



16p.11.2 microdeleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

De 16p11.2 microdeleties zijn zeldzame aangeboren aandoeningen veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 16.

Binnen de 16p11.2 microdeleties worden 3 groepen onderscheiden: groep 1 met de klassieke 16p11.2 microdeletie met een vaste grootte, groep 2 met deletie van wisselende grootte die proximaal van de klassieke microdeletie ligt (groep 1) en groep 3 met een zeer grote microdeletie, van wisselende grootte, maar die in ieder geval groep 1 omvat.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie uit de database van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. In 2013 waren er 40 leden met een 16p11.2 microdeletie bij Unique bekend.

In het algemeen hebben 3 op 10.000 personen een 16p11.2 microdeletie. Bij mensen met autisme of bij mensen met een taalstoornis of psychiatrische stoornis komt deze voor bij respectievelijk 1 op de 100 en 1 op 1.000 (Weiss 2008; Bijlsma 2009).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 16p11.2 microdeletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze microdeletie 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 voor de follow-up van kinderen met een 16p11.2 microdeletie zijn: Alle kinderen die voor het eerst zich presenteren dienen een onderzoek van de grote organen (hart, nieren, hersenen) te ondergaan. Ook is het advies om regelmatig de ontwikkeling te controleren voor tijdige hulp. Verder is het nodig om regelmatig een lichamelijk onderzoek te verrichten. Vooral vanwege het feit dat personen met deze microdeletie in alle drie de groepen een verhoogde kans hebben om overgewicht te ontwikkelen. Dus hebben zij een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes en hypertensie. Daarnaast is röntgenonderzoek van de wervelkolom nodig om na te gaan of er sprake is van hemivertebrae. Wanneer het kind hemivertebrae heeft, is het advies om de groei van de rug goed te vervolgen gezien het verhoogde risico op het ontwikkelen van een scoliose, kyphose of lordose. Ook wordt geadviseerd om een kind op SCID te laten testen bij veelvuldige infecties. Indien een kind een mutatie in het *CORO1A*-gen heeft op het intacte chromosoom 16, kan

de combinatie van de mutatie op het ene allel en de deletie op het andere allel een recessief ziektebeeld van SCID ontmaskeren.

Belangrijkste kenmerken

Er zijn veel verschillende kenmerken beschreven bij 16p11.2 microdeleties. Niet altijd komen de kenmerken van deze microdeleties tot uiting.

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 16p11.2 microdeletie of gemeld door gezinnen van Unique. Door de geringe grootte van de verschillende groepen en de diversiteit aan verschijnselen, is het niet van alle kenmerken bekend of ze door de 16p11.2 microdeletie worden veroorzaakt of dat het op toeval berust. Voor een deel van deze kenmerken geldt namelijk dat ze ook (vaak) voorkomen bij een deel van de normale bevolking.

Oorzaak

Binnen de 16p11.2 microdeleties worden drie groepen onderscheiden.

Groep 1, de zogeheten klassieke deletie, is gelegen in band 16p11.2. Groep 2 wordt onderverdeeld in 2 groepen: Groep 2a omvat deleties in het gebied van 16p12.1 tot en met 16p12.2 (Ballif 2007; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Hempel 2009; Bochukova 2010; Unique). Groep 2b omvat kinderen met een deletie op 16p12.1 (Decipher; Girirajan 2010). Verder is bij groep 3 sprake van deleties in het gebied 16q11.1 tot en met 16p12.3 (Bochukova 2009; Unique). De grootte van het ontbrekende stuk chromosoom is verschillend. Deze deletie omvat ook altijd de klassieke deletie.

Het ontbreken van sommige genen in de deletie wordt soms geassocieerd met bepaalde kenmerken. Bij groep 1 gaat het om het *SH2B1* gen (aanleg voor obesitas) (Ghebrianous 2007; Bijlsma 2009; Bochukova 2010; Perrone 2010; Walters 2010; Decipher; Unique) en het *TBX6* gen (ontwikkeling wervelkolom) (Shimajima 2009; Hernando 2002; Unique) en bij groep 2a om het *OTOA* gen (functie bij horen) (Unique).

Meestal is de microdeletie de novo. Er zijn gevallen bekend waarbij de microdeletie werd overgeërfd van een (gezonde) ouder die ook de microdeletie had. In deze situatie is de kans op herhaling 50% (Weiss 2008; Bijlsma 2009). De mate waarin een volgend kind is aangedaan valt echter niet te voorspellen. De diagnose kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH, SNP array of Next Generation Sequencing). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor counseling over het herhalingsrisico.

GROEP 1

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Uit een onderzoek onder 16 moeders bleek dat de zwangerschappen zonder bijzonderheden verliepen. In een enkel geval kwamen tussentijdse bloedingen, hyperemesis gravidarum, premature weeën, een intra-uteriene groeiretardatie, prematuritas, een (spoed) sectio caesarea en een tangverlossing voor (Unique).

