



15q13.3 Microdeleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 15q13.3 microdeletie is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de lange arm van chromosoom 15. In 2008 is er voor het eerst iemand beschreven in de medische literatuur met een 15q13.3 microdeletie.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2008, 2009 en 2012. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had ten tijde van het onderzoek, 53 families met een 15q13.3 microdeleties. Men schat dat in het algemeen ongeveer 3 tot 4 op de 120.000 (1 op 30.000 tot 1 op 40.000) personen een 15q13.3 microdeletie heeft Sharp 2008; van Bon 2009; LePichon 2010; Liao 2011).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met 15q13.3 microdeleties bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met de 15q13.3 microdeleties is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 15q13.3 microdeletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 15q13.3 microdeletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze microdeletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De gevolgen van een 15q13.3 microdeletie zijn verschillend. Bij een aantal personen met een 15q13.3 microdeletie komen de kenmerken niet tot uiting (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique). Er kan sprake zijn van leerproblemen, gedragsproblemen, epilepsie en subtiele gezichtskenmerken.

Oorzaak

De oorzaak is een microdeletie in band q13.3 op chromosoom 15. Op deze band liggen 7 genen. Het *TRPM1* gen is betrokken bij een normale ontwikkeling van het oog. Het *KLFL3* gen is betrokken bij de ontwikkeling van het hart. Mogelijk leidt het afwezig zijn van deze genen door de deletie tot de visusproblemen (LePichon 2010; Spielman 2011) en de hartafwijkingen (van Bon 2009) die bij de

15q13.3 microdeleties kunnen voorkomen. Omdat bij alle mensen met deze microdeletie, die tot nu toe bekend zijn, het *CHRNA7* gen ontbreekt, is de afwezigheid van dit gen waarschijnlijk, voor een groot, bepalend voor de verschijnselen van deze microdeleties (Shinawi 2009; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Mikhal 2011; Hoppman-Chaney 2012).

Soms is een 15q13.3 microdeletie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. De kans op herhaling is in dit geval bijna zeker niet verhoogd. Heel soms is sprake van kiembaan mozaïcisme. Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de microdeletie. Maar vaak wordt een 15q13.3 microdeletie overgeërfd van een ouder die dit ook had. In deze situatie is de kans op herhaling 50%.

De diagnose kan worden gesteld met array CGH, SNP array en Next Generation Sequencing. De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

Gezondheid

Er zijn veel mensen met de microdeletie zonder ontwikkelingsachterstand en grote aangeboren aandoeningen. Mensen met een 15q13.3 microdeletie die verder lichamelijk gezond zijn, hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting, afgaand op het aantal volwassenen dat nu bij Unique en in de medische literatuur bekend is (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Meestal verliepen de zwangerschappen en bevallingen zonder problemen. Soms waren er wel problemen zoals een intra-uteriene groeivertraging, verminderde foetale beweging en zwangerschapsdiabetes (Sharp 2008; van Bon 2009; Endris 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Unique). Ook lijkt er op basis van recente literatuur een mogelijk verhoogde kans op het ontstaan van placenta previa (Lowther 2015). Extra alertheid hierop is aanbevolen als één van de ouders de microdeletie heeft.

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Bij deze microdeleties komen soms subtiele gezichtskenmerken voor, maar er lijkt geen duidelijk patroon onderscheiden te kunnen worden. Enkele mogelijke dysmorphe kenmerken zijn: diepliggende ogen, hypertelorisme, upslant en een epicanthus. Ook is er soms een prominente groef in de bovenlip, kunnen de lippen vol zijn en kan er protrusie zijn van de bovenlip (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Unique).

