

Understanding
chromosome
disorders

Unique



2p15p16.1 microdeletie syndroom



rarechromo.org

2p15p16.1 microdeletie syndroom

Het 2p15p16.1 microdeletie syndroom is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening ontbreekt een stukje van de korte arm van chromosoom nummer 2. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het ontbrekende stukje chromosoom 2 geeft meer kans op een ontwikkelingsachterstand en een achterstand in de taalontwikkeling. Maar er is veel verschil. Het is belangrijk om te weten dat naast deze microdeletie ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren een rol spelen bij hoe het kind zich ontwikkelt.

Chromosomen bestaan uit erfelijk materiaal, het DNA. Het DNA bestaat uit genen waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. De genen 'vertellen' het lichaam hoe het zich moet ontwikkelen, groeien en functioneren. Chromosomen zitten in de lichaamscellen. De lichaamscellen zijn de bouwstenen van het lichaam. Elke lichaamscel heeft 23 paren chromosomen. Dat zijn in totaal 46 chromosomen. Van elk paar komt één chromosoom van de vader en één van de moeder.

Van de 23 paren zijn er 22 hetzelfde bij mannen en vrouwen. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein. Het 23e paar noemen we de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom (XY). Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema verderop is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q)arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

Hoe kunnen we kijken naar chromosoom 2p?

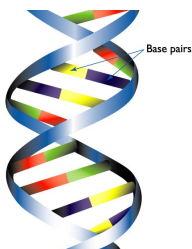
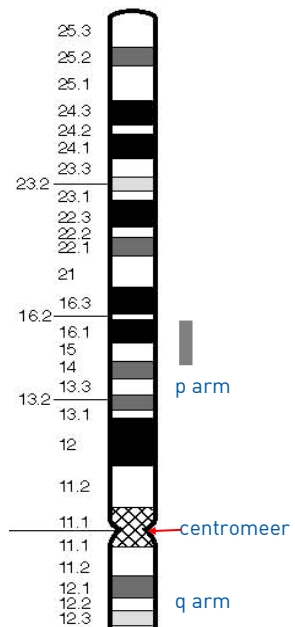
Chromosomen zijn niet met het blote oog te zien. Maar als ze in het laboratorium een kleurtje krijgen en worden vergroot onder de microscoop, dan is te zien dat alle chromosomen een specifiek bandenpatroon (streepjespatroon) hebben. Dit bandenpatroon bestaat uit lichte en donkere banden. Dit ziet u in het volgende schema.

Bij een 2p15p16.1 microdeletie ontbreekt een stukje van de korte arm van chromosoom 2 (2p). Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een 2p15p16.1 microdeletie

heeft, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 2 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

Op het stukje chromosoom dat ontbreekt bij de

bp= basenpaar
kb= kilo basenpaar of 1000 basenparen
Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen



2p15p16.1 microdeleties ligt een aantal genen. Men denkt dat de kenmerken veroorzaakt worden door het ontbreken van deze genen. Doorgaans zijn er namelijk twee exemplaren van deze genen in plaats van één (namelijk één op elk exemplaar van chromosoom 2).

De grijze balk in de afbeelding laat zien waar de 2p15p16.1 microdeletie op chromosoom 2 ligt. Het stukje chromosoom 2 dat er niet is, is tussen de 570 duizend tot 5,7 miljoen basenbasenparen groot. Chromosomen bestaan uit basenparen. Door het aantal basenparen te tellen, kan bepaald worden hoe groot het stukje chromosoom is dat ontbreekt. Honderdduizend basenparen noemen we ook wel 1 kilobase (1 kb) en 1 miljoen basenparen 1 megabase (1Mb) (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Unique).

Bronnen

De informatie uit deze folder is afkomstig over wat we weten van een klein aantal mensen met een 2p15p16.1 microdeletie. Het gaat om 21 personen, 12 zijn beschreven in de medische wetenschappelijke literatuur. De leeftijd van deze mensen liep uiteen van een baby van 2 maanden tot een volwassene van 32 jaar. De naam van de eerste auteur en de datum van publicatie zijn genoemd zodat u de samenvattingen van de originele artikelen kunt vinden op internet via de website van PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Verder is deze folder gebaseerd op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2008. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in april 2013 werd gemaakt had Unique 9 leden met een 2p15p16.1 microdeletie. De leeftijd van deze leden liep uiteen van peuter leeftijd tot en met volwassen leeftijd (2 leden).

2p15p16.1 microdeletie syndroom

In 2007 is voor het eerst iemand met een 2p15p16.1 microdeletie in de medische literatuur beschreven. Sindsdien zijn er 12 mensen over de hele wereld in medische artikelen gemeld.

Als een combinatie van verschillende kenmerken bij één aandoening voorkomt, noemen we dat een syndroom. Dit geldt voor de 2p15p16.1 microdeleties. Daarom wordt het meestal ook wel het 2p15p16.1 microdeletie syndroom genoemd. Het lijkt er op dat evenveel jongens als meisjes dit hebben.

Kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een de 2p15p16.1 microdeletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 2p15p16.1 microdeletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze 2p15p16.1 microdeletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Ook is nog niet precies duidelijk welke gevolgen er bij de 2p15p16.1 microdeleties zijn, omdat er nog maar zo weinig mensen met deze aandoening bekend zijn. De kenmerken die het vaakst voorkomen, staan hieronder:

- Een kleine hoofdomtrek (microcefalie) en bijzondere kenmerken in het gezicht

- Oogaandoeningen; hangende oogleden (ptosis) of een niet helemaal aangelegde oogzenuw. (Dit laatste noemen we hypoplasie van de oogzenuw. Bij een niet helemaal aangelegde oogzenuw worden de beelden van het oog niet goed doorgegeven aan de hersenen).
- Nierafwijkingen
- Milde afwijkingen aan de geslachtsdelen
- Voedingsproblemen
- Groeiachterstand
- Leerproblemen waarvoor ondersteuning nodig is
- Achterstand in de spraak- en taalontwikkeling
- Soms kenmerken van een autisme spectrum stoornis en/of ADHD

Zwangerschap

Meestal verliep de zwangerschap zonder problemen, maar sommige baby's waren te klein voor de zwangerschapsduur.

Van 11 moeders van een kind met een 2p15p16.1 microdeletie is er informatie over de zwangerschap. Bij 7 verliep de zwangerschap zonder problemen. Ook waren er geen bijzonderheden te zien op echo's. Eén moeder had te veel vruchtwater (polyhydramnion). Ook bleek uit een echo dat de linker nier van haar kind vergroot was (hydronefrose). Verder waren 6 baby's kleiner dan op grond van het aantal zwangerschapsweken verwacht kon worden (intra-uteriene groeivertraging). Daarom werd besloten om 4 baby's vroeger geboren te laten worden (tussen de 34^{ste} en 37^{ste} zwangerschapswEEK) door middel van een keizersnede. Bij de moeder van één van deze baby's werd een vruchtwaterpunctie gedaan. De 2p15p16.1 microdeletie werd toen niet gevonden. (Bij een vruchtwaterpunctie werd tot voorkort standaard chromosomenonderzoek gedaan. Om een 2p15p16.1 microdeletie aan te tonen is gedetailleerd chromosomenonderzoek nodig. Tegenwoordig wordt gedetailleerd chromosomenonderzoek meestal ook gebruikt bij een vruchtwaterpunctie.) Ook bij een andere moeder werd na standaard chromosomenonderzoek geen chromosoomafwijking gevonden. De aanleiding was hier dat op de echo een groeiachterstand, vergrote nieren en een cyste (holte met vocht) in de buik van de baby gezien waren (Rajcan-Separovic 2007; Liang 2009; Felix 2010; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

Voeding en groei

Soms is er iets aan de hand met de voeding en groei bij het 2p15p16.1 microdeletie syndroom.

Sommige baby's zijn bij de geboorte klein en hebben een laag gewicht. Het gemiddelde gewicht van 8 van 12 baby's die rond de uitgereken datum geboren werden, was 2.870 gram (Chabchoub 2008, De Leeuw 2008; Liang 2009; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique). De spreiding lag tussen de 2.020 en 4.100 gram.

Er zijn waarschijnlijk vaker voedingsproblemen. Drie van 21 baby's hadden 'failure to thrive'. Dan komt een baby niet genoeg aan in gewicht. Verder hadden er acht voedingsproblemen. Soms konden ze niet goed zuigen en slikken. Bij zeven kwam

dat door een hoog gehemelte. Twee baby's uit het onderzoek van Unique hadden een tijdelijke neusmaag sonde nodig. Later kregen ze tot hun vierde jaar een percutane sonde (PEG). Bij een PEG gaat voeding via een kunstmatige opening in de buikwand naar de maag. Eén van hen kreeg op 6,5 jarige leeftijd met een operatie een jejunostomie. Bij een jejunostomie gaat voeding via een kunstmatige opening in de buikwand naar het jejunum (middelste deel van de darmen). Verder had een ander kind gastro-oesofageale reflux, dan komt voedsel vanuit de maag terug naar de slokdarm. Ook had één jongen problemen met slikken (dysphagie) of pijn als hij slikte (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Huchthagowder 2012; Florisson 2013; Unique).

Als een kind met een 2p15p16.1 microdeletie net na de geboorte moeite met voeden heeft, groeit hij soms minder. Maar meestal wordt de groei weer zoals bij andere kinderen. In de loop van de tijd is er soms een inhaal van de groei, maar het kind is vaak kleiner dan andere familieleden. Soms is de uiteindelijke lengte erg klein. Er zijn 3 kinderen die juist lang en dun zijn (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Unique). Vier van 6 kinderen die in de medische literatuur beschreven zijn, hadden na de geboorte een groeiachterstand (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010).

