

# 18p deleties

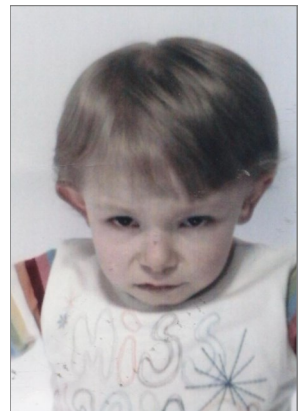


## 18p deleties

Een 18p deletie betekent dat er een kleine, maar variabele, hoeveelheid genetisch materiaal mist van één van de 46 chromosomen, namelijk van het bovenste deel van chromosoom 18. Voor een gezonde ontwikkeling moeten chromosomen precies de juiste hoeveelheid materiaal bevatten. Niet te veel en niet te weinig. Zoals bij de meeste chromosomale afwijkingen het geval is, verhoogt een 18p deletie de kans op aangeboren afwijkingen, een ontwikkelingsachterstand en leerproblemen. Hoe ernstig dit is hangt af van welk en hoeveel genetisch materiaal mist.

Chromosomen bestaan uit erfelijk materiaal (DNA) en bevinden zich in de kern van alle cellen in het lichaam. Ze 'vertellen' het lichaam hoe het moet groeien, zich ontwikkelen en functioneren. Elke celkern bevat 46 chromosomen die geordend kunnen worden in 23 paren. Van elk paar chromosomen is één chromosoom afkomstig van vader en de ander van moeder. De chromosoomparen zijn genummerd van 1 tot en met 22 van groot naar klein, en het 23<sup>e</sup> paar, de geslachtschromosomen, als XX bij een meisje en XY bij een jongen. Ieder chromosoom heeft een korte (p) en een lange (q) arm. Mensen met een 18p deletie hebben één intact chromosoom 18, maar het andere chromosoom 18 mist een stuk van de korte arm en dit kan hun leervermogen en lichamelijke ontwikkeling beïnvloeden. De problemen worden veroorzaakt doordat er maar één in plaats van de gebruikelijke twee kopieën van de genetische informatie, de genen, van 18p aanwezig is. De genen op de andere chromosomen van een kind helpen echter ook bij het bepalen hoe het zich zal ontwikkelen en wat voor behoeften het zal hebben. Daarom zullen kinderen met een 18p deletie altijd onderling verschillen.

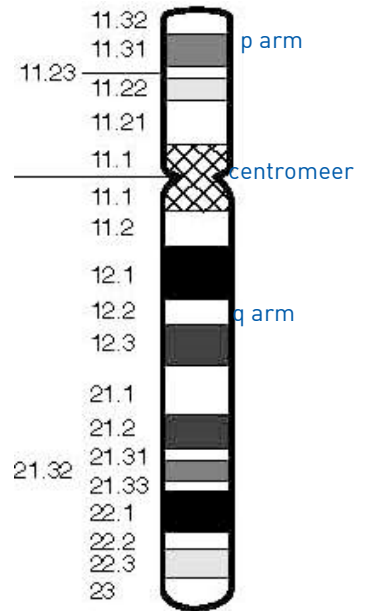
Ongeveer 1 op de 50.000 baby's wordt geboren met een 18p deletie. Hoewel er veel variatie is tussen kinderen met een 18p deletie, zijn er genoeg overeenkomsten om het verlies van een deel van chromosoom 18p als syndroom te benoemen. Vandaar de naam 18p-syndroom. Een eerste beschrijving werd gepubliceerd in 1963 en er zijn sindsdien meer dan 150 patiënten beschreven. 18p deleties lijken iets vaker voor te komen bij meisjes dan bij jongens - ongeveer 60% van de personen waar in de literatuur over is gerapporteerd zijn meisjes. Informatie uit de Unique families ondersteunt dit: 59% van de bij hen bekende kinderen met 18p- zijn meisjes. De redenen hiervoor zijn tot nu toe niet bekend (de Grouchy 1963 en voor een review Turleau 2008).



5 jaar

## Kijken naar 18p

Een chromosoom is alleen te zien onder de microscoop. Aan de hand van het patroon van donkere en lichte banden zijn ze van elkaar te onderscheiden. Soms is onder een microscoop te zien of iemand een 18p deletie heeft. Mensen met een 18p deletie hebben één intact chromosoom 18, maar het andere chromosoom 18 mist een stuk van de korte arm. Alle 18p deleties die tot nu toe bekend zijn, zijn zogenoemde terminale deleties. Dat betekent dat het stuk dat ontbreekt vanaf het uiteinde van het chromosoom afwezig is. De banden zijn naar de uiteinden toe genummerd, beginnend bij het punt waar de korte en de lange arm aan elkaar zitten (de centromeer). Een laag nummer zoals p11.1 in de korte arm is dicht bij de centromeer. Gebieden dicht bij de centromeer worden proximaal genoemd. Een bandje met hoger nummer zoals p11.32 ligt dicht bij het uiteinde en wordt distaal genoemd.



bp= basenpaar

kb= kilo basenpaar of 1000 basenparen

Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen

## Bronnen

Deze informatie komt voor een deel uit de medische literatuur. De eerstgenoemde auteur en de datum van publicatie worden gegeven in de referenties zodat u de abstracts of het originele artikel kunt vinden op het internet in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Wanneer u dat wilt kunt u de meeste artikelen ook bij Unique opvragen. Daarnaast komt de informatie uit een onderzoek onder de leden van Unique dat is uitgevoerd in de winter van 2007/2008, met referentie Unique. Toen deze informatie werd samengesteld had Unique 51 leden met een zuivere 18p deletie zonder verlies of extra materiaal van een van de andere chromosomen. De leeftijd van deze leden liep uiteen van baby tot een volwassene van 40 jaar.

Veel meer mensen beschreven in de medische literatuur en ook onder leden van Unique, hebben naast de 18p deletie verlies of extra materiaal van een ander chromosoom, gewoonlijk als gevolg van een chromosoom verandering die bekend staat als translocatie. Omdat de kenmerken van deze mensen niet zuiver zijn toe te schrijven zijn aan de deletie, worden ze hier buiten beschouwing gelaten. De gegevens zijn wel op te vragen bij Unique.

# Genetisch onderzoek: microscopisch onderzoek, array onderzoek en FISH

Uw geneticus kan u meestal precies vertellen welk deel van 18p bij uw kind ontbreekt. Sinds 2008 wordt daarvoor een nieuwe techniek gebruikt: het array onderzoek. Met deze techniek kan men heel gedetailleerd onderzoeken wat er ontbreekt. Voor de invoering van de array werden de resultaten van het microscopisch onderzoek meestal gegeven in de vorm van een karyotype, dat er waarschijnlijk ongeveer als volgt uit ziet:

## 46,XY,del(18)(p11.2) de novo

46	totale hoeveelheid chromosomen in de cellen van uw kind
XY	de geslachtschromosomen, XY voor een jongen, XX voor een meisje
del	een deletie, of missend materiaal
(18)	de deletie bevindt zich in chromosoom 18
(p11.2)	het chromosoom heeft een breukpunt in band p11.2 en materiaal van daar tot het einde van het chromosoom mist
de novo	de chromosomen van de ouders zijn getest met FISH en er is bij hen geen relevante verandering gevonden van dit stukje 18p. De deletie is niet het gevolg van een familiale verandering (translocatie)

Met array onderzoek ziet het resultaat er waarschijnlijk ongeveer als volgt uit:

## arr[hg19] 18p11.32p11.21(2,120-15,227,370)x1

arr	de analyse is met array-onderzoek gedaan
hg19	Human Genome build 19. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts).

18p11.32p11.21	de array afwijking bevindt zich op dat deel van chromosoom 18 dat overeenkomt met de bandjes 18p11.32 tot 18p11.21
(2,120-15,227,370 ) x1	het gebied van basenpaar 2,120 tot basenpaar 15,227,370 is slechts 1 keer aanwezig. Een basenpaar is de kleinste bouwsteen van het DNA. DNA, en dus het chromosoom, bestaat uit een lange keten basenparen. Als je het kleinste getal van het grootste getal aftrekt, weet je hoeveel basenparen ontbreken, in dit geval: 15.225.250 (15,2 Mb).