In het algemeen kunnen er verschillende milde afwijkingen van de handen en armen aanwezig zijn. Gemeld zijn: hyperlaksiteit van de duimen, stijve vingers, ellebogen die zich niet helemaal kunnen strekken, clinodactylie van de pink, brachydactylie, taps toelopende vingers, slappe handen, aanwezigheid van fetal finger pads op de vingers en tenen (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Soms zijn er problemen met de voeten zoals pes planes en hallux valgus. Sommige kinderen hebben baat bij speciale schoenen en inlegzolen (Sharp 2008; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Andere kenmerken die mogelijk samenhangen met de microdeletie zijn: een ectasia ureter, hydronefrose, fecale incontinentie (verholpen met een operatie), een hernia diafragmatica (behandeld met een operatie), enteritis, vroegtijdige borstontwikkeling, overmatige haargroei en hypothyreoïdie (Sharp 2008; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Ontwikkeling

Soms verloopt de grove motorische ontwikkeling bij de 15q13.3 microdeleties vertraagd. Eén van de redenen is de hypotonie die aanwezig kan zijn. Voor de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit fysiotherapie en oefeningen. De meeste kinderen konden los zitten op een leeftijd tussen 4 en 18 maanden en lopen tussen 12 maanden en 3 jaar (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique). Er zijn problemen met het coördineren van bewegingen beschreven (Pagnamenta 2009; Unique).

Over het algemeen is er een vertraging in de spraak- en taalontwikkeling. Sommige kinderen spreken niet. Vaak zijn er articulatieproblemen. Met logopedie verbetert de spraak meestal (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Een aantal kinderen heeft leerproblemen. Vaak gaat het dan om milde leerproblemen. Soms is het kind hyperactief of snel afgeleid. Eventueel zijn ondersteuning bij het leren of speciaal onderwijs nodig (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Van twee kinderen is bekend dat ze helemaal zindelijk zijn. Maar een aantal andere kinderen is (nog) niet zindelijk (Sharp 2008; Unique).

Waarschijnlijk begint de puberteit op een normale leeftijd en verloopt die zoals gewoonlijk (van Bon 2009; Unique).

Groei en voeding

Soms was er sprake van een intra-uteriene groeiretardatie, maar de meeste kinderen hadden bij de geboorte een normale lengte en gewicht. De microdeletie heeft waarschijnlijk weinig invloed op de groei (Sharp 2008; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Bij een aantal waren er voedingsproblemen. Soms was sprake van slik- of kauwproblemen. Bij enkele kinderen was sondevoeding nodig (Sharp 2008, Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique). Enkele personen hebben (ernstig) overgewicht. Er zijn enkele gevallen van hyperfagie (Sharp 2008; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Gedrag

Er zijn een aantal mensen met een 15q13.3 microdeletie met een autisme spectrum stoornis of ADHD. Ook zijn stemmingsproblemen, impulsief gedrag, automutilatie, agressief gedrag, driftbuien, schizofrenie en bipolaire stoornis (International Schizophrenia Consortium 2008; Miller 2008; Sharp 2008; Stefansson 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique). Vanwege de vergrote kans op het ontwikkelen van schizofrenie (naar schatting 11% van de personen met deze microdeletie) lijkt het zinvol om cannabisgebruik actief af te raden. Cannabis is een bekende risicofactor is voor het induceren van schizofrenie (van Bon GeneReviews 2015.)

Cardiovasculair

Aangeboren hartafwijkingen komen weinig voor. Uit één onderzoek komt naar voren dat 3 van 18 kinderen een aangeboren hartafwijkingen hadden. Eén kind had een tetralogie van Fallot, één had een mitralis klep prolaps en één baby had een hypoplastisch rechter hart. Bij deze drie kinderen ontbrak het *KLf13* gen (van Bon 2009).

Epilepsie

Ongeveer een kwart van de mensen met een 15q13.3 microdeletie heeft epilepsie (Lowter 2015). De leeftijd waarop de epilepsie begint, is verschillend. Ook kan sprake zijn van verschillende soorten epilepsie: juveniele myoclonus epilepsie en absences (van Bon GeneReviews 2015). Bij drie personen waren de aanvallen niet goed onder controle te krijgen met medicijnen (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique). Een recent onderzoek suggereert dat bij 1% van de 15q13.3 microdeleties het *CHRNA7* gen ontbreekt. Als dit het geval is, is er waarschijnlijk meer kans op epilepsie (Sharp 2008; Unique).

