

Sinds 1 september kent het UMC St Radboud de poli Zeldzaam. Speciaal bedoeld voor kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking, die wordt veroorzaakt door een zeldzame aangeboren aandoening. Doel van deze nieuwe poli: een betere diagnostiek én meer onderzoek. Bijvoorbeeld naar het zeldzame Kleefstra-syndroom, waarmee Falco Marani (11) werd geboren.

AD DEN HELD

'Gefeliciteerd, mevrouw. U krijgt een jongetje!', riep de gynaecoloog van het plaatselijke ziekenhuis spontaan tegen Yolanda Marani. Hij had net een echo bij haar gemaakt en daarop was volgens hem duidelijk het voor jongetjes zo kenmerkende geslachtsdetail te zien. Maar toen een week later haar zoontje Falco werd geboren, vielen alle medewerkers op de verloskamer op slag een moment stil. De darmpjes van deze pasgeborene bevonden zich namelijk grotendeels buiten zijn buikje. Maar de opmerking van haar man Silvio dat er 'iets niet goed was met het naveltje', maakte moeder Yolanda na deze bevalling meteen rustig. Want praktisch deze hele zwangerschap lang had zij met het angstige voorgevoel geleefd dat er iets ernstig mis zou zijn met het derde kindje dat zij, na de geboorten van haar kerngezonde dochters Laura en Romy, bij zich droeg. En 'alleen maar' een probleem met zijn naveltje, kwam voor haar dan ook als een regelrechte opluchting. Want een dergelijk navelprobleem zou operatief toch vrij simpel te verhelpen zijn?

Naar de intensive care

Nu, bijna twaalf jaar later, realiseert Yolanda Marani (47) zich dat haar gynaecoloog deze afwijking meteen had kunnen ontdekken als hij toen wat beter naar die echo had gekeken. 'Al weet ik niet, wat ik daar uiteindelijk



POLI ZELDZAAM EN H KLEEFSTRA-SYNDROOM

Op de foto Yolanda Marani, met zoon Falco en links Tjitske Kleefstra tijdens de familiedag.

mee zou zijn opgeschoten', stelt zij tegelijkertijd nuchter vast. 'Misschien dat ik dan meteen in een academisch ziekenhuis van Falco had kunnen bevallen. Dan hadden we daar een uur na die bevalling in ons plaatselijke ziekenhuis niet alsnog halsoverkop per ambulance naartoe gehoeven.'

Die haastige ambulancerit naar het academisch ziekenhuis in Groningen, zo dachten de kersverse ouders van Falco aanvankelijk, was vast noodzakelijk in verband met de naveloperatie die hun pasgeboren daar zou moeten ondergaan. Zij leefden in de vaste veronderstelling: die operatie gaan ze daar doen en dan is het klaar. Totdat een verpleegkundige hen die eerste week terloops vertelde dat er mensen van klinische genetica bij Falco langs waren geweest, om te testen of hij misschien het syndroom van Down of een ander syndroom had...!

Tal van medische problemen

Pas na een week kregen Yolanda en haar man van de kinderarts te horen wat er wékelijk met Falco aan de hand was. Zijn geboortefwijking stond in medische kring bekend als 'een omphalocel'. Kort gezegd: zijn darmen waren via zijn navel (omphalos) naar buiten gekomen. En bovendien: 'Bij 90 procent van alle kinderen die met een omphalocel worden geboren is er méér aan de hand.'