## Zijn er mensen met een 18p deletie die zich normaal ontwikkelen?

Ja: er zijn mensen bij wie de deletie slechts een mild effect heeft. Een moeder uit de Unique groep heeft een 18p deletie en heeft in haar jeugd geen problemen ondervonden, maar haar baby die de deletie erfde had ernstige aangeboren aandoeningen en overleed. Er zijn ook in de literatuur artikelen over mensen met slechts milde klachten. Een artikel beschrijft een vrouw van 26 met milde leerproblemen en een kleine lengte, zonder grote medische problemen. Een

ander artikel beschrijft een moeder met de deletie met twee kinderen met 18p-syndroom. Deze moeder was klein en had een aantal van de gezichtskenmerken (hoog gehemelte, scheefstaande tanden en een kleine mond met terugwijkende kin) maar ondervond verder geen problemen. Een 34 jarige man met een normale lengte en psychomotorische ontwikkeling had een ptosis (het hangen van het bovenste ooglid) die chirurgisch is gecorrigeerd op de kinderleeftijd. Hij heeft ernstig tandbederf. Hij bezocht een reguliere school. Hij leeft zelfstandig en werkt in een fabriek. Al deze mensen hebben de 18p deletie in al hun lichaamcellen. Zij hebben geen mozaïek 18p deletie; dat wil zeggen dat niet alle cellen deze deletie van 18p hebben, maar een deel van de cellen. Vaak hebben mensen met een mozaïek chromosoomafwijking minder kenmerken omdat de deletie niet in al hun cellen aanwezig is (Tonk en Krishna 1997, Rigola 2001, Maranda 2006, Unique).

## Wat is de levensverwachting?

Voor de meeste mensen met 18p- is de levensverwachting normaal. Er zijn veel gezonde tieners en volwassenen met een 18p deletie (zie volwassenen met 18p). Een aangeboren aandoening die invloed kan hebben op de levensverwachting is holoprosencefalie, dit een aanlegstoornis van de hersenen die bij 18p-syndroom soms voorkomt. (Bij een holoprosencefalie splitsen de hersenhelften niet (zoals gewoonlijk), maar voor een deel, of ze zijn helemaal aan elkaar vast gebleven).

“ Ze leidt een relatief normaal leven en is een gelukkig en zelfverzekerd meisje met een mooie toekomst voor zich. ” - 10,5 jaar

## Meest voorkomende kenmerken

De kenmerken die hier genoemd worden kunnen van kind tot kind sterk in ernst variëren. En ze komen ook niet altijd allemaal voor. Naast kenmerken die overeen komen bij kinderen met 18p- heeft uw kind altijd ook herkenbare familietrekken. Het is belangrijk om uw eigen kind als individu te blijven zien. Iedereen is tenslotte uniek.

- Klein postuur
- Lage spierspanning (hypotonie)

Opgroeien met een 18p deletie:



1 jaar



3 jaar



6 jaar

- Voedingsproblemen
- Leermoeilijkheden
- Tandbederf
- Ptosis (hangende oogleden)
- Communicatieproblemen

## Zwangerschap

De meeste moeders van een kind met een 18p deletie hadden geen problemen tijdens de zwangerschap. Aan het Unique onderzoek deden 17 families mee. Er waren drie kinderen die minder beweeglijk waren in de baarmoeder en drie kinderen die te vroeg werden geboren, tussen de 33<sup>e</sup> en 35<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Bij een van deze kinderen was er sprake van een teveel aan vruchtwater (polyhydramnion) (Unique). Door een polyhydramnion wordt de baarmoeder meer uitgerekt waardoor de kans groter is dat de baby te vroeg geboren wordt.

Bij een Unique baby werd tijdens echo-onderzoek in de 12<sup>e</sup> week van de zwangerschap een verdikte nekplooi gevonden. In de literatuur is ook een kind beschreven bij wie dit het geval was. Na een vlokkentest werd een 18p- deletie aangetoond. Er zijn in de literatuur nog andere voorbeelden waarbij de 18p deletie al tijdens de zwangerschap werd aangetoond, vanwege de leeftijd van de moeder of vanwege bijzonderheden aan het gezicht bij het kind op echo-onderzoek. Sommige ouders kozen er voor de zwangerschap niet uit te dragen, maar andere ouders wel. Van een paar ouders is bekend dat ze een jongen kregen die werd geboren bij een zwangerschapsduur van 39 weken. Over dit kind is verder geen informatie (Wang 1997, Chen 2001, McGhee 2001, Kim 2004, Unique).

Ook zijn er al zwangerschappen beschreven waar de 18p deletie tijdens de zwangerschap was vast gesteld middels een array-CGH (Chen 2013).

## Voeding en groei

Ongeveer vier van de vijf kinderen met een 18p deletie zijn kleiner dan gemiddeld. Het geboortegewicht van de Unique kinderen lag binnen het normale gebied (gemiddelde: 3,02 kilogram; variatie: 1,5 tot 4,082 kilogram). Dit suggereert dat een vertraging in de groei meestal start na de geboorte. Drie van 25 baby's beschreven in de literatuur hadden een laag gewicht bij de geboorte (Brenck 2006, Unique).

Na de geboorte groeien baby's met 18p- over het algemeen langzamer dan hun leeftijdsgenoten. Een aantal werd beschreven als 'failure to thrive'. Deze term wordt gebruikt om aan te duiden dat een baby over een langere periode te weinig groeit in gewicht en lengte. De voeding kan problemen opleveren. De spierslakte maakt dat het kind minder sterk kan zuigen. Ook een hoog gehemelte kan ervoor zorgen dat het drinken minder goed gaat. Tien van de 17 Unique moeders gaf borstvoeding, maar een aantal van hen schakelde na een paar weken over op de fles. De meerderheid had geen problemen en kon

borstvoeding geven tot het kind over ging op vast eten. Twee baby's kregen sondevoeding via een neussonde, een baby kreeg een PEG-sonde (hiermee komt de voeding direct in de maag)

De spierslapte kan ook de passage van eten verstoren en kan de oorzaak zijn van gastro-oesofageale reflux (voedsel uit de maag vloeit terug in de slokdarm). In de Unique groep had 20% van de baby's last van reflux. Dit kon over het algemeen goed onder controle blijven door de baby rechtop te houden bij het drinken en het hoofdeinde van het bedje iets omhoog te brengen. Als deze maatregelen niet genoeg zijn, kunnen voedsel verdickers en medicatie tegen maagzuur de reflux tegen gaan. Helpt ook dit onvoldoende dan kan een chirurgische ingreep om de afsluiting van de maag naar de slokdarm te verbeteren (funduplicatie) overwogen worden (Unique).

Van veel kinderen wordt gezegd dat het kieskeurige eters zijn, die moeite hebben met kauwen en zich snel verslikken. Ze zullen dus langer afhankelijk blijven van gepureerd eten. Ouders merkten op dat het veranderen van de textuur van het eten door raspen, pureren en hakken of het toevoegen van sauzen kan helpen (Unique).

“ Hij is een heel kieskeurige eter; nieuw voedsel kan voor hevige diaree zorgen. ” - 5 jaar

“ Al het eten moet in de blender. Zelfs nu nog! ” - 6 jaar

“ Hij eet nu perfect. ” - 7 jaar

“ Hij dronk van de borst zonder problemen. ” - nu 9 jaar

“ Hij had geen problemen met vloeibare voeding (hij kreeg borstvoeding tot hij 6 maanden was) en het eerste zachte voedsel, maar vond voedsel dat gekauwd moest worden moeilijk te slikken en braakte het vaak weer uit. ” - nu 17 jaar

Sommige kinderen met 18p- en een kleine lengte hebben een tekort aan groeihormoon . Een hormoonbehandeling kan helpen om de groei te normaliseren. Bijna 20% van de Unique kinderen heeft een tekort aan groeihormoon en een aantal van hen is behandeld met groeihormoon met over het algemeen goede resultaten (Artman 1992, Unique).

“ Ze was heel klein voor haar leeftijd tijdens de eerste zeven jaar. Ze heeft een zwakke spierspanning in haar onderbuik, dus heeft ze een uitgesproken ronde buik. Ze draagt kleding voor kinderen van 7-8 jaar. ” - 10,5 jaar

## Leren

Moeite met leren komt veel voor bij kinderen met 18p-. De meeste kinderen hebben lichte tot matige leermoeilijkheden. Een aantal kinderen heeft echter helemaal geen problemen en een kleine groep heeft ernstige leerproblemen en een verstandelijke handicap. De gegevens van Unique bevestigen deze variatie. Ongeveer de helft van de Unique kinderen volgt speciaal onderwijs. De rest gaat naar het gewone onderwijs, waarbij sommigen één op één hulp krijgen in de klas of ondersteuning vanuit een team voor speciale hulp dat bij de school hoort (Unique).

De meeste Unique kinderen hebben enigszins leren lezen: sommigen kunnen alleen hun naam en simpele woorden herkennen, maar er zijn ook kinderen die echt van lezen houden. Schrijven en tekenen leert het merendeel. Soms maken problemen met de fijne motoriek het schrijven lastig en veel kinderen vinden het dan ook makkelijker om te een toetsenbord te gebruiken om te schrijven in plaats van met een pen of potlood.

