

Nagel patella syndroom

Wat zijn de ontwikkelingen?

Ernie Bongers

Klinisch Geneticus - Radboudumc Nijmegen

Themadag

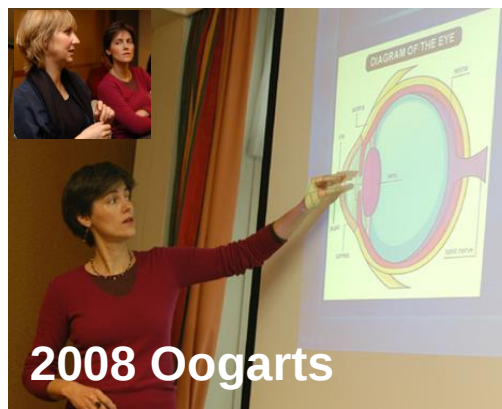
Nierpatiënten Vereniging Nederland

18 maart 2023



Radboudumc

Reeds ontwikkeld: Al vele jaren samen sterk -> NPS & NVN!



2023
kadboudumc

NPS & NVN: Jaap Modderman en Karin Tijssen en u!



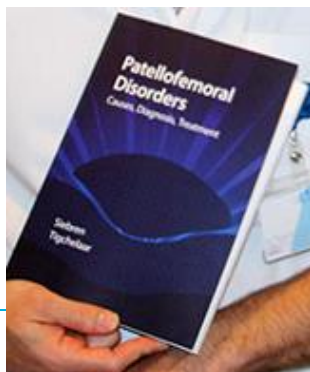
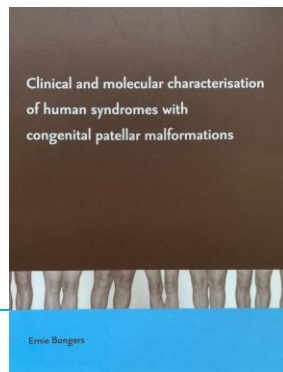
En fotograaf Jan Wijten



Samen sterk – Een gezamenlijke missie op het gebied van...



Foto Jan Wijten



- **Patiëntenzorg** (<1997 – heden)
Multidisciplinair spreekuur Radboudumc / UMC Utrecht
Radboudumc Expertisecentrum Zeldzame Nierziekten
Genetische testen
- **NVN / Onderwijs** (2006 – heden)
Themadagen NVN
Voorlichtingsfilm over NPS (NVN): 'Leven met NPS'
Hoorcolleges aan studenten, internisten, orthopeden etc
- **Onderzoek** (2000-2017)
Twee promotieonderzoeken naar NPS

NPS? NPS zeldzaam?

• Voorkomen: ~1:50.000

• Prenetrantie: 100%

• Grote variatie in ernst

De portaalsite voor zeldzame ziekten en weesgeneesmiddelen

28 FEBRUARY 2023
RAIJEDEASELUMY 090

COVID-19 & Zeldzame Ziekten Hulpbronnen voor Zeldzame Ziekten voor Vluchtelingen/Ontheemden

Zeldzame ziekten

Zoek

Klinische tekenen en symptomen
Classificaties
Genen
Beperking
Encyclopedie voor patiënten
Encyclopedie voor professionals
Richtlijnen voor spoedgevallen
Bronnen/procedures
Gegevensset downloaden

Startpagina > Zeldzame ziekten > Zoek

Zoek een zeldzame ziekte

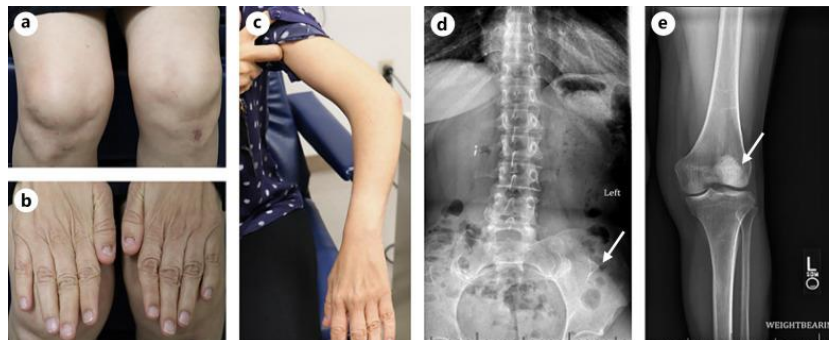
Ziektenaam (*) verplicht veld

☒ Ziektenaam ☐ OMIM-nummer ☐ Genaam of -symbool
☐ ORPHAcode ☐ ICD-10

www.orpha.net Andere zoekoptie(s) ▼

Nagel - patella-syndroom

Opmerking



Zuberi et al. Case Rep Ophthalmol. 2022;13(1):227-233

Wie (her)kent NPS – wie doet wat?

Huisarts



Orthopeed

Revalidatie arts

Fysio/ergotherapeut



Klinisch geneticus



Huisarts
(Kinder-)Nefroloog



Oogarts

Orthopeed



...eerste in de rij?



Klinisch geneticus



...eerste & laatste in de rij



Een orthopeed beantwoordt vragen als...

- Wat is de oorzaak en diagnose van mijn klachten?
- Hebben mijn klachten een relatie met NPS?
- Heb ik een verhoogd risico op (andere) klachten?
- Welke behandelingsopties zijn er?
- Opereren of niet opereren?
- Fysiotherapie / ergotherapie / ... advies?

Verwijzing via huisarts of medisch specialist



dr. Siebren Tigchelaar

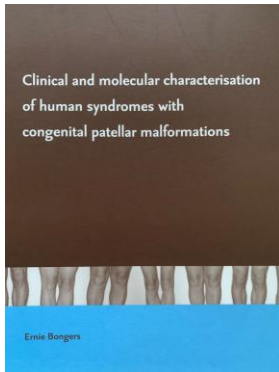
Een klinisch geneticus (= erfelijkheidsarts) beantwoordt vragen als...

- Heb ik een aanleg voor een erfelijke aandoening (NPS)?
- Heb ik de erfelijke aanleg die in mijn familie voorkomt ook?
- Kunt u mij meer vertellen over deze erfelijke aandoening?
- Zijn er controles nodig en zo ja, welke?
- Wat is het familieadvies (brief) voor familieleden?
- Wat betekent dit voor kinderen/kinderwens en andere familieleden?
- Is DNA-onderzoek voor of tijdens de zwangerschap mogelijk?



Verwijzing via huisarts of medisch specialist

Vandaag vertel ik u over mijn ervaringen en kennis op basis van:



Patiëntenzorg, literatuur & onderzoek (2000-2006)

Nederlandse
personen met NPS

Begeleiders: Prof. dr. N. Knoers, prof. dr. A. van Kampen, dr. H. van Bokhoven

Ik vertel ook over het promotie onderzoek dr Siebren Tichelaar – orthopeed



Onderzoek 2017 afgerond:

Nederlandse
personen met NPS



Begeleiders: Prof. dr. A. van Kampen, dr. S. Koëter en Ernie Bongers

Radboudumc

Wat is het programma van vandaag?

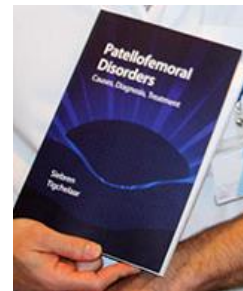
Uw vragen in beeld

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)



Uw vragen beantwoord?

Wat is het programma van vandaag?

Uw vragen in beeld

- **Diagnose** NPS? Ik heb een aantal kenmerken, niet alle. Waar moet ik zijn voor welk onderzoek naar NPS?
- **Nagels:** Last van teennagels die moeilijk te knippen zijn
- **Spieren/gewrichten:**
 - Is bekend hoeveel personen met NPS pijnklachten (pijnscheuten) krijgen aan de elleboog, doordat het spaakbeen uit de kom is gegroeid?
(Max strekking van de elleboog is 90 graden en geeft klachten. Een revalidatietraject van 8 wkn om oa bewustwording, omgaan met en stappen terug).
 - Aanbevelingen om spier- en gewrichtsklachten te verlichten?
 - Ervaringen scheurtje middenrif door verslapping buikspieren?
- **Nieren:** Komen cystenieren voor bij NPS?
Op welke verschijnselen kunnen we bij kinderen letten?
- Is **ADHD** bij NPS beschreven?
- Welke **ontwikkelingen/onderzoeken** zijn (inter)nationaal gaande over NPS?

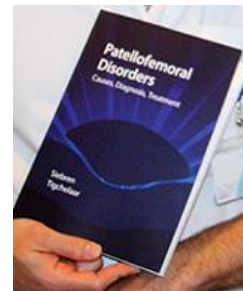
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

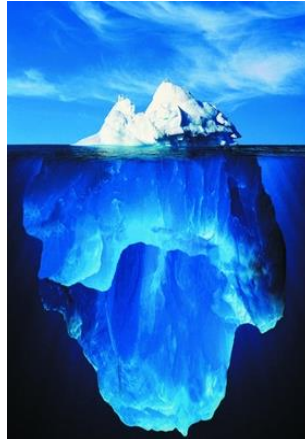
Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)



Wat is een syndroom? Hoe herken je een syndroom?

