

Klinische genetica – Het marfansyndroom

Patient Care 2002; 29 (11): 33-39

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.



- H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag
- Dr. J.J.P. Schrande, Kinderarts Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch Geneticus/kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Redactionele coördinatie:
K. Wils

Klinisch-genetica: Het marfansyndroom

Het Marfansyndroom is een erfelijke aandoening van het bindweefsel. De medische kenmerken betreffen verschillende orgaansystemen. Marfansyndroom komt voor bij 1:5.000 tot 1:10.000 pasgeborenen. Medische controles zijn belangrijk om complicaties tijdig te kunnen behandelen. De aandoening heeft een behoorlijke impact op het leven.

Expresinformatie

Om tot een klinische diagnose te komen zijn afwijkingen op ten minste vier terreinen te noemen: het skelet, de ogen, het hart en grote vaten, en de familie. Per orgaansysteem zijn major- en minorcriteria opgesteld.

Hoofdstuk 1: Klinische kenmerken

De klinische kenmerken van het Marfansyndroom manifesteren zich in verschillende orgaansystemen. De aanwezigheid van één kenmerk is niet voldoende om de diagnose te stellen. Binnen een internationale samenwerking zijn diagnostische criteria opgesteld om op klinische gronden te bepalen of iemand voldoet aan de diagnose Marfansyndroom. Deze diagnostische criteria zullen minder hard nodig zijn als de mogelijkheden voor mutatiedetectie toenemen (zie verder). Een bekende mutatie in het fibrilline-1-gen is een majorcriterium. Om tot een klinische diagnose te komen zijn afwijkingen op ten minste vier terreinen te noemen: het skelet, de ogen, het hart en grote vaten, en de familie. Per orgaansysteem zijn major- en minorcriteria opgesteld. Voor een gedetailleerde bespreking van de diagnostische criteria verwijzen we naar het artikel van professor De Paepe et al (zie literatuurlijst). In wat volgt zullen we alleen de belangrijkste criteria opsommen.

1.1. Skelet

Men denkt aan het Marfansyndroom bij iemand die erg lang en slank is, vooral als ook de vingers en tenen opvallend lang en dun zijn (spinnenvingers of arachnodactylie). Een verhouding van armspan en lichaamslengte van meer dan 1,05 is dan ook een majorcriterium. Typisch aan de handen zijn het thumb sign (bij gesloten hand met duim in de palm, komt de duim buiten de handpalm aan de pinkzijde) en het wrist sign (duim en pink om de eigen pols klemmen: deze overlappen elkaar dan). Een pectus carinatum of excavatum (met chirurgische interventie-indicatie) is een majorcriterium evenals een scoliose van meer dan 20°. Minorcriteria zijn onder meer een lichte pectus excavatum, gewrichtsoverbewegelijkheid en een hoog palatum met orthodontische problemen.

1.2. De ogen

Een ectopia lentis is een majorcriterium. Deze afwijking kan de oogarts bij pupilverwijding met de spleetlamp zien. De dislocatie kan in elke richting optreden, maar is meestal naar boven gericht. Tot de minorcriteria behoort een abnormaal vlakke cornea. Hoge myopie komt geregeld voor.

Casus

Noud is het eerste kind van gezonde Nederlandse ouders. Hij werd op 3 november 1999 geboren bij 37 weken en 4 dagen. Tijdens de zwangerschap had de moeder een hoge bloeddruk en de bevalling verliep met een tangverlossing. Noud woog 2.320 gram, was 48 cm lang en had een schedelomtrek van 33,5 cm. Hij was mager met veel overtollige huid en weinig subcutaan vet. Hij had lange tenen en lange vingers en hield de knieën en enkels sterk gebogen. De voeten stonden in opvallende flexiestand tegen de onderbenen en zijn duimen stonden in de handpalmen. Het genitaal orgaan was mannelijk met uitgesproken kleine testikels; de penis was normaal. Vermoed werd dat hij zo mager was door een slechter werkende placenta, wat bij een hoge bloeddruk vaker voorkomt. Er werd niet direct aan een congenitaal Marfansyndroom gedacht maar eerder aan een Klinefeltersyndroom (vanwege de lange magere gestalte en de kleine testikels). Chromosomenonderzoek was normaal: 46,XY.

