



18q Deleties vanaf 18q21 en verder



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

De 18q deleties vanaf 18q21 en verder worden veroorzaakt door een deletie op de lange arm van chromosoom 18 vanaf band 18q21 tot het einde van het chromosoom.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Er zijn bij Unique zijn 71 personen met deze deletie bekend. Bij 29% van de Unique leden is er naast de deletie ook meestal een duplicatie van een ander chromosoom (als gevolg van een translocatie). Bij 6% gaat het om een mozaïek patroon. De 18q deleties komen voor bij ongeveer 1 op 40.000 pasgeborenen.

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 18q deleties bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze deletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Specifieke aandachtspunten bij kinderen met een 18q deletie vanaf 18q21 en verder zijn de volgende: Het wordt aanbevolen om een kinderendocrinoloog te raadplegen of groeihormoontherapie zinvol is bij een kind met een 18q deletie. Vanwege het verhoogde risico op gehoorverlies is het advies om het gehoor van kinderen met een 18q deletie regelmatig te laten testen. Ook wordt aanbevolen om bij mensen met 18q deletie regelmatig de werking van de schildklier te controleren. Tenslotte is het advies bij ieder kind een echo van het hart te maken.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 18q deletie vanaf 18q21 en verder of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de deletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze chromosoomafwijking voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De volgende kenmerken komen vaker voor: korte lichaamslengte, voetafwijkingen, hypotonie, stenose van gehoorganen, gehoorproblemen, schildklierproblemen, hartafwijkingen, leerproblemen, microcefalie, groeihormoon tekort en vertraagde myelinisatie.

Bij een aantal mensen lijkt de deletie voor hun eigen ontwikkeling weinig gevolgen gehad te hebben (Netzer 2006, Unique).

Oorzaak

De oorzaak van de 18q deleties vanaf 18q21 en verder is het ontbreken van een stuk van de korte arm van chromosom 18. Door de deletie ontbreken er exemplaren van genen in dit gebied. Van een aantal genen is vastgesteld dat ze vermoedelijk een bijdrage leveren aan de kenmerken. Het *MBP* gen en *GALR1* gen zijn mogelijk betrokken bij het groeihormoon tekort (Cody 1997, Ghidoni 1997, Feenstra 2007) en de witte stofafwijkingen (Mahr 1996, Gay 1997, Feenstra 2007). De stenose van gehoorgangen is door drie studies in verband gebracht met het verlies van de regio 18q22.3 (Veltman 2003, Dostal 2006, Feenstra 2007). Een kritisch gebied voor microcefalie (kleine hoofdomtrek) bevindt zich op de 18q21.33 band (Kline 1993, Feenstra 2007). Recent is ontdekt dat een verandering of deletie van het *TCF4* gen, dat ter hoogte van 18q21 ligt, verantwoordelijk kunnen zijn voor een heel ander syndroom; het Pitt-Hopkins syndroom (PHS). PHS wordt o.a. gekenmerkt door een ernstige ontwikkelingsachterstand, opvallende uiterlijke kenmerken en hyperventilatie (Zweier 2008). Onder de typerende lichamelijke kenmerken van een 18q deletie vallen een korte lichaamslengte, vertraagde myelinisatie, nauwe gehoorgangen en voetafwijkingen. Deze worden in verband gebracht met de bandjes 18q22.3 en 18q23. Dit zijn de banden aan het eind van de lange arm van chromosoom 18. Dit gebied is daarom wel aangeduid als de 18q- kritische regio.

