

Understanding
chromosome
disorders

Unique



3q29 deleties en microdeleties



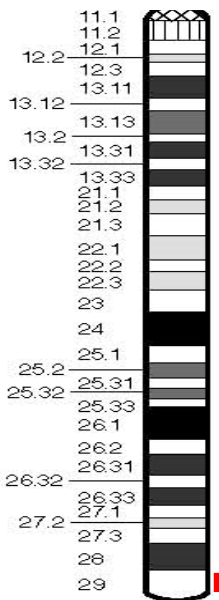
rarechromo.org

3q29 deleties en microdeleties

Een 3q29 deletie of microdeletie is een zeldzame genetische aandoening waarbij een klein stukje van het uiteinde van een van de 46 chromosomen mist. Dit ontbrekende stukje genetische informatie kan de oorzaak zijn van een vertraagde ontwikkeling, moeilijkheden met leren en gedragsproblemen. Soms zijn de gevolgen heel subtiel en zijn er nauwe-lijks (medische) problemen. Wanneer dat het geval is, wordt de diagnose niet of pas laat gesteld.

De chromosomen zijn de dragers van de genetische informatie; de genen. Ze bepalen hoe het lichaam zich ont-wikkelt en functioneert. In iedere cel van het lichaam zijn normaal 23 paar chromosomen aanwezig. Van iedere ouder één exemplaar van elk paar. Chromosomen zijn van groot naar klein ge-nummerd van 1 tot en met 22. Het 23e paar bestaat uit de twee geslachtschromosomen; XX bij een meisje en XY bij een jongen. Ieder chromosoom heeft een korte arm (p) en een lange arm (q).

Kijken naar 3q29

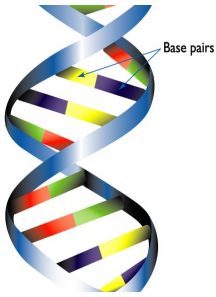


Je kunt chromosomen niet met het blote oog zien, maar wanneer men ze kleurt en bekijkt onder een microscoop, is bij ieder chromosoom een kenmerkend patroon van donkere en lichte bandjes te zien. In de figuur: de bandjes op de lange arm van chromosoom 3. Deze bandjes zijn genummerd vanaf het punt waar de lange en korte arm van het chromosoom bij elkaar komen (de cen-tromeer). Een laag num-mer zoals q11 ligt dicht bij de centromeer. Een hoog nummer zoals q29 ligt dicht bij het uiteinde van het chromosoom. Onder de microscoop kan soms gezien worden dat er een klein stukje mist aan het uiteinde van de lange arm van chromosoom 3. Dit noemt men een 3q deletie. Het missende stukje kan zo klein zijn dat het chro-mosoom er onder de mi-croscoop normaal uitziet. Dit noemen we een microdeletie. De diagnose kan dan toch gesteld worden met mole-culaire technieken, zoals array-CGH. Met deze technieken is heel nauwkeurig te zien of genetische informatie wel of niet aanwezig is.

De lange arm van chromosoom 3. De rode lijn geeft het gebied van de deletie aan.

Bronnen

Deze informatie is gebaseerd op gegevens van de medische literatuur. De eerste auteur en de publicatiedatum zijn gegeven, zodat de originele artikelen zijn te raadplegen op internet via de website PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). De artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder zijn gegevens verwerkt van Unique families. Toen deze folder in 2013 geactualiseerd werd waren er 32 Unique leden in leeftijd variërend van 2 tot 57 jaar



bp= basenpaar
 kb= kilo basenpaar of 1000 basenparen
 Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen

Uitkomsten van het genetisch onderzoek

De klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) kan u precies vertellen wat er is gevonden bij uw kind. Wat de test laat zien is afhankelijk van de technologie die is gebruikt. Zijn de chromosomen onder een microscoop onderzocht dan worden de resultaten gegeven in een zogenoemd karyotype, dat er ongeveer als volgt uit ziet:

46,XY,del(3)(q29q29)dn

46 hoeveelheid chromosomen in de cellen
 XY de geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje
 del er is een deletie, of missend materiaal
 3 de deletie bevindt zich in chromosoom 3
 q29q29 Er zijn twee breekpunten in bandje 3q29. In dit voorbeeld gaat het om een kleine deletie. Staat in het karyotype q29qter, dan wil dat zeggen dat de deletie vanaf het breekpunt q29 tot het uiteinde van het chromosoom loopt.
 dn Soms is ook dn toegevoegd. Dat wil zeggen dat de chromosomen van beide ouders zijn getest en dat bij hen geen verandering is gevonden. De term die genetici dan gebruiken is 'de novo' (nieuw ontstaan)

