

Understanding
chromosome
disorders

Unique



Interstitiële deleties 8p inclusief 8p12



rarechromo.org

Interstitiële deleties 8p inclusief 8p12

Een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 is een zeldzame aandoening. Bij deze deletie mist er een stukje van chromosoom nummer 8. Interstitieel wil zeggen dat het ontbrekende stuk niet aan het uiteinde van het chromosoom ligt, maar middenin. 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 8 geeft meer kans op achterstand in de ontwikkeling, bloedarmoede en een puberteitsontwikkeling die niet (vanzelf) op gang komt.

Wat zijn chromosomen?

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.

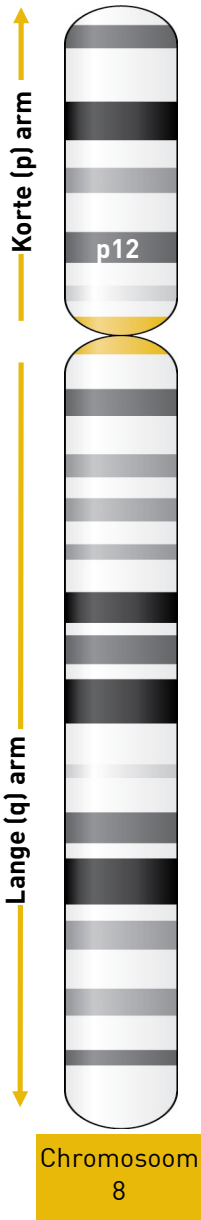
Van de 23 paren zijn er 22 hetzelfde bij mannen en vrouwen. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein. Het 23e paar noemen we de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom (XY).

Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema 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 8p?

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.

Eén van die banden is bandje 8p12. Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een stukje in het bandje 8p12 mist, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Na gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 8 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder (p14-5) leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.



Interstitiële deleties van 8p inclusief 8p12

Wetenschappers beschreven de aandoening voor het eerst in 1977 (Beighle 1977). In 2015 zijn er 17 personen met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 in de medische literatuur beschreven (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Lux 1990; Cohen 1991; Stratton 1992; Okamoto 1995; Tsukahara 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Klopocki 2006; Stewart 2007). Dat wil niet zeggen dat er niet meer kinderen met deze deletie bekend zijn. In internationale databases zijn ook kinderen opgenomen, maar over hen zijn vaak minder gegevens bekend. Verder zijn er natuurlijk mensen bij wie de diagnose wel is gesteld, maar die nooit in een artikel of database zijn beschreven.



Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze deletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Omdat er nog maar erg weinig mensen met dit syndroom zijn beschreven, zijn nog niet alle effecten van de deletie bekend. De kenmerken verschillen van persoon tot persoon. Eén of meer van de volgende kenmerken komen voor:

- Achterstand in de ontwikkeling en/of een verstandelijke beperking (p7-9)
- Een aangeboren vorm van bloedarmoede: hereditaire sferocytose (p4-5)
- De puberteitsontwikkeling komt niet (vanzelf) op gang (p11-12)
- Oogproblemen, waaronder nystagmus (wiebelogen) en scheelzien (strabisme) (p10)

Bronnen

De informatie in deze folder is afkomstig uit de medische literatuur. 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/). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. Bij het schrijven van de folder hebben we zo veel mogelijk gebruikt gemaakt van de volledige tekst uit artikelen, maar van sommige was alleen de samenvatting beschikbaar.

Verder zijn citaten van een paar Nederlandse ouders met een kind met deze deletie in deze folder gebruikt. De citaten zijn afkomstig uit een vragenlijst die zij invulden over hun kind. Toen Unique deze folders samenstelde, waren er bij Unique 12 leden met een 8p12 deletie bekend zonder dat daar een ander chromosoom bij betrokken was. Zeven families hebben opmerkingen gegeven in deze folder. De bijdragen van Unique staan in de grijze tekstboxen met het Unique logo.

Hoe vaak komen deze deleties voor?

Het is niet goed bekend hoe vaak deze deleties voorkomen. Zoals gemeld zijn er in de medische literatuur 17 personen met deze deletie beschreven.

Wat zijn de vooruitzichten?

Mensen met deze deletie die verder lichamelijk gezond zijn, hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting. Er zijn drie volwassenen beschreven in de medische literatuur.

Zwangerschap

Bij de meeste moeders van een baby met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 verliep de zwangerschap zonder problemen. Ze hadden een normale bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was. Een moeder had tijdens de zwangerschap een infectie met parvovirus B19 (vijfde ziekte), maar dit leidde niet tot problemen bij haar ongeboren kind (Klopocki 2006). Een kind met de deletie werd geboren via een keizersnede bij 37 weken, omdat er sprake was van te weinig vruchtwater en een groeiachterstand (Stewart 2007).

Unique heeft informatie over 6 zwangerschappen. De meeste verliepen zonder bijzonderheden. Een baby werd vroegtijdig geboren door middel van een geplande keizersnede.