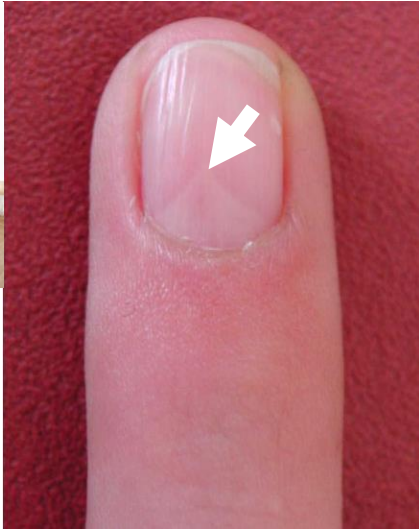
Patroonherkenning



Syndroom = Een combinatie van steeds tezamen voorkomende typische klinische kenmerken/verschijnselen/symptomen

Wat zijn de meest voorkomende kenmerken van NPS?

Nagel



Driehoekige maantjes



Hemianonychia

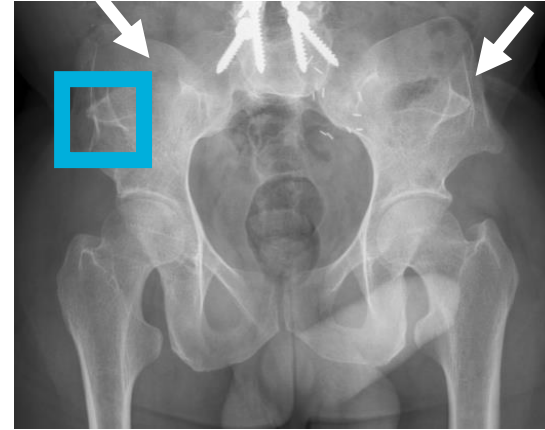
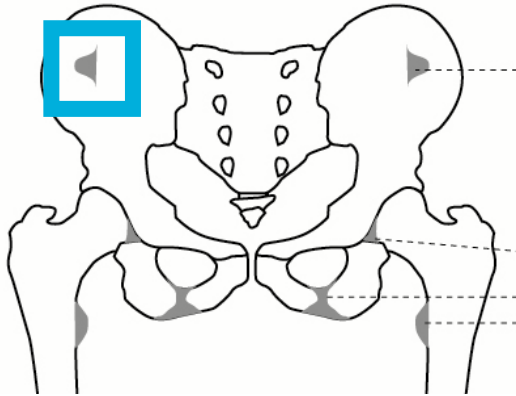
Knieschijf (=patella)



Afwezig / klein

Diagnose NPS: Typische bekkenuafwijkingen

Iliac horns / bekkenhoorntjes

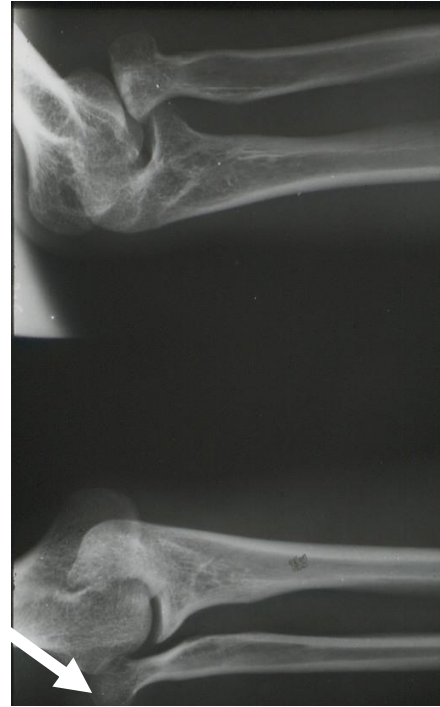


Andere skeletafwijkingen?

Elleboogafwijkingen



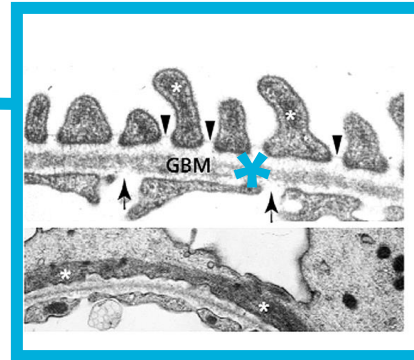
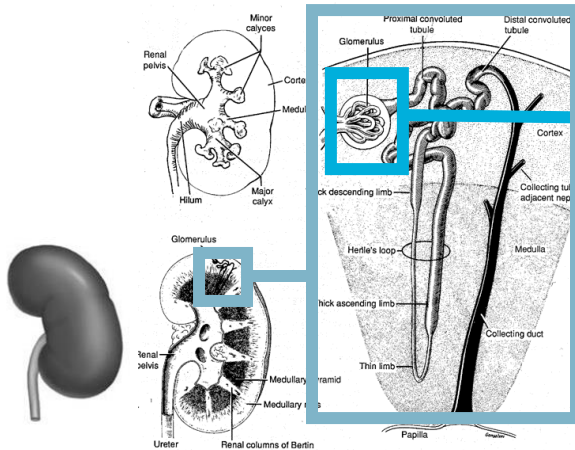
Spaakbeen uit kom



Afwijkingen aan spaakbeenkop

Wat zijn complicaties van NPS?

- Nierafwijkingen: afwijkende structuur en functie van de nierfilter (**geen cysten**)
- Groene staar oftewel glaucoom



Somlo & Mundel, 2000



Welke zijn controleadviezen voor personen met NPS?

➤ Nieronderzoek: huisarts / nefroloog (2023: geen nieuws)

v.a. geboorte 1x per jaar

urine onderzoek (rode bloedcellen / eiwitten)

(**oa donker gekleurde / schuimende urine**)

Afwijkingen? Zo ja → nefroloog

bloeddrukmeting



Medicatie (ACE remmers)

➤ Oogheelkundig onderzoek: oogarts

v.a. 10 jaar 1x per 1 à 2 jaar

netvliesonderzoek,

gezichtsveldonderzoek,

oogdrukmeting



Oogdruppels

OCTA scans? (optical coherence tomografie angiografie (Zuhiri et al. Case report Ophthalmol 2022))

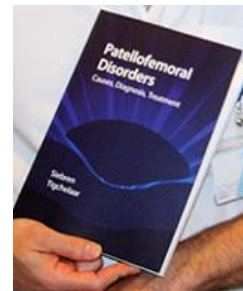
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

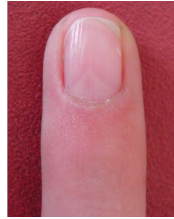
- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)



Hoe stel je een klinische diagnose NPS?



Individu



Wel (80%) / niet familiair

Een combinatie van steeds tezamen voorkomende klinische verschijnselen/symptomen

Hoe stel je een genetische (DNA) diagnose NPS?

DNA onderzoek:

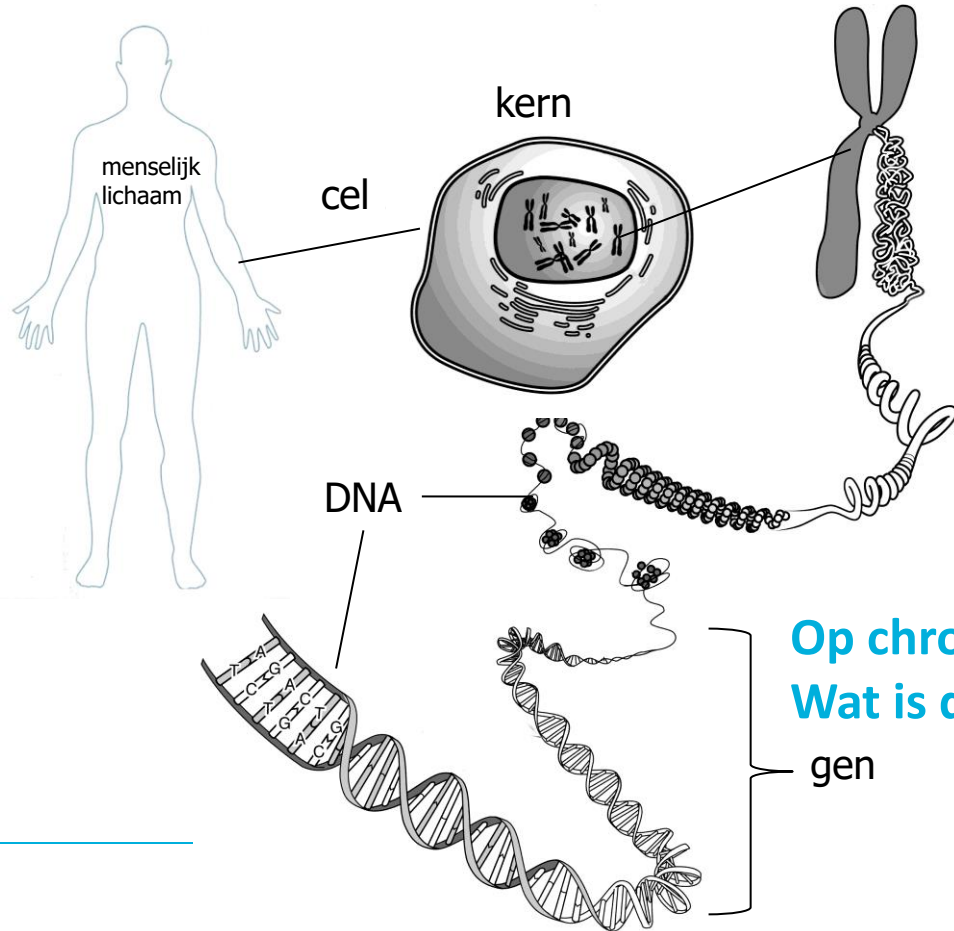
~80% mutatie (=DNA variant) in het

LMX1B gen



Wel (80%) / niet familiair

DNA onderzoek in een bloedmonster

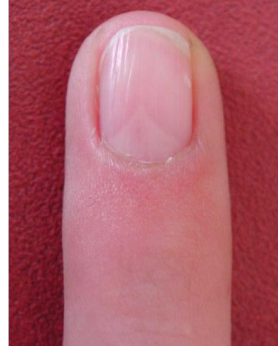


Op chromosoom nr 9: *LMX1B* gen
Wat is de functie van dit gen?

‘Dokter, heb ik (ook) het nagel patella syndroom?’

Mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek:

- Obv klinische kenmerken



- Obv DNA onderzoek *LMX1B* gen



Genetisch (DNA) onderzoek? Een persoonlijke keuze



Erfelijk of niet

DNA-
onderzoek

Ziektes (en
dan?)

Kinderwens

Familie of niet

ANDERE LINKS

- Hoe vertel ik het mijn familie
- Familie vertellen over erfelijke aanleg kanker
- Hoe vertel ik het mijn kinderen
- Hoe vertel ik het mijn partner
- Hoe erf je een ziekte?

HEB JE EEN VRAAG?

Verzekeringen en erfelijke ziektes

Heb je een erfelijke ziekte? Of komt er een erfelijke ziekte in je familie voor? Misschien vraag je je af of er gevolgen kunnen zijn voor je verzekeringen.

'Toen stond ons niets meer in de weg om ons droomhuis te kopen'

**VOORSPELEND
DNA
ONDERZOEK**

Waarom wel of niet?

'Al 20 jaar wist ik dat er 50% kans bestond dat ik erfelijk belast was.'

'Ik ben toch ook blij dat ik besta.'

'Dan heb ik in ieder geval minder kans dat ik eraan sterf dan papa.'

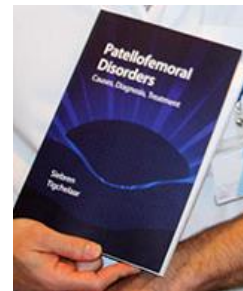
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)

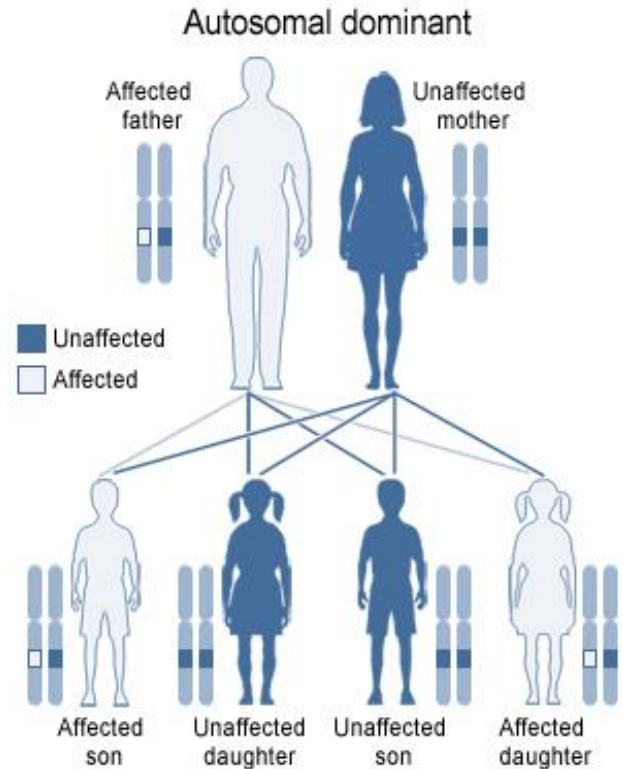


Wat is de kans op het krijgen van een kind met NPS?

Autosomaal dominante overerving

Herhalingskans voor kinderen: 50% (1 op 2)

Man : Vrouw = 1 : 1



‘Dokter, is onderzoek rond een zwangerschap mogelijk?’



Wat zijn de opties rond een kinderwens anno 2023

1. Kans van 50% op kind met NPS
2. Afzien van verdere eigen kinderen
3. Adoptie/Pleegkinderen
4. Eiceldonatie
5. Prenatale diagnostiek door *vlokkentest*
6. Pre-implantatie genetische diagnostiek met terugplaatsing van niet aangedaan embryo

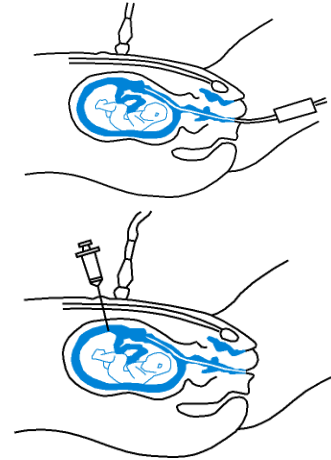


Begeleiden in keuze die het beste bij u past

Welk onderzoek is mogelijk tijdens een zwangerschap?

> Prenatale diagnostiek: de vlokcentest

- Afname van weefsel van de placenta (moederkoek)
- Vaginaal, bij ongeveer 11 weken
- Via de buikwand, bij ongeveer 12 weken
- Uitslag na ~2 weken bekend
 - *DNA onderzoek naar NPS*



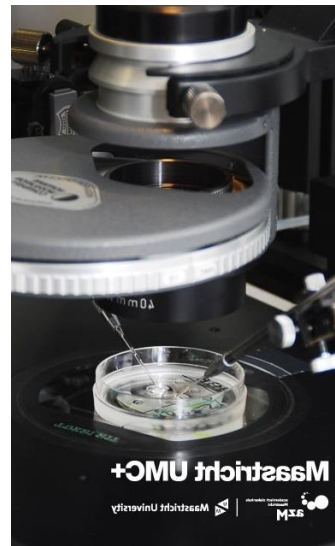
Is onderzoek voorafgaande aan een zwangerschap mogelijk?

Pre-implantatie genetische test (PGT) I

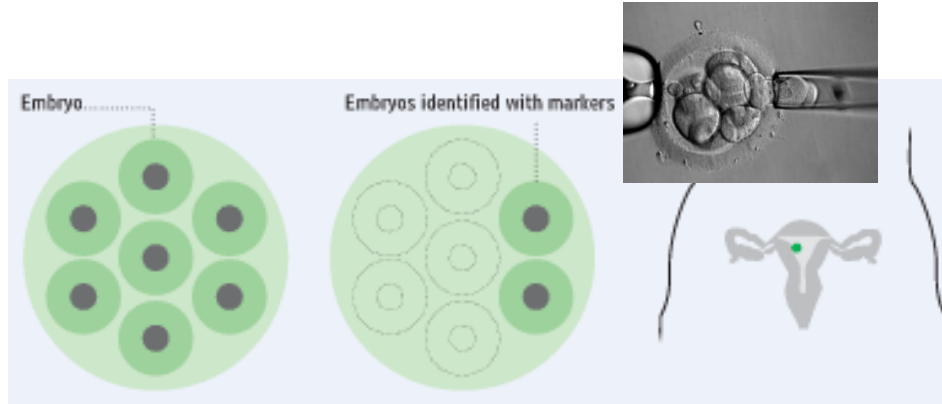
- Methode waarmee de geboorte van kinderen met een ernstige genetische aandoening voorkomen kan worden

- *voorbeelden:*

Chromosoomafwijking, taaislijmziekte, hemofilie, ziekte van Huntington, ernstige spierziekte



Pre-implantatie genetische test (PGT) II



- IVF-behandeling noodzakelijk
één cel afgenomen van embryo's die 3 dgn oud zijn (8 cellen)
- Terugplaatsing van embryo's zonder genetische aandoening op 4^e / 5^e dag na bevruchting
- Kans op zwangerschap na terugplaatsing ~25%

Kan NPS met een termijn echo tijdens een zwangerschap aangetoond worden?