Wanneer een array-CGH is gebruikt dan zien de resultaten er waarschijnlijk als volgt uit:

arr [hg19] 3q29(195,726,835-197,344,663)x1

arr de analyse methode was array-CGH
 (hg19) human genome build 19. Dit is de DNA code waar de basenparen aan refereren. Wanneer u de uitkomst van het onderzoek bij uw kind vergelijkt met dat van anderen, dan kan dit een idee geven van wat u in de toekomst kunt verwachten. Vergeet daarbij nooit dat er altijd verschillen zullen zijn tussen uw kind en de kinderen van anderen, zelfs wanneer de testresultaten precies hetzelfde zijn. Hoe uw kind zich gaat ontwikkelen hangt van meer af dan van de deletie alleen
 3q29 er is een breuk in band q29 van chromosoom 3
 (195,726,835-197,344,663) de basenparen tussen 195.726.835 en 197.344.663 missen. Trek je het eerste getal van het tweede af dan krijg je 1.617.828 (1,6Mb). Dit is de hoeveelheid missende basenparen. Het DNA is opgebouwd uit basenparen.
 x1 er is slechts één set van deze basenparen in plaats van de gebruikelijke twee.

3q29 microdeletie syndroom

Bij de meest voorkomende 3q29 microdeletie ontbreken ongeveer 1,6 miljoen basenparen (afgekort 1,6 Mb). Dit noemen we ook wel de typische 3q29 microdeletie. Meestal ontbreekt het erfelijk materiaal tussen het 195.7 miljoenste basenpaar en het 197.3 miljoenste basenpaar. Hier liggen ongeveer 20 genen waarvan we de functie kennen.

Er is voor het eerst iemand met een 3q29 microdeletie beschreven in 2001. Sindsdien zijn er over de hele wereld in de medische literatuur ongeveer 36 mensen bekend. Als een combinatie van verschillende kenmerken steeds als gevolg van één aandoening (in dit geval de deletie) voorkomt, noemen we dat een syndroom. Dit geldt ook voor een 3q29 microdeletie. Daarom noemen we deze aandoening ook wel het 3q29 microdeletie syndroom (Rossi 2001; Willatt 2005; Baynam 2006; Krepisch-Santos 2006; Ballif 2008; Digilio 2009; Li 2009; Tyshchenko 2009; Clayton-Smith 2010; Cobb 2010; Mulle 2010; Quintero-Rivera 2010; Wang 2010; Carroll 2011; Dasouki 2011; Petrin 2011; Sagar 2013).

Is de deletie bij iedereen even groot?

Nee, de deletie kan een verschillende grootte hebben. Bij sommige mensen ontbreekt een groot stuk, zij hebben een grote deletie. Maar bij andere mensen is het een klein stuk, zij hebben een kleine deletie. Het kan ook zijn dat de plaats waarop materiaal ontbreekt verschillend is. Daarom kunnen de effecten van de deletie verschillend zijn.

Hoeveel weten we?

Als we verschillende kinderen en volwassenen met de typische 3q29 microdeletie met elkaar vergelijken, blijken bepaalde kenmerken ongeveer hetzelfde te zijn. Met behulp van deze folder krijgt u een algemeen beeld van wat u kunt verwachten als u uw kind vergelijkt met andere kinderen van Unique en uit de medische literatuur met dezelfde 3q29 microdeletie. Er zullen ook - soms best grote - verschillen tussen uw kind en deze andere kinderen zijn. Het is belangrijk dat u uw kind als een individu blijft zien en niet in alle opzichten vergelijkt met anderen met een 3q29 microdeletie. Per slot van rekening is iedereen uniek.

Zijn er mensen met een 3q29 microdeletie die gezond zijn, zonder aangeboren aandoeningen en leerproblemen?

Ja, die zijn er. Er zijn families in de medische literatuur beschreven waarbij een gezonde ouder een 3q29 deletie had en die doorgaf aan een kind dat wel kenmerken van de deletie had. Er zijn ook een aantal grootouders en ouders met de deletie die milde kenmerken hadden (Li 2009; Clayton-Smith 2010; Petrin 2011; Unique).

Meest voorkomende kenmerken

De manier waarop de 3q29 deletie tot uiting komt, is bij iedereen verschillend. Niet iedereen heeft alle kenmerken die hieronder staan. Maar de volgende kenmerken komen vaak voor:

- Meestal gezonde kinderen.
- Meestal geen ernstige aangeboren afwijkingen
- Enige vertraging in de spraak-taalontwikkeling

- Behoorlijke verschillen tussen kinderen in leervaardigheid
- Bij ongeveer de helft van de kinderen een klein hoofd (microcefalie)
- Soms een langzame motorische ontwikkeling (later gaan zitten, kruipen en lopen)
- Enigszins overeenkomende gezichtskenmerken
- Bij ongeveer eenderde van de kinderen een stoornis in het autismespectrum
- Meestal geen ernstige lichamelijke afwijkingen.