Pasgeboren baby's

Een pasgeboren baby met deze deletie hoeft geen opvallende kenmerken te hebben. Van 8 kinderen uit de medische literatuur is een geboortegewicht bekend (Beighle 1977; Chilcote 1987; Cohen 1991; Devriendt 1999; Klopocki 2006; Stewart 2007). Het gemiddelde geboortegewicht van deze 8 kinderen was 2639 gram (spreiding 1790-3480 gram). Van drie andere kinderen is gemeld dat het geboortegewichtverlaagd was (Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Tsukahara 1995).

Bij 5 baby's was sprake van geelzucht en/of een hoog bilirubine. Bilirubine is een afbraakproduct van hemoglobine. De stof hemoglobine zit in onze rode bloedcellen die zuurstof vervoeren (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988; Lux 1990; Vermeulen 2002; Dodé 2003). Bij een meisje was sprake van bloedarmoede bij de geboorte (Cohen 1991).

Bloedarmoede, geelzucht en een hoog bilirubine kan samenhangen met erfelijke sferocytose (HS). Bij een deel van de kinderen met de deletie is de diagnose HS gesteld; dit is een erfelijke vorm van bloedarmoede (zie voor meer informatie <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/congenitale-sferocytose>). Bij mensen met HS hebben de rode bloedcellen een afwijkende vorm. Door de afwijkende vorm worden de rode bloedcellen sneller afgebroken in de milt (orgaan dat een rol speelt bij de afweer). Dit kan leiden tot bloedarmoede, geelzucht, een hoog bilirubine en een vergroting van de milt. Bij 9 van de 17 personen met de deletie



beschreven in de medische literatuur was sprake van HS (Chilcote 1987; Lux 1990; Vermeulen 2002; Dodé 2003). De ernst van de kenmerken was verschillend. Bij 3 kinderen die regelmatig bloedtransfusies kregen in verband met de HS, is de milt uiteindelijk verwijderd (Chilcote 1987; Lux 1990; Vermeulen 2002; Dodé 2003). Toen de milt was weggehaald, ging de bloedarmoede bij deze kinderen over. Bij één meisje werd de milt verwijderd, toen ook haar galblaas moest worden weggehaald in verband met galstenen. Ook bij haar ging de bloedarmoede over (Cohen 1991).

Men denkt dat de HS bij de interstitiële deleties van 8p inclusief 8p12 komt door het ontbreken van het *ANK1*-gen (zie p15) (Lux 1990).

De geboortegewichten die bekend zijn bij Unique liggen tussen de 1.360 gram (van een te vroeg geboren baby) en de 3.350 gram. Een van 7 Unique kinderen heeft sferocytose. Nog een ander kind heeft bloedarmoede.



Voeding

Bij 3 kinderen was sprake van voedingsproblemen en/of te weinig aankomen in gewicht (Beigle 1977; Chilcote 1987; Devriendt 1999).

Sommige kinderen met een chromosoomafwijking hebben problemen met slikken en zuigen. Voedingsproblemen bij kinderen met chromosoomafwijkingen hangen soms samen met een lage spierspanning (hypotonie). Een lage spierspanning werd maar bij 2 kinderen met deze delete gemeld (Devriendt 1999; Klopocki 2006).



Drie kinderen hadden een hoog gehemelte (Beigle 1977; Kitatani 1988; Tsukahara 1995) en twee kinderen hadden een lip en/of gehemeltespleet (Stratton 1992; Cau 2005). Bij één meisje was de huid gespleten (Klopocki 2006). Dit kan problemen geven met slikken en zuigen, maar dat hoeft niet altijd.

Tien van 12 Unique families laten weten dat hun kind problemen met voeden en/of groeien had. Er waren veel verschillen. Bij kinderen die de grootste problemen hadden, was vaak ook iets aan de hand met de ademhaling of het hart. Drie hadden een gespleten of hoog gehemelte, slechts één van hen had voedingsproblemen. Bij een andere baby lukte borstvoeding, maar dit kind dronk zwak. Na een jaar oefenen kon het kind toen het 1½ jaar oud was uit een fles drinken. Minimaal 2 kinderen kregen voeding via een sonde. Hiervan was ook sprake bij 2 andere kinderen van wie één tot 9 jaar sondevoeding kreeg. Vaak was er moeite met slikken of was er reflux (dan komt er voeding terug en is er kans dat het in de luchtpijp komt). Andere kinderen gingen pas op latere leeftijd vast voedsel eten. Ook komen kinderen meestal moeilijk aan in gewicht. Vaak worden energierijke dranken voorgeschreven. Ouders laten weten dat de meeste oudere kinderen weinig eetlust hebben.

