



9p Duplicaties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 9p duplicatie is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een duplicatie op de korte arm van chromosoom 9.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2004. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had ten tijde van het onderzoek, 94 leden met een 9p duplicatie. In de medische literatuur zijn meer dan 150 personen beschreven.

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 9p duplicatie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een 9p duplicatie 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 9p duplicaties zijn voedingsproblemen en groei. Verder zou een MRI scan onderdeel moeten zijn van het onderzoek, omdat het Dandy-Walker syndroom mogelijk onderdeel is van de 9p duplicaties.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 9p duplicatie of gemeld door gezinnen van Unique. Bij een 9p duplicatie komt een combinatie van verschillende kenmerken voor. Daarom wordt ook de naam duplicatie 9p syndroom of dup 9p syndroom gebruikt. Soms spreekt men van trisomie 9p of trisomie 9p syndroom.

Vaak is sprake van herkenbare dysmorphieën van gezicht en handen en voeten, leerproblemen, achterstand in de motorische en spraak-taalontwikkeling, hypotonie, groeiachterstand vaak gepaard gaande met een achterstand van de botrijping, kyfose en scoliose en tandafwijkingen (de Pater 2002; Schinzel 2001; Fujimoto 1998).

Soms is er naast de 9p duplicatie ook een duplicatie op 9q. Dan kan worden verwacht dat de kans op het hebben van een andere congenitale afwijking groter is en kan er sprake zijn van een (cheilo/gnato/palato) schisis, pes equinovarus adductus, congenitale heupdislocatie, stijve of hypermobiele gewrichten, epilepsie en aangeboren cardiologische afwijkingen (de Pater 2002; Fujimoto 1998; Wilson 1985; Fryns 1979).

Oorzaak

De oorzaak is een duplicatie van de korte arm van chromosoom 9. Of een 9p duplicatie gevolgen heeft voor de ontwikkeling ligt aan de locatie en de grootte van de duplicatie. Er is een aantal kinderen met een duplicatie tussen band 9p11.2 en 9p22.1; deze kinderen ontwikkelden zich als ieder ander. Sommigen hebben dysmorphe kenmerken aan gezicht en handen die verband houden met trisomie 9p, bij anderen hadden deze kenmerken niet duidelijk aanwezig. Als er een duplicatie van band 9p11.2 tot 9p13.1 is, geeft dat waarschijnlijk geen kenmerken. Het lijkt er op dat er pas kenmerken ontstaan, als een duplicatie is van het 'kritische gebied' op chromosoom 9 :tussen band 9p21.3 en 9p22.3 (Di Giacomo 2004; Bonaglia 2002; de Pater 2002; Stumm 2002; Calabrese 1994).

Bij de helft is een 9p duplicatie de novo. De kans op herhaling is in dit geval bijna laag. 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 een 9p duplicatie. Een aantal ouders had een gebalanceerde translocatie van onder andere 9p. Dan is de kans op een kind met een 9p duplicatie een stuk groter.

De diagnose 9p duplicatie kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH of SNP array) en conventioneel chromosomenonderzoek (karyotypering). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

Gezondheid

De meeste kinderen met een pure 9p duplicatie hebben over het algemeen een normale levensverwachting. Er zijn veel oudere mensen, waaronder een man van 53 jaar, in de medische literatuur beschreven. Wanneer er naast de 9p ook een 9q duplicatie is, zijn er vaker andere congenitale afwijkingen, waaronder structurele cardiologische afwijkingen (Jones 1997; Zadeh 1981). Deze kunnen de levensverwachting negatief beïnvloeden.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Meestal verliepen de zwangerschappen en bevallingen zonder problemen. Soms was er sprake van prematuriteit (maar geen verhoogde incidentie) en een intra-uteriene groeiretardatie. Met een SEO worden bijna nooit bijzonderheden gevonden (Unique).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Gezichtskenmerken die vaker voorkomen zijn: microcefalie met een brachycefalie, opvallend voorhoofd met een lage haargrens, diepliggende ogen, hypertelorisme en een downslant van de ogen. De oren zijn komvormig en afstaand. Er is een dikke neus met een stevige neuspunt. Het philtrum is kort. De mond is soms asymmetrisch, er zijn down-turned corners van de mond en er is een opvallende, prominente onderlip. Ook is de nek kort en breed. Soms is er een webbed neck. In enkele gevallen werd cosmetische chirurgie voor de oren gedaan. In het geval van een (cheilo/gnato/palato) schisis is een operatie nodig. Over het algemeen komen de tanden laat door. Als ze doorkomen, staan de tanden soms scheef of is er crowding (de Pater 2002; Schinzel 2001; Fujimoto 1998).

