

Unique

18q deleties vanaf 18q21 en verder

Bij een chromosoom 18 deletie ontbreekt een deel van het genetisch materiaal van één van de 46 chromosomen. Net als bij meeste chromosoom afwijkingen verhoogt deze deletie het risico op aangeboren afwijkingen, een ontwikkelingsachterstand en leerproblemen. Echter, de problemen variëren en zijn afhankelijk van de locatie en/of de grootte van het ontbrekende genetisch materiaal.



Onze erfelijke aanleg ligt opgeslagen in de chromosomen, de dragers van de genetische informatie. Iedere cel in ons lichaam bevat normaal gesproken een kern met 46 chromosomen. Deze kan men ordenen in 23 paren, waarbij 1 het grootste is en 22 het kleinste. De paren 1 t/m 22 zijn voor man en vrouw gelijk. Het 23ste paar bestaat uit twee geslachtschromosomen. Dit zijn voor een vrouw twee X chromosomen, voor een man één X- en één Y chromosoom. Van ieder paar wordt één chromosoom overgeërfd van de moeder en het andere van de vader.

Elk chromosoom heeft een korte (p) arm, en een lange (q) arm. Wanneer verder wordt ingezoomd op een chromosoom, blijkt dat deze is opgebouwd uit DNA, dat bestaat uit verschillende genen. Deze vertellen het lichaam hoe te ontwikkelen en te functioneren. Voor een gezonde ontwikkeling moeten chromosomen precies de juiste hoeveelheid genetisch materiaal bevatten; niet te veel en niet te weinig. Mensen met een 18q deletie hebben één chromosoom 18 dat volledig intact is, maar van het tweede chromosoom 18 ontbreekt een kleiner of groter stuk. Door de deletie zijn één of meerdere genen slechts één keer aanwezig in plaats van in tweevoud.

Ongeveer 1 op de 40.000 baby's wordt geboren met een deletie van chromosoom 18q. Hoewel er veel variatie is tussen mensen met een 18q deletie, zijn er genoeg overeenkomsten om het als syndroom te definiëren.

Bronnen

De informatie in deze folder is deels afkomstig uit de gepubliceerde medische literatuur. De eerstgenoemde auteur en de publicatie datum worden gegeven, waardoor het mogelijk is om de samenvatting op het internet te lezen in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Indien u dat wenst, kunt u de volledige versie van een groot deel van deze artikelen via Unique verkrijgen.

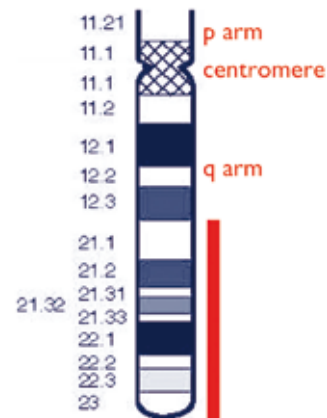
Deze folder is daarnaast gebaseerd op informatie uit een enquête onder de leden van Unique (winter 2007/2008). Bij het schrijven van deze folder waren er bij Unique 71 leden met een kind met een terminale 18q deletie in leeftijd variërend van 10 maanden tot 48 jaar.

Het 18q deletiesyndroom wordt soms ook de Grouchy syndroom genoemd. En ook wel 18q-(min)syndroom of monosomie 18q. Het is voor het eerst in 1964 beschreven door dokter de Grouchy. Sindsdien is het regelmatig beschreven in de medische literatuur (voor een overzicht zie Cody 1999).

Kijkend naar 18q

Chromosomen zijn met het blote oog niet te zien, maar wel na kleuring en vergroting via een microscoop. Dan is te zien dat elk chromosoom een karakteristiek patroon van lichte en donkere bandjes heeft. Zo is het mogelijk om het punt (of de punten) te zien waar het chromosoom gebroken is en te zien welk materiaal ontbreekt.