“ De ontwikkelingspsycholoog die haar onderzocht toen ze 2 jaar was, schatte dat ze minimaal op haar eigen leeftijdsniveau is. ” - 2 jaar

“ Hoewel hij niet kan praten, kan hij wel 50+ woorden spellen, kent hij cijfers tot 100 en kan hij simpele getallen optellen. ” - 5 jaar

“ Hij kan zijn eigen naam herkennen, mama en papa en andere namen. Hij herkent en telt tot 20 en probeert het alfabet, maar kan geen boekjes lezen. ” - 6 jaar

“ Ze is altijd een slimmerd geweest en heeft geen leerproblemen behalve spraakproblemen. Haar geheugen is geweldig. ” - 6,5 jaar

“ Hij kan zijn voor- en achternaam schrijven en de namen van een aantal familieleden en vrienden. Hij kan mensen en dieren tekenen, hoewel ze niet altijd te herkennen zijn. ” - 9 jaar

“ Ze heeft lichte leermoeilijkheden. Ze leerde lezen toen ze 5 was en leest nu op het niveau van een 7-8 jarige. ” - 10,5 jaar

“ Hij is goed in lezen, spellen en rekenen. Hij is heel goed met een computer. Hij leest graag non-fictie boeken. ” - 11 jaar

“ Ze is beter met cijfers dan met taal. Ze leest kinderboeken en leest op het niveau van een 8-10 jarige. Zelfs op haar dertigste houdt ze nog steeds van leren! ” - 30 jaar

Het zal niet voor iedereen mogelijk zijn dit niveau te bereiken. Een aantal volwassenen bekend bij Unique kan niet lezen of schrijven. Er is ook variatie in andere vaardigheden. Veel kinderen hebben een uitstekend geheugen en houden informatie goed vast, terwijl anderen zich slecht kunnen concentreren. Veel aanmoediging en herhaling is doorgaans wel nodig. Veel ouders geven aan dat het belangrijk is om leren leuk, visueel en interactief te maken. De meeste kinderen doen het goed in een rustige omgeving, in een kleine groep of met één of twee hulp (Unique).

“ Hij kan nog niet lezen, maar kan letters en cijfers namaken. Hij probeert cirkels en rechte lijnen te tekenen als hij daartoe wordt aangemoedigd. ” - 6,5 jaar

“ Hij leest nog niet, maar tekent graag gebouwen. ” - 17 jaar

## Spraak en communicatie

Spraak en taal lijken meer hinder te ondervinden van de 18p deletie dan de niet-verbale vaardigheden. De meeste kinderen beginnen met praten tussen de 15



maanden en 4 jaar (gemiddeld met 3 jaar). Sommigen gebruiken taal die geheel past bij hun leeftijd. Voor anderen blijven duidelijk spreken en woorden van meerdere lettergrepen echter een uitdaging.

Een aantal kinderen uit de Unique groep begrijpt gesproken taal op het niveau dat normaal is voor hun leeftijd, maar loopt achter met spreken. Het komt vaak voor dat het taalbegrip duidelijk beter is dan het taalgebruik. Een systeem met plaatjes of het leren van gebarentaal kan het kind helpen om zich uit te drukken. Veel kinderen uit de Unique groep gebruiken deze methoden met goed resultaat. Naarmate de spraak verbetert, hebben ze deze hulp minder nodig. Een aantal kinderen heeft moeite met het maken van bepaalde klanken. Logopedie kan daarbij helpen. Een klein deel van de kinderen spreekt echter niet (Wester 2006, Unique).

Er zijn verschillende redenen voor vertraging in de ontwikkeling van spraak. De hypotonie, die bij veel kinderen voorkomt, heeft ook invloed op de mondspieren. Naast problemen met zuigen kan dit ook problemen geven met spreken. En kinderen met een gehemelt spleet of een erg hoog gehemelte kunnen moeite hebben met het maken van specifieke klanken (Unique).

“ Hij kent een paar woordjes (5-20), wijst, gebaart, brabbelt en klopt op een stoel als hij wil zitten. Hij communiceert goed. Hij is niet zo heel consistent met geluid, maar het loopoor helpt ook niet. Hij is gemiddeld en mijn moedersinstinct zegt me dat we nog wat uitdagingen zullen krijgen en hem extra hulp moeten geven. ” - 16 maanden

“ Ze gebruikt meer dan 50 gebaren en kan zinnen van 2-3 woorden gebaren, zoals: 'mama eet brood'. ” - 2 jaar

“ Hij maakt geluiden, maar praat niet. Hij gebruikt plaatjes of gebarentaal of schrijft op wat hij wil. ” - 5 jaar

“ Hij communiceert voornamelijk door te spreken. Het gaat niet geweldig, maar het wordt wel steeds beter. Een tijdlang, als hij een nieuw woord leerde, hoorden we niets anders en daarna hoorden we het nooit meer. Het was alsof hij het niet vasthield. Nu onthoudt hij gelukkig wel woorden en hij kan zinnen van 6 woorden vormen. Soms is zijn uitspraak helder, op andere momenten is hij heel moeilijk te begrijpen. Hij heeft een manier gevonden om begrepen te worden door te gebaren; hij kent wat gebarentaal en laat ons zien wat hij wil. Eén van onze grootste problemen is dat hij gefrustreerd raakt als hij niet begrepen wordt en hem kalm houden is dan van belang. ” - 6 jaar

“ Spraak heeft nu grotendeels de gebarentaal vervangen, hoewel ze nog steeds gebaren gebruikt om af en toe iets te ondersteunen. Ze gebruikt articulatie gebaren om zichzelf te helpen herinneren hoe ze bepaalde geluiden moet maken. Haar taalbegrip loopt ver voor op haar spraak. Het begrip is in het normale gebied, terwijl de spraak twee tot drie jaar achter loopt. ” - 6,5 jaar

“ Hij gebruikt gebaren en een aantal woorden om zijn behoeften duidelijk te maken. Hij begrijpt een stuk meer dan hij uitdrukt. Hij volgt instructies goed op en beantwoordt vragen met ja of nee. ” - 6,5 jaar

“ Ze praat goed, maar niet heel duidelijk . ” - 8 jaar

“ Hij kan praten, maar zijn uitspraak is slecht. Hij kan geen 'g' uitspreken en vergeet het einde van woorden uit te spreken. Zijn spraak wordt slechter als hij van streek is. ” - 9 jaar

“ Spraak en taal zijn haar voornaamste probleem, maar ze heeft goede vooruitgang geboekt. ” - 10,5 jaar

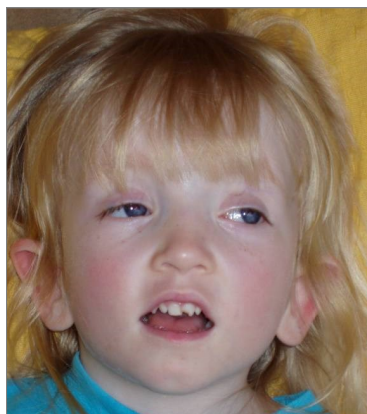
“ Hij leerde gebarentaal toen hij drie was. Het was het beste dat we ooit deden! Hij kende heel weinig woorden toen hij drie was en ging langzaam vooruit tot zijn zevende. Hij praat nu in zinnen en houdt nooit op! Het is geweldig! Hij vindt het heel moeilijk om medeklinkers te maken: hij moet heel hard nadenken om de juiste beweging te maken en op het juiste moment zijn lippen te sluiten. ” - 11 jaar

“ Ze heeft geen formele communicatievaardigheden -geen spraak of gebarentaal. Ze vocaliseert en intoneert goed en gebruikt glimlachen en uitroepen om blijdschap, ontevredenheid of pijn te communiceren. Ze heeft heel expressieve gezichtsuitdrukkingen. ” - 18 jaar

“ Ze was traag in het ontwikkelen van gesproken taal, maar is nu ok. Haar begrip is altijd beter geweest dan haar spraak. Zelfs als volwassene kan ze nog steeds moeite hebben om begrepen te worden wanneer ze gestrest is. ” - 30 jaar

## Gezichtskenmerken

Naast een klein postuur hebben kinderen met 18p- vaak overeenkomstige kenmerken in het gezicht. Ze hebben vaak een korte nek en een rond gezicht. De neusbrug kan plat en breed zijn. Ze kunnen ptosis hebben, hun ogen kunnen ver uit elkaar staan (hypertelorisme) of er is een huidplooi bij de binnenhoek van het oog (epicathusplooi). De oren kunnen lager staan dan normaal, ze kunnen groot zijn en van het hoofd afstaan of ze zijn enigszins anders van vorm. De kin of onderkaak kan klein of teruggetrokken zijn. De mondhoeken staan vaak naar beneden. Soms is de haarlijn in de nek erg laag. Deze kenmerken zijn bij de geboorte nog niet zo zichtbaar, maar worden pas duidelijk rond het derde levensjaar. Veel kinderen zien er echter niet heel anders uit dan andere kinderen en lijken op hun ouders of broers en zussen (Unique).