Ontwikkeling

Uit de medische literatuur blijkt dat kinderen los kunnen zitten op een leeftijd tussen 1 en 3 jaar en kunnen lopen op een leeftijd tussen 2 en 5 jaar (Schinzel 2001). Uit de informatie van Unique blijkt dat zelf zitten lukte op een leeftijd tussen 7 maanden en 5 jaar en lopen op een leeftijd tussen 18 maanden en 5 jaar. Sommigen leren springen, zwemmen, fietsen, dansen en voetballen. Dat de ontwikkeling van de grove motoriek vaak langer duurt, komt door hypotonie die bij ongeveer 50% van de kinderen is waar genomen, hypermobiliteit of juist de stijfheid van de gewrichten, of de pes talipes of de rocker bottom voeten die vaker voorkomen bij de 9p duplicatie (Unique).

Meestal zijn er bij de 9p duplicatie leerproblemen die ondersteuning behoeven (Schinzel 2001; Young 1982; Unique). Sommige kinderen hebben geen leermoeilijkheden (Stumm 2002; Bonaglia 2002; Di Giacomo 2004; Bouhjar 2011). Families melden dat sommige kinderen een goed geheugen hebben en organisatietalent hebben. Velen leren lezen en schrijven. Maar de mate waarin verschilt.

Uit de medische literatuur blijkt dat er een achterstand is in de taal- en spraakontwikkeling. Velen gebruiken losse woorden (Owens 1981). Volgens Unique leren de meesten leren in zinnen te spreken. De eerste woorden worden gesproken tussen de 1 en 5 jaar. Logopedie, gebaren en communiceren met plaatjes kunnen helpen.

Groei en voeding

Vaak is de lengtegroei vertraagd en loopt de skeletleeftijd achter. Daarom is een kind meestal klein voor zijn leeftijd. In de medische literatuur zijn kinderen beschreven met een gedeeltelijke groeihormoon deficiëntie. (Schinzel 2001; Teraoka 2001; Unique). mensen met de microdeletie komen regelmatig voor.

Bij achterblijvende lengtegroei is aanvullend onderzoek (röntgenfoto, hormoononderzoek) van belang.

In sommige gevallen is behandeling gegeven met groeihormoon (Stagi 2014).

Meestal zijn er voedingsproblemen waar ondersteuning voor nodig is. Enkeligen kregen tijdelijk een neusmaagsonde. Later werd deze soms vervangen door een PEG-sonde. Soms verhielp dit voedingsproblemen. Vaak was er ook gastro-oesofageale reflux. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdikkers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Soms is funduplicatie nodig.

Bij voedingsproblemen is het van belang dat ouders contact opnemen met een specialist of gespecialiseerde kliniek.

(Unique)

Een aantal kinderen wordt overdag zindelijk. Maar het kan lastig zijn om zindelijk te worden voor ontlasting, omdat er vaak een obstipatie is. De gebruikelijke adviezen (dieet, beweging of medicijnen) kunnen in dit geval ook van belang zijn.

Kinderen leren zichzelf te verzorgen, maar hebben hier wel ondersteuning bij nodig (Unique).

Gedrag en slaap

De informatie van Unique laat zien dat jonge kinderen vriendelijk en kalm zijn. Maar een klein aantal wordt door de communicatieproblemen soms gefrustreerd. Ook is er soms moeite met andere kinderen of volwassenen om te gaan. Verder zijn enkelen hyperactief. In de tienerjaren zijn er soms meer gedragsproblemen. Soms ontstaat dan een afkeer tegen veranderingen. Sommigen worden angstig, maar anderen fel. Met gedragstherapie, medicijnen en training van de sociale vaardigheden verbetert het gedrag vaak (Unique).

Meestal zijn er geen slaapproblemen. Als ze er wel zijn, zijn er vooral problemen bij het inslapen. Het instellen van een slaaproutine en medicijnen kunnen helpen (Unique).

Bewegingsapparaat

Vaak zijn er aangeboren voetafwijkingen. Het kan gaan om kleine voeten, pes equinovarus adductus, pes planes, gedraaide tenen en tenen die over elkaar liggen (vooral van de grote teen). Dit kon worden behandeld met massage, fysiotherapie, spalken of een operatie (Unique).

