



9p Deleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

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

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 had Unique had in 40 tot 45 leden met een 9p deletie. In de medische literatuur zijn enkele honderden mensen beschreven. Ongeveer twee derde is vrouw. Waarschijnlijk zijn er nog vele mensen die niet beschreven of gediagnosticeerd zijn. Er wordt gezegd dat ongeveer 1 op 50.000 pasgeborenen een 9p deletie heeft.

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 9p deletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een 9p 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.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 9p deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 9p deletie 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.

De volgende kenmerken zijn bij een deel van de kinderen geconstateerd: een afwijkende schedelvorm door vroeg sluiten van de sutura metopica (dit kan leiden tot trigonocefalie); hypotonie; een achterstand in de ontwikkeling, met name spraak en taal; aangeboren hartafwijkingen; hernia's (umbicaal, inguinaal); scoliose, ademhalingsproblemen en veelvuldige oorinfecties in de vroege jeugd; afwijkingen aan de genitaliën (soms een onduidelijk geslacht); lange middelste vingerkootjes en vierkante nagels.

Oorzaak

De oorzaak is het ontbreken van genetisch materiaal op de korte arm van chromosoom 9, meestal in band 9p22.3. De 9p deleties worden ook wel het Alfi syndroom genoemd. Hierdoor ontbreken genen in dit gebied. Mogelijk speelt het ontbreken van het *PTPRD*-gen een rol bij het ontwikkelen van de

trigonocefalie (Choucair 2015). Bij zowel de vervroegde puberteit als vervroegde overgang lijkt het ontbreken van het *DMRT1*-gen een rol te spelen (Bartels 2013).

In ongeveer de helft van de gevallen is de 9p deletie de novo ontstaan, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een dergelijke deletie (Cisternino 2013). De andere helft van de kinderen met deze chromosoomafwijking is het gevolg van een translocatie (Cisternino 2013). Wanneer dit het geval is, is er een grotere kans dat bij een volgende zwangerschap opnieuw sprake is van een chromosoomafwijking (Micale 1995; Christ 1999).

De diagnose wordt 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.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en pasgeborene

Uit de medische literatuur komt naar voren dat de meeste zwangerschappen zonder problemen verliepen. Uit de gegevens van Unique komt naar voren dat een enkele keer sprake was van minder kindsbewegingen waren in de laatste maand van de zwangerschap, pre-eclampsie en afbuigen van de groei. Een trigonocefalie werd bij een baby tijdens een 20-weken echo opgemerkt, maar vervolgens werd dit niet in een expertisecentrum nader onderzocht (Huret 1988; Unique).

Uit een ander artikel komt naar voren dat bij een zwangerschapsduur van 17 weken tijdens echo-onderzoek de volgende kenmerken werden gezien: een omphalocel, verkorte botten van de rechter arm; ontbrekende botjes van de pols en de middenhandsbeentjes en een symbrachydactylie. De ouders besloten de zwangerschap af te breken. Na de geboorte was sprake van een trigonocefalie, een te vroege sluiting van de metopische naden, een lang philtrum, telecanthus en ambigue geslachtsorgaan. De uiterlijke geslachtskenmerken waren vrouwelijk, maar het kind had bij chromosomenonderzoek een mannelijk chromosomenpatroon en een 9p deletie (Hou 2014).

De meeste Unique baby's werden geboren rond de uitgerekende datum. Bij de geboorte waren er bij ongeveer de helft signalen die aanleiding waren voor een chromosomenonderzoek. Bij de anderen waren er bij de geboorte geen bijzonderheden. Bij hen werd de diagnose pas later gesteld toen er een ontwikkelingsachterstand optrad. Kenmerken bij de geboorte waren: een driehoekvormig voorhoofd of een anderszins opvallend gevormd voorhoofd, een opmerkelijke vochtophoping in het gezicht, opvallende hypotonie, een lage Apgarscore, onvoldoende kracht om te drinken, hypospadie, een hartafwijking, een hernia umbilicalis, omphalocel, ver uiteen staande tepels, geen vinger- of teennagels, ongewoon vierkante nagels en een aantal gezichtskenmerken. Soms was sprake van zeer onregelmatige bloedsuikerspiegels of lage bloedsuikers kort na de geboorte en een had juist een te hoge bloedsuikerspiegel (Burton 1989; Unique).