- Echo (GEO) Bij vrouwen met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (oa NPS)

Door:

Gynaecoloog, arts echoscopist

Centrum voor prenatale diagnostiek

Niet geschikt als diagnostische test



‘Dokter, is onderzoek rond een zwangerschap mogelijk?’

Belangrijk; wat wil een paar met een kinderwens?



Persoonlijke keuze

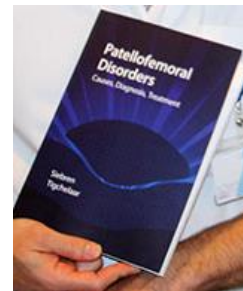
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

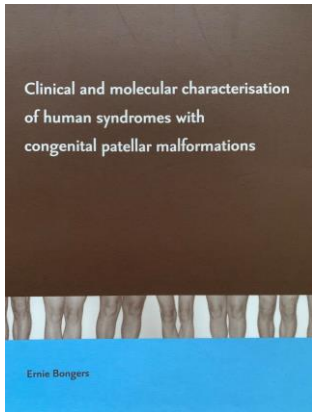
- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)



Promotie onderzoek dr Ernie Bongers klinisch geneticus



Onderzoek 2006 afgerond:

Nederlandse
Personen met NPS

Begeleiders: Prof. dr. N. Knoers, prof. dr. A. van Kampen, dr. H. van Bokhoven

Radboudumc

Klinische studie:

- kenmerken in kaart brengen:

is regelmatig onderzoek belangrijk?

DNA onderzoek:

- oorzakelijke DNA-verandering in *LMX1B* gen
- relatie tussen type en locatie van DNA variant (mutatie) en ernst?

kunnen we mensen hierover informeren?

Studie van 106 patiënten uit 32 families



E Paolozzi (1924), Scottish National Gallery of Modern art

Klinisch onderzoek

- Lichamelijk onderzoek
- Radiologisch onderzoek
- Oogheelkundig onderzoek
- Gehoortest
- Nieronderzoek
- Vragenlijsten

DNA onderzoek

- Verandering (=mutatie)
in het *LMX1B* gen

Studie resultaten nagelafwijkingen



Nagelafwijkingen

Duimen

100%

Overige vingers

100%

Voeten: nauwelijks

‘Zwanenhals’ vorm vingers

77%

↓ Huidplooien vingers

83%



Studie resultaten afwijkingen van ellebogen, rug en voeten

➤ **Strekbeperking ellebogen**

84%

Gewrichtscontracturen

20%

Scoliose

35%

Holle onderrug

45%

Rugklachten

36%

➤ **Platvoeten**

70%

Klompvoeten

15%



Volwassenen: röntgenfoto's van

- Ellebogen
- Bekken
- Knieschijven

Kinderen:

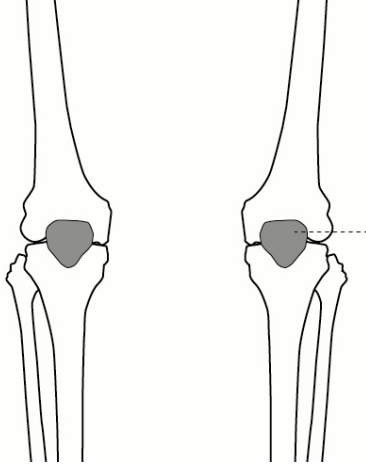
- Echo knieschijven

Studie resultaten radiologisch onderzoek: de knie

Knieschijf

afwezig
klein
normaal

6%
81%
13%



Welke radiologische afwijkingen van ellebogen & bekken?

Ellebogen

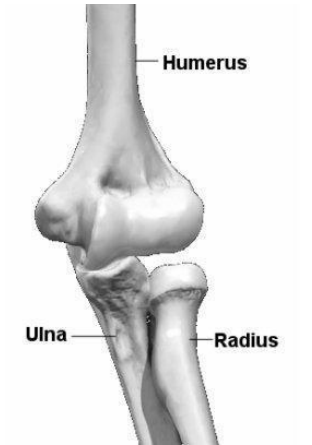
Spaakbeen kop: klein

45%

Spaakbeen kop: dislocatie

45%

Geen onderzoek verricht naar ernst van strekbeperking en pijn



Bekken

Iliac horns / bekkenhoortjes

79%



Welke knieklachten komen voor?

➤ Pijn (gemiddeld 2.3 op schaal 0-10)	63%
➤ Problemen bij hurkzitten	68%
Knieschijf instabiliteit	42%
Knieschijf uit kom	29%
Slotklachten	52%
Problemen bij zitten met gebogen knieën	39%
Problemen bij trap op/aflopen	42%/38%



Lysholm and Gillquist, Am J Sports Med, 1982
Werner et al., Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 1993

Studie resultaten oogafwijkingen

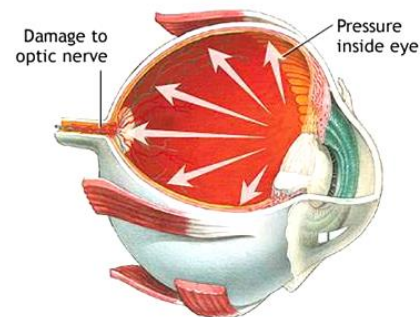
51 patiënten onderzocht

Open-kamerhoek glaucoom 4%

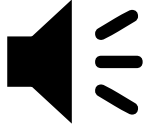
Normale oogdruk glaucoom 8%

Geïsoleerde optic disk cupping 23%
(vanaf 11 jaar)

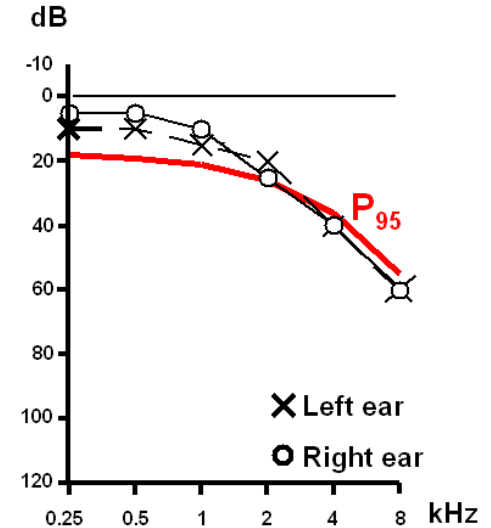
Geïsoleerd ↑ oogdruk 4%



Studie resultaten gehoortesten (n=24)



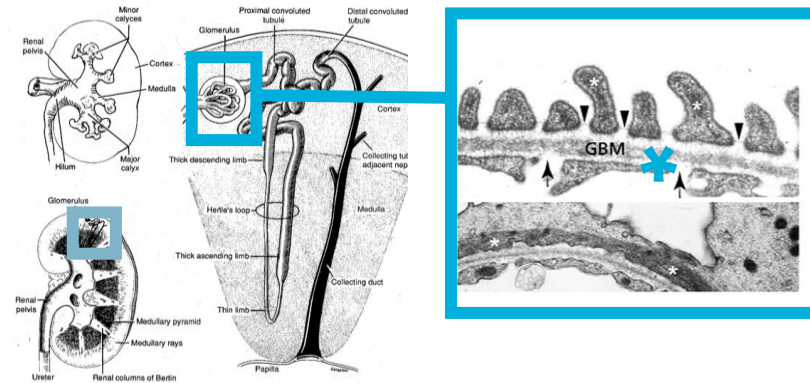
- 46% van de patiënten: minimaal gehoorverlies
- Gemiddelde leeftijd 47 jr (range 18-70 jr)



Klinisch onderzoek in het buitenland: UK (2003) - literatuur

Klinisch onderzoek 120 patiënten *Sweeney et al. 2003*

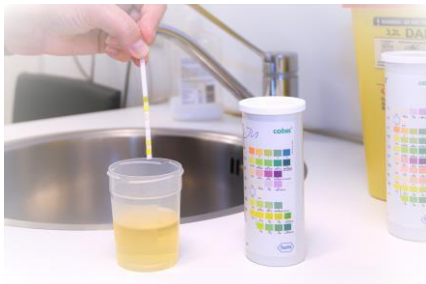
- Nierafwijkingen **25%**
- Terminaal nierfalen **3%**