Meest gezonde kinderen

De meeste kinderen en volwassenen zijn over het algemeen gezond. Sommige kinderen hebben veelvuldig oorontstekingen (dan is plaatsen van trommelvliesbuisjes te overwegen) of zijn erg kwetsbaar voor luchtweginfecties en longontstekingen. Sommige kinderen genezen lastig van alledaagse ziektes zoals hoesten of een verkoudheid. Twee kinderen uit de Unique groep ontwikkelden astma, maar dit komt veel voor bij jonge kinderen (Ballif 2008; Dasouki 2011; Unique). Een zestienjarige jongen met een grote 3q29 deletie droeg gehoorapparaten (Wang 2010).

Andere medische problemen zijn alleen gevonden bij afzonderlijke personen. Dit maakt het minder waarschijnlijk dat de 3q29 deletie de oorzaak is. Drie families met een kind dat een wat grotere deletie had rapporteerden eczeem, maar ook dat komt veel voor bij kinderen in het algemeen. Een man kreeg als 10-jarig kind reumakoorts (ontsteking van o.a. de gewrichten door een infectie) en als 42-jarige reuma. Verder heeft hij een behandeling gehad zodat hij niet meer allergisch is voor bijen- en wespentekenen. Een ander kind van 4 jaar had een bloedpropje in de hersenen nadat hij een hoofdongeval had gehad, dit is verholpen door aspirine te slikken (Ballif 2008; Wang 2010; Unique).

Meestal geen ernstig aangeboren afwijkingen

Er zijn enkele aangeboren afwijkingen beschreven bij kinderen met een 3q29 microdeletie..

Bij aantal kinderen wordt een ongebruikelijke vorm van de borst of de ruggengraat gezien. Het gaat dan om een trechterborst, een kippenborst, of een kromming in de ruggengraat (scoliose). Soms is wel de vorm van de borstkas afwijkend, maar zijn er geen gevolgen voor de longen. In ernstige situaties kan het problemen geven met de ademhaling of leiden tot regelmatige luchtweginfecties. Bij kinderen kan de borst – indien nodig – worden gecorrigeerd met chirurgie. De uitkomst van deze ingreep is meestal uitstekend. Een lichte scoliose geeft doorgaans geen problemen. Behandeling hangt af van de ernst van de kromming. Deze kan bestaan uit het dragen van een brace of uit chirurgie (Clayton-Smith 2010; Quintero-Rivera 2010; Dasouki 2011; Unique).

Vier van 15 jongens hadden afwijkingen aan de genitaliën. Twee hadden een hypospadie (plasgaatje aan de onderkant van de penis in plaats van aan het uiteinde). Een had niet-ingedaalde zaadballen en een ander jongen had een onderontwikkeld scrotum (Rossi 2001; Ballif 2008; Clayton-Smith 2010).

Bij een klein deel van de kinderen wordt een aangeboren hartafwijking vastgesteld. Het meest voorkomend is een patente ductus arteriosus. Dit wil zeggen dat een doorgang tussen de aorta en de longslagader (aanwezig bij alle kinderen gedurende de zwangerschap) niet vanzelf sluit na de geboorte (zoals gebruikelijk is). De doorgang kan

met een minimale ingreep gesloten worden. Andere hartafwijkingen zijn een opening (in de wand) tussen de twee bovenste hartkamers (ASD) of een vernauwing van een van de bloedvaten die van het hart afleiden (Ballif 2008; Digilio 2009; Li 2009; Quintero-Rivera 2010; Dasouki 2011; Unique). De ASD werd bij 2 kinderen gevonden. Twee andere kinderen hadden een vernauwing van een van de bloedvaten die van het hart afleiden; bij de een was dit in de longslagader, bij de ander was dit in de grote lichaamsslagader (de aorta).

Vijf kinderen werden geboren met een gehemelt spleet. Bij 3 van deze kinderen is ook sprake van een lipspleet. De 2 andere kinderen hadden een spleet in het zachte deel aan de achterkant van het gehemelte en dit hoefde niet geopereerd te worden. Eén van deze kinderen had een bijzonder grote 3q29 deletie. Een gehemelt spleet leidt soms tot voedingsproblemen en moeite met praten. Een operatie van het gehemelte neemt deze problemen weg. (Willatt 2005; Wang 2010; Dasouki 2011; Petrin 2011; Unique)

Ook een liesbreuk (hernia inguinalis) kwam voor bij 2 kinderen. Dit toont zich als een uitstulping onderaan de buik. De oorzaak is dat een opening in de buikwand niet sluit tijdens de ontwikkeling van de foetus. De opening die dan over blijft kan klein zijn, zodat er alleen vocht in kan. Maar de opening is soms groot genoeg om een deel van een darm of van een ander orgaan in vast te laten komen. Een liesbreuk moet altijd door de arts van uw kind beoordeeld worden en soms is een operatie noodzakelijk (Li 2009; Dassouki 2011).