2,5 jaar

“ Zijn hoofd is iets groter dan dat van anderen. Zijn ogen hangen en hij ademt door zijn mond, dus die is vaak open. Maar hij is zo mooi! ” - 5jaar

## Ontwikkeling: oog-hand coördinatie, behendigheid en zelfverzorging

Hypotonie kan de fijne motoriek beïnvloeden. Het kind doet er vaak langer over om speeltjes vast te pakken of een beker vast te houden. Dit kan een vertraging geven in de zelfredzaamheid; zelf te eten, zich aan te kleden (vooral ritsen en knopen geven problemen) en het vasthouden van schrijfgerei. Speciaal groter bestek en bekertjes met handvatten kunnen helpen. Voor kinderen die moeite hebben met het vasthouden van schrijfgerei kan het leren gebruiken van een toetsenbord vaak een uitkomst bieden. Veel kinderen krijgen hulp van een ergotherapeut om deze vaardigheden onder de knie te krijgen (Unique). Door deze problemen hebben kinderen langer dan gemiddeld hulp nodig bij het aan- en uitkleden, tanden poetsen en wassen. Desondanks leren oudere kinderen en volwassenen ten minste een redelijk niveau van zelfzorgzaamheid. Ook het zindelijk worden kan vertraagd zijn. Uit de informatie van Unique komt naar voren dat de meeste kinderen zindelijk worden op de gebruikelijke leeftijd, maar dat ze in sommige gevallen wat meer tijd nodig hebben. De leeftijd voor het starten met zindelijkheidstraining varieert van 15 maanden tot 7 jaar, voor een kleine groep is het helemaal niet mogelijk om een vorm van zindelijkheid te behalen (Unique).

“ Hij heeft hulp nodig bij alle aspecten van de zelfverzorging, hoewel dit aan het verbeteren is en hij meer voor zichzelf probeert te doen. Hij kan zichzelf uitkleden als er geen knopen zijn en regelt zijn eigen kleren als hij naar de wc gaat. In de laatste twee weken is het hem een aantal keer gelukt om een sok aan te krijgen. Hij probeert zijn tanden te poetsen, maar wil eigenlijk alleen tandpasta opzuigen. ” - 6 jaar

“ Ze kan haar onderbroek en broek aandoen en probeert sokken (maar heeft hulp nodig); het lukt haar niet om haar voeten in maillots te krijgen en ze omhoog trekken lukt haar ook niet heel goed. Ze kan losse vestjes en tops over haar hoofd trekken, maar kan geen blouse of jas alleen aantrekken. Ze kan ritsen en knopen losmaken, maar niet vastmaken. Ze heeft behoorlijk wat hulp nodig, maar het moet met tact aangeboden worden want ze wil alles zelf doen ” - 6,5 jaar

“ Haar schrijfvaardigheid is vertraagd ten opzichte van haar leesvaardigheid. ” - 8,5 jaar

“ Ze heeft een zwakke fijne motoriek en heeft nog steeds problemen met knopen, scharen etc. ” - 10,5 jaar

“ Hij had vertraging met het vasthouden van een fles en het is hem nog steeds niet gelukt om eten te snijden met een mes. Hij kan nu heel goed omgaan met vorken en lepels. ” - 11 jaar

“ Hij kon geen mes en vork gebruiken tot hij ongeveer 9 was. Hij heeft nog steeds problemen met het snijden van eten. Hij moet een elektrisch scheerapparaat en tandenborstel gebruiken vanwege zijn slechte behendigheid. ” - 17 jaar

“ Ze heeft kleine zwakke handen die het openen van flessen en potten moeilijk maken. Ze heeft ook moeite met het snijden van hard voedsel. Ze heeft geen hulp nodig bij haar zelfverzorging. ” - 30 jaar

## Ontwikkeling: zitten, bewegen, lopen (grote motoriek)

Vaak is de ontwikkeling van de grote motoriek vrij normaal. Veel kinderen met 18p- zijn echter traag in hun bewegingen. Bij anderen kan de hypotonie maken dat er enige vertraging is in het omrollen, zitten, kruipen en lopen. Uit de ervaring van Unique komt naar voren dat de meeste kinderen zonder hulp zaten met vier maanden tot twee en een half jaar met een gemiddelde van ongeveer tien maanden. De meesten leerden lopen tussen de negen maanden en vijf en een half jaar met een gemiddelde leeftijd van twee jaar. Niet alle baby's kropen. Sommige schoven rond op hun billen. Sommige kinderen hebben problemen met balans en coördinatie. Desondanks leren de meeste kinderen om te rennen, huppelen en springen. Vooral zwemmen is heel populair.



9 jaar

Andere activiteiten die kinderen graag doen zijn paardrijden, gymnastiek, dansles, trampoline springen, en fietsen en steppen. Sommige kinderen hebben veel hulp nodig bij het leren lopen, maar leren het uiteindelijk wel. Voor sommigen is dit niet mogelijk (Wester 2006, Unique).

“ Hij was traag met het behalen van al zijn mijlpalen, maar doet nu alles zonder hulp. Hij houdt van zwemmen en hoewel hij nooit de Olympische spelen zal halen, heeft hij het laatste anderhalf jaar veel vooruitgang geboekt. Hij kan uren op de trampoline doorbrengen en speelt graag tikkertje met zijn zus en vrienden. ” - 6 jaar

“ Ze kon niet rollen zonder hulp tot ze bijna een jaar oud was, zat niet zonder hulp tot ze ruim een jaar was en kon niet zonder hulp lopen tot ze twee en een half jaar was. Ze heeft nooit gekropen - haar armen en schouders waren niet sterk genoeg om haar lichaam en vooral haar hoofd te ondersteunen. In plaats daarvan schoof ze op haar billen toen ze leerde zitten. Ze stak haar linkerbeen naar voren en gebruikte haar rechterbeen om zich voort te trekken. Later had ze een klein karretje waarop ze zichzelf voortduwde. Ze doet nu aan paardrijden en blijft daar het liefst de hele dag! Ze houdt van rijden op haar fiets (met zijwieltjes) en op haar driewieler. ~ - 6,5 jaar

“ Ze loopt als een kleuter en kan niet ver lopen. Ze kan met hulp de trap op klimmen, maar niet naar beneden (zelfs niet met hulp). ” - 6,5 jaar

“ Hij kan lopen, rennen en springen. Zijn balans is niet geweldig door zwakke buik- rug- en heupspiers. Hij wordt snel moe. Hij kan niet fietsen zonder zijwieltjes en vindt een driewieler zwaar werken. Hij kan de trap op lopen met

een tree tegelijk en met behulp van de trapleuning. ” - 9 jaar

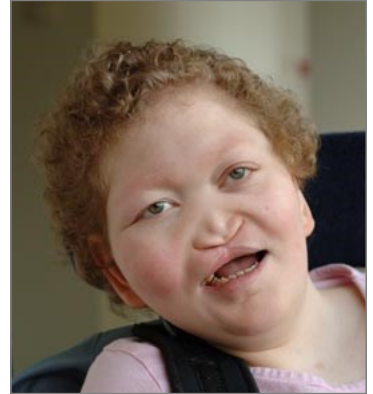
“ Hij loopt goed, hoewel hij traag is op oneven ondergrond. Hij heeft een nogal lompe manier van rennen. ” - 11 jaar

“ Hij beweegt op een normale manier. Hij wordt snel moe en zit vaak in elkaar gezakt aan zijn bureau en leunt vaak op dingen. Soms gebruikt hij een speciale stoel op school. ” - 11 jaar

