

Nierproblemen (15%)

Slechts een deel van de jongens hebben controle over hun darmen en de blaas. Eén van de meest voorkomende problemen is dat urine bij het legen van de blaas weer omhoog stroomt naar de nieren. Dit kan leiden tot een grotere vatbaarheid voor urineweginfecties. De urinewegen moeten met een echo in beeld worden gebracht als de diagnose ATR-x Syndroom wordt gesteld. Wanneer symptomen zoals koorts of pijn bij het urineren vaak voorkomen moet de urine op kweek gezet worden.

Spijverteringssysteem

Na de geboorte kan het voeden een probleem zijn door een beperkte zuigreflex. Het regelmatig teruggeven van voeding of overgeven komt veelvuldig voor en zal vaak verbeteren naarmate het kind ouder wordt. Het slikken is nogal ongecoördineerd bij het ATR-x Syndroom – enkele kinderen vertonen grote moeite om het eten door te slikken en verslikken zich regelmatig. Eén a twee gevallen zijn bekend waarbij de darm "in staking" is gegaan doordat de normale samentrekking van de darm die de voeding naar beneden brengt weg bleef. Bijna alle kinderen lijden aan een vorm van obstipatie.

Groei

Veel van de kinderen zijn klein van gestalte (65%), hun groei loopt consequent achter bij die van anderen van dezelfde leeftijd. Er zijn kinderen bekend waarbij de groei tijdens de kindertijd normaal verloopt maar die in de puberteit een groeiachterstand krijgen.

Epilepsie (30%)

In ongeveer een derde van de gevallen treden er epileptische aanvallen op. Deze zijn vaak tonisch-clonisch of myoclonisch. In het algemeen reageren deze toevallen goed op standaard therapie. Sommige personen vertonen schokkende bewegingen. Hoewel deze op een epileptische aanval lijken, kunnen geen indicaties voor epileptische activiteiten op het EEG-registratie gevonden worden

EEG-registratie in combinatie met video-opnames kan nodig zijn om epileptische aanvallen en abnormale bewegingen aan elkaar te kunnen relateren.

Visus/gehoor

Refractie afwijkingen, met name bijziendheid, zijn veelvoorkomend en in sommige gevallen kan er een hoge myopie (< -10 dioptrie) zich voordoen. Scheelzien kan aanwezig zijn en optische atrofie wordt vaak waargenomen. Jongens met het ATR-x Syndroom zijn zelden blind. Een formele oogheelkundige evaluatie wordt geadviseerd ten tijde van het stellen van de diagnose en frequent daarna.

Sensorineurale/Perceptieve doofheid kan voorkomen (< 10%). Indien nodig moet er gehooronderzoek plaatsvinden. De behandeling en follow-up zijn hetzelfde als bij andere kinderen met gehoorproblemen.

Levensverwachting

Omdat het ATR-x Syndroom nog niet zo heel lang bekend is, zijn er nog niet zo heel veel volwassenen mee bekend en heeft men nog geen duidelijk beeld van de levensverwachting. Pneumonie is de meest bekende doodsoorzaak en wordt veroorzaakt door het vele overgeven en het verslikken van de voeding.

Stichting ATR-x Syndroom Nederland

Madeleine Hartmann-Howard
Jankushofstraat 9
6002 CV WEERT
Telefoon: 06-18136027
E-mail: info@atrxsyndroom.nl
Website: www.atrxsyndroom.nl

Contact Polikliniek ZELDZAAM

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc
Geert Grooteplein 10 (Route 788)
6252 GA NIJMEGEN
Telefoon: (024) 361 39 46
E-mail: erfelijkheid@radboudumc.nl
Website: www.radboudumc.nl



Deze folder is tot stand gekomen in samenwerking met:



ATR-x Syndroom

informatie voor medici



Wat is ATR-x Syndroom?

X chromosoom-gebonden α thalassemie mentale retardatie (ATR-x) is een genetische aandoening die alleen bij jongens voorkomt en die gekenmerkt wordt door een ernstige vertraging in de ontwikkeling, een kenmerkende gelaatsuitdrukking, genitale afwijkingen en een vorm van bloedarmoede genaamd α thalassemie. In Nederland zijn er ongeveer 25 jongens bekend met het syndroom. Het syndroom komt dus alleen voor bij jongens/mannen. Moeders zijn vaak (in ongeveer 75%) draagster van het ATR-x gen met de mutatie, maar er zijn ook gezinnen bekend waarbij de mutatie nieuw ontstaan is en de moeder geen draagster is.

Hoe ontstaat het ATR-x Syndroom?

Mutaties in het ATR-x gen zijn op dit moment de enige bekende oorzaak van het ATR-x Syndroom. Er zijn veel verschillende soorten mutaties die dit gen beïnvloeden, maar de meest voorkomende zijn de missense mutaties (80%), waarbij vaak maar één nucleotide in de DNA sequentie van het gen veranderd is (vergelijkbaar met een spellingsfout van één letter). Deze mutaties zorgen voor een verandering van het eiwit doordat het gen een ander aminozuur aanmaakt en kan er toe leiden dat het eiwit instabieler wordt en er in cellen een lager aantal 'gezonde' ATR-x eiwitten voorkomen.