Bij 18q deletiesyndroom ontbreekt een deel van de lange (q) arm van chromosoom 18. De meeste deleties van 18q zijn 'terminaal', dat wil zeggen dat een stuk *tot en met* het uiteinde van de lange arm ontbreekt. Sommige deleties zijn interstitiëel. Dan ontbreekt een stuk *uit het midden* van de lange arm (en is het uiteinde wel aanwezig).



In het schema van chromosoom 18 is te zien dat de bandjes zijn genummerd vanaf het deel waar de lange en de korte arm samen komen (het centromeer).



4 ½ maand



10 maanden



2 ½ jaar



5 jaar

Een laag getal, zoals q11, ligt dicht bij het centromeer. Bandjes dichtbij het centromeer worden 'proximaal' genoemd. Een hoger getal, zoals q23, is dicht bij het uiteinde van het chromosoom. Bandjes dichtbij het uiteinde van het chromosoom worden 'distaal' genoemd. Doorgaans ligt het breukpunt van een terminale deletie ergens tussen 18q21.1 en het uiteinde van het chromosoom. (De proximale deleties van 18q worden behandeld in een aparte Unique folder).

Uitslag van het chromosomenonderzoek

Bij de meeste mensen is er een zuivere deletie, dat wil zeggen dat er geen ander chromosoom bij betrokken is. Echter, bij 29% van de Unique leden met een 18q deletie is ook een ander chromosoom betrokken, waarbij dan meestal sprake is van een verdubbeling van materiaal van het andere chromosoom. Zes procent van de Unique-leden met een deletie 18q hebben een mozaïek patroon. Dat wil zeggen dat de deletie van het 18e chromosoom alleen in een deel van de cellen van die persoon aanwezig is. De resterende cellen hebben twee complete exemplaren van het 18e chromosoom. Mensen met mozaïek 18q deletie hebben doorgaans mildere kenmerken.

De klinisch geneticus kan vertellen welke breukpunten betrokken zijn in de deletie bij uw kind. Met de uitslag van het onderzoek krijgt u doorgaans het karyotype. Dit is een verkorte schrijfwijze voor de bevindingen. Bij een deletie 18q is het karyotype te lezen als in het volgende voorbeeld;

46, XY, del(18)(q21.2) de novo
 46 Het totale aantal chromosomen in elke cel.
 XY De twee geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje.
 del Er is een deletie.
 (18) De deletie is van chromosoom 18.
 (q21.2) Het chromosoom heeft een breukpunt in band 18q21.2. Materiaal van dit punt tot het uiteinde van het chromosoom ontbreekt. Dit heet een terminale deletie. (Wanneer het een interstitiële deletie betreft dan worden de twee breukpunten vermeld; bijvoorbeeld 18q21.2q21.3)

In aanvulling op of in plaats van een karyotype, kunt u soms ook de resultaten krijgen van een moleculaire analyse, zoals FISH of microarray. In dat geval ziet het er waarschijnlijk uit als in het volgende voorbeeld;

46,XY,del(18)(q23)(V1522059-) de novo
 46 Het totale aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
 XY De twee geslachtschromosomen; XY voor een jongen, XX voor een meisje.
 del Er is een deletie.
 (18) De deletie is van chromosoom 18.
 (q23) Het chromosoom heeft een breukpunt in band 18q23, en materiaal van dit punt tot het einde van het chromosoom ontbreekt.
 (V1522059-) De deletie omvat een stukje DNA genaamd; V1522059.
 de novo Dit wil zeggen dat de chromosomen van de ouders zijn nagekeken, en dat er bij hen geen deletie is gevonden. De deletie is bij het kind *nieuw ontstaan*.

Meest voorkomende kenmerken

Ieder kind met het 18q deletiesyndroom is anders en bij ieder kind zijn ook de medische zorgen en de vragen over de ontwikkeling anders.

Toch zijn er wel een aantal veel voorkomende kenmerken:

- Korte lichaamslengte
- Voetproblemen
- Lage spierspanning (hypotonie of "floppiness")
- Lichte tot matige leerproblemen
- Problemen met het horen
- Problemen met het zien.