“ Hij heeft geen voedingsproblemen. Hij heeft altijd goed en gezond gegeten en hij eet veel! ” – 4 jaar

“ Eén van haar grootste problemen is eten, maar het gaat steeds beter. Ze eet nog steeds geen eten met een bepaalde structuur. ”- 6 jaar

Uiterlijk

Kinderen met het 2p15p16.1 microdeletie syndroom hebben soms dezelfde uiterlijke kenmerken. Sommige kinderen hebben een hoog voorhoofd en een brede, opvallende neusbrug. De oogspleten kunnen klein zijn, de ogen kunnen wijd uit elkaar staan en de buitenste ooghoeken kunnen lager staan dan de binnenste ooghoeken (daardoor staan de ogen als het ware schuin omlaag). Soms zijn er hangende oogleden (ptosis). Soms is de onderlip meer naar buiten gekeerd (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Huchthagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

Leren

Veel kinderen met het 2p15p16.1 microdeletie syndroom hebben moeite met leren. Vijftien kinderen hadden aanzienlijke ondersteuning bij het leren nodig. Een jongen bij wie het kleinste stuk van 2p15p16.1 ontbreekt (570.000 basenparen) heeft een milde tot matige verstandelijke beperking (zijn IQ is 50). Twaalf andere kinderen hebben een matige tot ernstige verstandelijke beperking (hun IQ is minder dan 50). Vijf kinderen uit het onderzoek van Unique gaan naar speciaal onderwijs. Vier hebben een goed geheugen. Waarschijnlijk is er bij het 2p15p16.1 microdeletie syndroom vaker sprake van ADHD. Dan is er moeite met concentreren, dit kan gevolgen hebben voor het leren (zie Gedrag) (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Huchthagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

“ Ze kan niet lezen of schrijven, maar ze probeert te tekenen. ” - 6,5 jaar

“ Ze is erg geïnteresseerd in letters en cijfers, maar ze leest niet zelf. Ze is dol op boeken en volgt het verhaal als we haar voorlezen. Schrijven en knutselen interesseren haar niet, hoewel we dat vaak met haar gedaan hebben. Ze is goed in muziek. Dit is onderdeel van haar onderwijs en behandelingen. ” - 7 jaar

“ Hij kan niet lezen of schrijven, maar hij leert om tekens op papier te zetten. ” - 10 jaar

Spraak en communicatie

Vaak is er een achterstand in de spraak- en taalontwikkeling

Alle 15 personen die tot nu toe beschreven zijn, hebben een ernstige achterstand in de spraak- en taalontwikkeling. Een 4-jarige kan enkele woorden zeggen. Een meisje van 6,5 spreekt een paar woorden en gebruikt zinnen van 2 tot 3 woorden en wat gebaren. Verder gebruikt een 13-jarige losse woorden en gebaren. Een man van 32 kent wat woorden, maar spreekt niet zo goed. Verder spreekt een 16-jarige jongen (die met de kleinste microdeletie van 570.000 basenparen) met een neusklank.

Van drie kinderen is bekend dat ze niet kunnen praten. Een 2-jarige lacht en kirt, maar heeft geen taalontwikkeling. Een kind van 3 en één van 4 jaar spreken niet. Dan kunnen plaatjes om te communiceren en/of gebarentaal helpen om behoeftes te uiten. Ook logopedie is van jongsaf aan erg zinvol.

Bij Unique begrijpen 3 kinderen voldoende taal om opdrachten te doen, al spreken ze niet. Twee gebruiken plaatjes en/of gebaren om te communiceren (Rajcan-Separovic 2007, Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

Er zijn veel redenen voor de achterstand in de ontwikkeling van de spraak, zoals de link tussen de mogelijkheid om te leren en de mogelijkheid om te spreken. Diegenen met gehoorverlies of een hoog gehemelte hebben vaak ook vooral moeite met het horen en het maken van klanken.

“ Hij kent een paar gebaren, maar niet veel. Hij begrijpt alles wat ik zeg, maar kan niet tegen mij terug praten. ” - 4 jaar

“ Ze spreekt niet, maar maakt de laatste jaren wel veel klanken. Ze kan 3 gebaartekens tegelijk gebruiken. ” - 7 jaar

“ Hij communiceert door te trekken en te duwen en plaatjes te gebruiken. ” - 10 jaar

Zitten, bewegen en lopen

Bij het 2p15p16.1 microdeletie syndroom duurt het gaan zitten en lopen vaak langer

Er is meestal een achterstand in de motorische ontwikkeling. Dit betekent dat het meer tijd kan kosten voordat een kind omrolt, zit, kruipt en loopt. Er is weinig informatie bekend over dit onderwerp. Uit de informatie die beschikbaar is, blijkt dat zelf zitten geleerd wordt tussen 11 maanden en 3,5 jaar. Gemiddeld was dat op een leeftijd van 17,5 maanden. Kruipen lukte tussen 1 en 4 jaar. De meeste kinderen leerden lopen tussen de 2,5 en 5 jaar. Er is vaak een wijde, wankelende manier van

lopen. Een meisje van 4,5 loopt zelf nog niet, maar kruipt wel. Een 13-jarige heeft een achterstand in de motorische ontwikkeling en mag een paar uur per dag lopen. Hij loopt met hulp de trap op. Twee andere kinderen hebben spastische benen, omdat de spierspanning te hoog is (hypertonie). De benen zijn stijf. Dit heeft gevolgen voor het lopen en bewegen. Ook heeft één ander een lage spierspanning (hypotonie). Dan voelt het slap aan. Soms is er veel ondersteuning en veel fysiotherapie nodig bij het leren lopen (Rajcan-Separovic 2007, de Leeuw 2008, Liang 2009; Felix 2010; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

“ Ze loopt goed, alleen wat langzaam. ” - 6,5 jaar

“ Toen ze 2,5 was, ging ze zelf lopen. Maar ze loopt soms onstabiel en is snel moe. Bij het traplopen is hulp van een volwassene nodig. Ze zwemt erg goed zonder zwembandjes. ” - 7 jaar

“ Hij loopt wankel als de grond niet vlak is. Ook moet hij de leuning vast houden als hij de trap op of af gaat. ” – 10 jaar

Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

De ontwikkeling van de fijne motoriek kan langer duren bij het 2p15p16.1 microdeletie syndroom. Dat betekent dat er meer tijd nodig is om te leren speelgoed of een beker vast te houden.