Electronenmicroscopie

- Irregulaire verdikking van de GBM
- Fusie van podocyten

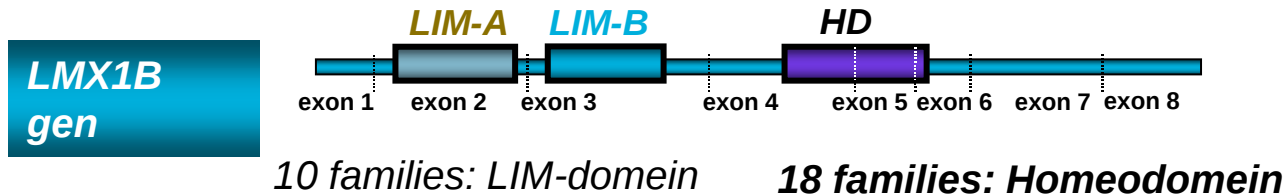
En de nieren? Studie resultaten nieronderzoek (I)



- **Eiwitverlies in urine*** **21%**
 - geïsoleerd* 14%
 - eiwitten + rode bloedcellen in urine* 7%
 - 13 patiënten uit families en 4 sporadische patiënten
- **Microalbuminurie** **22%**
- **Geïsoleerd rode bloedcellen in urine** **12%**
- **Eind stadium nierfalen** **1% (1/72)**
- **Normale bloeddruk**

DNA-onderzoek: *LMX1B* mutaties in 32 NPS families

- 18 *verschillende LMX1B* mutaties in 28 families

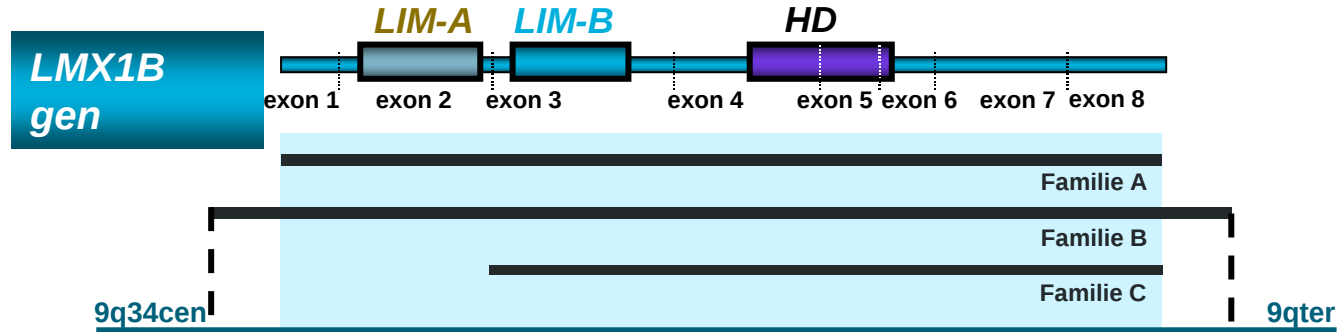


- Geen *LMX1B* mutatie: 4 families

DNA-onderzoek: *LMX1B* deleties

MLPA onderzoek:

- Ontbreken van een deel / gehele *LMX1B* gen: 3/8 families



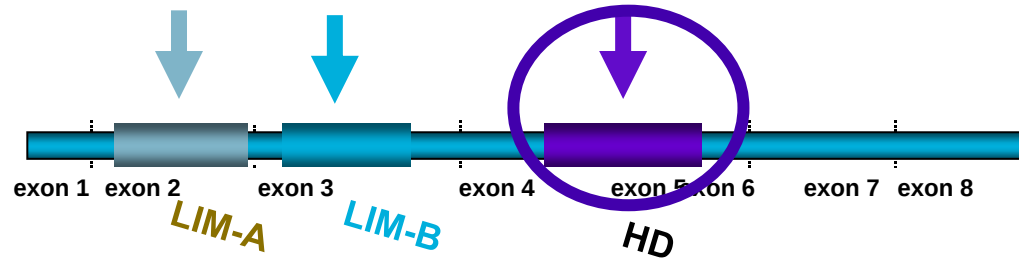


Genotype-phenotype correlatie nagel patella syndroom

Locatie **LMX1B** mutatie:

LIM-A of LIM-B domein

versus Homeodomein



Mutaties in homeodomein: ↑ nierafwijkingen (?)



European Journal of Human Genetics (2005) 13, 935–946

© 2005 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/05 \$30.00

www.nature.com/ejhg

ARTICLE

Genotype–phenotype studies in nail-patella syndrome show that *LMX1B* mutation location is involved in the risk of developing nephropathy

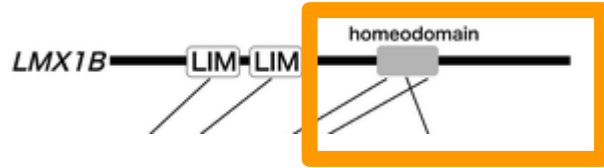
Is later ook gevonden in andere studies

Ernie MHF Bongers¹, Frans T Huysmans², Elena Levtschenko³, Jacky W de Rooy⁴, Johan G Blickman⁴, Ronald JC Admiraal⁵, Patrick LM Huygen⁵, Johannes RM Cruysberg⁶, Pauline AMP Toolens⁶, Judith B Prins⁷, Paul FM Krabbe⁸, George F Borm⁹, Jeroen Schoots¹, Hans van Bokhoven¹, Angela MF van Remortele¹, Lies H Hoefsloot¹, Albert van Kampen¹⁰ and Nine VAM Knoers*,¹

¹Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands;

²Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ³Department of Paediatric Nephrology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁴Department of Radiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁵Department of Otorhinolaryngology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁶Department of Ophthalmology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁷Department of Medical Psychology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁸Department of Medical Technology Assessment, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ⁹Department of Pathology and Biostatistics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands; ¹⁰Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

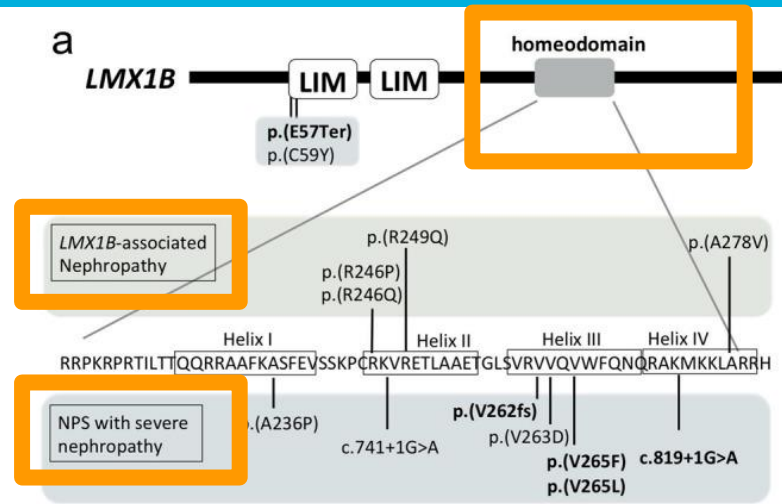
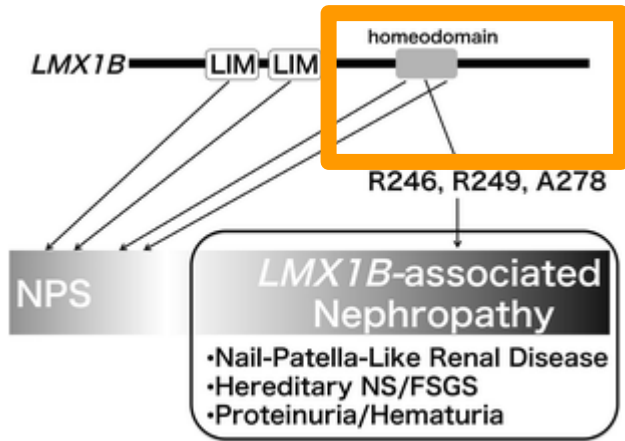
Recente literatuur: wat vertelt de DNA variant over de nieren?



Sloane et al Pediatr Nephrol 2022:

Personen met mutaties in het homeodomein hebben vaker en meer ernstige nierproblemen

Recente literatuur: wat vertelt de DNA variant over de nieren?



LMX1B mutations in **NPS** and **LMX1B-associated nephropathy**.

Mutations in the LIM domain or homeodomain in LMX1B leads to classic nail-patella syndrome (NPS).

Specific mutations in the homeodomain cause isolated nephropathy without extrarenal phenotype.

These nephropathies do not necessarily accompany unique changes to the glomerular basement membrane (GBM)

Harita et al. Pediatr Nephrol **2017**;32(10):1845-1850 *Harita et al. Eur J Hum Genet.* **2020**;28(10):1414-1421

Er zijn patiënten met een LMX1B variant en geïsoleerde nierziekte
(tenminste 6 families in de literatuur beschreven)

ADHD? Depressieve klachten

López-Arvizu et al. Am J Med Genet 2011:

50 personen met NPS: vragenlijsten

- ✓ 22% kenmerken ADHD
 - ✓ 40% kenmerken depressie
- Vaker ADHD én depressieve klachten*

Onafhankelijk van geslacht, leeftijd en opleidingsniveau

Andere klachten? Gerapporteerd in de literatuur...