## Medische problemen

### ■ Hersenen

Een klein deel van de kinderen met 18p- heeft aangeboren misvormingen van de hersenen; een aandoening die bekend staat als holoprosencefalie (HPE). Dit is het gevolg van een fout in de ontwikkeling van de vorming van het brein en het gezicht. De voorhersenen (voorste deel van de hersenen) groeien niet goed naar voren en splitsen zich niet of niet voldoende in twee helften (hemisferen). Er is veel variatie in de ernst van deze aandoening. Soms splitsen de voorhersenen helemaal niet. Dan is het kind niet levensvatbaar; de baby overlijdt dan al in de baarmoeder of kort na geboorte. Is er wel een gedeeltelijke splitsing, dan kan HPE ook veranderingen in het midden van het gezicht veroorzaken, waarbij de ogen, neus en bovenlip vervormd kunnen zijn. Een lipspleet, gehemeltpleet, hypotelorisme (dicht bij elkaar staande ogen), een platte neusbrug of een enkele bovenste voortand kunnen het gevolg zijn. In ernstigere gevallen nog is er ook een oog in het midden van het gelaat (cycloop); dit is vaak niet met het leven verenigbaar. HPE kan een aantal uiteenlopende gezondheidsproblemen veroorzaken, waaronder vertraagde ontwikkeling, leerproblemen en, hoewel minder frequent, epileptische aanvallen. Een van de mensen die meedeed in het Unique onderzoek had HPE en epilepsie. Andere problemen van het zenuwstelsel komen ook vaak voor bij kinderen met een 18p deletie. Deze problemen houden geen verband met HPE. Een Unique kind dat geen HPE heeft, heeft een verminderde myelinisatie. Myeline is de stof die om de zenuwcellen heen ligt (net als de plastic bedrading om een elektrische draad). Myelinisatie, de vorming van myeline, is een proces dat in de baarmoeder begint, kort de geboorte doorgaat tot ongeveer op middelbare leeftijd (Overhauser 1995, taine 1997, Kantaputra 2006, Portnoi 2007, Unique). Recent onderzoek toont aan dat dit veel voorkomt; bij 26 van de 54 mensen met een 18p deletie werden afwijkingen aan de witte stof van de hersenen gezien. (De witte stof bevat de uitlopers van zenuwen.) Naast een achtergebleven myelinisatie werden ook nog andere afwijkingen van de witte stof gezien zoals een bijzonder signaal op de MRI-scan en afwijkingen die aanwezig zijn na zuurstoftekort in de hersenen (Hasi-Zogaj 2015). Het is dus van belang dat alle kinderen bij wie de diagnose 18p deletie wordt gesteld een MRI-onderzoek van de hersenen plaats vindt.



17 jaar

## ■ Tandem

Over het algemeen hebben kinderen met chromosomale afwijkingen meer kans op tandproblemen. Sommige kinderen hebben één snijtand die midden in het bovengebit zit (in plaats van 2). Dit heeft te maken met de HPE die voor kan komen bij een 18p deletie. In de medische literatuur wordt vaak gerapporteerd dat de tanden van slechte kwaliteit zijn met veel gaatjes en tandbederf. Een onderzoek naar cariës onder mensen met 18p- wees echter uit dat het risico ongeveer even hoog was als voor mensen zonder een 18p deletie. Het Unique onderzoek liet zien dat een op de drie kinderen een of meer tanden missen, bijna de helft heeft scheefstaande tanden en 20% had veel gaatjes. Bij een kind verloor de linker boventand na 15 maanden het glazuur. Het kapotte oppervlak kon met een fluoride pasta gerepareerd worden en er was verder geen ingreep nodig. De permanente (volwassen) tanden van een aantal kinderen kwamen al door voor de melktanden waren uitgevallen. Door al deze zaken is geregelde en goede tandheelkundige zorg is van belang (Hermesch 2000, Brenck 2007, Naudi 2007, Unique).

## ■ Oogleden en zicht

Problemen met zien komen veel voor bij 18p-. Ongeveer 80% van de kinderen uit de Unique groep heeft hier last van. Het meest voorkomende is scheelzien (bijna de helft van de kinderen). Een ander veel voorkomend probleem is verziendheid (bij ongeveer een derde). Bijziendheid is ook gerapporteerd. Beide kunnen opgelost worden met een bril (Unique).

Een aantal kinderen is niet in staat om hun ogen volledig te openen (ptosis). Meestal gaat dit op voor beide ogen en dit is meteen duidelijk bij geboorte en verandert niet. Het kan problemen met zien geven wanneer het ooglid het oog deels blijft bedekken.

Indien nodig kan ptosis verholpen worden met chirurgie. Verschillende kinderen bekend bij Unique hebben deze operatie ondergaan en allemaal met goed resultaat. Een meisje heeft een verlamming van de elevatorspier van haar oog; hierdoor kan zij haar ogen niet omhoog rollen (Turleau 2008, Unique).

Ook wordt een aantal kinderen met deze deletie geboren met staar; in een

recent artikel werd dit bij 5 van de 90 onderzochte personen gemeld. Ook een onderontwikkeling van de oogzenuw zou bij ongeveer 6 op de 100 personen met



15 jaar

deze deletie voorkomen (Hasi-Zogaj 2015). Het is dus van belang dat kinderen met deze chromosoomafwijking regelmatig door de oogarts onderzocht worden.

### ■ Oren

Kinderen met 18p- hebben vaak oorontstekingen. Soms maakt dit dat er vocht ophoopt in het middenoor. Dit kwam voor bij 40% van de Unique kinderen. Dit gaat meestal over als het kind ouder wordt. de gehoorgang wordt dan groter waardoor de vorm veranderd en de afvloeiing van vocht beter wordt. Vocht in het oor geeft wel gehoorverlies en dit kan van belang zijn vooral in de periode wanneer een kind gaat leren vpraten. Daarom kan het kind, als het vocht niet vanzelf verdwijnt, trommelvliesbuisjes nodig hebben (Unique).

Verder is in een recente studie ook een zenuwgeleidingsdoofheid (dan werkt het binnenoer of de gehoorzenuw niet goed) bij 7 van de 83 onderzochte personen vastgesteld (Hasi-Zogaj 2015). Het is dus van belang dat bij kinderen met deze deletie het gehoor regelmatig wordt onderzocht.

### ■ Voeten

De voeten zijn soms niet perfect gevormd. Bijna de helft van de kinderen uit het Unique onderzoek had een afwijking aan de voeten. De voeten kunnen klein zijn met overlappende tenen of met een ongebruikelijk grote ruimte tussen de eerste en tweede teen. Een kleine deel van de kinderen heeft klompvoetjes (afwijkende stand van de voet). Andere kinderen hebben platvoeten en hebben speciale corrigerende schoenen nodig, of in extreme gevallen chirurgie. Deze moeilijkheden kunnen vertraging opleveren bij het leren lopen (Unique).

### ■ Handen

De handen kunnen afwijkingen hebben. De vingers kunnen kort en taps toelopen zijn en soms kromt de vijfde vinger naar binnen. De handen kunnen ook breed en kort zijn. Over het algemeen heeft dit weinig invloed op de functie van de handen, maar het kan wel problemen geven met de fijne motoriek (Maranda 2006, Unique).

### ■ Skelet

Problemen met het skelet kunnen zich voordoen bij mensen met 18p-. Soms ontstaat een zijwaartse verkromming van de ruggengraat (scoliose). Twee mensen uit de Unique groep had problemen met de ruggengraat. Een van hen had een kyfose (bolvorming van de wervelkolom) en droeg een brace ter ondersteuning. De andere ontwikkelde een ernstige scoliose waaraan hij geopereerd moest worden. Het ontwrichten van de heup kan voorkomen bij 10% van de mensen. Twee mensen uit de Unique groep had een ontwrichte heup. Een kind was hiermee geboren en de ander had de ontwrichting opgelopen op zesjarige leeftijd (Urban 1987, Kantaputra 2006, Unique).

### ■ Ademhaling

Ademhalingsproblemen kunnen voorkomen bij mensen met 18p-. Ongeveer 20% van de kinderen uit het Unique onderzoek had astma. Dit was meestal vrij licht en het verdween naar mate ze ouder werden. Een kind had last van slaapapneu



(stokken van de ademhaling). Dit ging over na het verwijderen van de neus- en keel amandelen. Een ander kind heeft soms apneus als ze erg verkouden is. Ouders vertellen dat een aantal kinderen hard snurkt. Een kleuter heeft moeite met ademen als hij verkouden is of een infectie oploopt. Hij gebruikt een inhalator, is af en toe in het ziekenhuis opgenomen en heeft soms een vernevelaar nodig (Unique).

### ■ Infecties

Sommige kinderen met 18p- hebben een verminderde weerstand tegen infecties. Een verklaring hiervoor is dat er soms te lage hoeveelheden IgA (immunoglobuline A) zijn. IgA speelt een belangrijke rol in de bescherming van het lichaam tegen infecties die het lichaam binnendringen via de slijmvliezen (neus, ogen, longen en darmen). Daarom zijn mensen met te weinig IgA minder bestand tegen verkoudheid en infecties. Bijna 20% van de kinderen uit het Unique onderzoek heeft een laag IgA. Meestal wordt dit onder controle gehouden door infecties prompt te bestrijden (Gul 1994, Unique).