Hetzelfde geldt voor zelf leren eten en een pen leren vasthouden om te schrijven of te tekenen. Een ergotherapeut kan adviseren over aanpassingen zoals aangepast bestek of borden en bekertjes of hulpmiddelen om te tekenen.

Verder moet voedsel bij enkele kinderen voorgesneden worden. Soms is er hulp nodig bij het aan- en uitkleden, tanden poetsen en wassen.

De gegevens van Unique laten zien dat zindelijk worden waarschijnlijk langer duurt. Een 10-jarige jongen is niet zindelijk. Hij heeft hulp nodig bij het aankleden. Hij doet zijn armen omhoog bij het aantrekken van shirts. Verder heeft een 4-jarige jongen nog luiers aan, maar is bezig om zindelijk te worden. Hij heeft hulp nodig bij het tandenpoetsen en wassen, maar helpt zijn moeder als hij aangekleed wordt. Een 7-jarige is overdag thuis en op school zindelijk, maar 's nachts en in onbekende situaties niet (Unique).

“ Hij kan nog niet zo goed iets tussen duim en wijsvinger vastpakken. ” – 10 jaar



Medische problemen

■ Hoofd

Een kleine hoofdomtrek (microcefalie) komt waarschijnlijk vaker voor. Minimaal 12 van de 21 personen die beschreven zijn, hebben een kleine hoofdomtrek. Bij één kind nam de hoofdomtrek in de loop van de tijd minder toe dan bij leeftijdsgenoten (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

■ Nieren

Mensen met het 2p15p16.1 microdeletie syndroom hebben waarschijnlijk vaker nierproblemen. Zes van de mensen die beschreven zijn, hadden deze problemen. Bij 4 was sprake van meerdere cystes op de nieren. Eén had een linker nier die niet functioneerde en met veel cystes. Een ander had op beide nieren cystes. Bij nog een ander waren er cystes op de rechter nier. Een andere jongen had hydronefrose. Dan zwellen één of beide nieren op, omdat er te veel urine in blijft zitten. Een andere jongen had een nier die voor een deel verdubbeld was. Over het algemeen werkt een dubbele nier goed en is er geen behandeling nodig (Rajcan-Separovic 2007; Huchtagowder 2012; Unique).

■ Zien

Vijf van 10 kinderen met een 2p15p16.1 microdeletie hebben problemen met zien. Zij hebben hypoplasie van de oogzenuw in één of beide ogen. Als de oogzenuw zich vrijwel helemaal gevormd heeft, dan ziet het kind meestal bijna zoals ieder ander. Maar als beide oogzenuwen aangedaan zijn, dan zal het kind minder zien en ziet het misschien alleen grote dingen en fel licht (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Liang 2009; Unique).

Acht van 21 kinderen hebben strabismus. Dat betekent dat een kind scheel ziet (de Leeuw 2008; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique). Sommige kinderen hebben hangende bovenste oogleden (ptosis). Het is bij de geboorte aanwezig vaak in beide ogen. Door hangende oogleden ziet iemand minder omdat het gezichtsveld kleiner is. Het kind kan behandelend worden met een operatie (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Liang 2009; Felix 2010; Unique).

■ Horen

Kinderen met een 2p15p16.1 microdeletie hebben misschien vaker oorontstekingen dan andere kinderen.

Bij gehoorverlies kan het om geleidingsdoofheid of zenuwdoofheid gaan. Bij geleidingsdoofheid worden de geluiden niet goed van buiten via het middenoor naar het binnenoer geleid, bijvoorbeeld doordat er vocht in het middenoor zit.

Geleidingsdoofheid is tijdelijke doofheid en dit krijgt iemand door vloeistof in het middenoor. We noemen dit ook wel een lijmoor. Een lijmoor geneest meestal als kinderen ouder worden. Dit komt omdat als ze opgroeien, er meer lucht in het middenoor komt.

Als het lijmoor niet over gaat, is het vaak nodig om buisjes in het trommelvlies te plaatsen totdat het lijmoor over is. Twee kinderen uit de onderzoek van Unique hadden tijdelijk buisjes.

Bij zenuwdoofheid werkt het binnenoer of de gehoorzenuw niet goed. Zenuwdoofheid is blijvend. Meestal wordt dit behandeld met hoorapparaten en soms met cochleaire implantaten (dit is een apparaatje dat geluiden omzet in prikkels die direct doorgegeven worden aan de gehoorzenuw). Twee jongens die beschreven zijn in de medische literatuur hebben in beide oren zenuwdoofheid (Rajcan-Separovic 2007; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

■ Geslachtsdelen

Bij baby's met een chromosoomaandoening komen baby's milde vormen van afwijkingen aan de geslachtsdelen vaker voor, vooral bij jongens. Eén jongen met het 2p15p16.1

microdeletie syndroom had niet-ingedaalde zaadballen (cryptorchisme). Een andere had onderontwikkelde geslachtsdelen. Weer een andere jongen had een kleine, verschrompelde zaadbal die verwijderd werd. Bij één jongen zat de penis aan de zaadballen vast. Dit werd met een operatie behandeld toen het kind 16 maanden oud was. Eén meisje had onderontwikkelde geslachtsdelen (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Piccione 2012; Unique).

■ Ademhaling

Bij twee kinderen was de luchtpijp niet stevig genoeg bij de geboorte. Eén kind had hierdoor problemen met ademen en een piepende ademhaling (stridor). Drie weken na de geboorte werd hiervoor een operatie gedaan. Een andere baby had moeite met ademen nadat het geboren was. Hij kreeg tot 3-jarige leeftijd preventief medicijnen voor de ademhaling. Verder hadden 3 kinderen vaak infecties van de bovenste luchtwegen. Eén kind had een ernstige longontsteking. Bij dit kind werd een buis in de luchtpijp gezet toen het 21 maanden oud was (intubatie). Later werd operatief een opening in de luchtpijp bij de hals gemaakt (tracheostomie) (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Huchtagowder 2012; Unique).

■ Voeten

Vaak zijn er aandoeningen van de voeten. Twee personen hebben voeten die naar binnen staan (metatarsus adductus). Verder was er bij 3 van 10 sprake van platvoeten. Bij 2 kinderen zijn de vierde tenen gebogen. Bij één jongen zijn de vierde en vijfde teen aan elkaar gegroeid (syndactylie). Twee hadden te strakke achillespezen. Vaak zijn er speciale schoenen of operaties nodig. Door de aandoeningen van de voeten duurt leren lopen vaak langer (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Florisson 2013; Unique).

■ Handen

Soms zijn er aandoeningen van de handen bij een 2p15p16.1 microdeletie. De vingers zijn vaak lang en lopen spits toe. Soms zijn een of meer vingers gebogen. Ze kunnen dan niet helemaal strekken (camptodactylie). Dit kan van invloed zijn op de handfunctie en problemen geven voor bewegingen waarvoor de fijne motoriek nodig is (Rajcan-Separovic 2007; de Leeuw 2008; Felix 2010; Florisson 2013; Unique).

■ Wervelkolom

Drie personen hadden een kyfose. Dit is een voorwaartse verkromming van de wervelkolom. Een persoon had als kind losse knieschijven die makkelijk uit de kom gingen. Dit werd met een operatie behandeld (Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Felix 2010; Unique).

■ Gehemelte

Bij 7 van 10 kinderen was een hoog gehemelte aanwezig. Dit kan leiden tot voedingsproblemen op jonge leeftijd. Ook geeft het soms problemen met zuigen. Een tepelhoedje of een speen met een variabele toevoer kunnen helpen. Afwijkingen van het gehemelte veroorzaken soms problemen met spreken of het uitspreken van woorden (Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Felix 2010; Unique).

■ Hart

Bij drie personen kwam een aangeboren hartafwijking voor. Eén jongen had een afwijking van de aortaklep (bicuspidale aortaklep) en een mitralis klep prolaps. Een

bicuspide aortaklep kan ervoor zorgen dat bloed terug lekt. Bij een mitralis klep prolaps buigen de kleppen tussen de linker boezem en linker kamer van het hart door. Deze afwijkingen werden succesvol geopereerd. Een ander kind had een pulmonalis stenose. Dan is er een vernauwing van de longslagader (bloedvat dat zuurstofarm bloed van het hart naar de longen brengt). Dan is iemand soms snel buiten adem. Nog een ander had een ventrikel septum defect, dit is een gat in het tussenschot tussen de kamers van het hart. Deze openingen sluiten vaak vanzelf zonder operatie (Chabchoub 2008, Piccione 2012; Unique).



■ Andere problemen

Een man van 32 jaar heeft wat borstontwikkeling (gynaecomastie) (Chabchoub 2008).

Twee kinderen hebben corticale dysplasie. Dan heeft een deel van de hersenen zich niet goed ontwikkeld. Dit leidt soms tot epilepsie.

Eén jongen heeft pas geleden een aantal epilepsieaanvallen gehad. Hij gebruikt nu medicijnen om deze onder controle te krijgen. Een andere jongen kreeg epilepsie toen hij 12 weken oud was. De epilepsie kon maar voor een deel behandeld worden met medicijnen en een ketogeen dieet. (Dit is een dieet dat uit veel vet, voldoende eiwitten en weinig suiker bestaat. Het wordt gebruikt om epilepsie die niet goed onder controle te krijgen is, te behandelen). Bij nog een andere jongen waren bijzonderheden te zien op een hersenfilm (Een hersenfilm noemen we ook wel een EEG of een elektro-encefalogram waarmee de activiteit van de hersenen gemeten wordt) . Hij heeft hierdoor meer kans op het ontwikkelen van epilepsie, hoewel hij geen klachten had. Uit een MRI van de hersenen van twee personen bleek dat ze mogelijk een afwijkende ontwikkeling van de hersenen hadden (Rajcan-Separovic 2007; Piccione 2012; Florisson 2013; Unique).