Op de leeftijd van 4 weken was de overtollige huid voor een groot deel verdwenen en woog het jongetje 3.360 gram. Hij hield de duimen nog steeds in de vuistjes en maakte een stijve indruk ter hoogte van de heupen, knieën en ellebogen. De vingers en tenen bleven opvallend lang. Begin 2000 bleek dat Noud een ernstig hartprobleem had en opname op de intensive care was nodig. Hij bleek een ernstige mitralisinsufficiëntie te hebben en cardiomyopathie. Nu werd een congenitaal Marfansyndroom zeer waarschijnlijk gevonden en nadere diagnostiek naar een fibrillinmutatie werd ingezet. In mei 2000 werd Noud geopereerd en werd een mitralisklepreconstructie en een annulusplastiek uitgevoerd. Begin augustus was een nieuwe operatie nodig vanwege tricuspidalis- en mitralisproblemen. Op de leeftijd van 8 maanden trad weer een progressieve mitralisinsufficiëntie op met tricuspidalisinsufficiëntie en dilaterende cardiomyopathie. Een nieuwe operatie volgde. Lange tijd verkeerde Noud in zorgwekkende conditie. Hij onderging ook nog een liesbreukcorrectie links.

Bij DNA-onderzoek bleek dat Noud een mutatie in het fibrillinegen heeft, wat het vermoeden van congenitaal Marfansyndroom bevestigde. Deze mutatie bleek nieuw ontstaan. Op 1 oktober 2001 kreeg hij een gezonde broer, Ferri. Bij prenatale diagnostiek tijdens de zwangerschap was geen fibrillinemutatie gevonden. Het onderzoek was verricht vanwege de kleine kans op kiemcelmozaïcisme bij de moeder of de vader van Noud.

Na een tweede hartoperatie ging het goed met Noud. Hij was een opgewekt kind dat goed dronk en at. De lengtegroei bevond zich op P50, de gewichtstoename op circa -2,5 SD en de schedelgroei op ongeveer de 10de percentiel. Vaste stukjes voedsel eten ging moeizaam. De cardiologische controle op de leeftijd van 14 maanden liet geen aanwijzingen voor decompensatie zien. Echoscopisch onderzoek toonde wel een dilatatie van de aorta bulbosa tot 25 mm. Op deze leeftijd begon Noud langs de tafel te lopen en ook cognitief deed hij het goed. Elke paar maanden later vond een herbeoordeling plaats. Bij de orthopedische controle werd de pectus carinatum steeds duidelijker. Een scoliose was niet aanwezig. Hij kreeg orthopedische schoenen. Voor een lensluxatie kreeg hij een bril, die hij uiteindelijk goed accepteerde.

Eind februari 2001 maakte Noud een infarct in het gebied van de arteria cerebri media links door. Dit infarct trad op tijdens een ontsparing van de antistolling. Klinisch verbeterde Noud goed van deze situatie. Sinds de leeftijd van 1,5 jaar is Noud ook bij de revalidatiearts bekend

De grof motorische ontwikkeling is zoals begrijpelijk vertraagd verlopen. Noud kon los zitten met 15 maanden, ontwikkelde zich tot billenschuiver en liep met steun op 1,5 jaar. Zijn mentale ontwikkeling is goed. Op de leeftijd van 2 jaar viel naast de pectus carinatum op dat de lumbale wervelkolom wat stug werd en dat een lichte kyfose met thoracaal een lichte rechts convexe scoliose ontstond. Vanaf de leeftijd van 2 jaar bezoekt Noud het medisch kleuterdagverblijf en krijgt hij fysiotherapie. Nu, op de leeftijd van 3 jaar, is hij een vriendelijke en positieve kleuter. Zijn bril heeft een sterkte van 23D en hij wordt gecontroleerd door de kinderarts, kindercardioloog, kinderorthopeed, oogarts en kinderrevalidatiearts.