Tintelingen / dof gevoel in handen (verminderde doorbloeding?)

Osteoporose

Minder tandglazuur

Obsipatie

Traag werkende schildklier

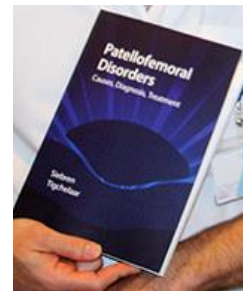
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)



Promotie onderzoek dr Siebren Tichelaar – orthopeed



Onderzoek 2017 afgerond:

139 Nederlandse
personen met NPS



Begeleiders: Prof. dr. A. van Kampen, dr. S. Koëter en Ernie Bongers

Radboudumc

Welke drie publicaties nav NPS studie dr Siebren Tigchelaar?

- ☐ 1 **Nail patella syndrome:** Knee symptoms and surgical outcomes. A questionnaire-based survey.

Cite Tigchelaar S, Lenting A, Bongers EM, van Kampen A.

Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Dec;101(8):959-62. doi: 10.1016/j.otsr.2015.09.033. Epub 2015 Nov 17.

Share PMID: 26596417 **Free article.**

BACKGROUND: Patellofemoral instability and dysfunction are frequent symptoms in **Nail patella syndrome** (NPS). In this article, the first large series of NPS patients is presented in which these knee symptoms were assessed using validated outcome scores. ...

- ☐ 2 **Radiological characteristics of the knee joint in nail patella syndrome.**

Cite Tigchelaar S, Rooy Jd, Hannink G, Koëter S, van Kampen A, Bongers E.

Bone Joint J. 2016 Apr;98-B(4):483-9. doi: 10.1302/0301-620X.98B4.37025.

Share PMID: 27037430 **Free article.**

AIM: **Nail patella syndrome** (NPS) is a skeletal dysplasia with patellofemoral dysfunction as a key symptom. ...TAKE HOME MESSAGE: The distinct malformations of the knee in **nail patella syndrome** are easily recognisable on conventional radio ...

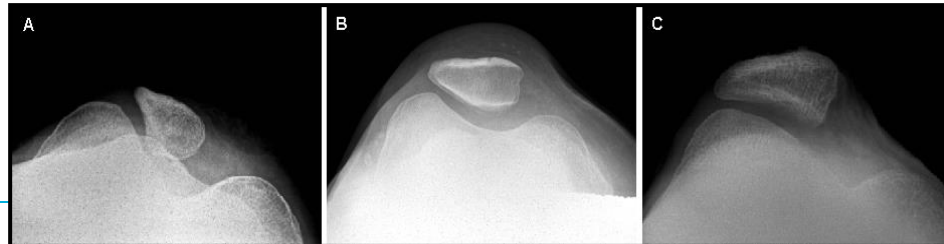
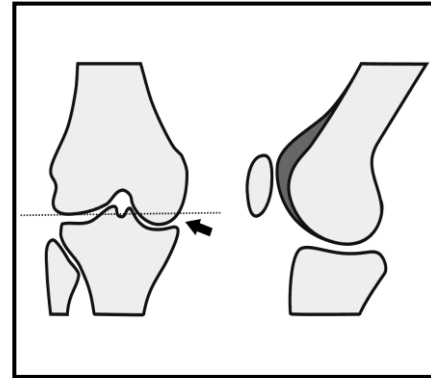
- ☐ 3 Letter to the editor in reponse to Louboutin, Wascher, and Neyret in management of patellar problems in skeletally mature patients with **nail-patella syndrome**. KSSTA 2017 Oct;25(10):3012-3016. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4044-y>. Epub 2016 Feb 12.

Share Koëter S, Tigchelaar S, Bongers E.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021 Mar;29(3):1006-1007. doi: 10.1007/s00167-018-4911-9. Epub 2018 Mar 28.

Wat heeft dr. Siebren Tigchelaar bestudeerd?

1. Studie van knieklachten en operaties (139 vragenlijsten; 74% respons)
2. Radiologische studie van kniegewrichten van 95 personen met NPS



Studie van knieklachten en operaties dmv vragenlijsten

Instabiliteit van het kniegewricht: 49%

Eerdere knie operatie(s): 22%

Corrigerende procedures voor de knieschijf:

Geen verbetering van pijn en functie ivm geen ingreep

Kijkoperatie, knieprothese, verwijdering van knieschijf

Verbetering van pijn 87%

Verbetering van functie 30%

Orthopeed: scores gaven aan dat operatieve behandeling ongunstig is.

Personen met NPS: ervaren hoge mate van tevredenheid.

Nail patella syndrome: Knee symptoms and surgical outcomes. A questionnaire-based survey



S. Tigchelaar^{a,*}, A. Lenting^a, E.M.H.F. Bongers^b, A. van Kampen^a

^a Departments of Orthopaedic Surgery and Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

^b Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Table 2

Patellar Instability in patients with nail-patella syndrome that had or had not undergone knee surgery.

Patellar instability	Surgery <i>n</i> (%)	No surgery <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Never	10 (47.6)	40 (52.6)	50 (51.5)
Subluxations sometimes during sports	3 (14.3)	18 (23.7)	21 (21.7)
Subluxations sometimes during activities of daily living	4 (19.0)	14 (18.4)	18 (18.6)
At least one complete dislocation	1 (4.8)	– (–)	1 (1.0)
At least two complete dislocations	3 (14.3)	4 (5.3)	7 (7.2)
Total	21 (100)	76 (100)	97 (100)

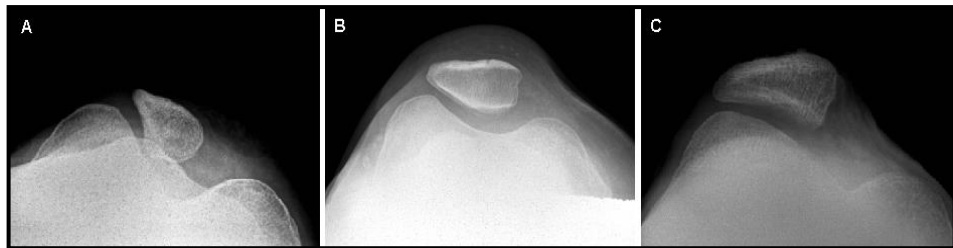
Table 3

Knee function and patellar instability in patients with nail-patella syndrome that were considering surgery.

Considering surgery	Patients (<i>n</i>)	Score/Instability	Mean score/ Presence of Instability
Yes	12	KOOS Kujala Patellar instability ^a	52.9 53.3 9/11 (81.8%)
No	91	KOOS Kujala Patellar instability ^b	75.6 76.8 38/86 (44.2%)

Radiologische studie van 95 personen met NPS: röntgenfoto's

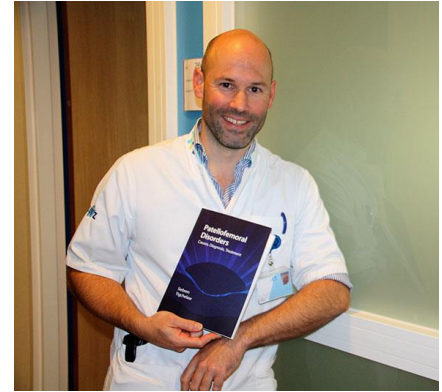
- Knieschijf 4% afwezig
 86% klein



- Typische vormveranderingen van het bovenbeen (distale femur) dat onderdeel is van het kniegewricht
- MRI is standaard onderzoek geworden bij evaluatie van afwijkingen en letsel van de knie

Stellingen uit het proefschrift van dr. Siebren Tigchelaar

- Knieschijf luxaties dienen conservatief behandeld te worden met kortdurende immobilisatie gevolgd door oefentherapie
- De resultaten van knie operaties bij personen met NPS leiden tot een hoge mate van patiënt tevredenheid



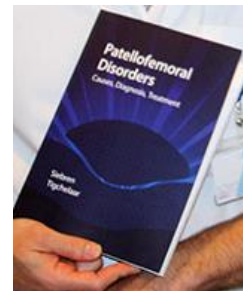
Programma van vandaag

Wat weten we (al) van het nagel patella syndroom?

- Hoe herken je het nagel patella syndroom?
- Hoe stel je de diagnose?
- Is regelmatig onderzoek belangrijk? (*samenvatting studie door Ernie Bongers (2006)*)
- Consequenties voor mijn familie / kinderen?
- Mogelijkheden onderzoek voor of tijdens een zwangerschap?

Wat zijn de ontwikkelingen rond het nagel patella syndroom?