Een typisch kenmerk van de trisomie 9p is een korte pink (digiti 5) met een ontbrekend of korter midphalanx. Ook kan er sprake zijn van een clinodactylie van, met name, de pink. Ook zijn de eindphalangen van de digiti aan de handen en voeten (met name digiti 1 en 2) erg kort. Verder zijn de nagels soms hypoplastisch en broos. Andere kenmerken zijn hypermobiele digiti of een abnormale implant van de digiti 1 aan de hand (Unique). Soms hielpen spalken of een operatie.

Soms zijn bepaalde gewrichten stijf. Maar andere gewrichten, vooral de kniegewrichten, zijn hypermobiel en schieten snel uit de kom. Vaak is er ook sprake van een congenitale heupdislocatie. Dit werd behandeld met een spalk, gips of meerdere operaties. Soms was ondersteuning van de knieën, enkels en voeten nodig (Petty1993, Unique).

Dikwijls is er bij de 9p duplicaties sprake van spinale scoliose en vooral kyfose. Fysiotherapie, oefeningen en braces helpen soms (Schinzel 2001; Unique).

Keel, neus en oren

Bij chromosoomafwijkingen, zo ook bij de 9p duplicaties, komen vaker infecties van de luchtwegen voor. Vaak werden de infecties bij het opgroeien minder. Unique meldt dat kinderen ook gevoeliger zijn voor allergieën en astma. Vaak is er bij een palatoschisis geleidingsdoofheid. Er kan gekozen worden voor buisjes of gehoorapparaten. Hiervoor kunnen buisjes of gehoorapparaten uitkomst bieden. Soms is een blijvende gehoorbeperking (Unique).

Ogen

Bij ongeveer 1 op 3 kinderen komt een oogaandoening voor. Vaak was er strabismus. Soms was er myopie. Bij een persoon kwam een keratoconus voor (Unique).

Urogenitaal

Bij jongens kunnen een micropenis, cryptorchisme of beide voorkomen. Soms is er een hypospadie (Unique).

Centraal zenuwstelsel

Sommige kinderen hebben epilepsie. Er is geen specifieke vorm van epilepsie beschreven bij deze duplicatie. De epilepsie kan op jonge leeftijd beginnen, dan verdwijnen en dan in de jong volwassenheid weer terug komen. Bij een cerebrale-MRI scan kan soms bandheteropie of een corpus callosum agenesis gezien worden. Uit de medische literatuur blijkt dat sommigen mensen waarschijnlijk anders reageren op anti-epilepsie medicijnen zoals fenytoïne, carbamazepine en valproaat (Federico 1999; Scalise 1998; Stern 1996). Maar dit is niet de ervaring van Unique.

Ook is hydrocefalie waargenomen. Behoudens de benodigde neurologische controles, kregen sommigen een shunt in. Deze hersenafwijkingen waren met name aanwezig bij kinderen die niet alleen een pure 9p duplicatie. Er is gesuggereerd dat het Dandy-Walker syndroom een deel uitmaakt van het 9p duplicatie syndroom.

Om boven genoemde redenen is het aan te bevelen dat een MRI scan onderdeel is van het onderzoek bij kinderen met een 9p duplicatie.

Cardiologie

Uit onderzoeken komt naar voren dat 5 tot 25% baby's met een 9p duplicatie aangeboren hartafwijkingen hebben. Dit geldt vooral voor kinderen die naast de 9p duplicatie ook een relatief grote 9q duplicatie hebben. Het gaat meestal om atrium en ventrikel septum defecten en problemen met de mitralis, tricuspidalis en aortaklep. Soms is sprake van een open ductus Botalli (Nakagawa 1999; Unique).

Endocrinologie

Mogelijk is er sprake van een verlate of incomplete puberteit (Cuoco 1982; Unique). Ook secundaire amenorrhoe is beschreven.

BRONNEN

Folder 9p Duplications Unique; Bonaglia 2002; Bouhjar 2011; Bussani Mastellone 1991; Calabrese 1994; Cuoco 1982; de Pater 2002; Di Giacomo 2004; Federico 1999; Fryns 1979; Fujimoto 1998; Hacihanefioglu 2002; Haddad 1996; Hannam 1999; Jones 1997; Nakagawa 1999; Owens 1981; Petty 1993; Sanlaville 1999; Scalise 1998; Schinzel 2001; Stagi 2014; Stern 1996; Stumm 2002; Teraoka 2001; Unique; Wilson 1985; Young 1982; Zadeh 1981; Zou 2009.

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 9p Duplications 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. Maaike 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: Michelangelo, 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.