Bij de meeste mensen is de deletie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met deze deletie. Soms heeft het kind naast de 18q deletie extra materiaal van een ander chromosoom. Dit komt vaak door een gebalanceerde translocatie bij één van de ouders. Dan is er een verhoogde kans op nog een kind met deze deletie. De diagnose kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH, SNP array). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

Vooruitzichten

De levensverwachting lijkt normaal te zijn. Unique heeft 11 leden boven de 18 jaar. Ongeveer de helft woont nog thuis en de rest woont in een groep van een woonvoorziening met andere volwassenen. De meerderheid is zindelijk (vaak duidelijk later dan hun leeftijdsgenoten), veel van hen kunnen zich zelfstandig aan en uit kleden, maar een aantal moet daarbij gestimuleerd worden. Anderen hebben specifieke hulp nodig bij knopen of ritsen. Veel van hen kunnen zelfstandig hun tanden poetsen, en zichzelf wassen, maar sommigen hebben hulp nodig bij deze taken.

Vijf van hen hebben een beroepsopleiding gevolgd, allemaal praktijkgerichte studies. Maar er is ook één persoon die biologie heeft gestudeerd. Een andere volwassene heeft tuinbouwkunde gevolgd en werkt nu in een volkstuin met een persoonlijk assistent. Sommige van de onderzochte volwassenen reizen zelfstandig per bus of trein, en kunnen zelf boodschappen doen, maar anderen hebben daarbij ondersteuning nodig. De meesten genieten van een actief sociaal leven (Unique).

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap

Bij de meeste zwangerschappen waren er tijdens de zwangerschap geen problemen.

Bij 4 van 24 Unique leden was sprake van minder kindsbewegingen. Verder waren 4 baby's te klein voor hun leeftijd. Eén baby had een voetafwijkingen en een andere een kleine hoofdomtrek.

Er zijn in de literatuur enkele kinderen beschreven bij wie de diagnose tijdens de zwangerschap was vastgesteld middels een vruchtwaterpunctie nadat op een echo aangeboren afwijkingen, zoals klompvoeten of een klein hoofd, waren gezien (Chen 2006).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Kinderen met een 18q deletie hebben overeenkomstige gelaatstreken, maar verschillen over het algemeen weinig van kinderen zonder deze chromosoomafwijking. Deze zijn een midfaciale hypoplasie, laag geplaatste oren en omlaag staande mondhoeken. Er kan sprake zijn van milde hypertelorisme, wat kortere ooglidspalten met een milde upslant of downslant (Unique). Verder is vaak sprake van een microcefalie (Kline 1993, Feenstra 2007, Unique).

Bij 42% van de Unique baby's kwam een hernia umbilicalis voor. Meestal kan deze vanzelf over gaan. Soms moet deze met een operatieve ingreep verholpen worden (Unique).

Soms is bij baby's met een 18q deletie sprake van een gehemeltespleet. Een vaker voorkomend probleem is een hoog gehemelte, dit kwam voor bij ongeveer 25% (Unique).

Ontwikkeling

De hypotonie die vaak voorkomt bij een 18q deletie, betekent dat het vaak langer duurt voordat de mijlpalen in de motorische ontwikkeling bereikt worden. De Unique kinderen zaten los tussen 5 maanden en 2,5 jaar. Lopen lukte tussen 15 maanden en 7 jaar. Veel Unique ouders schrijven dat hun kind een matige balans en een verminderde coördinatie heeft en minder goed diepte ziet. Een aantal kinderen lijkt geen val-reflex te hebben. Voetafwijkingen, O-benen en scoliose hebben ook invloed op de manier van lopen. Veel kinderen hebben baat bij fysiotherapie bij het leren lopen. Vaak leren ze rennen, springen, klimmen en zwemmen (Unique).

Daarnaast kan hypotonie de fijne motoriek van kinderen met een 18q deletie beïnvloeden. Fijn motorische vaardigheden worden bemoeilijkt door de matige coördinatie die bij sommige kinderen wordt beschreven. Bij veel kinderen helpt ergotherapie. Hulpmiddelen die via de ergotherapeut verkregen kunnen worden kunnen uitkomst bieden. Meestal ontwikkelen ze later een goede fijn motorische vaardigheden (Unique). Een deel van de kinderen heeft last van trillende handen, bekend als "actie- of intentietremor".