- Samenvatting studie door orthopeed dr Siebren Tigchelaar (2017)
- Inzichten uit de literatuur (tot op heden)





Contents lists available at ScienceDirect

Joint Bone Spine

journal homepage: www.elsevier.com

Image in rheumatology

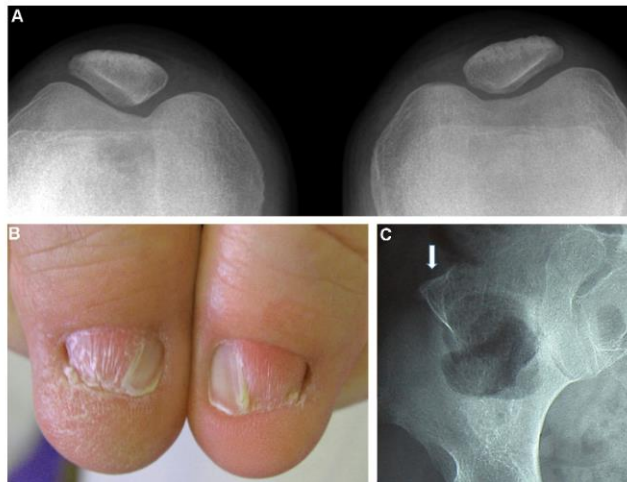
Nail patella syndrome

Daniel Wendling^{a,*}, Laurent Obert^b, Bernard Delbosc^c

^a Department of Rheumatology, CHRU de Besançon, Besançon, France

^b Department of Orthopaedic surgery, CHRU de Besançon, Besançon, France

^c Department of Ophthalmology, CHRU de Besançon, Besançon, France



¹ Neonatology, All India Institute of Medical Sciences Jodhpur, Jodhpur, Rajasthan, India
² Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences Gorakhpur, Gorakhpur, Uttar Pradesh, India

Correspondence to
Dr Neeraj Gupta;
neerajg1@yahoo.co.in

Accepted 26 February 2021

Case report

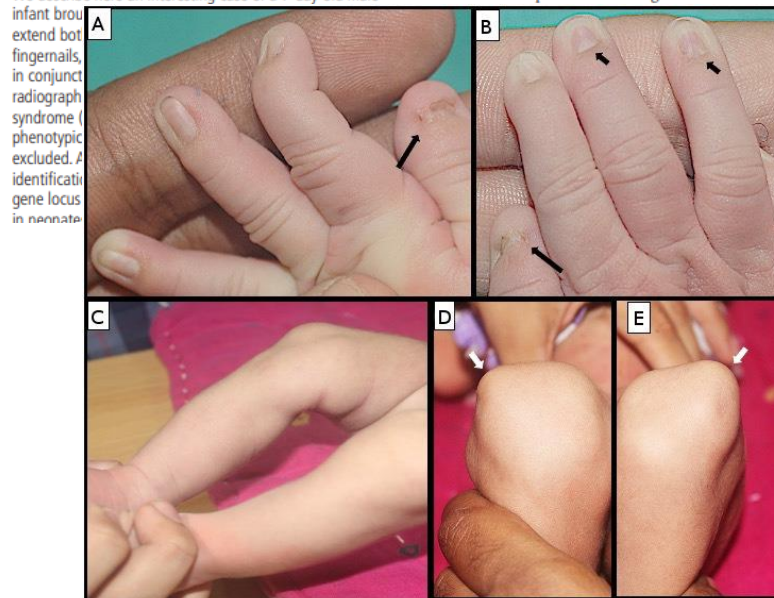
Diagnosing nail-patella syndrome: can it be so simple?

Rohit Sasidharan¹, Neeraj Gupta¹, Nisha Toteja², Bharti Yadav¹

SUMMARY

We describe here an interesting case of a 7-day-old male

the knee swellings to be due to subluxation and dislocation of the patella on the right and left knee



BMJ Case Report **2021** - 10;14(3):e241833

Voor mensen met NPS...

- Controle van ogen en nieren belangrijk
- Minimaal jaarlijks urineonderzoek via huisarts (*en/of nefroloog*)
- Oogheelkundig onderzoek door oogarts (*niet door opticiën*)
- Erfelijkheidsadvisering / erfelijkheidsonderzoek / PND en PGT: een *persoonlijke* keuze: keuze die bij u past
- U bent van altijd van harte welkom op de poli erfelijke nierziekten / klinische genetica



Poli Erfelijke Nierziekten (Radboudumc en UMC Utrecht)

- Maandelijks gecombineerd spreekuur:
klinisch geneticus **en** (kinder)nefroloog



Dr. Marlies Cornelissen
Kinderarts-kindernefroloog

Prof. dr. Jack Wetzels
Nefroloog

Multi Disciplinair Overleg Radboudumc



Radboudumc

Expertisecentrum

Zeldzame

nierziekten



Ernie Bongers, MD, PhD
Klinisch geneticus



Marijn Stokman, MD, PhD
Klinisch geneticus



Dorien Lugtenberg, PhD
*Laboratorium specialist
klinische genetica*



Marlies Cornelissen, MD, PhD
Kindernefroloog



Jeroen Deegens, MD, PhD
Nefroloog

Tom Nijenhuis, MD, PhD
Nefroloog

Radboudumc Expertisecentrum Zeldzame nierziekten

Radboudumc Expertisecentrum Zeldzame nierziekten

> Expertisecentra > Expertisecentra zeldzame aandoeningen > Zeldzame nierziekten

Over het expertisecentrum

Het Radboudumc Expertisecentrum Zeldzame Nierziekten biedt medisch specialistische zorg voor volwassenen en kinderen met een zeldzame nierziekte.

[lees meer](#)

Afspraak en eerste bezoek

Uw huisarts of behandelend specialist verwijst u of uw kind naar ons expertisecentrum. Vervolgens krijgt u informatie thuis gestuurd over de polikliniek en de datum en het tijdstip van uw afspraak.

Informatie voor verwijzers hoe kunt u patiënten verwijzen?

[lees meer](#)

Contact

Contact kinderen
☎ (024) 361 44 30

Contact volwassenen
☎ (024) 361 47 61

[contactformulier](#)

Patiëntenverenigingen

Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN) ↗

Nierstichting ↗

Gespecialiseerd in:

- Glomerulaire nierziekten (**NPS**)
- Tubulaire nierziekten
- Cysteuze nierziekten (waaronder ciliopathieën en nefronftosis)
- Aangeboren afwijkingen van nieren en urinewegen
- Cystinose
- Hemolytisch uremisch syndroom, C3 glomerulopathie (HUS/C3G) en overige complement gemedieerde nierziekten



Wat was het programma van vandaag?

Uw vragen in beeld

- **Diagnose** NPS? Ik heb een aantal kenmerken, niet alle. Waar moet ik zijn voor welk onderzoek naar NPS?
- **Nagels:** Last van teennagels die moeilijk te knippen zijn

- **Spieren/gewrichten:**

Is bekend hoeveel personen met NPS pijnklachten (pijnscheuten) krijgen aan de elleboog, doordat het spaakbeen uit de kom is gegroeid?

(Max strekking van de elleboog is 90 graden en geeft klachten. Een revalidatietraject van 8 wkn om oa bewustwording, omgaan met en stappen terug).

Aanbevelingen om spier- en gewrichtsklachten te verlichten?

Ervaringen scheurtje middenrif door verslapping buikspieren?

- **Nieren:** Komen cystenieren voor bij NPS?
Op welke verschijnselen kunnen we bij kinderen letten?
- Is **ADHD** bij NPS beschreven?
- Welke **ontwikkelingen/onderzoeken** zijn (inter)nationaal gaande over NPS?

Waar vind ik meer algemene informatie? VKGN.org



Informatie over het nagel patellasyndroom

Wat is het nagel patellasyndroom?

Het nagel patellasyndroom (NPS) is een erfelijke aandoening die wordt door gekenmerkt door aangeboren afwijkingen van onder andere de nagels en het skelet, waaronder de *knie-schijf* (de 'patella'). De meest ernstige complicaties zijn nierziekte en hoge oogbldruk (glaucoom). De aandoening komt bij ongeveer 1 op de 50.000 pasgeborenen voor.

Nagelafwijkingen bestaan uit driehoekige (in plaats van ronde) halve maantjes aan de basis van de vingernagels. Daarnaast kunnen de nagels geheel of gedeeltelijk afwezig zijn, klein zijn, groeven in de lengterichting tonen of gespleten zijn. Meestal zijn de duimnagels het meest afwijkend. De teennagels zijn zelden afwijkend. De nagelafwijkingen kunnen direct na de geboorte zichtbaar zijn en komen bij nagenoeg alle mensen met nagel patellasyndroom voor.