1.3. Het cardiovasculaire systeem

Een dilatatie en een dissectie van de aorta ascendens zijn majorcriteria. Minorcriteria zijn een mitralisklepprolaps met of zonder regurgitatie, en een verwijding van de grote vaten op relatief jonge leeftijd. De cardioloog wordt gevraagd echoscopische metingen te doen op een aantal specifieke punten van de aorta en deze af te zetten tegen de normaalwaarden.

1.4. De familie

De familieanamnese telt pas mee als majorcriterium als een familielid onafhankelijk ook aan de diagnostische criteria voldoet.

1.5. De longen

Hier is geen majorcriterium. Als minorcriteria gelden een spontane pneumothorax en blebs in de longtoppen.

1.6. De huid

Geen majorcriterium. Een minorcriterium is de aanwezigheid van striae die niet anderszins te verklaren zijn, of van herhaalde herniae.

1.7. De dura

Een belangrijk majorcriterium hier is een lumbosacrale durale ectasie die met CT- of MRI-onderzoek vast te stellen is.

Bij een individu zonder positieve familiehistorie wordt de diagnose gesteld als er een majorcriterium in ten minste twee orgaansystemen is en betrokkenheid van een derde orgaansysteem. Als er een fibrillinemutatie bekend is in de familie, is één majorcriterium in een orgaansysteem nodig en betrokkenheid in een tweede orgaansysteem. Voor een familielid van een indexpatiënt: een majorcriterium in de familiegeschiedenis en bij het familielid een majorcriterium in een orgaansysteem en betrokkenheid in een tweede orgaansysteem.

Bovenstaande houdt in dat als bij iemand vanuit een bepaald medisch kenmerk aan Marfansyndroom gedacht wordt, nader onderzoek nodig is door een aantal specialisten. Bij twijfel kan een lumbosacrale MRI (durale ectasie?) de doorslag geven. DNA-diagnostiek wordt alleen overwogen bij een redelijk klinisch vermoeden (zie ook Het gen achter het syndroom).

Het gen achter het syndroom

Het Marfansyndroom wordt veroorzaakt door mutaties in een gen dat codeert voor fibrilline (FBN-1), een glycoproteïne. Dit gen ligt op chromosoom 15q21.1 en is in 1991 ontdekt. Het bestaat uit ten minste 65 exonen en is ongeveer 200 kb groot. Het eiwitproduct is dus ook groot, namelijk minstens 2800 aminozuren. In het gen zijn vele soorten mutaties mogelijk en, op een uitzondering na, wordt bij elke nieuw aangemelde patiënt of nieuwe familie weer een nieuwe mutatie gevonden. Fibrilline is een belangrijke component van de extracellulaire microfibrillen en is royaal aanwezig in het elastische en het niet-elastische bindweefsel door het hele lichaam. Anno 2002 wordt bij klinisch zekere Marfanpatiënten in minstens 70% een mutatie gevonden. Bij iemand die niet aan de diagnostische criteria voldoet is dit percentage veel lager, namelijk 10-15%. Het is dus zeker geen routine-DNA-onderzoek. Marfansyndroom is een homogene aandoening: er zijn geen andere genen naast het FBN-1 gen bij betrokken.

Literatuur:

Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, Paepe A de. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. Arch Intern Med 2001;161:2447-2454.

Expresinformatie

De levensverwachting van mensen met Marfansyndroom is de laatste decennia sterk verbeterd. Cruciaal is een tijdige operatie van een aortaverwijding. De repercussies op het psychosociaal welbevinden mogen niet worden onderschat.

Hoofdstuk 2: Preventief management

Vanuit alle mogelijke symptomen en complicaties die bij Marfan kunnen optreden, zijn preventieve richtlijnen opgesteld. Deze omvatten onder meer controles door de kinderarts, de (kinder)cardioloog, de oogarts en de orthopeed. Bij een verwijding van de aorta worden β -blokkers overwogen en kan een preventieve operatie aan de orde komen.