“Hij kreeg sondevoeding vanaf 8 maanden. Toen hij 1½ was, leerde we hem drinken met ondersteuning van www.notube.com. Onze zoon heeft veel allergieën. Daarom krijgt hij speciale melk naast groente en fruit. Hij drinkt ongeveer een derde van 200 ml op. De rest krijgt hij via zijn sonde. Hij drinkt goed en verslikt zich zelden.” - 4¾ jaar



Groei

Bij 10 van de 17 personen in de medische literatuur wordt gesproken van een groeiachterstand of kleine lengte (Beighle 1977; Kitatani 1988; Lux 1990; Cohen 1991; Tsukahara 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Klopocki 2006). De lichaamslengte viel doorgaans binnen de kleinste 3% (3 op 100) van de bevolking. Bij een meisje van 2,5 jaar was, vanwege voedingsproblemen, een voedingssonde door de buik in de maag geplaatst (Klopocki 2006). Bij één persoon bleek sprake van een tekort aan groeihormoon (Vermeulen 2002; Dodé 2003).

“ Problemen met groei. Fles gegeven met pitbroodmeel, toen bleef het drinken er beter in. Ze is nog steeds klein voor haar leeftijd, dit is een kenmerk voor deze deletie.”

Zes van 7 Unique kinderen hebben een kleine lengte voor hun leeftijd. Geen enkel kind heeft groeihormoon gebruikt. Een jongen die nu 12 jaar is, droeg als een baby van 8 maanden kleding voor een baby van 0 tot 3 maanden. Op dit moment heeft hij de lengte van een 7-jarige: hij is 122 cm lang en weegt 19 kg. Een kind van 19 maanden heeft een lengte die bij de kleinste 1% (1 op 100) hoort. De lengte van een kind van bijna 5 jaar is 92 cm. Een 8-jarige is erg dun en is 117 cm lang. Een 17-jarige heeft een lengte van 145 cm.



Uiterlijk



7½ jaar

20 maanden

4½ jaar

16 maanden

De beschrijvingen van kinderen met deze deleties uit de medische literatuur geven geen heel duidelijk patroon van uiterlijke kenmerken. De meeste kinderen met de deletie lijken gewoon op hun ouders, broers of zussen. Er is een aantal uiterlijke kenmerken bij meerdere kinderen met de deletie beschreven. Bij 5 kinderen was sprake van een kleine hoofdomtrek (Beighle 1977; Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Cohen 1991; Devriendt 1999), terwijl bij een ander meisje sprake was van een langwerpige schedel (dolichocephalie) (Tsukahara 1995). Twee personen hadden een hoog of opvallend voorhoofd (Beighle 1977; Cau 2005). Zowel wijd uit elkaar staande ogen (Beighle 1977) als dicht bij elkaar staande ogen (Devriendt 1999) zijn beschreven. Bij 2 personen was sprake van

kleine ogen (Dodé 2003; Klopocki 2006). Twee zusjes hadden allebei een schuine oogstand waarbij de buitenste ooghoek omhoog wees (upslant) (Chilcote 1989). Verder had één jongeneen huidplooi aan de binnenkant van de oogleden (epicanthus) (Kitatani 1988).

Bij 9 personen zijn er opvallende kenmerken aan de oren (Beighle 1977; Chilcote 1987; Ostergaard 1989; Cohen 1991; Tsukahara 1995, Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003). De oren kunnen laag geplaatst zijn en wat

afwijkend zijn van vorm. Bij twee zusjes was sprake van kleine gaatjes voor de oren (pits).

Zes personen hadden een kleine onderkaak (Chilcote 1989; Tsukahara 1995; Vermeulen 2002; Dodé 2003), terwijl de onderkaak bij een jonge vrouw juist opvallend was (Beighle 1977). Bij 2 personen wordt gesproken van een dunne bovenlip of dunne lippen (Tsukahara 1995; Klopocki 2006).

Vijf personen hadden bijzonderheden aan de handen en/of voeten (Beighle 1977; Kitatani 1988; Devriendt 1999; Dodé 2003; Stewart 2007). Het kan gaan om een afwijkende stand van de handen en/of voeten, nagelafwijkingen, korte of juist lange handen of vingers of een vergroeiing van 2 vingers.

Vijf van 10 Unique kinderen hadden iets bijzonders aan hun handen. Bij 3 kinderen ging het om één handlijn op één of beide handen. Eén kind had erg kleine handen. Nog een kind had lange vingers. Bij nog een ander kind was sprake van dikke vingertoppen. Drie baby's hadden bijzonderheden aan de voeten. Bij 2 kinderen valt de tweede teen over de derde heen. Een baby werd geboren met een klompvoet.