Neonatale problemen

Drie baby's hadden respiratoire ondersteuning nodig. Soms was er sprake van andere neonatale problemen zoals: icterus, polycytemie, hypoglycemie en niet goed op temperatuur kunnen blijven (Shinawi 2009).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Er zijn enkele kinderen beschreven met een macrocefalie, een breed voorhoofd of midfaciale hypoplasie. Soms is er een smalle kin en onderkaak en hypertelorisme. Daarnaast zijn in de medische literatuur nog andere symptomen beschreven (Kumar 2008; Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Decipher; Unique). Soms waren er aangeboren aandoeningen zoals hernia diafragmatica, schisis, polydactylie, congenitale cardiologische of nefrologische problematiek, een fusie van de onderste ribben en een pylorusstenose (Shiwani 2009).

Ontwikkeling

De motorische ontwikkeling verloopt enigszins vertraagd (Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Unique). Soms is er een achterstand in de fijne motoriek. Bij de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit begeleiding door een fysiotherapeut.

Het komt vaker voor dat er een spraak-en taalachterstand is. De gebruikelijke behandeling bestaat uit logopedie.

De meeste kinderen met een 16p11.2 microdeletie uit groep 1 hebben milde leerproblemen (Ghebrianous 2007; Weiss 2008; Bijlsma 2009; Fernandez 2010; Decipher; Unique).

Ook is er variatie in de mate waarin vaardigheden op het gebied van persoonlijke verzorging geleerd kan worden. Dit hangt uiteraard samen met de mate waarin de motoriek en het leervermogen ontwikkeld zijn. Meestal zijn kinderen overdag zindelijk voordat ze naar school gaan en 's nachts op een leeftijd van 10 à 11 jaar.

Voeding

Bij ongeveer de helft van 16 baby's met een 16p11.2 microdeletie uit groep 1 waren er in de eerste weken tot maanden voedingsproblemen (Shinawi 2009). Drie baby's hadden pylorusstenose, die werd behandeld met een operatie. Over het algemeen was er een achterstand in het leren eten (Unique). Bij tieners en volwassenen kan ernstig overgewicht voorkomen.

Het is van belang om bij obesitas te controleren op diabetes en hoge bloeddruk.

(Ghebrianous 2007; Bijlsma 2009; Bochukova 2010; Perrone 2010; Walters 2010; Decipher; Unique)

Gedrag

Autisme of een autisme spectrum stoornis komt meer voor bij mensen met de 16p11.2 microdeletie uit groep 1. Deze komen voor bij ongeveer 20 tot 33% van de mensen (Kumar 2008; Marshall 2008; Weiss 2008; Bijlsma 2009; Glessner 2009; Mefford 2009; Shinawi 2009; Fernandez 2010; Decipher; Unique).

Soms was er sprake van 'moeilijk gedrag' en angsten. Een aantal onderzoeken lijkt aan te tonen dat 16p11.2 microdeleties vaker aangetroffen worden bij groepen mensen met schizofrenie, bipolaire stoornissen en angststoornissen (Ballif 2007; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Hempel 2009; Unique).

Centrale zenuwstelsel

Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 1 op 4 kinderen epilepsie heeft. Het type epilepsie en de leeftijd waarop het zich openbaarde, is verschillend (Ghebrihanous 2007; Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Decipher; Unique). De epilepsie was meestal goed onder controle te krijgen (met medicijnen).

Wervelkolom

Soms is sprake van hemivertebrae of scoliose (Shimajima 2009; Hernando 2002; Unique).

Het advies is om de hemivertebrae regelmatig te controleren, want deze kunnen tot scoliose, kyfose of lordose leiden.

Immuunsysteem

Er is een persoon met een 16p11.2 microdeletie bekend op het ene chromosoom 16 en een mutatie in het *CORO1A* gen op het andere. Deze persoon heeft door de combinatie van de deletie en de mutatie dus geen goed functioneel gen. De autosomaal recessieve aandoening die zij op deze manier heeft is SCID (Shiow 2009).

Daarom wordt aangeraden om mensen met een 16p11.2 microdeletie met veelvuldige infecties te laten testen op SCID.

Verder hadden sommige kinderen op jonge leeftijd regelmatig infecties (Unique).

GROEP 2A

De volgende informatie is gebaseerd op de gegevens van 20 mensen met een 16p11.2 microdeletie uit groep 2a. Vanwege de kleine groep mensen kan het zijn dat deze informatie nog verandert of dat de gerapporteerde verschijnselen op toeval berusten en niet direct gerelateerd zijn aan de deletie.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Soms waren er geen bijzonderheden tijdens de zwangerschap (Battaglia 2009; Bijlsma 2009). Maar in enkele gevallen kwamen tussentijdse bloedingen, weinig foetale bewegingen en dreigende prematuriteit voor (Hempel 2009, Unique). Zeven baby's waren dysmatuur.