Centraal zenuwstelsel

Bij een MRI-cerebrum werden soms afwijkingen gevonden zoals een hydrocefalus of een arachnoïdale cyste gevonden (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Zien

De oogafwijking die het vaakst voorkomt is strabismus. Verder zijn astigmatisme, colobomen, nystagmus, hypermetropie, wazig en dubbelzien beschreven (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Horen

Over het algemeen is er niets aan de hand met het gehoor bij 15q13.3 microdeleties. Jonge kinderen kunnen (vaak geleidingsdoofheid door) een lijmoor hebben. Eén kind van Unique heeft gehoorapparaten.

Gebit

Bij de 15q13.3 microdeleties komen weinig gebitsproblemen voor. Bij vier kinderen was er malocclusie (Sharp 2008; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Geslachtsdelen

Een jongen uit de medische literatuur had een sjaal scrotum (van Bon 2009; Unique).

BRONNEN

- Folder 15q33.3 Microdeletion syndrome Unique
Ben-Shachar S, Lanpher B, German JR, Qasaymeh M, Potocki L, Nagamani SC, Franco LM, Malphrus A, Bottenfield GW, Spence JE, Amato S, Rousseau JA, Moghaddam B, Skinner C, Skinner SA, Bernes S, Armstrong N, Shinawi M, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW, Lupski JR, Beaudet AL, Sahoo T. Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. *J Med Genet.* 2009 Jun;46(6):382-8. PMID: 19289393
- Endris V, Hackmann K, Neuhann TM, Grasshoff U, Bonin M, Haug U, Hahn G, Schallner JC, Schröck E, Tinschert S, Rappold G, Moog U. Homozygous loss of CHRNA7 on chromosome 15q13.3 causes severe encephalopathy with seizures and hypotonia. *Am J Med Genet A.* 2010 Nov;152A(11):2908-11. doi: 10.1002/ajmg.a.33692. PMID:20979196
- International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature.* 2008 Sep 11;455(7210):237-41. PMID: 18668038 Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):160-2. PMID: 19136953
- Hoppman-Chaney N, Wain K, Seger P, Superneau D, Hodge J. Identification of single gene deletions at 15q13.3: further evidence that CHRNA7 causes the 15q13.3 microdeletion syndrome phenotype. *Clin Genet.* 2012 Jul 9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01925.x. [Epub ahead of print] PMID: 22775350
- Liao J, DeWard SJ, Madan-Khetarpal S, Surti U, Hu J. A small homozygous microdeletion of 15q13.3 including the CHRNA7 gene in a girl with a spectrum of severe neurodevelopmental features. *Am J Med Genet A.* 2011 Nov;155A(11):2795-800. doi: 10.1002/ajmg.a.34237. Epub 2011 Oct 11. PMID:21990074
- Masurel-Paulet A, Andrieux J, Callier P, Cuisset JM, Le Caignec C, Holder M, Thauvin-Robinet C, Doray B, Flori E, Alex-Cordier MP, Beri M, Boute O, Delobel B, Dieux A, Vallee L, Jaillard S, Odent S, Isidor B, Beneteau C, Vigneron J, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Dubourg C, Labalme A, Bidon C, Gautier A, Pernes P, Pinoit JM, Huet F, Mugneret F, Aral B, Jonveaux P, Santlaville D, Faivre L. Delineation of 15q13.3 microdeletions. *Clin Genet.* 2010 Aug;78(2):149-61. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01374.x. Epub 2010 Feb 9. PMID:20236110
- Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, Cox GF, Dickinson H, Gentile J, Harris DJ, Hegde V, Hundley R, Khwaja O, Kothare S, Luedke C, Nasir R, Poduri A, Prasad K, Raffalli P, Reinhard A, Smith SE, Sobeih MM, Soul JS, Stoler J, Takeoka M, Tan WH, Thakuria J, Wolff R, Yusupov R, Gusella JF, Daly MJ, Wu BL. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet.* 2009 Apr;46(4):242-8. PMID: 18805830