De mutaties clusteren in twee regio's van het gen, dat functionele domeinen encodeert. De ene regio is het ADD domein (ATR-x, DNMT3, DNMT3L). Het beslaat 4% van het eiwit, maar bevat 50% van de mutaties. De meeste andere mutaties liggen in de andere regio, het ATPase-domein; de 'stroomvoorziening' van deze moleculaire motor. Mutaties in het ADD domein hebben een ernstiger gevolg dan ATPase-mutaties, zoals een grotere kans op minder tot geen spraak, en waarschijnlijk niet kunnen lopen met 10 jaar, maar er is wel veel overlap tussen de geassocieerde ontwikkelingsproblemen voortkomend uit mutaties in deze twee domeinen.

Er bestaan ook twee kleine subgroepen: een mutatie in het begin van het eiwit is geassocieerd met een variabel fenotype waardoor sommige jongens een matig verstandelijke beperking hebben in vergelijking met de ernstige verstandelijke beperking in de andere gevallen; een andere groep met mutaties op het einde van het eiwit leiden tot ernstige genitale afwijkingen. In een aantal van deze gevallen worden de kinderen opgevoed/groeien zij op als meisjes.

Hoe wordt het ATR-x Syndroom gediagnosticeerd?

Voor het stellen van de diagnose wordt tegenwoordig relatief snel en makkelijk gezocht naar mutaties in het ATR-x gen. DNA onderzoek is hiervoor de aangewezen methode. De kenmerkende gelaatsuitdrukking bij een kind met een ernstige vertraging in de ontwikkeling is de meest voorkomende reden om te testen op ATR-x Syndroom.

Wat zijn de symptomen van ATR-x Syndroom?

Leermoeilijkheden

Bij de meeste jongens (96%) kunnen de leerproblemen worden geclassificeerd als ernstig. Spraak is meestal afwezig, hoewel enkele kinderen een paar woorden en een klein repertoire aan gebaren leren. Sommigen zijn zich nauwelijks bewust van de familieleden en van de omgeving. Anderen begrijpen meer, zoals waar een koekblik staat, hoe de tv moet worden aangezet en hoe ze eenvoudige opdrachten kunnen uitvoeren.

De motorische mijlpalen zoals zitten of kruipen, zijn vertraagd. Ongeveer de helft van de kinderen leren lopen: 45% leert lopen voor het negende levensjaar.

Karakteristieke gezichtskenmerken (90%)

Veel syndromen kennen karakteristieke gezichtskenmerken (bijv. syndroom van Down). Dit geldt ook voor het ATR-x Syndroom, hoewel de karakteristieke kenmerken in de vroege kindertijd het duidelijkst te zien zijn. De omvang van het hoofd is vaak klein (microcefalie, 75%), de ogen staan wijd uit elkaar, de brug van de neus is vrij breed en plat, de neus zelf is klein, driehoekig en de neuspunt staat omhoog. De bovenlip is smaller en de onderlip is vol en naar buiten gedraaid.

Bloedarmoede (α thalassemie) (85%)

Bij ATR-x kan bloedarmoede voor komen. Dit is te wijten aan een vermindering van de vervaardiging van een van de eiwitten, dat hemoglobine aanmaakt. Deze vorm van bloedarmoede heet α thalassemie. Het kan gediagnosticeerd worden met een eenvoudige bloedtest. Het is een milde bloedarmoede die geen behandeling nodig heeft.

Neonatale hypotonie (85%)

Bij de geboorte zijn de kinderen meestal slap en is de ontwikkeling vertraagd.

Kwijlen is heel gebruikelijk bij ATR-x, vooral bij jonge kinderen. De open mond, die geassocieerd wordt met hypotonie van het gezicht, is ongetwijfeld een belangrijke factor. Dit geldt ook voor hun terughoudendheid om te slikken, zelfs met een mond vol speeksel.

Genitale afwijkingen (80%)

Genitale afwijkingen kunnen zich voordoen in milde vormen, zoals niet-ingedaalde testikels of een gebrekkige voorhuid, maar het spectrum aan afwijkingen loopt van hypospadië en micropenis tot ambigue vrouwelijke externe genitaliën. De zwaarst getroffen kinderen, die klinisch omschreven worden als mannelijke pseudohermaphrodieten, worden meestal opgevoed als vrouwen. In zulke gevallen worden dysgenetische teelballen of niet-functionerende geslachtsklieren gevonden in de buikholte (wanneer bindweefselstrengjes aangetroffen worden in plaats van geslachtsklieren). In de gevallen met ambigue genitaliën, zal het geslacht meestal al besloten zijn voorafgaand aan de diagnose ATR-x. De mogelijkheid van niet-ingedaalde testikels moeten worden onderzocht, voor het geval dat er een orchidopexie moet worden uitgevoerd. Testikels in de buikholte, die meestal dysgenetisch zijn, moeten worden verwijderd in verband met het risico op maligniteit op de lange termijn.

Afwijkingen aan het skelet (90%)

Tweederde van de jongens met ATR-x Syndroom is klein van gestalte. De verdere afwijkingen aan het skelet zijn nogal divers en kunnen zichtbaar worden, naarmate de kinderen groeien. Soms wordt er een kind geboren met een klompvoetje. Gewrichten kunnen, vooral bij de vingers, in een vaste gebogen positie gaan staan. Later kan een kromming van de wervelkolom optreden (scoliose).

Hartproblemen (20%)

Enkele kinderen worden geboren met hartafwijkingen. Dit kan gaan om een opening tussen de hartkamers of afwijkingen aan de hartkleppen. Echocardiografie moet bij een diagnose van ATR-x Syndroom overwogen worden. Operatief ingrijpen kan noodzakelijk zijn.