Sommige kinderen hebben afwijkend gevormde handen en voeten. Bij de handen gaat het om lange, taps toelopende vingers, naar binnen krommende vingers, of een zijwaartse kromming van de pink. Een kind had zeer kleine voeten en bij de ander hadden de 3^e, 4^e en 5^e teen een zijwaartse kromming, terwijl bij de ander de 4^e teen een zijwaartse kromstand had. Twee kinderen hadden een vlies tussen de tenen. Een ander kind had overlappende tenen. Dit kon verholpen worden door fysiotherapie. Kleine, onvolgroeide nagels zijn bij twee personen beschreven.

Ook een afwijkende ontwikkeling van het gebit komt voor. Bij drie kinderen was de stand van de tanden onregelmatig of wijd uit elkaar en bij een ander kwamen de tanden door in een ongebruikelijke volgorde. Eén kind had een zwak tandglazuur [Baynam 2006; Ballif 2008; Quintero-Rivera 2010; Unique].

Er zijn afwijkingen / aandoeningen die slechts bij een enkel kind zijn gezien.

Een baby is geboren met een hoefijzernier. De twee nieren die normaal los van elkaar zijn, zijn dan aan de onderkant verbonden, wat een U (hoefijzer) vorm geeft. Op zich kan dit geen kwaad en ongeveer een derde van de kinderen met een hoefijzernier heeft hier helemaal geen last van. Bij ongeveer een derde van de kinderen met een hoefijzernier heeft daarnaast nog een afwijking aan de nieren en/of urinewegen waardoor behandeling nodig kan zijn. [Rossi 2001].

Een jongen in de tienerleeftijd is behandeld voor een huidafwijking aan zijn arm, die bekend staat als arteriovenous haemangioma. Een vergroeiing van bloedvaten die is aangeboren en in de loop van de tijd groter kan worden [Dasouki 2011].

Bij een kind is een cholesteatoom (een zakje met dode huidcellen) chirurgisch verwijderd van de binnenkant van het trommelvlies [Willatt 2005].

Een baby is geboren met een erg klein linkeroog [microphthalmie] met staar en dit is met twee maanden chirurgisch gecorrigeerd. Dit kind had ook een kleine opening in haar onderrug [sacral dimple]. Zo'n opening in de onderrug kan oppervlakkig zijn of diep en kan soms zelfs doorlopen tot het ruggenmerg. Doorgaans wordt bij deze kinderen een echo of MRI gemaakt om te zien hoe ver de opening reikt [Tyshchenko 2009].

Enige vertraging in ontwikkeling van het praten

De ontwikkeling van het praten komt meestal overeen met het leervermogen van het kind. De kinderen die langzamer leren, zijn doorgaans ook de kinderen die later gaan praten en die een kleinere woordenschat hebben. Kinderen met een 3q29 deletie die gemiddeld leren, hebben meestal niet meer tijd nodig voor de spraak- en taalontwikkeling, maar soms wel (Cobb 2010). Bij kinderen met een normale motorische ontwikkeling, kan ver-traging in het gaan praten het eerste signaal van een ontwikkelingsprobleem zijn.

Een aantal kinderen heeft een vrij nasale of schorre stem. Bij één kind kwam dit omdat het geopereerd was aan een gespleten gehemelte (Ballif 2008; Clayton-Smith 2010; Wang 2010). Minimaal één kind had dysarthrie. Dan is er moeite met de uitspraak van klanken (Quintero-Rivera 2010). De eerste woordjes zijn gerapporteerd op de leeftijd van zeventien maanden tot ruim in het derde jaar. Al was er ook een kind dat met acht jaar nog slechts twee woorden gebruikte. Gebruik van zinnen is gevonden tussen de drie en zeven jaar, al komen niet alle kinderen zover.

De regelmatige oortontstekingen, waar veel kinderen met een 3q29 microdeletie last van hebben, brengt het risico mee van tijdelijk gehoorverlies (door vocht achter het trommelvlies).

Bij kinderen die nog niet praten op de gebruikelijke leeftijd, moet men snel reageren op be-zorgdheid van de ouders en – naast onderzoek van het gehoor – ondersteuning bij de com-municatie aanbieden. Een deel van de kinderen heeft eerst leren communiceren met gebaren en heeft daarna leren communiceren met gesproken taal.