Gedrag

Over het algemeen zijn kinderen aardig, vrolijk, lief en hartelijk. Vijf van 21 hebben een autisme spectrum stoornis samen met ADHD of ADD. Iemand met een autisme spectrum stoornis is minder goed in het communiceren en de sociale omgang en heeft vaak een aantal specifieke interesses en herhalend gedrag. Kenmerken van ADHD zijn concentratieproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit. ADD heeft dezelfde kenmerken als ADHD, alleen zonder hyperactiviteit. Deze kenmerken zijn soms van invloed op het leren en het omgaan met anderen. In de medische literatuur is een 4-jarig meisje beschreven dat ADD heeft, maar geen kenmerken van autisme spectrum stoornis. Volgens haar ouders kan ze niet goed samenwerken. Twee anderen met een autisme spectrum stoornis en ADHD hebben moeite om met andere kinderen om te gaan. Eén gaat liever om volwassenen om. Verder vinden kinderen het fijn om naar muziek te luisteren en muziek te maken. Andere hobby's zijn buiten spelen en zwemmen (Rajcan-Separovic 2007; Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Florisson 2013; Unique).

“ Hij verveelt zich snel en moet gestimuleerd worden ” – 4 jaar

“ Ze vindt het leuk om boeken door te bladeren en te kleuren. Ze vindt iedereen lief en gedraagt zich erg goed ” – 6,5 jaar

“ Ze is erg vrolijk en vriendelijk. Ook kan ze goed omgaan met volwassenen, maar minder goed met leeftijdsgenoten. Hoewel ze kenmerken heeft die misschien op autisme spectrum stoornis wijzen, denken we niet dat ze dat heeft. Ook heeft ze geen ADHD. Maar ze heeft moeite met zich concentreren als ze niet gestimuleerd wordt. Ze vindt het heerlijk op school. Ze heeft een sterke persoonlijkheid en is graag onafhankelijk ” – 7 jaar

“ Hij is hyperactief en kan niet lang zijn aandacht ergens bij houden ” - 10 jaar

Onderzoek van 2p15p16.1 microdeletie syndroom

Om een 2p15p16.1 microdeletie aan te tonen zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken (zoals MLPA, array CGH en FISH) nodig. Het ontbrekende stukje chromosoom van 6 mensen is in de medische literatuur beschreven. Bij sommige mensen is het ontbrekende stukje duizend keer groter dan bij anderen. (Het gaat om microdeleties van 570.000 tot 6,9 miljoen basenparen.) Met de gedetailleerde laboratoriumtechnieken kan worden bepaald welke genen afwezig zijn. Meestal ontbreken bij de 2p15p16.1 microdeleties 12 genen. Bij de jongen met de kleinste beschreven microdeletie zijn dat er 5. De kenmerken van de 2p15p16.1 microdeleties worden waarschijnlijk veroorzaakt door het ontbreken van één exemplaar van deze genen. Over het algemeen zijn er van ieder gen twee exemplaren (iedere ouder heeft er één doorgegeven) op elke chromosoom 2 één (Chabchoub 2008; de Leeuw 2008; Rajcan-Separovic 2007; Liang 2009; Felix 2010; Huchtagowder 2012; Piccione 2012; Florisson 2013).

Als duidelijk is welk stukje van chromosoom 2 ontbreekt bij de 2p15p16.1 microdeleties, kunnen onderzoekers misschien bepalen welke genen afwezig zijn en welke genen de kenmerken van deze microdeleties veroorzaken. Soms weten ze welk deel van het chromosoom de kenmerken van een chromosoomafwijking veroorzaken. Dit noemen we een 'kritisch gebied'. Nieuw onderzoek geeft informatie over het 'kritische gebied' van het 2p15p16.1 microdeletie syndroom. U ziet dit in het schema verderop (Liang 2009; Huchtagowder 2012).