Thuis in Coevorden benadrukt Yolanda graag eerst, dat de communicatie in het betreffende academisch ziekenhuis inmiddels behoorlijk verbeterd is. En vervolgens bekennt zij, dat na dit uitsluitel van de kinderarts voor haar en haar man een lange, verdrietige periode vol onzekerheid volgde. 'Ook al omdat nader onderzoek bij Falco voor ons nauwelijks nieuwe informatie opleverde.' Eenmaal thuis, stapelden de medische problemen zich al snel op. Bijvoorbeeld: overstrekking, waardoor Falco kinderfysiotherapie moest ondergaan. Maar ook: levensbedreigende ademhalingsproblemen-met-ziekenhuisopname, op twee- en vierjarige leeftijd. Verder een lange periode van enorme slapeloosheid rond zijn zevende. En psychoses met enorme angsten. 'Een kind van zeven dat doodsbang is als jij als moeder bij hem komt... dat zijn hele heftige dingen', blikt Yolanda terug. Drie jaar geleden slaagden specialisten er in om met behulp van nieuwe technieken wat dieper in het DNA te kunnen kijken. En pas toen kregen Yolanda en haar man definitief te horen wat hun zoon Falco mankeerde: hij had het 9q34.3 deletiesyndroom, nadien internationaal gemakshalve omgedoopt tot het Kleefstra-syndroom. Yolanda: 'Toen we dat eenmaal wisten, de óorzaak hoorden, vielen al onze puzzelstukjes eindelijk op z'n plek.'

Ook een enorme verrijking

Afgelopen zaterdag was er in Beekbergen een landelijke familiedag voor mensen met het Kleefstrasyndroom en hun familieleden. Ook Yolanda Marani was daar met haar zoon en hield daar een voordracht over haar ervaringen met Falco tot nu toe. 'Waarom die voordracht? Omdat alle ouders daar min of meer dezelfde weg met hun kind hadden bewandeld of nog moesten bewandelen als wij. Ouders met hele jonge kinderen, die na de diagnose ongetwijfeld op eens hun hele leven hadden zien instorten. Hun onzekerheid, hun zoeken naar houvast. Ik snap dat, want wij hebben die fase en veel volgende fases allemaal al doorgemaakt. Mijn boodschap voor al die ouders: je moet er mee leren leven.'



Deze jongen heeft een chromosoomafwijking (16q24 deletie). Tjitske Kleefstra meet zijn hoofdomtrek.

Foto: Frank Muller



Het Kleefstra-syndroom wordt te vaak pas achteraf herkend

Eén van de zeldzame aangeboren aandoeningen die in de poli Zeldzaam wordt onderzocht is het Kleefstra-syndroom. Genoemd naar de Nijmeegse klinisch geneticus dr. Tjitske Kleefstra. Zij vertelt zelf over de oorzaak, de nog vaak moeilijke diagnose en de symptomen van dit zeldzame syndroom.

Als klinisch geneticus van de afdeling Antropogenetica van het UMC St Radboud specialiseerde dr. Tjitske Kleefstra zich in onderzoek naar de zeldzame aangeboren aandoening het 9q34.3-deletiesyndroom. De naam 9q34.3-deletiesyndroom ligt echter niet écht gemakkelijk in het gehoor. Met als gevolg dat, nog steeds tot haar eigen verbazing, dit zeldzame syndroom twee jaar geleden internationaal opeens als 'Het Kleefstra-syndroom' stond genoteerd.

Ontbrekend gen

Het Kleefstra-syndroom (syndroom = aandoening met meerdere ziekteverschijnselen) wordt veroorzaakt door een aangeboren chromosoomafwijking óf een enkele fout in het DNA. Kleefstra: 'Chromosomen zijn de structuren in de kern van al onze cellen. En die chromosomen bevatten de genen met alle instructies voor de ontwikkeling, de groei en het functioneren van ons lichaam. Dus ook van onze hersenen. Bij mensen met het Kleefstra-syndroom leidt die chromosoomafwijking tot het ontbreken (medici zeggen: 'een deletie') van het zogenoemde EHMT-1-gen. Al hebben wij aangetoond dat er ook mensen met dit syndroom zijn, bij wie dit gen níét ontbreekt. Deze mensen hebben alleen maar één foute DNA-bouwsteen in dat EHMT-1-gen. Beide afwijkingen hebben overeenkomstige, maar verstrekende gevolgen. Want uitgerekend het EHMT-1-gen speelt een belangrijke rol bij onder meer het leer- en

geheugenproces in de hersenen.'

Volgens de Nijmeegse klinisch geneticus hebben in ons land naar schatting rond de twintig mensen, kinderen en volwassenen dit Kleefstra-syndroom. Het exacte aantal is moeilijk aan te geven omdat mensen met het vrij nieuwe (de óorzaak is pas sinds kort bekend) Kleefstra-syndroom nog lang niet altijd meteen worden herkend. 'Dat geldt zeker voor de volwassenen met dit syndroom. Het is een bewustwordingsproces onder artsen om daar aan te denken en om het te diagnosticeren.'

Ook bij baby's is het Kleefstra-syndroom niet altijd meteen duidelijk vast te stellen. Bij een dergelijke baby wordt meestal in eerste instantie gedacht aan het syndroom van Down, maar daarna slaat soms even snel de twijfel toe. 'Voor de ouders van zo'n baby vaak een bijzonder stressvolle periode', weet Kleefstra. 'Genetisch onderzoek is in zo'n geval de enige mogelijkheid om duidelijkheid te krijgen.'

Veel bijkomende problemen

Bij het Kleefstra-syndroom is de ontwikkeling van de hersenfuncties ernstig verstoord, met als gevolg: een (meestal) ernstige verstandelijke beperking. Maar daarnaast treden er vaak nog meer problemen op. Zoals: ernstige slaapstoornissen, vaak al op kinderleeftijd, gedragsproblemen en aangeboren afwijkingen van het hart of andere organen, zoals bij Falco. Bovendien leidt de bij dit syndroom behorende spierslape op babyleeftijd vaak tot drinkproblemen en tot long- en/of ademhalingsproblemen.

Over de behandelmogelijkheden van het Kleefstra-syndroom moet de Nijmeegse klinisch geneticus realistisch zijn: 'Kinderen met het Kleefstra-syndroom zijn niet te genezen. Dus alle bij dit syndroom behorende symptomen definitief wegnemen is helaas niet mogelijk. Daarom is het voor de ouders en behandelaars belangrijk om te weten welke problemen er bij hun kind met het Kleefstra-syndroom kunnen optreden, zodat zij zich zo goed mogelijk kunnen voorbereiden en kunnen inspelen op de bijbehorende problematiek.'

En probeer er in ieder geval het beste uit te halen wat er inzit. Kijk vooral naar wat er wél is en zo min mogelijk naar wat er níét is. Want persoonlijk heb ik het krijgen van een kind als Falco ook als een enorme verrijking van mijn leven ervaren. Mijn bestaande kijk op de wereld en de mensen is door zijn komst op een heel positieve manier veranderd. En ik hoop dat de andere ouders op die Familiedag er iets aan hebben gehad om mij te horen vertellen wat de komst van Falco met mij als mens heeft gedaan.'

In hersenen van fruitvlieg blijkt herstel mogelijk

Er is maar in beperkte mate onderzoek mogelijk naar wat zich precies afspeelt in de hersenen van mensen met een verstandelijke beperking. Maar volgens klinisch geneticus dr. Tjitske Kleefstra leent vooral de hersenstructuur van de fruitvlieg zich uitstekend voor nader onderzoek naar de werking van hersencellen bij het naar haar vernoemde Kleefstra-syndroom. 'Omdat fruitvliegjes hetzelfde EHMT-1-gen hebben, dat bij de fruitvlieg ook nog eens op een vergelijkbare manier werkt als bij de mens. Zo hebben wij kunnen vaststellen, dat fruitvliegen met eenzelfde genafwijking als wij zien bij het Kleefstra-syndroom, een verminderd leer- en geheugenvermogen hebben. Maar wanneer je vervolgens dat in ons onderzoekslaboratorium "stil gelegde" gen weer aanschaft, zie je dat het leer- en geheugenproces bij die fruitvliegen zich herstelt. Uit dit onderzoek bij fruitvliegen blijkt dat een verstandelijke beperking kennelijk een dynamisch gebeuren is en níét voor altijd vastligt. We kunnen dit gen nog niet manipuleren bij mensen, we hebben ook nog geen gerichte behandelingen om de geheugen- en leerprocessen bij de mens aan te pakken. Maar daar zit wel degelijk hoop voor de toekomst!'



Deze kinderen hebben het Kleefstra-syndroom, genoemd naar Tjitske Kleefstra van het UMC St Radboud, die hier onderzoek naar deed