Motorische en verstandelijke ontwikkeling



Bij de meeste kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 die worden beschreven in de medische literatuur is sprake van een achterstand in de motorische en/of verstandelijke ontwikkeling (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Lux 1990; Cohen 1991; Tsukahara 1995, Okamoto 1995, Devriendt 1999; Cau 2005; Klopocki 2006; Stewart 2007). Dit kan een wat vertekend beeld zijn, omdat de ontwikkelingsachterstand vaak de reden is om chromosoomonderzoek te doen. De ernst van de achterstand kan sterk verschillen. Bij sommige kinderen wordt gesproken van een milde ontwikkelingsachterstand (Cau 2005), terwijl deze bij anderen ernstig is (Lux 1990). Eén volwassen man met een relatief kleine deletie had een normale intelligentie. Hij

werd verwezen naar een arts vanwege een achterblijvende lengtegroei, hypogonadotrop hypogonadisme (zie verder) en vruchtbaarheidsproblemen. Van één jonge vrouw is beschreven dat ze zwakbegaafd was op het gebied van spraak - en taal (IQ van 70) en op het gebied van het uitvoeren van taken en opdrachten (IQ van 76) (Beighle 1977). Eén meisje van 2,5 jaar zat bij 14 maanden, kroop bij 15 maanden en sprak haar eerste woorden op de leeftijd van 22 maanden (Klopocki 2006).

“ Ze ontwikkelt zich ongeveer op 50-55% vergeleken met leeftijdsgenoten. Ze blijft wel vooruitgang boeken op haar eigen tempo. Ze zit nu ongeveer op basisschoolniveau groep 3. Ze is heel actief en kan eigenlijk ook bijna alles. Lopen, springen, dansen, fietsen met begeleiding etc. Alle dingen die zij leert zijn mijlpalen voor haar en voor ons! Zij kan al zoveel meer als dat wij 9 jaar geleden dachten en daar zijn we erg blij mee. Ze is open, eerlijk en warm en we zijn heel trots op haar! ” 10 jaar

Motorische en verstandelijke ontwikkeling (vervolg)

Alle kinderen van Unique hebben meer tijd nodig voor hun ontwikkeling. Het duurt langer voordat baby's hun hoofd recht op kunnen houden en leren zitten. Van 6 kinderen is bekend dat ze zelf konden zitten tussen 8 maanden en bijna 4 jaar. Ook duurt het vaak langer voordat kinderen zichzelf kunnen voortbewegen. Soms kruipt een baby niet, komt het vooruit door zich te rollen of door bilschuiven of beweegt het zich met de armen naar voren. Vier leerden lopen tussen 2 jaar en 2 maanden tot 12 jaar. Maar niet alle kinderen lukt dit. Een van de oorzaken voor het langer duren van de motorische ontwikkeling is de lage spierspanning.

“Als baby had onze zoon een lage spierspanning. Maar nu heeft hij moeite met het coördineren van bewegingen. Daarom vindt hij het lastig om bewegingen te maken. Hij moet een beweging heel vaak herhalen voordat hij die goed kan. Als we hem in de zithouding zetten, blijft hij zelf zitten. Als we hem op de grond leggen, kan hij zelf omrollen. We oefenen met hem om te leren staan. Hij kan zijn eigen lichaamsgewicht dragen sinds hij een jaar is. Hij gaat langzaam vooruit. Onze zoon werkt erg goed mee en is geduldig als we met hem oefenen. Maar als hij genoeg heeft, vertrekt hij zijn gezicht.” - 4¾ jaar

“Hij heeft nog steeds moeite met zijn evenwicht. Ook heeft hij overbeweeglijke gewrichten. Daarom vindt hij het lastig om te klimmen en over oneffen terrein te lopen.” - bijna 11 jaar



Ouders laten Unique weten dat hun kind matige tot ernstige leerproblemen hebben. Baby's en kinderen hebben veel herhaling en oefening nodig om nieuwe vaardigheden te leren. Door de lage spierspanning en overbeweeglijke gewrichten kan het moeilijk zijn om speelgoed en pennen vast te houden. Een jongen van 3½ jaar kon tot 12 tellen en enkele kleuren herkennen. Toen hij 12 jaar was, zat zijn ontwikkeling op het niveau van een 4-jarig kind. Een andere 11-jarige jongen vond het lastig om te schrijven op school, omdat hij na een

tijdje moeite kreeg om een pen of potlood vast te houden. Verder vindt een kind van bijna 5 jaar het leuk om dingen, vooral bewegend speelgoed, vast te pakken en naar de mond te brengen.



“Onze dochter is een erg gelukkig klein meisje! Ze heeft al veel meegemaakt in haar korte leven. Ondanks dat lacht ze veel. Ze brengt ons veel vreugde en heeft al een heleboel mensen geraakt. Haar grote broer en zus zijn dol op haar. Hun aandacht vindt ze heerlijk! Ze heeft ons geleerd om de kleine dingen in het leven te waarderen en dingen niet voor lief te nemen. Onze dochter heeft het bewustzijn over chromosoomafwijkingen in onze kleine, hechte gemeenschap vergroot.” - 19 maanden

Spraak



Alle ouders van 8 kinderen bij Unique melden dat er enige achterstand is in de taalontwikkeling van hun kind, maar de mate verschilt. Een 3-jarige jongen probeert zinnen te zeggen. Maar andere kinderen van dezelfde leeftijd praten nog niet. Een kind heeft moeite met praten vanwege een tracheostoma (opening in de luchtpijp zodat iemand beter kan ademen). De eerste woorden worden gesproken vanaf 8 maanden tot 5½ jaar volgens de ouders.