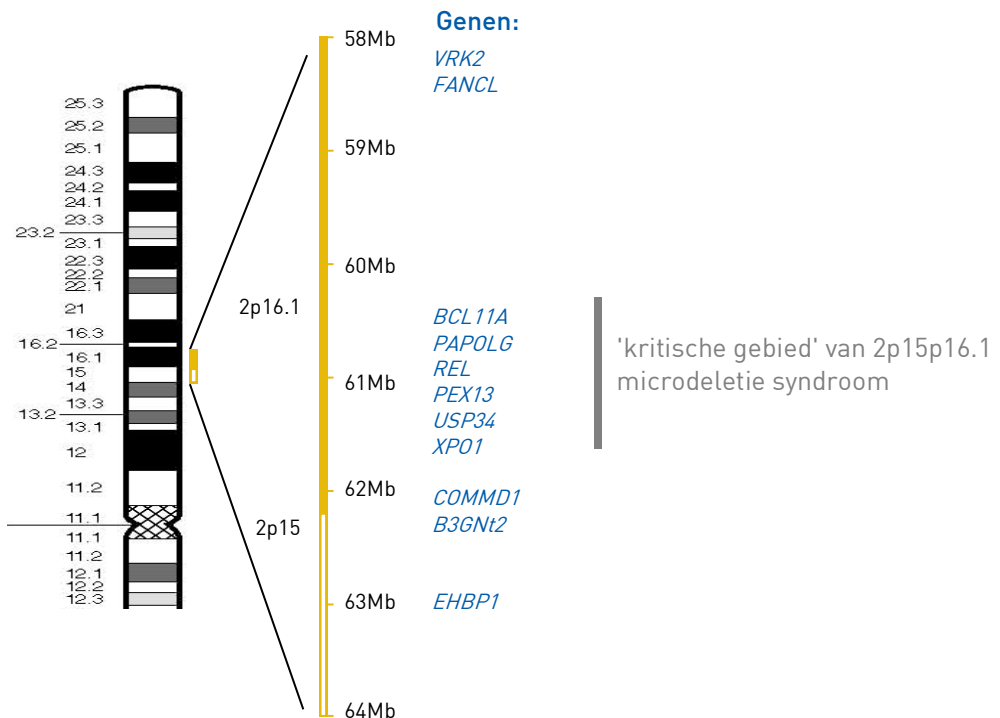


De 6 beschreven mensen met 2p15p16.1 microdeletie syndroom hebben allemaal overeenkomstige gezichtskenmerken en leerproblemen. Daarom worden deze kenmerken waarschijnlijk veroorzaakt door genen die ontbreken in het kritische gebied (zie schema). Maar de jongen met de kleinste beschreven microdeletie heeft geen kleine hoofdomtrek, geen onderontwikkelde oogzenuw en geen atrium septum defect. Daarom zijn genen die buiten deze microdeletie liggen mogelijk de oorzaak van deze kenmerken. Misschien speelt het *VRK2* gen een rol bij de verschijnselen van de hersenen en de zenuwen (Chabchoub 2008; Felix 2010).

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van het 2p15p16.1 microdeletie syndroom verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het ontbreken van een gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.

Hoe ontstaat een 2p15p16.1 microdeletie?

In de meeste gevallen ontstaat een 2p15p16.1 microdeletie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. *De novo* 2p15p16.1 microdeleties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.



De nummers uit het schema verwijzen naar Human Genome build 19 (hg19). Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van het kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts). Als u over de uitslag van het chromosomenonderzoek van uw kind vragen heeft, dan kunt u die met uw klinisch geneticus of met Unique bespreken.

Maar een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is altijd nodig om na te gaan of de 2p15p16.1 microdeletie nieuw is ontstaan of dat er een andere oorzaak is.

Of deze microdeletie nu nieuw is of dat er een andere oorzaak is, als ouder kunt u er niets aan doen. Niemand kan voorkomen dat zijn of haar baby dit krijgt. Er zijn geen factoren bekend zoals bijvoorbeeld leefstijl of voeding die een 2p15p16.1 microdeletie kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld. Niemand heeft iets fout gedaan.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 2p15p16.1 microdeletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze microdeletie. Heel soms hebben beide ouders normale chromosomen, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen de microdeletie. Klinisch genetici noemen dit kiembaan mozaïcisme. Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de microdeletie.

De kans op een kind met een 2p15p16.1 microdeletie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf deze microdeletie heeft. Iemand met een 2p15p16.1 microdeletie heeft bij elke zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven en 50% (1 op 2) kans op een kind met een normaal chromosomenpatroon. Als bij een kind met deze microdeletie de kenmerken tot uiting komen, is niet te zeggen of een toekomstige broer of zus ook kenmerken heeft, als hij of zij dezelfde microdeletie van een van de ouders krijgt.

De ouders van een kind met een 2p15p16.1 microdeletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. Als ouders liever op een natuurlijke manier zwanger worden, dan is er de mogelijkheid voor prenatale diagnostiek vroeg in de zwangerschap. Voor meer informatie over prenatale diagnostiek kijkt u voor de vlokkentest op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest> en voor de vruchtwaterpunctie op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie>.

Bijlage

Uitslag gedetailleerd chromosomenonderzoek

Bij het 2p15p16.1 microdeletie syndroom ziet de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als een van de volgende voorbeelden uit:

46,XY.arr 2p15p16.1(RP11-479F13→RP11-260K8)x1 dn

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

- 46 Het totaal aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
- XY De twee geslachtschromosomen, XY voor jongens en XX voor meisjes.
- .arr De analyse is gedaan met een array (arr) techniek: array CGH
- 2 De deletie zit op chromosoom 2.
- p15p16.1 Het chromosoom is gebroken op band 2p15 en op band 2p16 en het stuk chromosoom hiertussen ontbreekt.
- (RP11-479F13→RP11-260K8)x1

Dit gaat over het stuk chromosoom dat eenmaal aanwezig is in plaats van de normale tweemaal. Het stuk chromosoom dat ontbreekt, ligt tussen de markers RP11-479F13 en RP11-260K8. Een marker een stuk DNA waarvan bekend is waar het ligt op een chromosoom)

dn De novo betekent nieuw ontstaan. De deletie is spontaan ontstaan bij het kind en de ouders hebben een normaal chromosomenpatroon.

arr[hg19] 2p15p16.1 (59,139,200-62,488,871)x1

Wat deze uitslag betekent, staat hier:

- arr De analyse is gedaan met een array (arr) techniek: array CGH
- hg19 Human Genome build 19. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts).
- 2 De deletie zit op chromosoom 2.
- p15p16.1 Het chromosoom is gebroken op band 2p15 en op band 2p16 en het stuk chromosoom hiertussen ontbreekt.
- (59,139,200-62,488,871)x1

Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd. Hier is het DNA tussen de basenparen 59.139.200 en 62.488.871 afwezig. Dit is dus de deletie. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 3.349.671 (ongeveer 3 miljoen baseparen, afgekort 3 Mb).

x1 Dit betekent dat dit stuk chromosoom eenmaal aanwezig is, in plaats van de normale tweemaal.

Er is één jongen in de medische literatuur beschreven die de mozaïek vorm van 2p15p16.1 microdeletie heeft. Dit betekent dat de microdeletie niet in alle cellen van het lichaam zit. Er zijn delen van het lichaam met en delen van het lichaam zonder de microdeletie. De gevolgen hangen af van hoeveelheid cellen met de microdeletie en of er organen zijn met veel cellen waarin de microdeletie zit. Deze jongen heeft bijna dezelfde kenmerken als mensen die in alle cellen de 2p15p16.1 microdeletie hebben (de Leeuw 2008).

Bronnen

Chabchoub E, Vermeesch JR, de Ravel T, de Cock P, Fryns JP.

The facial dysmorphism in the newly recognised microdeletion 2p15-p16.1 refined to a 570 kb region in 2p15.

J Med Genet. 2008 Mar;45(3):189-92. PMID: 18310269

de Leeuw N, Pfundt R, Koolen DA, Neefs I, Scheltinga I, Mieloo H, Sistermans EA, Nillesen W, Smeets DF, de Vries BB, Knoers NV.

A newly recognised microdeletion syndrome involving 2p15p16.1: narrowing down the critical region by adding another patient detected by genome wide tiling path array comparative genomic hybridisation analysis.

J Med Genet. 2008 Feb;45(2):121-4. PMID: 18245392

Félix TM, Petrin AL, Sanseverino MT, Murray JC.

Further characterization of microdeletion syndrome involving 2p15-p16.1.

Am J Med Genet A. 2010 Oct;152A(10):2604-8. PMID: 20799320

Florisson JM, Mathijssen IM, Dumeé B, Hoogeboom JA, Poddighe PJ, Oostra BA, Frijns JP, Koster L, de Klein A, Eussen B, de Vries BB, Swagemakers S, van der Spek PJ, Verkerk AJ.

Complex craniosynostosis is associated with the 2p15p16.1 microdeletion syndrome.

Am J Med Genet A. 2013 Feb;161A(2):244-53. doi: 10.1002/ajmg.a.35632. Epub 2013 Jan 9. PMID:23303641

Huchtagowder V, Liu TC, Paciorkowski AR, Thio LL, Keller MS, Anderson CD, Herman T, Dehner LP, Grange DK, Kulkarni S.

Chromosome 2p15p16.1 microdeletion syndrome: 2.5 Mb deletion in a patient with renal anomalies, intractable seizures and a choledochal cyst.

Eur J Med Genet. 2012 Aug-Sep;55(8-9):485-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.04.003. Epub 2012 Apr 21. PMID: 21579565

Liang JS, Shimojima K, Ohno K, Sugiura C, Une Y, Ohno K, Yamamoto T.

A newly recognised microdeletion syndrome of 2p15-16.1 manifesting moderate developmental delay, autistic behaviour, short stature, microcephaly, and dysmorphic features: a new patient with 3.2 Mb deletion.

J Med Genet. 2009 Sep;46(9):645-7. No abstract available. PMID: 19724011

Piccione M, Piro E, Serraino F, Cavani S, Ciccone R, Malacarne M, Pierluigi M, Vitaloni M, Zuffardi O, Corsello G.

Interstitial deletion of chromosome 2p15-16.1: report of two patients and critical review of current genotype-phenotype correlation.

Eur J Med Genet. 2012 Apr;55(4):238-44. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.01.014. Epub 2012 Feb 18. PMID: 2140640

Rajcan-Separovic E, Harvard C, Liu X, McGillivray B, Hall JG, Qiao Y, Hurlburt J, Hildebrand J, Mickelson EC, Holden JJ, Lewis ME.

Clinical and molecular cytogenetic characterisation of a newly recognised microdeletion syndrome involving 2p15-16.1.

J Med Genet. 2007 Apr;44(4):269-76. PMID: 16963482

Aantekeningen

Steun en informatie



Rare Chromosome Disorder Support Group,
G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Wordt lid van Unique voor contact met andere families, informatie en steun. Unique is helemaal afhankelijk van donaties en giften. Als u kunt, maak dan een donatie over via onze website www.rarechromo.org. Help ons alstublieft om u te helpen!



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



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat ouders zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose, behandeling en gezondheid van hun kind.

In deze folder staat de beste informatie die er in 2013 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr Suzanne Lewis, University of British Columbia, Vancouver, Canada en door Professor Maj Hulten University of Warwick, UK
2008 Version 1 (SW)

2011 Version 2.0 (SW)

2013 Version 2.1 (SW)

Copyright © Unique 2008, 2011; 2013

De Nederlandse vertaling 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).



De Nederlandse vertaling van deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.



Projectmanagement en trainingen