Aandachtspunten bij kinderen tot 6 jaar

myopie, lensluxatie, retinaloslating hoog of gespleten gehemelte, orthodontische problemen mitralisklepdisfunctie, aortaverwijding, aorta-insufficiëntie, ventriculaire aritmie sacrale meningocele navelbreuk, liesbreuk gewrichtsdislocatie, platvoeten, pectus, scoliose

Controles bij: kinderarts als coördinator, orthopeed, kindercardioloog, kinderrevalidatiearts en tandarts (of orthodontist). Speciale groeicurves voor kinderen met Marfansyndroom zijn beschikbaar. Zonodig de kinderpsycholoog of orthopedagoog inschakelen.

Aandachtspunten bij kinderen vanaf 6 jaar

groei meestal boven P97 voor de leeftijd myopie, lensluxatie, retinaloslating orthodontische problemen mitralisklepdisfunctie, aortaverwijding, aorta-insufficiëntie, ventriculaire aritmie leerproblemen liesbreuken gewrichtsdislocatie, platvoeten, pectus, scoliose

Controles zoals bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Kinderen van een ouder met Marfansyndroom

Als het kind klinisch ook Marfansyndroom heeft, zoals hierboven.

Zo niet: (twee)jaarlijks controle door de kinderarts en de kindercardioloog, desgewenst door de oogarts en de orthopeed. Pas na de puberteit is op klinische gronden vast te stellen of een kind geen Marfansyndroom heeft! Soms helpt een lumbosacrale CT of MRI om te besluiten of een kind aan de diagnostische criteria voldoet. DNA-onderzoek, eerst bij de aangedane ouder, kan overwogen worden om een eind te maken aan de onzekerheid.

Volwassenen met Marfansyndroom

Worden meestal gecontroleerd door de cardioloog en eventueel de orthopeed; de huisarts kan een centrale rol spelen. Een zwangerschap bij een vrouw met Marfansyndroom moet goed voorbereid worden en is niet altijd verantwoord (zie tekst).

Hoofdstuk 3: Complicaties en levensverwachting

De levensverwachting van mensen met Marfansyndroom is de laatste decennia sterk verbeterd. Cruciaal is een tijdige operatie van een aortaverwijding. Met een operatie kunnen zelfs ernstig aangedane patiënten een tienjaarsoverleving van 70% verwachten. Jonge kinderen met een diagnose van Marfansyndroom hebben een minder goede prognose. Ook bij hen bepaalt het hart de levensverwachting. Bij de meer typische patiënten die zich op het eind van kinderleeftijd of vroege adolescentie presenteren, gaan de zorgen vooral uit naar de ogen en het hart. In deze groep heeft 70% een lensluxatie en 60% lijdt aan ernstige myopie. Ruim 80% heeft een aortawortelverwijding en ruim de helft een mitraliskleprobleem. Scoliose wordt in bijna 50% gezien en een pectus in bijna 70%. Jongvolwassenen en volwassenen met Marfansyndroom hebben vaak last van hartkloppingen en een beperkte longcapaciteit. Op deze leeftijd is een acute aortaverscheuring de grootste dreiging; het is belangrijk om tijdig tot operatie over te gaan.

Hoofdstuk 4: Psychosociale aspecten

Het Marfansyndroom is een medische diagnose met vele aspecten en de repercussies op het psychosociaal welbevinden mogen niet worden onderschat. In een Amerikaanse studie onder 85 volwassenen met Marfansyndroom bleek 2/3 de aandoening als ernstig te beschouwen en 25% zelfs als levensbedreigend. Ruim 80% gaf aan dat de aandoening negatieve gevolgen had op het eigen leven en functioneren; men vond echter wel een manier om hiermee om te gaan. Klachten als pijn in de gewrichten, moeheid en depressiviteit kwamen vaak voor. In Europees verband is een grote studie verricht onder ruim 800 mensen met Marfansyndroom: de aandoening blijkt een forse impact op het leven te hebben, maar de meeste mensen vinden toch een manier om hiermee om te gaan. Een van de risico's is sociaal isolement.

Hoofdstuk 5: Differentiaaldiagnose van Marfansyndroom

Niet iedereen die lang en dun is en lange vingers en tenen heeft, lijdt aan het Marfansyndroom. De volgende aandoeningen moeten differentiaaldiagnostisch worden overwogen:

- homocystinurie (hierbij treedt vaak een verstandelijke handicap op);
- congenitale contracturele arachnodactylie ofwel Bealssyndroom;
- cystische medianecrose van de aorta: een degeneratief proces in de aorta is suggestief maar niet diagnostisch voor Marfansyndroom;
- Sticklersyndroom.