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Kinderen en volwassenen met een 16p11.2 microdeletie uit groep 2a kunnen op elkaar lijken (Bijlsma 2009, Unique). Vaak hebben zij een lang en smal gezicht, een opvallend voorhoofd, microphthalmie, een downslant van de oogleden en grote, vlezige oorlellen. Bij een grotere deletie kunnen midfaciale hypoplasie, laag geïmplanteerde oren, diep geplaatste ogen en een dunne bovenlip voorkomen. Soms is het gezicht uitdrukingsloos vanwege hypotonie met een open mond en kwijnen (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009).

Ogen

Eén kind met een 16p11.2 microdeletie uit groep 2a heeft strabismus en één is verziend (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique).

Gebit

Bij twee kinderen zijn de tanden van het gebit recht gezet (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique).

Urogenitaal

Soms zijn er bij de 16p11.2 microdeleties veelvuldige urineweginfecties.

Eén jongen had cryptorchisme en een congenitale hernia inguinalis. Een ander kind had een micropenis (Unique).

GROEP 2B

Als er kenmerken van de microdeletie van groep 2b tot uiting komen, dan is vaak sprake van ontwikkelingsachterstand, achterstand in de spraak-, taalontwikkeling, gedragsproblemen, psychiatrische problemen, hypotonie of dysmorphe kenmerken. Ook komen epilepsie, congenitale cardiologische problemen (meestal hypoplastisch linkerhartsyndroom), hypotonie, groeiachterstand en microcefalie voor.

GROEP 3

De volgende informatie is gebaseerd op de gegevens van 8 mensen met een 16p11.2 microdeletie uit groep 3. Vanwege de kleine groep mensen kan het zijn dat deze informatie nog verandert en dat de beschreven kenmerken berusten op toeval en niet geassocieerd zijn met de deletie.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Bij 2 van 4 zwangerschappen was er sprake van dysmaturiteit. In 2 gevallen was sprake van tussentijdse bloedingen in de eerste drie maanden.

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Soms is er sprake van midfaciale hypoplasie, is het voorhoofd breed en zijn de kin en onderkaak smal. Ook kan er sprake zijn van een downslant, en epicantus plooien. Incidenteel is sprake van laag geïmplanteerde oren, een dunne bovenlip en een glad philtrum (Unique).

Voeding

Bij de 16p11.2 microdeleties uit groep 3 was er soms obstipatie of milde reflux. Bij één kind was er een duodenumstenose. Bij 4 van 8 kinderen is er neiging tot obesitas (Bochukova 2010; Unique).

Ontwikkeling

Bij 4 van 5 kinderen was er een achterstand in de ontwikkeling van de grove motoriek. Bij 2 kwam dit door hypotonie (Unique). Daarnaast werd een achterstand in de ontwikkeling van de fijne motoriek gezien bij 2 kinderen van 4 en 5 jaar, maar niet bij andere jongere kinderen.

Verder verloopt de spraakontwikkeling langzamer bij alle kinderen van Unique. De mate waarin is verschillend (Unique).

Meestal waren de kinderen uit de families van Unique nog te jong om te bepalen of ze leerproblemen hebben. Uit een test bij één 5-jarige kwam naar voren dat die waarschijnlijk milde leerproblemen heeft (Unique).

Ook duurt het waarschijnlijk langer voordat de vaardigheden voor de persoonlijke verzorging ontwikkeld zijn. Eén kind van 4 jaar was zindelijk (Unique).

Gedrag

Over het algemeen zijn kinderen met een 16p11.2 microdeletie vrolijk en lief, maar verlegen naar onbekende mensen.

Congenitale afwijkingen

Geen van deze kinderen had (congenitale) cardiologische problemen. Beeldvormend cerebraal onderzoek bij 2 personen toonde geen afwijking aan. Hemivertebrae werden bij een persoon aangetoond.

Immuunsysteem

Soms komen urineweginfecties, virusinfecties, luchtweginfecties en huidinfecties voor (Unique).

BRONNEN

Folder 16p11.2 microdeletions Unique, Ballif 2007, Battaglia 2009, Bijlsma 2009, Bochukova 2010, Bradley 2009, Decipher, Fernandez 2010, Ghebraniou 2007, Girirajan 2010, Glessner 2009, Hanson 2010, Hempel 2009, Hernando 2002, Kumar 2008, Marshall 2008, McCarthy 2009, Nik-Zainal 2011, Rosenberg 2006, Schaaf 2011, Shimojima 2009, Shinawi 2009, Shioh 2009, Unique, Walters 2010, Weiss 2008

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 16p11.2 microdeletions 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: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

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