Uit de literatuur komt naar voren dat veel kinderen met een 18q deletie zich langzamer ontwikkelen dan gemiddeld. De ervaring leert dat de ontwikkeling varieert. Er zijn kinderen die zich vrijwel normaal ontwikkelen, kinderen met milde tot matige verstandelijke beperkingen en een kleine minderheid met ernstige verstandelijke beperkingen. Ongeveer de helft van de Unique kinderen zit op een speciale school. De andere helft gaat naar een gewone school. Dan krijgen sommigen één op één hulp in de klas. Een groot deel leert lezen, variërend in niveau. Daarnaast zijn er veel kinderen die leren schrijven. Een aantal heeft een bijzonder hoog opleidingsniveau behaald (Cody 1999, Strathdee 1995, Semrud-Clikeman 2005, Unique).

Er zijn verschillende artikelen gepubliceerd door het 'Chromosoom 18 onderzoekscentrum' in de Verenigde Staten over de effecten van groeihormoontherapie op het verstandelijk functioneren. In een studie met 13 kinderen met 18q- zag men bij een groot deel van de kinderen, zoals verwacht, een toename in de groei. Men zag echter ook een verbetering in de verstandelijke ontwikkeling. Hoe het kan dat groeihormoon mogelijk van invloed is op de ontwikkeling is nog niet bekend. Aanvullend wetenschappelijk onderzoek en evaluatie van groeihormoon therapie is noodzakelijk om te bepalen wat het effect van groeihormoon is (Hale 2000, Cody 2005).

De taalvaardigheid ontwikkelt zich meestal later dan bij andere kinderen. Unique zag dat kinderen tussen 15 maanden en 8 jaar met praten beginnen. Soms is er een vloeiende spraak en taal die volledig leeftijdsadequaat is. Maar voor anderen is duidelijk spreken en het onder de knie krijgen van langere woorden en meerwoord zinnen lastig. Ondersteuning van de communicatie met behulp van een gebarensysteem of pictogrammen kan een uitkomst zijn. Ook logopedie kan helpen. Desondanks blijft er een kleine minderheid van kinderen met een 18q deletie die niet leert praten. Bij de meeste kinderen is de receptieve taal merkbaar beter dan de expressieve taal; ze begrijpen meer dan zij zelf met woorden kunnen uiten.

Puberteit

De puberteit verloopt waarschijnlijk normaal. Bij Unique en in de medische literatuur is een aantal vrouwen met een 18q deletie bekend die deze chromosoomafwijking op een kind hebben overgedragen. Vrouwen met deze aandoening zijn dus vruchtbaar. Subrt 1970, Fryns 1979, Schinzel 2001, Chen 2006, Linnankivi 2006, Unique).

Voeding en groei

Vierenzestig tot 80% van de kinderen met een 18q deletie is wat kleiner dan gemiddeld. Na de geboorte is vaak sprake van failure to thrive. Voedingsproblemen bij baby's kunnen ook een probleem zijn. Hypotonie, een gehemeltepleet of hoog gehemelte kunnen hier aan bijdragen. Bij 2 van 8 baby's waar Unique gegevens van heeft, lukte borstvoeding. Soms was tijdelijke sonde voeding nodig. Iets minder dan de helft van de baby's uit de Unique groep had last van reflux. Doorgaans is dit probleem onder controle te krijgen met de gebruikelijke maatregelen (Wilson 1979, Hale 2000, Feenstra 2007, Unique). Sommige peuters en kleuters hebben problemen met kauwen. Veel van de kinderen worden beschreven als tener of slank. Maar er zijn er ook die normaal of bovennormaal zijn in lengte en bouw. Zwaarlijvigheid komt ook voor bij mensen met 18q deletie (Feenstra 2007, Unique).

De kleine lengte die vaker voorkomt bij mensen met een 18q deletie kan veroorzaakt worden door een tekort aan groeihormoon. Kinderen die klein blijven, worden hier tegenwoordig vaak op getest. Zo nodig kan groeihormoon worden voorgeschreven. Een aantal Unique kinderen heeft een groeihormoon behandeling gekregen en bij hen waren er over het algemeen positieve ervaringen.

Het wordt aanbevolen om het advies van een kinderendocrinoloog in te winnen om te bepalen of groeihormoontherapie zinvol is bij een kind met een 18q deletie.

Verder zou behandeling met groeihormoon mogelijk een positief effect hebben op de ontwikkeling van het kind (Cody 1997, Ghidoni 1997, Unique).

Gedrag

Kinderen met een 18q deletie hebben een lief karakter. Maar de veel voorkomende communicatie problemen maken wel dat ze kwetsbaar zijn voor frustratie. Dan kan zich uiten in boze driftbuien en agressief gedrag. Bij ongeveer de helft wordt moeilijk gedrag genoemd, zowel in de literatuur als door de Unique ouders. Bij het moeilijke gedrag gaat het om driftbuien, agressiviteit (gericht op anderen en henzelf) en hyperactiviteit. Bij een minderheid van de Unique kinderen worden slaapproblemen genoemd, waarbij de meer ernstige problemen geholpen kunnen worden met medicijnen. De aanpak van moeilijk gedrag bestaat uit de gangbare opvoedkundige technieken. Doorgaans reageert het kind positief op structuur en vaste regels. Sommige mensen met een 18q deletie hebben baat bij behandeling door een psycholoog of psychiater (Mahr 1996, Verhoeven 2006, Unique).

Skelet

De voeten van een baby met een 18q deletie hebben vaak een (vorm)afwijking. Er kan sprake zijn van diverse afwijkingen aan de voeten. Soms is er sprake van klompvoeten, of “rockerbottom” voeten. Vaak zijn de voeten klein en overlappen de tenen elkaar, of er is een grote ruimte tussen de 1e en de 2e teen. Ook zijn er soms platvoeten of andere milde afwijkingen. Ook zwakke enkels worden beschreven. Veel kinderen hebben speciale steunzolen of speciale schoenen en soms is medische ingrijpen in de vorm van tijdelijk gips of een operatie nodig (Cody 1999, Unique).

De handen van de kinderen kunnen ook anders zijn. Duimen kunnen kort zijn of proximaal geplaatst. Vingers zijn vaak lang en taps toelopend, soms met clinodactylie van de pink (Cody 1999, Unique).

Er zijn meldingen van mensen met een 18q deletie met reuma van de gewrichten. Sommige kinderen zijn hypermobiel (Petty 1987, Rosen 2004, Unique).

Centrale zenuwstelsel

MRI scans lijken te laten zien dat bij mensen met 18q deletie sprake is van dysmyelinisatie. Onderzoek suggereert dat er een mogelijk relatie is met de intentietremor die bij sommige mensen met deze chromosoomafwijking voorkomt (Miller 1990, Unique).

Epilepsie is met 18q deleties in verband gebracht. Volgens de medische literatuur komt epilepsie voor bij 10 tot 31 procent van de mensen met een 18q deletie. Bij de meerderheid komen epileptische aanvallen voor in het eerste levensjaar en zijn ze met medicatie goed te behandelen (Adab 2006, Unique).

KNO

Bij 66% van de kinderen met een 18q deletie is sprake van stenose of atresie van de gehoorgangen. Meestal gaat het om beide oren, maar soms is het eenzijdig. Dit kan leiden tot een geleidingsdoofheid. Een gehoorapparaat of een BAHA kan helpen. Kinderen met een 18q deletie krijgen sneller een oorontsteking mede door de midfaciale hypoplasie. Soms is sprake van ophoping van vocht (lijm oor) wat ook tot geleidingsdoofheid kan leiden. Indien nodig kunnen trommelvliesbuisjes worden geplaatst. Bij sommige mensen is sprake van sensorineurale doofheid.

Vanwege het verhoogde risico op gehoorverlies bij kinderen met een 18q deletie wordt geadviseerd om regelmatig het gehoor te laten testen.

Atopische constitutie

Het voorkomen van allergie en astma bij mensen met 18q deletie is niet goed onderzocht. Het Unique-onderzoek laat zien dat bij 64% van de kinderen één of andere allergie genoemd wordt (Unique). Hooikoorts en stofallergieën komen het vaakst voor bij Unique kinderen. De meest voorkomende voedsel allergie zijn die veroorzaakt door eieren, zuivel, noten en tarwe producten. Een dieet en antihistaminica kunnen helpen om allergieën onder controle te krijgen. (Unique). Allergieën spelen bij sommige kinderen ook een rol bij astma, iets waar veel kinderen met een 18q deletie last van hebben. Velen ontgroeien hun allergieën en soms ook hun astma.

Bij 81% van de kinderen in het Unique onderzoek is sprake van eczeem. Sommige kinderen hebben ‘putjes’ in de huid, vaak op de schouders.

Afweer

Veel kinderen met een 18q deletie hebben een verlaagde weerstand tegen infecties. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er minder immuunglobuline A aanwezig is. Uit een onderzoek bleek dat 24% van de mensen met een 18q deletie een verlaagde IgA hebben. Meestal is dit goed op te vangen door in geval van een infectie snel een behandeling in te zetten (Ghidoni 1997, Cody 1999, Unique).

Endocrinologie

Schildklierproblemen kunnen ook voorkomen bij mensen met 18q deleties. Bij een onderzoek van 120 mensen, uitgevoerd door het Chromosoom 18 onderzoekscentrum in de Verenigde Staten, bleek dat 12% hypothyroïdie had. In de Unique groep was dit getal beduidend hoger, namelijk 26%.

Daarom is het advies om bij mensen met 18q deletie regelmatig de werking van de schildklier te controleren.

(Schaub 2005, Unique).

Cardiologie

Hartaandoeningen komen voor bij 23 tot 35% van de baby's met een 18q deletie. De meeste van deze aandoeningen zijn relatief mild.

Het advies is om bij ieder kind een echo van het hart te maken.

De data van Unique laten zien dat 58% van de Unique kinderen een hartafwijking heeft, maar bij 40% hiervan ging het om een onschuldige hartruis. Van de overigen was de meest voorkomende hartafwijking een pulmonalis stenose. (Cody 1999, Unique).

Ogen

Meer dan de helft van de kinderen uit de Unique groep heeft visus problemen. Een kwart heeft strabismus. Vijftien procent heeft nystagmus. Andere problemen die genoemd worden zijn myopie, hypermetropie en corticale visuele beperkingen.

Urogenitaal

Nierproblemen werden bij 15% van de Unique kinderen vermeld. Eén van de problemen is reflux. Andere mogelijke problemen zijn nierstenen (Unique).

In de Unique groep had bijna een derde van de jongens met een 18q deletie cryptorchisme en een kwart van de jongens een micropenis. Soms is sprake van hypospadie (Linnankivi 2006, Unique). Het meest voorkomend bij meisjes zijn extra gevouwen of onderontwikkelde schaamlippen (Cody 1999, Unique).

BRONNEN

Folder 18q deletions from 18q21 and beyond Unique, Adab 2006, Chen 2006, Cody 1997, Cody 1999, Cody 2005, Dostal 2006, Feenstra 2007, Fryns 1979, Gay 1997, Ghidoni 1997, Hale 2000, Kline 1993, Linnankivi 2006, Mahr 1996, Miller 1990, Netzer 2006, Petty 1987, Rosen 2004, Schaub 2005, Schinzel 2001, Semrud-Clikeman 2005, Strathdee 1995, Subrt 1970, Unique, Veltman 2003, Verhoeven 2006, Zweier 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 18q deletions from 18q21 and beyond van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Laura van Dussen (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.