De ontdekking van het Marfansyndroom

Antoine Marfan (1858-1942) was de eerste professor kindergeneeskunde in Frankrijk en in feite de oprichter van de algemene pediatrie in dat land. Zijn vader was huisarts en ook Antoine ging geneeskunde studeren, in Toulouse. Hij vervolgde zijn carrière in het Hôpital des Enfants Malades in Parijs, waar hij ook hoogleraar werd en tot zijn pensioen in 1928 werkte. In 1896 presenteerde hij een vijf jaar oud meisje op de Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Dit kind, Gabrielle, had erg lange armen en benen en abnormaal lange vingers. Daarbij had zij scoliose en een pectusdeformiteit. Zij overleed in de vroege adolescentie, waarschijnlijk aan tuberculose. Achteraf wordt betwijfeld of zij de aandoening had die nu Marfansyndroom heet. Waarschijnlijk had zij congenitale contracturele arachnodactylie ofwel Bealssyndroom.

In de loop van de twintigste eeuw werden bijkomende kenmerken herkend die horen bij het uiterlijk dat door professor Marfan was beschreven: ectopia lentis en aortadissectie. De Utrechtse oogarts professor H. Weve toonde het autosomaal-dominante patroon van overerving aan. Hij beschreef het syndroom in 1931 onder de titel *Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan*. Eugène Apert (1868-1940) gaf in 1938 het definitieve eponiem Marfansyndroom aan de aandoening.

In 1955 nam Victor McKusick het syndroom op in de groep van erfelijke aandoeningen van het bindweefsel. In 1986, en in gereviseerde vorm in 1996, werden zorgvuldig diagnostische criteria opgesteld. In een goed afgebakende klinische groep was het vervolgens mogelijk om de genlokalisatie op chromosoom 15q21 te bepalen (1990-1991) en het fibrilline-1-gen (FBN-1) als oorzaak van Marfansyndroom vast te stellen (1991 en later).

Marfan had niet alleen in Frankrijk een goede reputatie maar ook ver daarbuiten. In 1934 werd hij bevorderd tot honorary fellow van de Royal Society of Medicine in het Verenigd Koninkrijk.

Expresinformatie

Het Marfansyndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het fibrillinegen dat op chromosoom 15 ligt. De aandoening erft autosomaal-dominant over. Als het Marfansyndroom in de familie voorkomt, wordt nagegaan of aanstaande ouders de aandoening hebben. Als een vrouw zelf Marfansyndroom heeft, moet niet alleen het herhalingsrisico besproken worden maar ook de situatie van de vrouw zelf.

Hoofdstuk 6: Genetische aspecten

Het Marfansyndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het fibrillinegen dat op chromosoom 15 ligt. In dit gen zijn vele soorten mutaties mogelijk. Anno 2002 wordt bij klinisch zekere Marfanpatiënten in minimaal 70% een mutatie gevonden (zie kadertekst).

Had Lincoln het Marfansyndroom?

Vermoed wordt dat de eerste republikeinse president van de Verenigde Staten, Abraham Lincoln (1809-1865), Marfansyndroom had. Dit vermoeden bestaat ook bij een aantal van zijn meer recente verwanten. Hij is destijds vermoord en mogelijk kan uit zijn laatste kleding of uit weefsel van hemzelf alsnog een fibrillinemutatie vastgesteld worden. Dit materiaal is opgeslagen in het National Museum of Medicine in Washington en er schijnt een subsidie binnen te zijn om fibrillineonderzoek te doen.

Patiëntenvereniging

In Nederland bestaat sinds 1981 de **Contactgroep Marfan Nederland**. De vereniging, die aanwezig is op het internet (www.marfansyndroom.nl), organiseert landelijke nascholings- en contactdagen voor patiënten en hun familieleden. In verschillende klinisch-genetische afdelingen/centra worden speciale poliklinieken voor mensen met Marfansyndroom georganiseerd, bijvoorbeeld in Amsterdam (het AMC) en Nijmegen. In elke klinischgenetische afdeling kan men terecht voor vragen omtrent diagnosestelling, bepaling van herhalingsrisico's voor (komende) familieleden en begeleiding.