“ Ze lijkt niet te begrijpen wat er wordt gezegd en soms als haar wat wordt gevraagd, geeft ze zomaar een antwoord. Ze praat in gebroken zinnen van twee tot drie woorden en soms iets meer” – 7 jaar microdeletie

“ Soms gebruikt hij niet de juiste woorden Hij vindt het moeilijk om aan een groeps-gesprek mee te doen. In een individueel gesprek kan hij eindeloos over een onderwerp doorgaan” – 11 jaar microdeletie

“ Begrijpen en volgen van een gesprek is nog steeds moeilijk. Ze denkt dat we gedachten kunnen lezen. Als ze een willekeurige gedachte uit, dan verwacht zij dat wij dan snappen wat eraan de hand is. Dus het is soms moeilijk om haar te volgen, maar de familie begrijpt haar” – 18 jaar, deletie



Aanzienlijke verschillen in leermogelijkheden

Het verschil in leermogelijkheden is erg groot. Er zijn kinderen die het reguliere basisonderwijs kunnen volgen, soms met enige ondersteuning en volwassenen die een universitaire opleiding hebben afgerond. Van één 6-jarige is bekend dat die op een gemiddeld niveau kan leren. Er zijn ook kinderen en volwassenen met een matige verstandelijke beperking. De meeste mensen vallen hier ergens tussenin: dus milde tot matige leerproblemen. .

Uit de informatie van Unique komt naar voren dat er soms specifieke leermoeilijkheden zijn zoals dyslexie of concentratieproblemen (Cobb, 2010).

Ongeveer een derde van de Unique kinderen (6 van 17) heeft regulier onderwijs gevolgd, de anderen bezochten een school voor speciaal onderwijs.

We weten dat er volwassenen zijn met een baan en met een gezin. Dit betekent dat de leermoeilijkheden heel mild kunnen zijn (Li 2009, Clayton-Smith 2010, Cobb 2010; Unique).

Omdat er bij een 3q29 microdeletie sprake kan zijn van een ontwikkelingsachterstand of van specifieke leermoeilijkheden, is het van belang dat bij vragen er snel en goed onderzoek kan worden gedaan en dat op school / in de klas ondersteuning kan worden ingezet.

"Ze functioneert als een tweejarige en heeft een slecht geheugen, maar ze leert zichzelf dansspasjes aan van het kijken naar clips en we merken dat ze het beste leert met aanmoediging. Ze kan losse woorden lezen (zoals mama, papa, hond en kat) en is begonnen met schrijven." - 7 jaar, microdeletie

"Hij is op gelijk niveau met zijn leeftijdgenoten in taal en rekenen. maar is minder goed in handenarbeid en natuurwetenschappen. Hij kan stripboeken en verhalen geschikt voor zijn leeftijd lezen en kan gedetailleerd tekenen." - 11 jaar, microdeletie

"Ze is op haar negentiende van school ge-gaan zonder te kunnen lezen of klokkijken." - volwassene,deletie

"Hij heeft een redelijk hoog verbaal IQ, maar heeft problemen met redeneren. Zijn geheugen is uitstekend, hij is goed in ge-schiedenis en houdt actuele gebeurtenissen bij door kranten en tijdschriften te lezen." - volwassene, deletie

Een kleine hoofdomtrek (microcefalie)

Vijftig tot 60% van de kinderen (5 tot 6 op 10) met een 3q29 microdeletie heeft een klein hoofd. Een baby kan al bij de geboorte een kleine hoofdomtrek hebben. Het hoofd kan ook bij de geboorte normaal zijn, maar na de geboorte langzamer groeien. dan de rest van het lichaam. Ook is soms de vorm van het hoofd anders, waarbij de lengte van voor naar achter kleiner is dan van opzij. Bij sommige kinderen is er bij de geboorte niet een kleine hoofdomtrek, maar is het hoofd juist groter dan gemiddeld . Op zichzelf hoeft een kleine hoofdomtrek geen effect te hebben op de ontwikkeling, maar het kan samengaan met een langzame ontwikkeling. Bij sommige kinderen zijn de hersenen onderzocht met een scan. Soms waren er geen bijzonderheden op de scan te zien. Maar bij enkele kinderen waren er wel bijzonderheden. Eén kind had een afwijking aan de hersenbalk (het corpus callosum, de verbinding tussen de linker- en rechterhersenhelft). Bij een aantal andere kinderen was sprake van een vertraagde of verminderde myelinisatie (dan kost het meer tijd om zenuwen te voorzien van hun isolatielaag). Als er een isolatielaag om de zenuwen

zit, worden prikkels sneller doorgegeven (Ballif 2008; Clayton-Smith 2010; Quintero-Rivera 2010; Unique).

"Haar hoofd is een klein beetje uit proportie met de rest van haar lichaam, maar niet zo dat mensen het merken." - 7 jaar

"Ze kan alleen lopen, maar houdt liever iemands hand vast en ze struikelt vaak. Ze zwemt nog niet, maar kan rennen en meedoen met spelen. Ze houdt van dansen en doet mee met aerobics dvd's; haar coördinatie lijkt vrij goed als ze dit doet." - 7 jaar