Ontwikkeling

De Unique kinderen hadden vaak een vertraging in het behalen van 'motorische mijlpalen' in de ontwikkeling. Alle baby's hadden een hypotonie. Rechttop zitten lukte tussen 8 maanden en 2 jaar. Kinderen konden lopen tussen de 16 maanden en 4 jaar en drie maanden en sommigen hadden nog een of twee jaar nodig om goed zelfstandig te leren lopen. Bijna alle kinderen kregen fysiotherapie en/of ergotherapie. Bij bijna alle kinderen is de lage spierspanning verbeterd (Unique; Hoo 1982). De meeste kinderen in de Unique-groep konden laat hun handen op de juiste manier te gebruiken en ontwikkelden laat een goede ooghand coördinatie. De mate van vertraging in de ontwikkeling varieerde nogal (Alfi 1976; Young 1983; Al-Awadi 1988; Unique).

De moeilijkheden met leren varieerden van licht tot ernstig. Kinderen hadden ondersteuning nodig bij het leren. Meestal werd een klein beetje lezen en schrijven en omgaan met getallen geleerd. De kinderen in de Unique groep startten met onderwijs aan een normale basisschool, maar wel met ondersteuning of in een speciale groep. De overstap naar het speciaal onderwijs vindt meestal plaats rond groep 3 of 4.

Een grote meerderheid werd ondersteund door een verklaring voor speciaal onderwijs. Maar als die er niet was, waren ontwikkelingspsychologen betrokken om de voortgang te toetsen en te bewaken. Het is opvallend dat kinderen met een 9p deletie verrassend goed spreken en een volwassen manier van praten ontwikkelen. Soms maken ze al vloeiende korte of lange zinnen op het moment dat ze voor het eerst naar school gaan. De eerste woorden komen over het algemeen tussen de tweede en derde verjaardag van het kind (Unique).

Voeding en groei

Kenmerkend voor kinderen met een 9p deletie is een hoog gehemelte en een kleine teruggetrokken kaak. Beide kenmerken kunnen het voeden lastiger maken (Alfi 1976). Bij de helft van de baby's in de Unique serie ging borstvoeding goed tussen de eerste en vijfde maand. Bij ongeveer een kwart waren de problemen met zuigen zo ernstig dat voeding via een tijdelijke sonde noodzakelijk was. Gastro-oesophageale reflux komt veel voor bij baby's met een 9p deletie. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdikkingsmiddelen, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Soms is zelfs funduplicatie nodig. Veel gezinnen noemden ook obstipatie als probleem. De gebruikelijke behandeling bestaat uit laxerendmiddelen of een verandering in het dieet onder begeleiding van een diëtist. Eenmaal voorbij de babyfase, eten de meeste kinderen goed en zelfs gretig. Sommigen hadden moeite met kauwen en verslikten zich snel (Bennett 1993; Unique).

De meeste baby's met een 9p deletie in de Unique-groep waren zwaarder dan gemiddeld bij de geboorte, wat ongebruikelijk is voor baby's met een chromosoomafwijking. Het gewicht bij de geboorte varieerde tussen 2948 gram en 4592 gram. De baby's zijn ook opvallend lang bij de geboorte. In de Unique-groep waren de baby's tussen de 50 en 60 centimeter. Alfi noteerde lengtes tussen het 50ste en 95ste percentiel (Alfi 1976; Unique).

Gedrag

De gezinnen van Unique beschrijven hun kinderen over het algemeen als hartelijk en sociaal. Dit wordt bevestigd in de medische literatuur. Een gevoel voor humor, het zoeken van gezelschap met ouders en andere kinderen, graag veel aandacht krijgen, geen geduld hebben en behoefte hebben aan regelmaat werden ook genoemd. Soms krijgen kinderen een stevige driftbui of worden destructief als ze bijvoorbeeld iets moeten doen wat ze niet willen. Driftbuien lossen meestal op met het ouder worden en vooral met de verbetering van de spraak en de communicatie. Veel families kregen

professionele ondersteuning bij het omgaan met het gedrag van hun kind. Er zijn twee artikelen in de medische literatuur over mensen met een 9p deletie en het Gilles de la Tourette syndroom. De gezinnen uit de Unique groep noemen veel slaapproblemen. Het duurt ofwel erg lang voor het kind goed ligt en in slaap valt, of ze hebben een hele korte slaap waarna ze weer erg wakker zijn. De meeste families gebruikten conventionele middelen zoals een vaste routine voor het slapengaan. Een deel van de families probeerde het met medicatie, zoals melatonine. Wanneer kinderen zichzelf veilig kunnen vermaken, wordt het reguleren van de slaap eenvoudiger (Unique).