Website: www.marfansyndroom.nl

Hoofdstuk 7: Erfelijkheidsvoorlichting

Hier zijn verschillende situaties te onderscheiden.

Als een paar kinderwens heeft en Marfansyndroom komt bij een van hen in de familie voor, dan moet deze diagnose in de familie geverifieerd worden. Als de diagnose correct is, is er misschien al DNA-onderzoek verricht en is een fibrillinmutatie gevonden. De wezenlijke vraag is dan of de aanstaande ouder zelf Marfansyndroom heeft of niet. Per individuele situatie wordt beoordeeld of klinisch onderzoek door specialisten en/of DNA-onderzoek geïndiceerd is. Op geleide van de resultaten wordt dan het herhalingsrisico bepaald bij de persoon zelf of de eventuele kinderen later.

Ook kan de vraag naar het herhalingsrisico bestaan omdat een aanstaande vader of moeder zelf Marfansyndroom heeft. Heeft de man Marfansyndroom, dan wordt meegedeeld dat er 50% kans is op een zoon of dochter met Marfansyndroom. De aandoening is enigszins variabel van ernst en het is dus niet goed mogelijk om te voorspellen in welke mate een aangedaan kind medische klachten zal hebben of krijgen.

Als een vrouw zelf Marfansyndroom heeft, moet niet alleen het herhalingsrisico besproken worden maar ook de situatie van de vrouw zelf. Een zwangerschap is een grote belasting voor het cardiovasculaire systeem en er moet nagegaan worden of een zwangerschap medisch verantwoord is. Kinderen krijgen op relatief jonge leeftijd kan een verstandige optie zijn. Bij vrouwen met een aortadoorsnede kleiner dan 40 mm wordt geen sterk verhoogd risico voorzien, wel een strikte controle door de gynaecoloog en cardioloog. Bij een doorsnede van meer dan 40 mm is een verhoogd risico van een acute aortadissectie aanwezig en moet een zwangerschap wellicht zelfs ontraden worden. Er is dan in elk geval een indicatie voor begeleiding door gynaecoloog en cardioloog, het liefst al preconceptioneel. Betrouwbare prenatale diagnostiek is technisch alleen mogelijk als bij de aanstaande ouder met Marfansyndroom een fibrillinmutatie is vastgesteld. Zorgvuldig wordt met de aanstaande ouders overwogen of prenatale diagnostiek voor hun situatie een handelingsoptie is. Echoscopisch onderzoek in de zwangerschap heeft relatief weinig zin omdat voor de geboorte meestal geen significante echoscopische afwijkingen te verwachten zijn. Pre-implantatiediagnostiek is een enkele keer gerapporteerd, maar is zeker geen routine.

Hoofdstuk 8: Epiloog

Marfansyndroom is een aandoening met vele symptomen en mogelijke complicaties. Medische controles zijn levenslang aan de orde en de psychosociale impact is groot. Begrip voor de perceptie van de mensen met deze aandoening en coördinatie van de zorg is voor de huisarts een belangrijke uitdaging.

Hoofdstuk 9: Referenties:

- Paepe A de, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
- Lind J. The Marfan and Ehlers-Danlos syndromes and pregnancy. [Thesis]. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2000. ISDN 90- 9013071-3
- Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet* 2001;60:273-282.
- Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet* 2001;60:283-292.
- Vangoidsenhoven S, Bie S de, Hennekam R, Loeys B, Paepe A de. Living with Marfan syndrome: the European experience. *Eur J Hum Genet* 2002;10 Suppl:306.
- Wilson GN, Cooley WC. Parent Guide to Marfan Syndrome. In: Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge University Press; 2000.

Hoofdstuk 10: Dankbetuiging

De auteurs bedanken de ouders van Noud voor hun stimulans en de foto's; zij danken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning.

Hoofdstuk 11: Adres voor correspondentie

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel

Klinisch geneticus/kinderarts, Afdeling klinische genetica

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 1475, 6201 BL Maastricht

E-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl