syndroom

kenmerk	maternale uniparentale disomie 14	Prader-Willi-syndroom
groei		
intra-uteriene groeiretardatie	+	-
prematuriteit	+	-
laag geboortegewicht	+	-
kleine lengte	+	+
truncale obesitas	+	+
neurologisch		
hypotonie	+	+
voedingsproblemen	+	+
motorische ontwikkelingsachterstand	+	+
spraak- en taalachterstand	+	+
mentale retardatie	-/+	+
bewegingsapparaat		
kleine handen en voeten	+	+
scoliose	+	+
hypermobiliteit	+	-
dysmorfie*		
urogenitaal		
pubertas praecox	+	-
hypogonadisme	-/+	+
cryptorchisme	-/+	+
overig		
hyperfagie	-	+
hypercholesterolemie	+	-
diabetes mellitus	+	+
frequente otitiden	+	-
gedragsproblemen	-	+

* De dysmorfie bij patiënten met maternale uniparentale disomie 14 is niet zo eenduidig, behalve dat ze een breed, prominent voorhoofd, een opvallende neuspunt en een hoog palatum hebben. De dysmorfie bij patiënten met Prader-Willi-syndroom bestaat onder andere uit een smal voorhoofd, amandelvormige ogen, smalle neusbrug, dunne bovenlip en afhanginge mondhoeken.¹

sico (< 1%) als 2 maternale chromosomen 14 aanwezig zijn.

CONCLUSIE

Bij pasgeborenen met neonatale hypotonie en voedingsproblemen dient naast Prader-Willi-syndroom ook maternale uniparentale disomie 14 overwogen te worden. Genetische counseling is hierbij van belang voor

LEERPUNTEN

- **Maternale uniparentale disomie 14 is een zeldzame genetische aandoening waarbij beide chromosomen 14 afkomstig zijn van de moeder.**
- **Deze aandoening uit zich in de neonatale periode door het optreden van hypotonie en voedingsproblemen; dit zijn ook kenmerkende verschijnselen van het Prader-Willi-syndroom.**
- **Diagnostiek naar maternale uniparentale disomie 14 dient overwogen te worden als het Prader-Willi-syndroom is uitgesloten.**

voorlichting over het klinisch beeld, de oorzaak en het hieraan gerelateerde herhalingsrisico voor een eventueel volgend kind. Tijdige onderkenning en goede begeleiding door de kinderarts voorkomt overbodige diagnostiek en is van groot belang voor de behandelbare comorbiditeit op de kinderleeftijd.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 februari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8240

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8240**

LITERATUUR

- 1 Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14:10-26.
- 2 Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet.* 1991;28:511-4.
- 3 Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet.* 2014;51:495-501.
- 4 Kotzot D. Growth parameters in maternal uniparental disomy 7 and 14. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1143-9.
- 5 Hoffmann K, Heller R. Uniparental disomies 7 and 14. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:77-100.
- 6 Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, et al. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates prader-willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr.* 2009;155:900-3.e1.
- 7 Falk MJ, Curtis CA, Bass NE, Zinn AB, Schwartz S. Maternal uniparental disomy chromosome 14: case report and literature review. *Pediatr Neurol.* 2005;32:116-20.
- 8 Mitter D, Buiting K, von Eggeling F, et al. Is there a higher incidence of maternal uniparental disomy 14 [upd(14)mat]? Detection of 10 new patients by methylation-specific PCR. *Am J Med Genet A.* 2006;140:2039-49.
- 9 Hack WWM, ten Houten R, Breslau-Suderius EJ, Halley DJ. Het Prader-Willi-syndroom bij de jonge zuigeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997;141:2025-8.
- 10 Buiting K, Kanber D, Martín-Subero JL, et al. Clinical features of maternal uniparental disomy 14 in patients with an epimutation and a deletion of the imprinted DLK1/GTL2 gene cluster. *Hum Mutat.* 2008;29:1141-6.