Hoofd en hersenen

Veel baby's hebben bij de geboorte een trigonocefalie. De baby kan geholpen worden door een craniofaciaal team. Indien noodzakelijk kunnen de botten van het voorhoofd chirurgisch gescheiden worden (Alfi 1976; Shapiro 1977; Young 1983; Huret 1988; Unique). Bij 6 personen werden grote, naar voren gekantelde groeves van Sylvius, een veranderde vorm van het septum pellucidum en een verdrinking van de frontale cortex gezien door een te vroege sluiting van de metopische naden. Een dun of een misvormd corpus callosum en een onderontwikkeling van de witte hersenstof werd bij meer dan de helft van de kinderen gevonden (Spazzapan 2015).

Cardiovasculair

Hartafwijkingen komen voor bij de helft van de baby's met een 9p deletie. Een minderheid van de Unique baby's had een afwijking aan het hart. De meest voorkomende afwijkingen zijn ventrikel septum defecten of atrium septum defecten. Meestal groeien deze gaatjes op natuurlijke wijze dicht met de tijd. Slechts één meisje in de Unique-groep had hartchirurgie nodig. Zij werd geboren met complexe problemen: coarctatie van de aorta, een ventrikel septum defect en een hardnekkige ductus arteriosus (Huret 1988; Unique).

Hernia's

Hernia's blijken uit onderzoek meer voor te komen bij kinderen met een 9p deletie. Het is de ervaring van Unique dat een hernia umbilicalis of een hernia inguinalis bij meer dan 20 procent van de kinderen voorkwam. Minder gebruikelijk is een omphalocele. Dit was aanwezig bij één kind (Huret 1988; Shashi 1994; Unique).

Urogenitaal

Men vermoedt dat een of meerdere genen die een rol spelen in de geslachtsbepaling gevonden kunnen worden aan het einde van 9p in band 9p24.3. Men denkt dat verlies van deze genen de kans verhoogt dat de ontwikkeling van de geslachtsorganen bij jongens niet goed verloopt en dat bij meisjes mogelijk de ontwikkeling van de eierstokken wordt verstoord. Een breed spectrum van effecten is gezien. Zo kan het voorkomen dat een baby met een mannelijk chromosomenpatroon als meisje geboren wordt. Vaker is er sprake van ambigue genitaliën. Dit is twee keer voorgekomen in de Unique groep van 40 kinderen. Bij de meeste baby's was er alleen sprake van milde kenmerken, die ook bij andere chromosoomafwijkingen voorkomen, zoals hypospadie en cryptorchisme bij jongens en onderontwikkelde schaamlippen bij meisjes.

Het verlies van geslachtsbepalende genen van 9p24.3 kan de ontwikkeling van de testikels bij jongens of de eierstokken bij meisjes beïnvloeden. Als dit het geval is kunnen de effecten zeer gevarieerd zijn, van een normale vruchtbaarheid tot ambigue genitaliën.

Er is weinig informatie in de medische literatuur over de puberteit. Van twee meisjes is beschreven dat ze een normale puberteit doormaakten die begon op 11 en 12-jarige leeftijd en een te vroege puberteit is beschreven bij een jongen van 8 met een breukpunt op p22. Bij de Unique kinderen was

er een jongen met een deletie tussen 9p22-p23 die de eerste kenmerken van puberteit vertoonde op 9-jarige leeftijd. Ook is er een meisje beschreven met een 9p23-pter deletie dat op haar 7e jaar in de puberteit kwam. Zij werd behandeld met medicijnen (Cisternino 2013).

Uit de beschrijving van vier Unique gezinnen met dochters, blijkt dat twee meisjes vroeg startten met de puberteit. Een meisje ontwikkelde schaamhaar en borsten op 8-jarige leeftijd. Een baby met een 9p23 deletie kreeg al schaamhaar vanaf drie maanden, ze kreeg een behandeling om dit te stoppen. Op haar dertiende kwam ze daarna normaal in de puberteit. Bij twee andere meisjes met een 9p22 deletie en een 9p24 deletie begon de puberteit op 11 en 12-jarige leeftijd (Funderburk 1979; Ogata 2001; Ounap 2004; Unique). Er is ook een 31-jarige vrouw beschreven die vervroegd in de overgang kwam. Zij had een 9p24.1 deletie (Bartels 2013).

Soms zijn ook de nieren en het urinewegsysteem aangedaan. De anus kan ongebruikelijk nauw zijn en de vagina kan erg dicht naast de anus zitten (Alfi 1976; Young 1983; Bennett 1993; McDonald 1997; Ogata 1997; 2001; Veitia 1998; Livadas 2003; Fujimoto 2004; Ounap 2004; Unique).