### ■ Schildklier

Problemen met de schildklier kunnen voorkomen. Schildklierhormonen reguleren verschillende lichamelijke functies, waaronder de snelheid van de hartslag en hoe snel calorieën verbrand worden. Problemen met de schildklier kunnen op iedere leeftijd ontstaan, dus regelmatige controle is belangrijk. Ongeveer 10% van de mensen in Unique heeft een minder actieve schildklier (hypothyreoïdie). Dit kan behandeld worden met extra hormonen (thyroxine). Een meisje had een overactieve schildklier (hyperthyreoïdie). Dit werd zo ernstig dat haar schildklier werd verwijderd (thyreoïdectomie) en ze neemt nu dagelijks thyroxine (Dharmaraj 2006, Unique).

### ■ Hartproblemen

Hartproblemen weinig voor. Bij ongeveer 10% van de baby's met 18p- zijn verschillende hartafwijkingen gevonden, maar er lijkt geen vaste associatie te zijn met 18p-. Bij een meisje was er een milde tricuspidalis regurgitatie (bloed vloeit terug door de klep die het rechter ventrikel scheidt van het rechter atrium). Een ander meisje heeft een patente foramen ovale. Dit betekent dat de opening tussen de twee bovenste hartkamers die tijdens de zwangerschap aanwezig is niet sluit na de geboorte. Hoewel ze hier geen last van heeft, zal het met chirurgie worden verholpen als ze twee jaar oud is. De meest voorkomende hartafwijking is een open ductus Botalli (kanaal tussen aorta en longslagader), die aanwezig is tijdens de zwangerschap die vlak na de geboorte hoort te sluiten (Digilio 2000, Xie 2008, Unique). Bij alle kinderen met deze chromosoomafwijking is het dus van belang dat zij een onderzoek van hun hart krijgen door de kindercardioloog.

### ■ Epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen komen voor bij een klein deel van de kinderen met 18p-. Kinderen met HPE (holoprosencefalie) hebben vaker aanvallen. Slechts bij een kind uit de Unique groep kwam epilepsie voor. Dit kind had ook HPE. Twee



kinderen hadden eenmalig een koortsstuip (een aanval veroorzaakt door hoge temperatuur). In beide gevallen gebeurde dit voor het derde jaar (Grosso 2005, Unique). In de literatuur is beschreven dat 6 van de 90 personen met deze deletie epilepsie hadden: drie hadden een grand-mal type epilepsie (dan maken de armen en benen schokkende bewegingen en is iemand buiten bewustzijn), twee hadden een absence epilepsie (dan is iemand even buiten bewustzijn) en een had een partieel-complex type (iemand is een beetje buiten bewustzijn) aanvallen. De gemiddelde leeftijd waarop de epilepsie ontstond was 11 jaar (Hasi-Zogaj 2015).

### ■ **Gehemelte**

Een lipspleet en/of gehemeltaspleet komt volgens de literatuur redelijk veel voor bij 18p-. Soms sluit het gehemelte niet goed tijdens de ontwikkeling. Een lipspleet ontstaat als het weefsel dat de bovenlip vormt niet goed samengroeit. Slechts een van de 17 kinderen uit het Unique onderzoek is geboren met een gehemeltaspleet.

Wat vaker voorkomt is een hoog gehemelte, dit werd bij ongeveer 20% van de kinderen gevonden. Een hoog gehemelte kan bijdragen aan de vroege problemen met voeding die bij veel kinderen voorkomen. Het kan moeilijkheden geven bij het aanleggen of zuigen. Een lactatiekundige (borstvoedingsadviseur) of, in het geval van de fles, een speciale speen kan helpen. Afwijkingen in het gehemelte kunnen ook het spreken en het maken van klanken bemoeilijken (Unique).



5 jaar

### ■ **Kleine genitale afwijkingen**

Kleine afwijkingen aan de genitaliën komen vaak voor bij baby's met chromosomale afwijkingen, het meest bij jongetjes. Onder andere cryptorchisme (niet indalen van de zaadballetjes) en hypospadie (plasgaatje zit niet aan het uiteinde van de penis) komen voor. Soms is chirurgie nodig om dit te corrigeren. Micropenis (een kleine penis) is ook gerapporteerd en een jongetje heeft een strakke voorhuid, waarvoor in de toekomst een operatie nodig kan zijn (Unique).

De genitaliën van meisjes worden minder beïnvloed; bij Unique is er een meisje dat te grote buitenste schaamlippen heeft, zij hoeft daar niet behandeld voor te worden (Unique).

### ■ **Amandelen**

Ongeveer 30% van de kinderen uit het Unique onderzoek heeft ongebruikelijk grote amandelen. In de meeste gevallen was het nodig om ze te verwijderen. Bij een kind blokkeerden ze de luchtwegen voor ze werden verwijderd (Unique).

### ■ **Spijvertering**

Baby's en kinderen met 18p- kunnen spijsverteringsproblemen hebben. Een veel voorkomend probleem is chronische constipatie. Andere kinderen hebben

last van diaree of dunne ontlasting. Bij veel kinderen is allerlei onderzoek gedaan om de oorzaak te achterhalen. Meestal zonder resultaat. Veranderingen in het dieet of medicatie kan helpen bij het onder controle krijgen van het probleem (Unique).

## ■ Andere problemen

Juvenile artritis komt voor bij twee van de 17 deelnemers uit het Unique bestand en dit wordt ook genoemd in de medische literatuur. Het komt het meest voor in de handen en minder vaak in de ellebogen en/of knieën (Finley 1972, Horsley 1998, Unique). Mogelijk speelt het ontbreken van het PTPN2-gen hierbij een rol. Veranderingen in dit gen zijn eerder in verband gebracht met andere auto-immuunziektes zoals darmaandoeningen. Maar deze zijn (tot nu toe) niet gemeld bij mensen bij een 18p deletie. Maar suikerziekte en bijvoorbeeld schildklierproblemen als uiting van een auto-immuunziekte is wel vaker bij personen met een 18p deletie beschreven (Hasi-Zagoj 2015).

Een aantal problemen met het haar wordt genoemd in de medische literatuur; dun haar (hypotrichosis simplex), kaalheid (alopecia totalis) of haarverlies op verschillende delen van het lichaam (alopecia areata). Geen van de mensen bekend bij Unique heeft hier last van (Uchida 1965, Kantaputra 1006, Unique).

Kinderen en volwassenen met 18p- hebben vaak een brede borst met ver uiteen staande tepels. Een schoenmakersborst (pectus excavatum) wordt ook genoemd. Dit komt voor bij een van de kinderen bekend bij Unique. Een schoenmakersborst wordt meestal gezien als slechts een uiterlijk probleem, maar het kan hart- en ademhalingsfuncties beïnvloeden en kan pijn in de borst en rug veroorzaken. In ernstige gevallen kan het met chirurgie verholpen worden. Een van de deelnemers aan het Unique onderzoek had een Harrisons groeve (deuk in de borstkas) als kind, wat ademhalingsproblemen gaf, maar dit verdween toen ze ouder werd (Horsley 1998, Unique).

Dystonie is een bewegingsaandoening als gevolg van ongewilde samentrekking in de spieren. Dit is gevonden bij een klein aantal mensen met 18p-. Je merkt het door onwillekeurig draaien of steeds herhaalde bewegingen. Omdat de spieren niet ontspannen, kan dystonie veranderingen geven in de houding. Meestal start het in de late kindertijd of adolescentie. Uit onderzoek is naar voren gekomen dat de dystonie mogelijk het gevolg is van het ontbreken van het GNAL-gen (Hasi-Zagoj 2015). Geen van alhoewel bij een meisje ataxie-achtige bewegingen (ongecontroleerde spierbewegingen) en waarschijnlijk onwillekeurige samentrekkingen van de spieren heeft (Klein 1999, Nasir 2006, Unique). Het optreden van ataxie is mogelijk het gevolg van het ontbreken van het AFG3L2-gen. Veranderingen in dit gen leiden tot spino cerebellaire ataxie type 28. Deze ziekte kenmerkt zich door een steeds ernstiger wordende ataxie. Het begint in de jong volwassen leeftijd. Andere kenmerken die hierbij kunnen optreden zijn moeilijkheden met spreken (dysarthrie), verhoogde reflexen van de spieren (hyperreflexie) en oogafwijkingen zoals een snelle beweging van de ogen (nystagmus) en een ptosis (Hasi-Zagoj 2015).

Uit onderzoek blijkt dat het ontbreken van het SMCHD1-gen de kans op het ontwikkelen van de spierziekte facio scapulohumerale dystrofie verhoogt. Dit is een ziekte waarbij er vooral een toenemende verzwakking en uiteindelijk het verlies van kracht in de skeletspieren zijn. Na de spieren in het gezicht, schouders en bovenarmen, raken buik en benen aangedaan (de volgorde kan ook anders zijn). Volgens de onderzoekers zou de afwezigheid van dit gen bij 1 op de 8 personen met de 18p deletie tot deze aandoening leiden (Lemmers 2015). Maar 21 personen met deze deletie hadden in een ander onderzoek geen kenmerken van deze ziekte. Misschien is dit een onderschatting omdat de personen nog jong zijn (Hasi-Zagoj 2015).