Zwangerschap

De meeste moeders hebben geen problemen gehad tijdens de zwangerschap en merkten pas na de geboorte dat er iets was. Bij de 24 gezinnen die hun ervaringen met ons deelden, waren 4 baby's te klein voor hun leeftijd en 4 waren minder beweeglijk tijdens de zwangerschap. Eén baby had een voetafwijking, en een ander had een kleiner hoofd.

Er zijn in de literatuur enkele voorbeelden van een diagnose 18q deletie tijdens de zwanger-

schap. Dit nadat op een echo aangeboren afwijkingen, zoals klompvoeten of een klein hoofdje, waren gezien (Chen 2006).

Voeding en groei

Kinderen met een 18q deletie zijn vaak wat kleiner dan gemiddeld. Onderzoek laat zien dat dit het geval is bij 64 tot 80 procent van de kinderen. De geboorte gewichten van de Unique-groep suggereren dat de vertraagde groei niet altijd al voor de geboorte begint. Na de geboorte geldt voor veel baby's dat ze moeilijk aankomen in gewicht en minder groeien in vergelijking met andere baby's. Dit wordt "failure to thrive" genoemd.

De lage spierspanning (hypotonie) kan leiden tot moeite met zuigen en slikken en/of zich hechten aan de borst. Baby's met een open gehemelte of een hoog gehemelte kunnen ook problemen ondervinden bij de zuigreflex en het doorslikken. Acht van de 27 moeders waar Unique gegevens van heeft, hebben geprobeerd borstvoeding te geven, maar vanwege de problemen die dit gaf slaagden slechts 2 moeders hierin. Een aantal moeders gaf hun kind afgekolfd borstvoeding uit de fles. Vier van de 27 baby's hebben tijdelijk sonde voeding gekregen en één baby kreeg een PEG sonde (waarbij voeding rechtstreeks in de maag komt).

Spierslapte kan ook de oorzaak zijn van reflux (waarbij eten vanuit de maag weer terug in de slokdarm komt). Iets minder dan de helft van de baby's uit de Unique groep had last van reflux. Doorgaans is dit proleem onder controle te krijgen door het eten in een langzamer tempo te geven, de baby tijdens het voeden rechtop te houden en zo nodig de hoofdkant van het bed wat omhoog te zetten bij het slapen. Zijn deze maatregelen niet voldoende dan kan de kinderarts melkverdickers of medicijnen voorschrijven om de reflux onder controle te krijgen. (Wilson 1979, Hale 2000, Feenstra 2007, Unique).

Sommige peuters en kleuters hebben problemen met kauwen. Ze kunnen zich verslikken of gaan kokhalzen door klontjes in het eten. Is dit het geval, dan biedt voortzetting van gepureerd eten uitkomst. Veel van de kinderen worden beschreven als; 'tenger', 'slank' of 'mager', al zijn er ook die normaal of bovennormaal zijn in lengte en bouw. Sommige volwassen Unique leden waren broodmager als kind, maar zijn later normaal of zelfs mollig geworden. Zwaarlijvigheid komt dan

ook zeker voor bij mensen met 18q- (Feenstra 2007, Unique).

Het is al langer bekend dat mensen met een 18q deletie vaker klein zijn, maar pas recent is duidelijk geworden dat dit veroorzaakt kan worden door een tekort aan groeihormoon. Kinderen met 18q- die klein blijven, worden hier tegenwoordig vaak op getest en zo nodig kan groeihormoon worden voorgeschreven om de groei te bevorderen. Een aantal van de Unique kinderen heeft een groeihormoon behandeling gekregen en bij hen waren er over het algemeen positieve ervaringen. Bij één meisje met een kleine lengte is echter geen vooruitgang gezien na twee jaar behandeling.

Om te bepalen of groeihormoontherapie een optie is bij uw kind, is het aan te bevelen deze problematiek met een kinderendocrinoloog te bespreken. Behalve het bevorderen van de groei, zou behandeling met groeihormoon mogelijk een positief effect hebben op de ontwikkeling van het kind (Cody 1997, Ghidoni 1997, Unique).