“Vanwege zijn tracheostoma lukt het hem niet goed om klanken te maken. Maar hij doet zijn best en gaat een beetje voor uit. Hij heeft een spreekklep voor zijn tracheostoma. Hiermee lukt het hem soms enthousiast op harde toon te ‘zingen’. Maar dit is erg vermoeiend voor hem.” – 4¾ jaar

“Tot 7½ jaar sprak hij weinig woorden en gebruikte weinig gebaren. Maar ineens ging hij veel woorden zeggen. Nu hij 8 is, spreekt hij in zinnen. Zijn uitspraak is nog niet altijd goed en soms ontbreken er woorden in zijn zinnen. Je moet onze zoon goed kennen om hem te kunnen verstaan. Maar hij is erg sociaal en kan goed communiceren. Zelfs toen hij weinig woorden en gebaren gebruikte, lukte het hem om bekende mensen zijn wensen duidelijk te maken en met hen gesprekken te voeren.” – 8 jaar



Medische problemen

■ Hoofd en hersenen

Bij 3 kinderen is MRI onderzoek van de hersenen gedaan (Devriendt 1999, Klopocki 2006, Stewart 2007). Bij één waren hierop geen bijzonderheden te zien. De andere twee kinderen hadden wat vergrote hersenkamers en hadden een afwezig of klein corpus callosum (de hersenbalk, verbinding tussen de linker- en rechterhersenhelft). Bij één van de kinderen was er minder witte stof (de isolatielaag rond de zenuwen) aanwezig (hypoplasie van de witte stof).

Alle ouders van 5 Unique kinderen laten weten dat hun kind een kleine hoofdomtrek (microcefalie) heeft. Een jongen had een normale hoofdomtrek tot een leeftijd van 6 maanden. Maar op een leeftijd van 18 maanden had hij een hoofdomtrek die bij de kleinste 3% (3 op 100) van de kinderen hoorde.

“De hoofdomtrek van ons kind is klein. Maar de hoofdomtrek blijft toenemen. Dus er is geen microcefalie bij ons kind vastgesteld.” – 8 jaar

Bij een kind is hersenonderzoek gedaan. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de hersenen iets kleiner waren dan gemiddeld en een onderontwikkeling van het corpus callosum (zie eerder).



■ Hart

Bij de meeste kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 is er niets aan de hand met het hart. Hartafwijkingen komen vaker voor bij kinderen bij wie het laatste deel van de korte arm van chromosoom 8 ontbreekt. Artsen vermoeden dat er een verband is tussen het voorkomen van hartafwijkingen en het ontbreken van bandje 8p23.

Bij 4 kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 beschreven in de medische literatuur was sprake van een hartafwijking (Ostergaard 1989; Tsukahara 1995; Dodé 2003; Stewart 2007). Van 2 kinderen was geen gedetailleerde beschrijving van de hartproblemen. Eén vrouw van 24 jaar had een open ductus Botalli (Dodé 2003). De ductus Botalli is een korte vaatverbinding tussen de longslagader (bloedvat dat bloed van het hart naar de longen brengt) en de grote lichaamsslagader (aorta). Deze moet na de geboorte spontaan dicht groeien. Bij één jongen was sprake van een gaatje tussen de linker- en rechterkamer en –boezems (ASD en VSD) (Stewart 2007).

Drie van 6 baby's van Unique werden geboren met een hartafwijking. Twee kinderen hadden een operatie nodig. Deze was succesvol. Een baby had een double outlet rechtventrikel (DORV). Dan beginnen de aorta en de longslagader boven de rechter kant van het hart. Een andere baby had een gaatje tussen de linker- en rechterkamer en –boezems. Een derde baby had een open ductus Botalli (zie eerder), maar deze groeide vanzelf dicht. Van een andere jongen van 11 is bekend dat hij een snelle hartslag heeft. Maar dit hoeft nu niet behandeld te worden.



■ Zien

In de medische literatuur is beschreven dat iets minder dan de helft (8/17) van de mensen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 een oogafwijking heeft. Bij 6 personen was sprake van nystagmus (Chilcote 1987; Devriendt 1999; Dodé 2003; Klopocki 2006; Stewart 2007). Drie personen zien scheel (strabisme) (Beighle 1977; Cau 2005; Klopocki 2006). Bij een jonge vrouw was daarnaast sprake van bijziendheid (Beighle 1977). Ook heeft één jongen uitpuilende ogen waarbij hij zijn oogleden niet goed kan sluiten (Cau 2005). Bij 3 kinderen werden naast nystagmus en/of strabisme ook afwijkingen aan de oogzenuw beschreven (Dodé 2003; Klopocki 2006; Stewart 2007). Eén van hen had nog meer oogafwijkingen na oogonderzoek en had ernstige problemen met zien (Stewart 2007).