Knie-schijven zijn meestal klein of afwezig. Knieklachten die kunnen voorkomen zijn het uit de kom schieten van de knieschijven, instabiliteit van de kniegewrichten, slotklachten, een strekbeperking van de knieën en pijnklachten.

Andere skeletaafwijkingen zijn o.a. benige uitsteeksel aan de achterzijde van het bekken; genaamd 'bekkenhoortjes'. Deze geven doorgaans geen klachten. Afwijkingen van de botstructuren van het ellebooggewricht kunnen wel klachten geven, zoals een strekbeperking van de ellebogen.

Verschijselen van nierziekte (nephropathie) komen bij ongeveer 25% van de mensen met nagel patellasyndroom voor. Verlies van nierfunctie bij nagel patellasyndroom wordt veroorzaakt door afwijkingen van de nierfilters. Dit uit zich in een vroeg stadium als verlies van eiwit of rode bloedcellen in de urine. De nierproblemen kunnen voor het eerst ontstaan tijdens een zwangerschap of tijdens een zwangerschap verergeren. Bij een klein deel van de mensen met nagel patellasyndroom (~3%) ontstaat op de lange termijn chronisch nierfalen waarvoor dialyse of niertransplantatie nodig is.

Glaucoom komt bij een minderheid voor en treedt met name na het 40^{ste} levensjaar op. Bij glaucoom is de oogbldruk verhoogd, de oogzenuw beschadigd en het gezichtsveld (het omgevingszien) beperkt. Daarnaast kan glaucoom optreden zonder verhoogde oogbldruk. Door tijdig starten met oogdruppels kan glaucoom behandeld worden en kan schade aan de oogzenuw voorkomen of beperkt worden.

Welke medische adviezen zijn er?

Het nagel patellasyndroom kan (nog) niet worden genezen. De behandeling is gericht op het verminderen van klachten en het voorkomen van problemen. Hoe eerder dit gebeurt, hoe beter. Daarom is tijdige opsporing door middel van regelmatig onderzoek van nieren en ogen van belang. De behandeling verschilt per persoon en hangt af van welke verschijnselen iemand heeft.

Controle adviezen:

- vanaf de geboorte jaarlijks controle van de bloeddruk en urine onderzoek naar het verlies van eiwit en rode bloedcellen. Wanneer de urine afwijkend is, is het belangrijk dat de huisarts een verwijzing naar een (kinder)nefroloog regelt.

- vanaf 18 jaar onderzoek 1x per 2 jaar onderzoek door een oogarts te laten verrichten, waaronder een meting van de oogbldruk, onderzoek van het netvlies (funduscopie) en gezichtsveld onderzoek (om ook normale oogdruk glaucoom op te kunnen sporen).

Ook is onderzoek van de ogen direct na de geboorte of direct na het stellen van de diagnose van belang.

Het hangt van de klachten af of regelmatige controles door een orthopeed worden aangeraden.

Wat is de oorzaak?

Het nagel patella syndroom wordt veroorzaakt door een verandering (mutatie) in het *LMX1B*-gen. Bij ongeveer 80% van de mensen met het nagel patellasyndroom wordt met DNA-onderzoek (bloedonderzoek) een mutatie in het *LMX1B*-gen gevonden. Als er geen mutatie in het *LMX1B*-gen wordt gevonden, kan aan de hand van de typische kenmerken (bijvoorbeeld van nagels en het bekken) die iemand heeft toch de diagnose nagel patellasyndroom worden gesteld.

Hoe erf het nagel patellasyndroom over?

Het nagel patellasyndroom erf autosomaal dominant over. Bij deze vorm van overerving kunnen zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan. Kinderen van een ouder met (de erfelijke aanleg voor) het nagel patellasyndroom hebben ieder een kans van 50% (1 op 2) om de aanleg voor de aandoening te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters.

Niet iedereen met de aanleg heeft dezelfde verschijnselen en dezelfde klachten. De ernst van de aandoening kan (ook binnen één familie) sterk verschillen. Bij een klein deel van de mensen met het nagel patellasyndroom is de aanleg nieuw ontstaan. Zij zijn dan de eerste in de familie met de aanleg voor het nagel patellasyndroom. De meerderheid van de mensen met het nagel patellasyndroom heeft de aanleg geërfd van één van de ouders.

Wat betekent dit voor familieleden?

Als bij iemand met het nagel patellasyndroom een mutatie in het *LMX1B*-gen is gevonden, is een DNA-test mogelijk bij familieleden. Familieleden die de mutatie ook hebben, komen in aanmerking voor regelmatige controles. Familieleden die de mutatie in het *LMX1B*-gen niet dragen, hebben geen verhoogde kans op het nagel patellasyndroom en hoeven zich niet te laten controleren. Dit geldt ook voor hun kinderen.

Voor erfelijkheidsadvies en -onderzoek kunnen familieleden zich door hun huisarts laten verwijzen naar een klinisch genetisch spreekuur.

Indien (eerstegraads) familieleden geen DNA-test wensen, is het van belang dat zij zich via de huisarts laten verwijzen voor bovengenoemde onderzoeken en controles. Indien bij familieleden de mutatie het *LMX1B*-gen wordt uitgesloten, vervalt uiteraard dit controleadvies.

Als bij iemand met het nagel patellasyndroom geen mutatie is gevonden, kan de aandoening toch erfelijk zijn. Maar een DNA-test bij familieleden is dan niet mogelijk. Wel kunnen naaste familieleden (ouders, kinderen, broers en zussen) door middel van lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek en



onderzoek van de nieren en ogen worden onderzocht op kenmerken, verschijnselen en complicaties van het nagel patellasyndroom. Indien de diagnose nagel patellasyndroom dan wordt gesteld, geldt ook voor deze mensen bovengenoemd controleadvies.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Als iemand met het nagel patellasyndroom een kinderwens heeft, is het mogelijk om vóór of tijdens de zwangerschap na te gaan of het ongeboren kind de aanleg voor het nagel patellasyndroom heeft. Dit kan alleen als de mutatie in de familie bekend is.

Onderzoek vóór het zwanger worden is mogelijk via PGD (embryoselectie). Hiervoor is een IVF-behandeling (reageerbuisbevruchting) nodig. Voordat embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder, worden deze getest op de aanleg. Alleen embryo's zonder de aanleg voor het nagel patellasyndroom worden teruggeplaatst. Meer informatie hierover is te vinden via www.pgdnederland.nl.

Onderzoek tijdens de zwangerschap kan door middel van een vlokkentest (rond de 11^e week van de zwangerschap) of een vruchtwaterpunctie (rond de 16^e week van de zwangerschap).

Daarnaast kan tijdens een zwangerschap uitgebreid echoscopisch onderzoek in een gespecialiseerd medisch centrum plaats vinden. Dit echoscopisch onderzoek vindt plaats bij een zwangerschapsduur van 18 à 20 weken. Helaas kan echoscopisch onderzoek nooit met 100% zekerheid aangeboren afwijkingen uitsluiten en is echoscopisch onderzoek niet geschikt voor het betrouwbaar aantonen of uitsluiten van het nagel patellasyndroom bij het ongeboren kind.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie kunt u terecht op de volgende website: <https://www.erfelijkheid.nl/ziekten/nagel-patellasyndroom>, en op de websites van de NPS-vereniging in de Verenigde Staten (www.nailpatella.org) en Groot-Brittannië (www.npsuk.org).

Er is een patiëntenvereniging: De Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN), Commissie Erfelijke Nierziekten: <https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/nail-patella-syndroom-nps>) en een forum voor nagel patellasyndroom patiënten: <http://nps.forum2go.nl/>. Daarnaast is er besloten **NPS Nederland** Facebook groep.



Waar vind ik meer informatie?



Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN), Commissie Erfelijke Nierziekten:
[https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/nail-patella-syndroom- \(nps\)](https://www.nvn.nl/nierziekten-en-behandeling/nierziekten/nail-patella-syndroom- (nps))

Forum voor nagel patellasyndroom patiënten: <http://nps.forum2go.nl/>
Daarnaast is er besloten NPS Nederland Facebook groep.

www.erfelijkheid.nl/ziektes/nagel-patellasyndroom

www.nailpatella.org (NPS-vereniging in de Verenigde Staten)

www.npsuk.org (NPS-vereniging Groot-Britannië)

Team van onderzoekers en medisch specialisten Radboudumc en CWZ

Klinische Genetica

Ernie Bongers

Nefrologie

Tom Nijenhuis

Jeroen Deegens

Kindernefrologie

Marlies Cornelissen

Orthopaedie

Sebastiaans van de Groes

Siebre Tigchelaar, Sander Koëter *CWZ Nijmegen*

Radiologie

Jacky de Rooy

Oogheelkunde

Thomas Theelen

(Paulien Muradin *St Antonius ziekenhuis*)



Veel dank aan:

Karin Tijssen

Ans de Jong-Kooij

Corinne van der Werf

U