- Muhle H, Mefford HC, Obermeier T, von Spiczak S, Eichler EE, Stephani U, Sander T, Helbig I. Absence seizures with intellectual disability as a phenotype of the 15q13.3 microdeletion syndrome. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):e194-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03301.x. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22050399
- Mulley JC, Dibbens LM. Chipping away at the common epilepsies with complex genetics: the 15q13.3 microdeletion shows the way. *Genome Med.* 2009 Mar 25;1(3):33. PMID: 19341504
- Pagnamenta AT, Wing K, Akha ES, Knight SJ, Bölte S, Schmötzer G, Duketis E, Poustka F, Klauck SM, Poustka A, Ragoussis J, Bailey AJ, Monaco AP; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. *Eur J Hum Genet.* 2009 May;17(5):687-92. PMID: 19050728
- Sharp AJ, Mefford HC, Li K, Baker C, Skinner C, Stevenson RE, Schroer RJ, Novara F, De Gregori M, Ciccone R, Broomer A, Casuga I, Wang Y, Xiao C, Barbacioru C, Gimelli G, Bernardina BD, Torniero C, Giorda R, Regan R, Murday V, Mansour S, Fichera M, Castiglia L, Failla P, Ventura M, Jiang Z, Cooper GM, Knight SJ, Romano C, Zuffardi O, Chen C, Schwartz CE, Eichler EE. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet.* 2008 Mar;40(3):322-8. PMID: 18278044
- Spielmann M, Reichelt G, Hertzberg C, Trimborn M, Mundlos S, Horn D, Klopocki E. Homozygous deletion of chromosome 15q13.3 including CHRNA7 causes severe mental retardation, seizures, muscular hypotonia, and the loss of KLF13 and TRPM1 potentially cause macrocytosis and congenital retinal dysfunction in sibs. *Eur J Med Genet.* 2011 Jul-Aug;54(4):e441-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.04.004. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21596161
- van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nil-lesen WM, Innis JW, de Ravel TJ, Mercer CL, Fichera M, Stewart H, Connell LE, Ounap K, Lachlan K, Castle B, Van der Aa N, van Ravenswaaij C, Nobrega MA, Serra-Juhé C, Simonic I, de Leeuw N, Pfundt R, Bongers EM, Baker C, Finnemore P, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, van Kalmthout M, Elia M, Vandeweyer G, Fryns JP, Janssens S, Foulds N, Reitano S, Smith K, Parkel S, Loeyes B, Woods CG, Oostra A, Speleman F, Pereira AC, Kurg A, Willatt L, Knight SJ, Vermeesch JR, Romano C, Barber JC, Mortier G, Perez-Jurado LA, Kooy F, Brunner HG, Eichler EE, Kleefstra T, de Vries BB. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: A clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet.* 2009 Apr 21. PMID: 19372089
- Lowther C, Costain G, Stavropoulos DJ, Melvin R, Silversides CK, Andrade DM, So J, Faghfoury H, Lionel AC, Marshall CR, Scherer SW, Bassett AS. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2015 Feb;17(2):149-57. doi: 10.1038/gim.2014.83. Epub 2014 Jul 31. van Bon GeneReviews 2015

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

www.vgnetwerken.nl
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29
www.umcg.nl
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

www.radboudumc.nl
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>
erfelijkheid@umcn.nl

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

www.lumc.nl
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>
secretariaat.kg@lumc.nl

Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West
Oxted, Surrey, RH89EE
T +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 15q33.3 Microdeletion syndrome van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), dr. Maaïke Haadsma (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