Acht van 9 Unique families laten weten dat hun kind problemen met zien heeft. Meestal komen wiebelogen (nystagmus) voor. Hiervan is sprake bij 6 kinderen. Vijf kinderen zijn ver- of bijziend. Vijf kinderen zien scheel (strabisme). Eén jongen kan maar één oog tegelijk gebruiken door het scheelzien. Een familie laat weten dat er bij hun kind iets aan de hand is met de oogzenuw. De oogzenuw geeft het beeld dat de ogen zien aan de hersenen door.

“ Bij onze zoon is er niets aan de hand met zijn oogzenuwen. Maar zijn hersenen kunnen wat zijn ogen waarnemen niet goed verwerken. Hierdoor ziet hij bewegende dingen niet goed. Ook kijkt hij ons niet echt aan. Maar sommige dingen die hij vaak ziet, herkent hij.”
- 4¼ jaar

“ Zijn kenmerken lijken op bijziendheid.” - 8 jaar



■ Horen

Gehoorproblemen lijken niet vaak voor te komen bij kinderen met een interstitiële deletie 8p. Eén jongen van 12 jaar heeft waarschijnlijk zowel geleidingsdoofheid als zenuwdoofheid (Cau 2005). Bij geleidingsdoofheid worden de geluiden niet goed van buiten via het middenoor naar het binnenoor geleid. Bij zenuwdoofheid werkt het binnenoor of de gehoorzenuw niet goed. Zenuwdoofheid is blijvend. Een andere jongen had geleidingsdoofheid door vergroeiing van de gehoorbeentjes (Cohen 1991).

Lijmoor is het enige probleem met gehoor dat Unique families melden. Door een lijmoor kan tijdelijke geleidingsdoofheid optreden. Dit komt vaker voor bij jonge kinderen.

“Erg nauwe gehoorgangen, maar hoort heel goed.”



16 maanden



■ Geslachtsdelen en puberteit

Over het algemeen hebben kinderen met een chromosoomafwijking vaker afwijkingen van de geslachtsdelen in vergelijking met kinderen zonder. Dit geldt met name voor jongens.

Van 9 jongens, beschreven in de medische literatuur (Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Lux 1990; Stratton 1992; Okamoto 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Stewart 2007), wordt bij 6 genoemd dat de zaadballen niet waren ingedaald (cryptorchisme). Vier jongens hadden daarbij een kleine penis (micropenis). Drie jongens hadden een liesbreuk.

De micropenis kan samenhangen met de aandoening hypogonadotroop hypogonadisme.

In de geslachtsorganen, zaadballen bij de man, en eierstokken bij de vrouw, worden geslachtshormonen geproduceerd. Dit gebeurt door signalen van hormonen uit de hersenen. Bij mannen is dit testosteron en bij vrouwen oestrogeen. De geslachtshormonen zorgen voor de puberteitsontwikkeling: er ontstaat oksel- en schaamhaar, bij mannen groeien de penis en zaadballen en neemt de zaadproductie toe en vrouwen krijgen borsten en gaan menstrueren. Bij hypogonadotroop hypogonadisme stimuleren de hersenen de zaadballen en eierstokken onvoldoende om geslachtshormonen te produceren. Dan komt de puberteitsontwikkeling niet op gang.

Van 5 personen uit de medische literatuur is bekend dat ze hypogonadotroop hypogonadisme hebben (Beighle 1977; Stratton 1992; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Klopocki 2006). Bij een jongen van 12 jaar wordt dit niet genoemd. Maar hij had een micropenis en anosmie (niet kunnen ruiken) (Cau 2005). Anosmie komt vaak samen voor met hypogonadotroop hypogonadisme. Dit noemt men ook wel het Kallmann syndroom (Voor meer informatie zie <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/kallmann-syndroom>). Bij één man was sprake van vruchtbaarheidsproblemen als gevolg van het hypogonadotroop hypogonadisme (Vermeulen 2002; Dodé 2003). Bij een broer

en zus was sprake van het uitblijven van de puberteitsontwikkeling, maar wordt niet genoemd dat zij hypogonadotroop hypogonadisme hadden (Cohen 1991). Veel van de andere personen waren nog te jong om hier iets over te kunnen zeggen. Veel mensen met hypogonadotroop hypogonadisme kunnen alsnog in de puberteit komen door het toedienen van hormonen.

Men heeft ontdekt dat het hypogonadotroop hypogonadisme bij mensen met de deletie ontstaat door het ontbreken van het *FGFR1*-gen. Het *FGFR1*-gen ligt op band 8p11.22-3 tussen basenparen 41.510.739 en 41.754.280 (zie p15) (Dodé 2003).

Eén van 8 jongens die bekend zijn bij Unique had zaadballen die niet waren ingedaald. Dit werd behandeld met een operatie waarbij ook een liesbreuk behandeld werd.

Eén meisje kan niet ruiken. Bij twee pubers, een meisje en een jongen, begon de puberteit laat.