## Gedrag

Er is weinig informatie over het gedrag in de medische literatuur. De informatie van Unique suggereert dat de meeste kinderen en volwassenen met 18p-doorgaans rustig, lief en sociaal zijn, maar ook moeilijk gedrag komt voor, zoals driftbuien en bijten, knijpen en krabben (op zichzelf of op anderen gericht). Het zijn vaak gevoelige en verlegen mensen die niet makkelijk vrienden maken. Maar ook over vriendelijk gedrag tegenover vreemden wordt genoemd. De meeste ouders zeggen van hun kind dat het gezellig is en vertellen over de zorgzaamheid, behulpzaamheid en het gevoel voor humor van hun kind (Wester 2006, Unique).

Er zijn kinderen met heel rusteloos gedrag en met eindeloze energie. Het kind kan snel de aandacht verliezen en concentreren is moeilijk. Slaapproblemen zijn niet ongevoen. Een aantal krijgt melatonine (Unique).

Bij twee van de 17 Unique kinderen is er een diagnose autisme of autismespectrum. Eén jongen is extreem bang voor alledaagse dingen als het toilet en dieren, wat zijn gedrag erg moeilijk maakt. Een ander kind werd met 22 maanden gediagnosticeerd met een autismespectrum stoornis. Ze heeft nog steeds moeite met de interactie met andere kinderen, maar is veel gemakkelijker in de omgang geworden. Ze is nu 5,5 jaar (Unique). Bij 8 van de 21 kinderen met een 18p deletie rond het



29 jaar

centromeer (plek op het chromosoom waar de lange en korte arm elkaar raken) is mogelijk sprake van autisme. Dit zou betekenen dat 19 tot 38% (19 tot 38 op 100 mensen) een kans heeft om autisme te ontwikkelen (Hasi-Zagoj 2015).

“ Hij is een blije, levendige, prachtige charmeur die iedere infectie zonder klagen ondergaat. ” - 16 maanden

“ Ze is als ieder ander tweejarig meisje - blij en speels. ”

“ Ze bijt zichzelf en trekt haar haar uit. Ze kan in woede uitbarsten zonder enige reden en het volgende moment weer lachen. ” - 6 jaar

“ Zijn gedrag is een groot probleem voor ons, voornamelijk om zijn onrust en het niet luisteren naar of doen wat we zeggen. Hij heeft bakken met energie en wil constant bezig zijn en dit is soms moeilijk om mee om te gaan. Hij heeft goede manieren met minimale aanwijzingen en kan heel lief zijn. ” - 6 jaar

“ Het kan moeilijk zijn om hem te laten concentreren, want hij is makkelijk afgeleid en wil graag lichamelijk actief zijn. ” - 6,5 jaar

“ Ze is heel gezellig en grappig. Ze kan aarzelen in nieuwe situaties en is snel bang (bijvoorbeeld films of tv). Ze is een heel zorgzaam meisje en wil iedereen behagen. ” - 8 jaar

“ Iedereen die hem ontmoet vindt hem aardig. Hij is heel grappig en kan liefdevol zijn als hij dat wil. Toby heeft niet veel slaap nodig en staat vroeg op of is moeilijk in bed te krijgen. ” - 9 jaar

“ Ze heeft de vastberadenheid om de dingen die ze wil bereiken te doen. Ze is onze engel. ” - 10,5 jaar

“ Hij heeft een goed karakter en is heel liefdevol en meestal beleefd. Alleen als iets niet goed is, dan is dat het einde van de wereld en schreeuwt en huilt hij en wordt hij heel ongerust tot het probleem is opgelost. Dit kan om iets heel eenvoudigs zijn als het verliezen van zijn muts. Nu hij ouder wordt, wordt het een beetje makkelijker om met hem te praten. ” - 11 jaar

“ Ze moet aan haar routines vasthouden. Ze is meestal heel traag in alles dat ze doet en schreeuwt en stampvoet als we proberen haar te laten opschieten. Ze gedraagt zich goed en is geliefd op school en heeft een goed gevoel voor humor. ” - 11,5 jaar

“Hij is altijd geduldig en invoelend naar anderen. Hij is geweldig om bij te zijn!” - 17 jaar

“ Ze houdt van anderen - ze is heel gezellig - en heeft haar favoriete volwassenen en leeftijdsgenoten. Ze houdt van alle soorten muziek en wordt graag meegenomen naar winkels en supermarkten waar veel kleuren, variatie en activiteiten zijn. Ze houdt van goede roddels en doet mee met conversaties met haar klanken en geluiden. ” - 18 jaar

“ Haar gedrag kan een uitdaging zijn. Met de jaren hebben we ontdekt dat agressief gedrag vaak uit onderliggende ontevredenheid voortkomt, waar ze het niet over wil hebben. Vaak wil ze stoppen met een bepaalde activiteit, maar zegt ze dat niet. ” - 30 jaar

## Puberteit en vruchtbaarheid

Uit de weinige informatie die te vinden is, komt naar voren dat de puberteit op de normale leeftijd begint en zich normaal voltrekt. Een 18-jarig meisje met HPE heeft nog niet volledig de puberteit bereikt – er is nog geen borstontwikkeling of

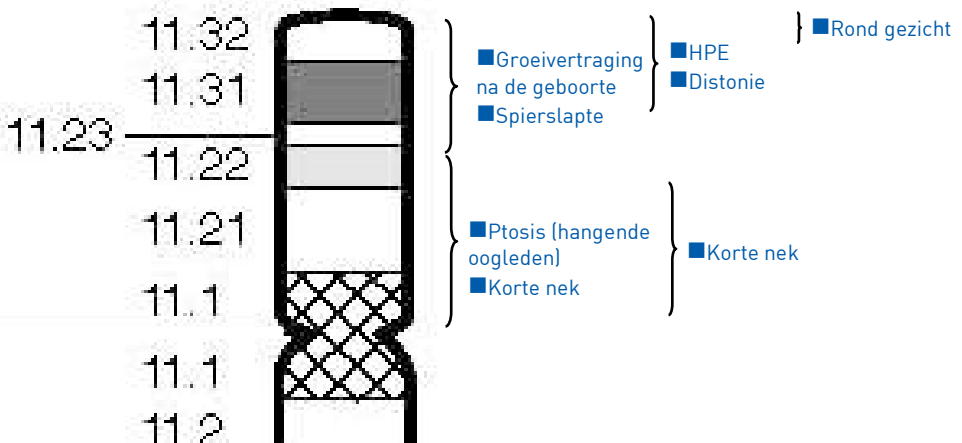
menstruatie en slechts weinig oksel- en schaamhaar. Dit heeft bij haar te maken met het niet goed functioneren van de hypofyse (een klier in de hersenen die veel hormonen controleert en produceert). Een recent onderzoek laat zien dat er na MRI onderzoek bij 6 van 52 mensen problemen waren bij de aanleg van de hypofyse. Daardoor werkt hun hypofyse niet goed (Hasi-Zagoj 2015). Bij een ander meisje ging de puberteit, die begon op twaalfjarige leeftijd, gepaard met gewichtstoename en stemmingswisselingen. Zij gebruikt nu de pil om haar stemmingswisselingen onder controle te houden (Unique).

Overdracht van 18p- van moeders naar hun kind(eren) is van minimaal zeven kinderen bekend. Vrouwen met de deletie zijn dus duidelijk vruchtbaar en zouden hier advies in moeten krijgen. Twee Unique moeders hebben de deletie overgedragen op hun kinderen. Er is tot nu toe in de medische literatuur of bij Unique niet bekend of ook een vader de 18p deletie heeft overgedragen (Ugida 1965, Velagaleti 1996, Tonk en Krishna 1997, Rigola 2001, Tsukahara 2001, Maranda 2006, Portnoi 2007, Unique).

## Volwassenen met een 18p deletie

De levensverwachting van mensen met een 18p deletie is normaal. Unique heeft een aantal volwassen leden. Een klein aantal volwassenen is beschreven in de medische literatuur, waaronder de moeder van twee dochters met de deletie. De moeder heeft matige leerproblemen, maar ze leidt een actief en onafhankelijk leven. Een van de dochters heeft ook matige leerproblemen en de andere dochter heel lichte. Twee volwassen mannen van 42 en 62 zijn beschreven in de literatuur. De 42-jarige man is in goede fysieke toestand. Zijn korte nek is opvallender geworden en hij heeft ernstige cariës. Hij wordt beschreven als een gelukkig, charmant persoon die goed omgaat met de meeste dagelijkse bezigheden, maar die soms agressief kan zijn. De 62-jarige man heeft

### Kenmerken van 18p-



Parkinson-achtige verschijnselen, maar dit hoeft geen relatie te hebben met 18p - omdat hij (tot nu toe) de enige is die beschreven is hiermee (de Ravel 2005, Maranda 2006).