Langzame motorische ontwikkeling

Sommige baby's kunnen op de gebruikelijke leeftijd hun hoofd rechtop houden, gaan zitten, kruipen en lopen en groeien op tot volwassenen met een normale beweeglijkheid en vermogen om te sporten. Bij andere baby's is er sprake van een mate van vertraging in het bereiken van de motorische mijlpalen. Er zijn grote verschillen in het tussen personen, maar het is aannemelijk dat een milde vertraging gebruikelijk is; los zitten zien we gemiddeld tussen zeven en negen maanden en lopen na zestien maanden tot drie jaar. Bij sommige kinderen is er een lage spierspanning (hypotonie) en overbeweeglijke gewrichten. Bij anderen is lichte spasticiteit gezien. De manier van lopen kan ongebruikelijk zijn en wordt wel beschreven als lomp of wankel

Er zijn kinderen met stijve knie en enkelgewrichten met beperkingen in de beweeglijkheid. Kinderen met een ernstige vertraging in het bereiken van de motorische mijlpalen profiteren doorgaans van fysiotherapie (en soms ergotherapie) gericht op het verbeteren van spierspanning en kracht (Ballif 2008; Clayton-Smith 2010; Wang 2010; Unique).

Twee kinderen

"Ze kan alleen lopen, maar houdt liever iemands hand vast en ze struikelt vaak. Ze zwemt nog niet, maar kan rennen en meedoen met spelen. Ze houdt van dansen en doet mee met aerobics dvd's; haar coördinatie lijkt vrij goed als ze dit doet." - 7 jaar, microdeletie

"Normale mobiliteit en manier van lopen. Doet mee met de meeste activiteiten, maar heeft weinig uithoudingsvermogen." - 11 jaar, microdeletie

Drie volwassenen

"Hij heeft geen kracht genoeg om de pedalen rond te trappen, maar hij kan wel scooteren. Hij houdt ervan om met de tandem op pad te gaan, maar naarmate we ouder worden, doen we dat minder vaak. Hij is heel goed in bowlen" - 18 jaar, deletie

"Ze is heel stijf en kan niet zwemmen of fietsen, maar houdt ervan om een bal te trappen. Ze loopt met wijde stappen; haar benen worden heel moe van lopen." - 20 jaar, deletie

"Hij had problemen met leren fietsen en was niet erg gecoördineerd, maar zijn coördinatie is verbeterd en hij fietst nu grote afstanden en kan goed bowlen." - 50 jaar, deletie

Mogelijk wat overeenkomende gezichtskenmerken

Kinderen met een 3q29 deletie hebben zelden een afwijkend uiterlijk. Er is geen kenmerkend patroon te herkennen, maar de kenmerken die het meeste zijn beschreven

zijn: een lang en smal gezicht, enigszins schuin omlaag staande ogen, een brede neusbrug, een lange neus met een brede punt, een kort neusgootje(philtrum) en grote oren. Asymmetrie van het gezicht komt vrij veel voor [Clayton-Smith 2010 Quintero-Rivera 2010].

Een stoornis in het autismespectrum

Unique families melden dat kinderen met een 3q29 microdeletie lief, vrolijk en communicatief vaardig kunnen zijn. Maar net als andere jonge kinderen, zijn ze soms driftig en opgewonden. Het hebben van een 3q29 deletie lijkt de kans op moeilijkheden met sociale relaties en communicatie te vergroten. Niet iedereen heeft hier last van, maar bij ongeveer een derde van de kinderen met een 3q29 microdeletie zijn er in het gedrag kenmerken die passen bij autisme, neiging tot autisme of Asperger syndroom vastgesteld. (Asperger syndroom lijkt op autisme. Maar het kind heeft meestal geen problemen met leren en taal). De diagnoses werden meestal op zeer jonge leeftijd vastgesteld, hoewel 'autistisch' gedrag al langer te zien was. Van andere kinderen is beschreven dat ze moeite hadden in de sociale omgang. Van één kind is bekend dat het een sociale fobie had (dan is er een angst voor de reactie van andere mensen) (Wang 2010). Het kenmerkende gedrag bestaat uit oogcontact vermijden, veel herhaalgedrag, buitensporig gesprong en gedraai, gespannenheid en agitatie. Problemen met de zintuigen komen ook voor, onder andere overgevoeligheid voor geluid, licht en aanraking. Het is niet bekend of dit gedrag veroorzaakt worden door de deletie of door de problemen met leren en communiceren. Problemen met aandacht/hyperactiviteit, slechte concentratie en een korte aandachtsspanne zijn allemaal beschreven. Impulsief gedrag en agressie zijn ook genoemd, de problemen hierbij waren zelf zo groot dat het kind niet op school gehandhaafd kon worden. Obsessief compulsief gedrag en aanhoudende driftbuien zijn ook beschreven (Wang 2010).

Er lijkt steeds meer bewijs te komen dat er een verband is tussen de 3q29 microdeleties en psychiatrische aandoeningen. Dit wil niet zeggen dat ieder kind met deze deletie een psychiatrische aandoening krijgt, maar dat ze als groep meer kans hierop hebben dan kinderen zonder deze deletie. Bij kinderen en volwassenen zijn de volgende psychiatrische aandoeningen beschreven: bipolaire stoornis (manische depressiviteit), angststoornis, zelfmoord gedachten, agressief gedrag, electief mutisme (weigeren om te praten terwijl er wel gesproken kan worden) in zichzelf gekeerd zijn, paniekstoornis, schizofrenie en kenmerken van een psychose. Het is daarom van belang om te letten op kenmerken hiervan, want soms zijn die al op jonge leeftijd aanwezig. Er zijn namelijk kinderen bekend die op jonge leeftijd kenmerken hadden van een psychose. Bij hen werd op een leeftijd van 5 en 10 jaar deze diagnose gesteld. (Willatt 2005; Baynam 2006; Ballif 2008; Digilio 2009; Clayton-Smith 2010; Cobb 2010; Mulle 2010; Quintero-Rivera 2010; Wang 2010; Dasouki 2011; Levinson 2011; Sagar 2013; Unique). Als het nodig is, is het van belang dat het kind en de familie ondersteuning en op tijd behandeling krijgt. De behandeling kan misschien het beste plaatsvinden in een omgeving waarin een kind met autisme zich prettig voelt

"Ze heeft moeite met concentreren en heeft de neiging om haar zus, die licht autistisch is, na te doen, vooral met stereotiep gedrag (zoals wiegen of met het hoofd bonken). Ze kijkt graag dvd's, danst graag en leert viool spelen." – kind, microdeletie

"Hij gaat normaal om met familieleden, maar zijn school is wel een cursus sociale vaardigheden voor hem aan het opzetten." – kind, microdeletie

Wat is er nog meer bekend?

■ Fijne motoriek

De informatie van de ouders van kinderen binnen Unique wijst erop dat de ontwikkeling van de fijne motoriek en de oog-hand coördinatie redelijk onaangetaast is. Sommige jongeren zijn net zo goed als hun leeftijdgenoten in staat om zelf te eten, te spelen, zich te verzorgen, zichzelf aan en uit te kleden (ook van ingewikkelde kledingstukken als een bh) en pennen en potloden te gebruiken om te schrijven en te tekenen.

■ Groei

Of er gevolgen zijn voor de groei is onduidelijk. De meeste baby's hebben bij de geboorte een normaal gewicht voor de duur van de zwangerschap, al ligt het geboortegewicht aan de lage kant van het normale spectrum. Een op vijf baby's is klein bij de geboorte en blijft klein voor zijn of haar leeftijd. De effecten op lichaamsbouw zijn onduidelijk, maar het lijkt erop dat kinderen en volwassenen neigen naar klein en slank. Er is informatie over de lengte van 9 volwassenen. Drie mannen hebben een gemiddelde lengte. Een vierde man is 23 cm kleiner dan zijn broers en 15 cm kleiner dan zijn tweelingzus. Vijf vrouwen hebben allemaal een kleine lengte: hun lengte ligt tussen de 147 en 154 cm (Digilio 2009; Li 2009; Clayton-Smith 2010; Wang 2010; Dasouki 2011; Unique).

“Kort, dun, klein hoofd, kleine gestalte - kind

“Ze is 13 cm kleiner dan haar zussen en heeft schoenmaat 33.” – volwassene

■ Voeding

Bij sommige baby's zijn er problemen met de voeding, meestal omdat ze te zwak zuigen om voldoende te drinken. De informatie van Unique wijst erop dat deze problemen meestal niet ernstig zijn en ook niet lang aanhouden, maar moeders en kinderen hebben wel ondersteuning nodig om (borst)voeding goed op gang te brengen. Slechts enkele kinderen hadden een sonde nodig voor de voeding. Een kreeg hierbij voeding via een neussonde (waardoor flesvoeding of afgekolfd melk werd gegeven); twee anderen kregen voeding via een maagsonde (hierbij wordt de voeding direct in de maag gegeven). Bij een aantal kinderen was er sprake van reflux (voeding en maaginhoud komt terug in de slokdarm). Dit geeft een risico op inhaleren van voedsel in de longen, wat longinfecties kan veroorzaken. Een kind had een operatie nodig om de reflux te bestrijden en werd daarna door een gastrostomie (voeding direct in de maag) gevoed. Soms hebben families extra ondersteuning nodig als het kind vast voedsel gaat eten (Digilio 2009; Li 2009; Cobb 2010; Dasouki 2011; Unique).

■ Vooruitzichten

Een 3q29 microdeletie is pas recent te diagnosticeren. Er is daarom nog weinig bekend over de lange termijn gevolgen. Aangezien de meeste mensen geen ernstige aangeboren afwijkingen hebben, lijkt de levensverwachting normaal. Bovendien weten we dat bij enkele volwassenen de diagnose pas werd gesteld nadat bij een van hun kinderen of kleinkinderen de diagnose 3q29 microdeletie werd gesteld. Uit de beperkte informatie uit de medische literatuur van Unique komt naar voren dat enkele volwassenen een baan en kinderen hebben en een bijdrage kunnen leveren aan de maatschappij. Een punt van belang is wel dat bij andere volwassenen sprake is van ernstige problemen met de geestelijke gezondheid (Digilio 2009; Li 2009; Clayton-Smith 2010; Unique).