■ Overig

Twee kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 hadden regelmatig last van luchtweginfecties (Beighle 1977, Cau 2005). Een jongen overleed op 2,5-jarige leeftijd als gevolg van een ernstige luchtweginfectie. Ook had hij een hartafwijking (Ostergaard 1989). Bij een 9-jarig meisje was sprake van epilepsie (Chilcote 1987). Verder had één jongen van 13 maanden een sacrale dimple (een kuiltje in de onderrug) (Kitatani 1988). Nog een andere jongen had een afwijkende linker nier (Stewart 2007). Eén meisje had een verminderde traanproductie, verminderde gevoeligheid voor pijn, slaapproblemen en een aandoening van het perifere zenuwstelsel (perifere neuropathie). (Het perifere zenuwstelsel is het zenuwstelsel dat buiten het centrale zenuwstelsel ligt) (Klopocki 2006). Een jongen werd geopereerd, omdat zijn achillespezen kort waren (Cohen 1991). Zijn zus met de deletie had suikerziekte. Bij haar waren een aantal wervels in de nek vergroeid, waardoor haar hoofd scheef stond (Cohen 1991). Tenslotte was bij één jongetje sprake van tandproblemen (Cau 2005).

Andere kenmerken die ouders aan Unique melden:

- Gebitsproblemen bij 6 kinderen. Bij 2 kwamen de tanden laat door. Een kind miste melktanden. Bij nog een ander kind kwam het blijvende gebit laat door. Bij 3 kinderen waren de tanden van het blijvende gebit snel versleten of kwamen er snel gaatjes in. Een kind had ontbrekende tanden in het blijvende gebit.
- Slaapproblemen bij 4 kinderen. Twee kinderen konden moeilijk in slaap vallen als ze 's nachts wakker geworden waren. Verder sliepen 2 andere kinderen slecht.
- Overbeweeglijke gewrichten bij 3 kinderen.
- Ernstige ademhalingsproblemen waarvoor een operatie nodig was bij 2 kinderen. Een tracheostoma en doorlopende problemen vanwege ernstige ademhalingsproblemen. Een operatie waarbij weefsel van het strottenhoofd werd verwijderd (supraglottoplastiek) het strottenhoofd te smal was. Ademhalingsondersteuning vanwege slaapapneu (dan zijn er korte ademstilstanden tijdens het slapen).
- Een kromming van de wervelkolom bij 2 kinderen. Bij 1 ging het om een zijwaartse verkromming (scoliose). Een ander kind heeft een kromming van de wervelkolom. Dit komt misschien door pogingen van het kind om het lichaam in evenwicht te houden. Nog een kind heeft een kuiltje aan de onderkant van de rug.

Andere kenmerken die ouders aan Unique melden:

- Epilepsie bij 1 kind. Bij dit kind gaat het om absences (dat is een soort epilepsie waarbij iemand even afwezig is).
- Een kind voelde zich in bepaalde periodes licht in het hoofd. Mogelijk kwam dit door koorts.
- Een kind heeft de ziekte van Hirschsprung. Dan blijft ontlasting in de darmen vast zitten. Dit werd behandeld door een kunstmatige uitgang van de darm door de buikwand te maken. Nog een ander kind had last van verstopping als baby.
- Een kind hield de adem in totdat het bewusteloos werd wanneer het kind boos werd.
- Een kind had een hoog cholesterolgehalte in het bloed ondanks een gezond dieet.
- Een kind had veelvuldige allergieën en als baby eczeem.



“Onze zoon heeft een erg warme persoonlijkheid. Hij is bijna altijd vrolijk, hoewel zijn stemming binnen secondes kan veranderen. Ook wil hij iedereen knuffels geven. Hij vindt het heerlijk als we voor hem zingen. Hij weet heel goed welke muziek hij wel of niet leuk vindt. Ook kan hij prima legpuzzels doen hoewel zijn fijne motoriek niet zo goed is. Net zoals zijn broer die deze chromosoomafwijking niet heeft, geeft hij ons ieder dag liefde en vreugde. We zijn erg trots op hem en zijn broer.” - 8 jaar

Wanneer iemand met de deletie 8p inclusief 8p12 milde kenmerken heeft, hebben andere familieleden met deze deletie dan ook milde kenmerken?

Het is niet goed mogelijk om hier een uitspraak over te doen. Er zijn nog maar weinig families bekend bij wie meerdere mensen de deletie hadden (Chilcote 1987; Cohen 1991).

Hoe ontstaat een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12?

In de meeste gevallen ontstaat de interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. *De novo* interstitiële deleties 8p inclusief 8p12 worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.

Er is in de medische literatuur één moeder beschreven die de deletie heeft doorgegeven aan haar kinderen (Cohen 1991). Bij de moeder was in een deel van haar lichaamcellen sprake van de deletie. Zij had hier geen kenmerken van, omdat in het deel van de lichaamcellen met de deletie het ontbrekende stuk chromosoom 8 als los fragment aanwezig was. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 nieuw is ontstaan of niet.

Of de deletie nu doorgegeven werd of nieuw 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 leefstijl of voeding die een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld. Niemand heeft iets fout gedaan.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met interstitiële deleties 8p zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze deletie. Heel soms hebben beide ouders normale chromosomen, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen de deletie. 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 een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12. Dit is in de medische literatuur één keer beschreven bij 2 zusjes met de deletie (Chilcote 1987).

De kans op een kind met een interstitiële deleties 8p inclusief 8p12 is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf een interstitiële deleties 8p inclusief 8p12 heeft, of als er een verandering is waarbij de korte arm van chromosoom 8 betrokken is. Iemand met de deletie 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. De ouders van een kind met een interstitiële deletie 8p kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preïmplantatie 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>.

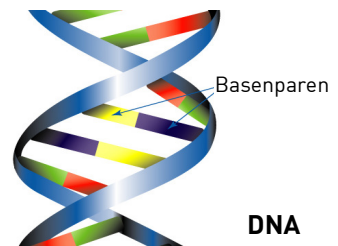
Bijlage

Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12, zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

46,XY,del(8)(p11.1p21.1)

- 46** Bij het onderzoek is het normale aantal van **46** chromosomen geteld
- XY** Het gaat om onderzoek bij een man (**XY** in plaats van **XX** voor een vrouw)
- del(8)** Er is een **deletie** gezien van een deel van chromosoom **8**
- (p11.1p21.1)** Het stuk van chromosoom 8 dat mist ligt op de korte arm (**p**) en loopt van bandje **11.1** tot bandje **21.1**.



1 basenpaar = bp
1.000 basenparen = 1kb
1 miljoen basenparen = 1Mb

arr[hg19] 8p22p12(18656021-36218432)x1

arr De analyse is gedaan met een array (**arr**) techniek: array CGH of SNP array.
hg 19 Human Genomebuild 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 (hg38, enzovoorts).

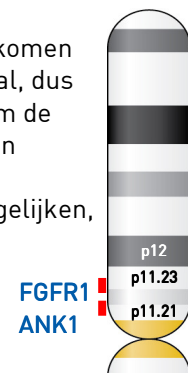
8p22p12 Het chromosoom dat erbij betrokken is, is nummer **8** en er ontbreekt DNA van band **22** en **12** op de korte (**p**) arm.

(18656021-36218432)x1 Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle baseparen van een chromosoom zijn genummerd vanaf de top van het chromosoom, ofwel het uiteinde van de p-arm. Hier is het DNA tussen de basenparen **18.656.021** en **36.218.432** éénmaal (**x1**) in plaats van de normale twee maal aanwezig. Dit is dus de deletie. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 17.562.411 (of 17.562 kilobasen (Kb) of 17,56 miljoen basen(Mb)). Samengevat noemen dokters dit een deletie 8p22p12 die zich bevindt op basenpaar 18,6 miljoen tot 36,2 miljoen op chromosoom 8 en een grootte heeft van 17,56 Mb.

Onderzoek van 8p

De kenmerken van een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 komen waarschijnlijk door het ontbrekende deel van het erfelijk materiaal, dus van ontbrekende genen in dit gebied. Het is daarom van belang om de precieze plaats en lengte van de deletie te bepalen met behulp van moleculair chromosomenonderzoek. Wanneer onderzoekers de kenmerken van personen met verschillende 8p deleties goed vergelijken, kunnen de genen opgespoord worden die bijdragen aan de verschillende kenmerken van de 8p deletie. Op deze manier heeft men al vastgesteld dat het *FGFR1*-gen mogelijk verantwoordelijk is voor het hypogonadotroop hypogonadisme. Het *ANK1*-gen speelt een rol bij hereditaire sferocytose (Lux 1990).

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een 8p deletie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het afwezig zijn 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.



Chromosoom 8p

“ Onze zoon is een erg gelukkige jongen. Ook kan hij goed samenwerken. Wanneer hij ziek is, vertrouwt hij er op dat we hem helpen. Hij heeft bijna nooit een slechte bui behalve als hij zich niet goed voelt. Het is geweldig om te zien dat zijn ontwikkeling met kleine stappen vooruit gaat. Het lijkt net alsof we zijn ontwikkeling in slow motion zien. Hij lijkt tevreden te zijn met het leven dat hij leidt. Terwijl wij een druk leven, laat hij ons de belangrijke dingen zien: genieten van het moment en niet nadenken over de toekomst. ” - 4¾ jaar

Steun en informatie



Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Tel/Fax: +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!



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



www.erfelijkheid.nl | info@erfocentrum.nl



www.vkgn.nl | secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

klin.genetica@umcg.nl

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

Telefoon (050) 361 72 29

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

erfelijkheid@umcn.nl

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

secretariaat.kg@lumc.nl

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

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



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 2015 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum) en Unique en is op juistheid gecontroleerd door prof. dr. C. van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en Mieke van Leeuwen (VGnetwerken). Met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

Versie 1 (LD) 2015

hg19

Copyright © Unique 2016