



16p11.2 microduplicaties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 16p11.2 microduplicatie is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een microduplicatie op de korte arm van chromosoom 16.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie uit de database van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had in 2014 7 leden met een 16p11.2 microduplicatie. Er zijn in totaal 41 personen bekend met een dergelijke duplicatie. Geschat wordt dat de microduplicatie bij 3 op de 10.000 personen voorkomt (Weiss 2008).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 16p11.2 microduplicatie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een 16p11.2 microduplicatie 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.

Specifieke aandachtspunten bij de follow-up van kinderen met 16p11.2 microduplicaties zijn de volgende: Het algemene advies is dat bij mensen met een 16p11.2 microduplicaties een lichamelijk onderzoek plaatsvindt. Daarnaast wordt het aangeraden om de ontwikkeling te onderzoeken. Wanneer er kenmerken zijn die op epilepsie wijzen, wordt een consult met een neuroloog en een EEG aanbevolen. Bij neurologische symptomen kan MRI onderzoek van het ruggenmerg plaatsvinden (Schaaf 2011). Maar dit is geen algemeen advies. Als vroeg met behandelingen begonnen wordt, verbetert dit vaak de kenmerken. Het is van belang om op jonge leeftijd met logopedie te beginnen. Ook is het advies om ondersteuning bij de communicatie of communicatievormen voor mensen die moeite met praten te bieden als dat nodig is. Verder zou de ontwikkeling regelmatig onderzocht moeten worden.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 16p11.2 microduplicatie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 16p11.2 microduplicatie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze duplicatie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Een 16p11.2 microduplicatie kan tot verschillende kenmerken leiden. Of en de mate waarin, zijn per persoon anders. De meest voorkomende verschijnselen zijn een achterstand in de spraak-taalontwikkeling, milde leerproblemen, gedragsproblemen en epilepsie (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010).

Oorzaak

De oorzaak is de aanwezigheid van extra genetisch materiaal in band p11.2 van chromosoom 16. Hierdoor zijn 27 genen dubbel aanwezig in dit gebied. Drie van deze genen - *QPRT*, *DOC2A* en *SE6L2* - spelen mogelijk een rol bij de epilepsie (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Wetenschappers denken dat de duplicatie meestal van ouder op kind wordt doorgegeven. Dan is de kans op nog een kind met een 16p11.2 microduplicatie 50%. Soms is een 16p11.2 microduplicatie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een dergelijke duplicatie. De diagnose wordt doorgaans gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH of SNP array). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

KLINISCHE KENMERKEN

Uiterlijke kenmerken en congenitale afwijkingen

Kinderen met de 16p11.2 microduplicatie hebben geen specifieke uiterlijke kenmerken en lijken doorgaans gewoon op hun familieleden (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*). Meerdere kinderen met deze microduplicatie hadden aangeboren aandoeningen, maar het is nog niet duidelijk of deze daadwerkelijk door de chromosoomafwijking veroorzaakt werden. Congenitale hernia diafragmatica en palatoschisis kwamen tweemaal voor bij kinderen met deze microduplicatie. Eenmalige beschreven afwijkingen zijn: hoefijzer nier, dubbele ureter, vesico-ureterale reflux, pectus excavatum, pectus carinatum, syringomyelie, 'tethered cord', scoliose, open ductus Botalli, hypospadie, malrotatie van de darmen en torticollis. (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; *Unique*). Bij vijf kinderen werden afwijkingen op de MRI van het brein beschreven, maar deze zijn niet nader gespecificeerd.

Ontwikkeling

Kinderen met een 16p11.2 microduplicatie lijken op basis van de medische literatuur een verhoogde kans te hebben op een motorische ontwikkelingsachterstand. Bij sommige kinderen was daarbij sprake van hypotonie of hyperlaxiteit. Kinderen uit de database van *Unique* leerden echter zitten, kruipen en lopen op de gebruikelijke leeftijden (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Bijna altijd is er bij de 16p11.2 microdeleties een achterstand in de taalontwikkeling en wordt er later begonnen met praten, doorgaans tussen de 16 maanden tot 4 à 5 jaar. De uitspraak is soms onduidelijk. Alle beschreven kinderen leerden uiteindelijk praten, maar sommigen gebruiken bij het spreken aanvullend gebaren of hulpmiddelen (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Meestal is er geen tot een milde achterstand met leren. Als er een IQ test werd afgekomen, lag het IQ tussen de 50 en 110. Omdat er bij deze kinderen een indicatie was om het IQ te testen is de verwachting dat het gemiddelde IQ van kinderen met een 16p11.2 microduplicatie hoger ligt. Indien nodig kan ondersteuning bij het leren gegeven worden (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Groei

Er lijkt bij de 16p11.2 microduplicaties een neiging voor ondergewicht te zijn. Naar verhouding is er een lange lichaamslengte, maar een dun postuur (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; *Unique*).

Gedrag

Verschillende onderzoeken melden dat enkele personen met een 16p11.2 microduplicatie stemmingsstoornissen of gedragsproblemen hebben. Vaak gaat het bij kinderen om ADHD. Uit een andere studie bleek dat bij 4 van 10 jongeren agressief gedrag voorkwam (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*). Bij de 16p11.2 microduplicaties is er waarschijnlijk een grotere kwetsbaarheid voor autisme of autisme spectrum stoornissen (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*). Mogelijk is er ook een grotere kwetsbaarheid voor psychiatrische problemen zoals vooral schizofrenie en soms angststoornissen, depressie en bipolaire stoornis (McCarthy 2009; Fernandez 2010; *Unique*).

Zenuwstelsel

Naar schatting 15% van de kinderen met een 16p11.2 microduplicatie heeft epilepsie. Er zijn diverse vormen van epilepsie beschreven, doorgaans met de eerste verschijnselen in het eerste levensjaar. Bij de meesten verdwijnen of verminderen de epileptische aanvallen in de kinderjaren. Meestal is de epilepsie goed te behandelen met de gebruikelijke anti-epileptica (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

BRONNEN

Folder 16p11.2 microduplications, *Unique*

- Bedoyan 2010: Duplication 16p11.2 in a child with infantile seizure disorder *American Journal of Medical Genetics Volume 152A(6)* pages 1567-74
- Bochukova 2010: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity *Nature Volume 463(7281)* pages 666-670
- Fernandez 2010: Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder *Journal of Medical Genetics Volume 47* pages 195-203
- Jacquemont 2010: The multiple phenotypes of the recurrent 593kb, 16p11.2 rearrangements: regulation of adiposity, language impairment and psychiatric symptoms *European Journal of Human Genetics Volume 18 Supplement 1* page 20
- Marshall 2008: Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder *American Journal of Human Genetics Volume 82(2)* pages 477-488 Free access
- McCarthy 2009: Microduplications of 16p11.2 are Associated with Schizophrenia *Nature Genetics Volume 41(11)* pages 1223-7 Free access
- Rosenfeld 2010: Speech delays and behavioural problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications *Journal of Neurodevelopmental Disorders Volume 2* pages 26-38
- Shinawi 2010: Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy and abnormal head size *Journal of Medical Genetics Volume 47* pages 332-341
- Schaaf 2011: Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomelia *European Journal of Human Genetics Volume 19(2)* pages 152-156
- *Unique*
- Walsh 2011: Copy number variation in the dosage-sensitive 16p11.2 interval accounts for only a small proportion of autism incidence: A systematic review and meta-analysis *Genetics in Medicine Volume 13(5)* pages 377-384
- Weiss 2008: Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism *New England Journal of Medicine Volume 358 (7)* pages 667-675

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 2015



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 16p.11.2 microduplications van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door 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.