Ruggengraat

Een minderheid van de kinderen ontwikkelt een verkromming van de ruggengraat. Meestal gaat het om een scoliose. Bij één kind was sprake van een kyfose. Een 61-jarige man met een 9p deletie had ook een ernstige kyfose. In de Unique groep waren geen kinderen die een chirurgische ingreep nodig hadden, al werden ze wel onder controle gehouden door een orthopedisch team. Een kind met een 9p22 deletie had een tethered spinal cord (Nielsen 1977; Huret 1988; Unique).

Keel, neus en oren

Een aantal kinderen had een milde vorm van choanen atresie en de meeste kinderen hadden een hoog gehemelte. Indien noodzakelijk, kan de doorgang verwijd worden met een operatie. Bij infecties kan het kind snel problemen krijgen met verstopping. Het hoge gehemelte, vaak ook met een gehemeltespleet en soms een gespleten of afwezige huid, kan voor voedingsproblemen zorgen (Shashi 1994; Unique).

Handen

De middelste kootjes van de vingers van mensen met een 9p deletie zijn vaak opvallend lang, maar er is geen reden om aan te nemen dat dit hun handelen beïnvloedt. Volgens de literatuur zijn de nagels vierkant, dit was bij de helft van de Unique-kinderen het geval (Alfi 1976; Young 1983; Al-Awadi 1988; Unique).

Overig

De volgende zaken zijn genoemd door gezinnen in de Unique groep, maar dit zijn waarschijnlijk toevalligheden naast de aan 9p deletie gerelateerde zaken:

- Oorinfecties

Oorinfecties werden veel genoemd. Deze zijn bij veel jonge kinderen met een chromosoomafwijking gebruikelijk. Dit geeft een grotere kans op veel oorsmeer en tijdelijk gehoorverlies als gevolg van vocht bij het middenoor en achter de trommelvliezen. Wanneer de problemen aanhouden is inbrengen van trommelvliesbuisjes te overwegen. Soms waren gehoorapparaten nodig (Young 1983; Shashi 1994; Unique).

- Ontstekingen aan de ademwegen

Sommige kinderen uit de Unique-groep waren erg gevoelig voor het ontwikkelen van long- en keelontstekingen en hardnekkig piepend ademhalen, vooral op jonge leeftijd. Als ze een infectie oplopen zijn deze kinderen vaak ernstiger ziek dan kinderen zonder een chromosoomafwijking.

- Ogen

Een variëteit aan condities betreffende ogen en zicht wordt door de gezinnen van Unique gerapporteerd, onder andere strabisme, hypermetropie, nystagmus en nervus opticus hypoplasie. In een enkel geval is er sprake van een geblokkeerde of juist ontbrekende traanbuis, waardoor er continu vocht uit de ogen loopt (Funderburk 1979; Huret 1988; Unique).

- Gebit

De tanden kunnen zich op een ongebruikelijke wijze ontwikkelen. Bijvoorbeeld tanden die vroeg of juist te laat doorkomen. Er is geen reden om aan te nemen dat dit vaker gebeurt, dan bij kinderen met andere chromosoomafwijkingen (Shapiro 1977; Funderburk 1979; Huret 1988; Unique).

- Kwijlen

Ongeveer de helft van de gezinnen geeft aan dat hun kind overmatig kwijlt.

- Huidskleur en haarkleur

Enige studies melden dat het kind een lichtere huid- en haarkleur heeft, in vergelijking met de rest van de familie. Dit is aangemerkt als kenmerk van een 9p deletie, hoewel maar 2 Unique-families hebben dit opgemerkt. Dus als het werkelijk een kenmerk is, is geldt het enkel voor een kleine groep kinderen (Wagstaff 1995; Muroya 2000; Unique).

Volwassenen

Er zijn diverse beschrijvingen in de literatuur over volwassenen met 9p deleties. Een 33-jarige man leefde in een groepshuis en onder de Unique leden waren drie mensen op weg naar een zekere mate van onafhankelijkheid (Nielsen 1977; Unique).

BRONNEN

Folder 9p deletions Unique, Al-Awadi 1988, Alfi 1976, Bartels 2013, Bennett 1993, Burton 1989, Choucair 2015, Christ 1999, Cisternino 2013, Fujimoto 2004, Funderburk 1979, Hoo 1982, Hou 2014, Huret 1988, Livadas 2003, McDonald 1997, Micale 1995, Muroya 2000, Nielsen 1977, Ogata 1997, Ogata 2001, Ounap 2004, Shapiro 1977, Shashi 1994, Spazzapan 2015, Unique, Veitia 1998, Wagstaff 1995, Young 1983.

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

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

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29
www.umcg.nl
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West
Oxted, Surrey, RH89EE
T +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 9p Deletions 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.