Bij Unique zijn acht leden van boven de 18 jaar. Eén kan niet voor zichzelf koken, maar kan een kop koffie of thee zetten. Ze gaat drie dagen per week naar een dagcentrum. Een ander haalde zijn middelbare schooldiploma, heeft een rijbewijs en rijdt iedere dag 16 kilometer naar zijn werk. Een 30-jarige vrouw woont op zichzelf met enige ondersteuning. Ze regelt haar eigen financiën (met hulp van haar moeder) en winkelt en reist alleen per bus. Ze is actief in drama, kunst, gezondheids- en lunchclubs en doet vrijwilligerswerk voor het rode kruis (Unique).

“Ik ben heel trots op haar onafhankelijkheid.” - moeder van een 30-jarige

## Mogelijke genen betrokken in 18p-

Chromosoom 18 ongeveer 2,5% van het totale DNA in de lichaamscellen. Het bevat naar schatting tussen de 300 en 500 genen, waarvan er ongeveer 100 op de korte arm liggen (de rest bevindt zich op 18q – de lange arm). De kenmerken van 18p- zijn waarschijnlijk het resultaat van het verlies van een aantal verschillende genen.

Een onderzoek heeft een veel voorkomend breekpunt of 'hotspot' gevonden op 18p. deze hotspot ligt dicht bij de centromeer in regio 18p11.1. In dit onderzoek had 72% van de 25 deelnemers een breekpunt in deze band. De data van Unique bevestigen dit niet. Slechts 44% van de mensen waarvan het breekpunt bekend is (35 personen) hadden het breekpunt in 18p11.1 (Schaub 2002, Unique). Het achterhalen van de exacte grootte van de deletie is nodig om de gebieden en genen die de kenmerken van 18p- veroorzaken te identificeren. Met het steeds vaker voorkomend gebruik van moleculaire technieken als array-CGH, SNP-array en FISH kan het missende gedeelte beter gedefinieerd worden wat een duidelijkere beschrijving van het syndroom kan opleveren. In een aantal onderzoeken is geprobeerd om de klinische kenmerken te correleren aan het deel van het chromosoom dat mist om verantwoordelijke genen te vinden.

De correlatie tussen de breekpunten en de mate van leerproblemen suggereert een kritieke regio tussen p11.1 en p11.21, aangezien drie personen met een deletie distaal van dit punt een vrijwel normale intelligentie hebben. Het ronde gezicht dat bij sommige kinderen voorkomt is toegeschreven aan de distale regio van 18p. Vertraging van de groei na geboorte en epileptische aanvallen zijn ook toegeschreven aan het distale deel van 18p. Ptosis en een korte nek zijn toegeschreven aan de proximale helft van 18p (Wester 2006, Brenk 2007, Portnoi 2007).

Een kritiek gebied voor holoprosencefalie (HPE) is gevonden in het meest distale segment van 18p. Mutaties in het *TGIF*-gen op 18p11.31 veroorzaken HPE. Niet iedereen met een deletie in dit gebied heeft echter HPE, dus moeten nog andere factoren een rol spelen (Overhauser 1995, Gripp 2000).

De dystonie van een aantal mensen met 18p- is gebonden aan het gebied waar het *DYT7*-gen zich bevindt (Klein 1999).

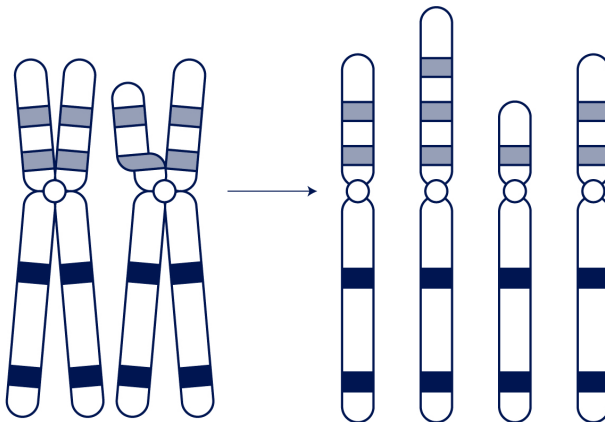
Hoewel het vinden van verantwoordelijke genen interessant is, leidt dit niet meteen tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het missen van een bepaald gen niet dat het kenmerk ook altijd aanwezig zal zijn. Andere genetische factoren en omgevingsfactoren spelen ook een rol bij het manifesteren van bepaalde kenmerken.

## Waarom is dit gebeurd?

Een chromosomen onderzoek van beide ouders is nodig om vast te stellen waarom de deletie zich heeft voorgedaan. In 85% tot 89% van de bekende gevallen komt de 18p deletie voor terwijl beide ouders normale chromosomen hebben. De term die hiervoor gebruikt wordt is de *de novo* (dn) (Hasi-Zagoj 2015). De *de novo* 18p deleties worden waarschijnlijk veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of de eicel of kort na de bevruchting.

Bij 56 personen met een *de novo* deletie, bleek deze deletie bij 25 ontstaan te zijn op het chromosoom van vader (Hasi-Zagoj 2015).

Sommige 18p deleties gaan samen met extra genetisch materiaal van een ander chromosoom. Deze zijn het resultaat van een herschikking in de chromosomen van een van de ouders. Dit is meestal een gebalanceerde translocatie, waarbij stukken genetisch materiaal van plek zijn geruild zonder dat genetisch materiaal verloren is gegaan. De ouder heeft meestal geen ontwikkelingsproblemen, hoewel er wel moeilijkheden met vruchtbaarheid kunnen zijn.



Gebalanceerde translocaties zijn niet ongewoon: 1 op de 500 mensen heeft er een, wat een totaal van meer dan 13 miljoen mensen tot drager maakt. Of de

deletie is geërfd of de novo is, er is niet iets dat u als ouder heeft gedaan om deze deletie te veroorzaken en is er niet iets dat u had kunnen doen om het te voorkomen. Er zijn geen factoren uit de omgeving, dieet, werk- of levensstijl bekend die een 18p microdeletie kunnen veroorzaken. Het is niet iemands schuld.

Een manier waarop een deletie en duplicatie mogelijk kan ontstaan tijdens het ontstaan van een ei- of zaadcel. Aan de linkerkant zijn twee gelijke chromosomen. Ieder splitst naar de centromeer en maakt zich klaar om segmenten uit te wisselen. De donkere streepjes laten overeenkomende stukken DNA zien die het mogelijk maken om correcte paren te maken. Net boven de centromeer zijn verkeerde paren gevormd. Wanneer de chromosomen los gaan van elkaar (rechts) zorgt de verkeerde paring voor twee normale en twee afwijkende chromosomen; een met een deletie en een met een duplicatie.

## **Kan het weer gebeuren?**

De mogelijkheid om nog een kind met een 18p deletie te krijgen hangt af van de chromosomen van de ouders. Als beide ouders normale chromosomen hebben is het heel onwaarschijnlijk dat het nog eens gebeurt. Heeft een van de ouders een chromosomale herschikking in 18p dan is de mogelijkheid een stuk groter. De ouders moeten het aanbod krijgen om met een klinisch geneticus te bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor prenatale en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). PGD is mogelijk bij in vitro bevruchting. Dan wordt een gezond embryo in de baarmoeder ingebracht. Besluiten de ouders op de natuurlijke manier zwanger te worden, dan is er de mogelijkheid van een vruchtwaterpunctie of vlokkentest vroeg in de zwangerschap.





6 jaar

## Aantekeningen

## Steun en informatie



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

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



**VGnetwerken**  
[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl



**Erfocentrum**  
[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
info@erfocentrum.nl



**VKGN**  
[www.vkgn.nl](http://www.vkgn.nl)  
secretariaat@vkgn.org

## Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

[http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken\\_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx](http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx)  
klin.genetica@umcg.nl

## Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

## Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

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

Deze informatie is door Unique in 2008 bij elkaar gebracht. Het is nagekeken door professor Albert Schinzel, Institute of Medical Genetics, Switzerland, door Courtney Sebold, genetisch adviseur bij het Chromosome 18 Clinical Research Center, USA en door professor Maj Hulten BSc, Medische Genetica, University of Warwick, UK.

Graag willen we Arne Spoelstra, MSc, bedanken voor de vertaling van de Engelse tekst. Professor dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) bedanken we voor de correcties op de inhoud

2008 Version 1 (SW)

Copyright © Unique 2008; 2014

Bij de update in 2016 zijn betrokken dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), prof. dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).



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



Projectmanagement en trainingen