“Hij woont bij zijn ouders en is een grote steun voor hen. Hij kookt zijn eigen maaltijd en zorgt voor de hond en het huis als zijn ouders een paar dagen weg zijn” – volwassene

Hoe is de deletie ontstaan?

Een 3q29 microdeletie ontstaat meestal spontaan. Met andere woorden meestal is het kind de enige in de familie met de aandoening. De genetische tem hiervoor is dat het nieuw is ontstaan (*de novo*). Uit bloedonderzoek bij de ouders blijkt dan dat ze een normaal chromosomenpatroon hebben. Soms kan de microdeletie het gevolg zijn van een herschikking (translocatie) van de chromosomen van een van de ouders. Er zijn 8 families in de medische literatuur en nog een aantal bij Unique bekend waarbij een ouder de 3q29 deletie heeft doorgegeven aan een kind. In één familie ging het om een vader bij wie die de microdeletie in een heel klein deel van de cellen zit, maar niet in allemaal. Klinisch genetici noemen dit mozaïcisme. De vader had geen kenmerken van de microdeletie. (Ballif 2008; Monfort 2008; Digilio 2009; Li 2009; Clayton-Smith 2010; Petrin 2011; Unique).

Wat belangrijk is voor u om te weten is dat u als ouder niets had kunnen doen om dit te voorkomen. Er zijn geen factoren uit de omgeving, of uit werk- of levensstijl bekend die een 3q29 microdeletie veroorzaken. Er is niets aan te wijzen bij een van de ouders voor of tijdens de zwangerschap dat de microdeletie veroorzaakt. Er is dus geen reden voor schuld-gevoelens of verwijten.

Kan dit nog een keer gebeuren?

Hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, dan is er slechts een heel kleine kans dat een eventueel volgend kind weer een 3q29 microdeletie (of een andere chromosomale afwijking) heeft. Is er bij een van de ouders sprake van een herschikking (translocatie) van de chromosomen met een breuk bij 3q29, dan is de kans op een volgend kind met een chromosoomafwijking groter. In een familie waar de 3q29 microdeletie van een van de ouders is geërfd – dus wanneer een van de ouders zelf een 3q29 microdeletie heeft – is de kans op een volgend kind met de deletie (jongen of meisje) 50 procent bij iedere volgende zwangerschap.

Heel soms hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen wel de 3q29 microdeletie. Klinisch genetici noemen dit kiembaan mozaïcisme. Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de deletie. Maar dit is nog nooit gemeld in de medische literatuur.



De ouders van een kind met een 3q29 microdeletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. Als ouders liever op een natuurlijke manier zwanger worden, dan is er de mogelijkheid voor prenatale diagnostiek vroeg in de zwangerschap. Voor meer informatie over prenatale diagnostiek kijkt u voor de vlokkentest op www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest en voor de vruchtwaterpunctie op www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie

Hebben de kinderen van mijn kind met de 3q29 deletie dezelfde kenmerken?

Volwassenen met een 3q29 deletie kunnen een kinderwens hebben. De 3q29 deleties zijn nog niet zo lang bekend. Daarom kunnen we nog niet met zekerheid zeggen dat er geen gevolgen zijn voor de vruchtbaarheid. Vooral nog lijkt er niets aan de hand met de vruchtbaarheid.

Bij elke zwangerschap heeft iemand met een 3q29 deletie een kans van 50% (1 op 2) om deze door te geven. Ook is er een kans van 50% (1 op 2) op een kind zonder de duplicatie. De mogelijkheid van deze ouders om voor een voor een kind te zorgen, is erg afhankelijk van hun eigen mate van zelfstandigheid

“ We wisten niet wat er met haar was, we dachten dat ze gewoon een lastig kind was dat moeilijk leerde. Ze kostte ons veel energie. Er waren dagen dat we compleet in de stress zaten. Weten dat er een oorzaak is voor de problemen, kwam als een grote verassing. Het heeft gemaakt dat we nu heel anders tegen de opvoeding van onze dochter aankijken”

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. Help ons alstublieft om u te helpen!



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



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
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
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/>

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

Deze informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door dr. Lucy Raymond, University of Cambridge & Addenbrooke's Hospital en door de medisch adviseur van Unique, professor Maj Hultén, University of Warwick.

De Nederlandse vertaling is gemaakt door Arne Spoelstra (psycholoog) en nagekeken door professor dr. C.T.R.M. (Constance) Stumpel, Maastricht University.

2006 Version 1 (PM)

2011 Version 2 (PM)

Copyright © Unique 2006, 2011, 2013

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.