Het is waarschijnlijk dat het ontbreken van één of meer genen uit de 18q23 regio de oorzaak is van de kleine lengte. Echter, niet alle kinderen met een deletie in deze regio vertonen een groeiachterstand. Ook andere factoren, zoals de lengte van de ouders, spelen een rol bij de groei (Kline 1993, Cody 1997).

Naast de kleinere lengte hebben veel kinderen met een 18q deletie een kleine hoofdomtrek (microcefalie) (Kline 1993, Feenstra 2007, Unique).

Uiterlijk

Kinderen met een 18q deletie hebben ook geaaltrekken met elkaar gemeen. Deze uiterlijke kenmerken zijn niet van invloed op de ontwikkeling van het kind en ze worden vaak alleen opgemerkt door een klinisch geneticus. Deze zijn een onderontwikkeling van het middendeel van het gezicht, laag geplaatste oren en omlaag staande mondhoecken. De ogen kunnen wat verder uit elkaar staan en de ooglidspalten kunnen wat korter zijn en iets omhoog of omlaag staan. Over het algemeen lijken kinderen met een 18q deletie op hun broertjes of zusjes en verschillen zij uiterlijk weinig van kinderen zonder 18q- (Unique).

Leermogelijkheden

Uit de literatuur komt naar voren dat veel kinderen met een 18q deletie zich langzamer ontwik-

kelen dan gemiddeld. De ervaring leert dat de ontwikkeling enorm varieert. Er zijn kinderen die zich vrijwel normaal ontwikkelen, kinderen met milde tot matige verstandelijke beperkingen en een kleine minderheid met ernstige verstandelijke beperkingen.

Ongeveer de helft van de Unique kinderen zit op een speciale school. De andere helft gaat naar een gewone school, waarbij sommigen één op één hulp in de klas krijgen. Een groot deel van de Unique kinderen leert lezen, variërend in niveau. Sommige kinderen leren hun eigen naam en enkele basis woorden, terwijl er ook kinderen zijn die goed leren lezen en gek op boeken zijn. Daarnaast zijn er veel kinderen die leren schrijven. Soms wordt het schrijven bemoeilijkt door een lage spierspanning of trillende handen, want ook dat komt redelijk vaak voor bij een 18q deletie. In dat geval is het voor het kind vaak makkelijker met een computer te werken. Bij alle kinderen is een individueel plan en veel aanmoediging en herhaling nodig. Ook structuur in de klas en assistentie om het kind te helpen zich te concentreren is van onschatbare waarde (Cody 1999, Strathdee 1995, Semrud-Clikeman 2005, Unique).



10 jaar

Eén van de oorzaken voor de grote variatie in verstandelijke ontwikkeling kan de grootte zijn van de deletie. Een recente studie suggereert dat mensen met een terminale deletie vanaf het gebied 18q21.33 een lichte verstandelijke beperking of een nagenoeg normale ontwikkeling kunnen

hebben. Echter, wanneer de gegevens van de grootte van de deletie en de mate van leerproblemen van Unique kinderen op een rij worden gezet, wordt geen duidelijk verband gevonden (Feenstra 2007, Unique).

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

Communicatie

De taalvaardigheid ontwikkelt zich meestal later dan bij andere kinderen. Unique zag dat kinderen tussen 15 maanden en 8 jaar met praten beginnen. De meesten rond de leeftijd van 3 jaar.

Sommige kinderen hebben een vloeiende spraak en taal die volledig leeftijdsadequaat is. Maar voor anderen is duidelijk spreken en het onder de knie krijgen van langere woorden en meerwoord zinnen een hele uitdaging. Ondersteuning van de communicatie met behulp van een gebarensysteem of pictogrammen kan een uitkomst zijn. Veel Unique kinderen maken hier gebruik van. Ook logopedie kan enorm helpen bij duidelijk praten, een goede woordenschat op te bouwen en een goede zinsbouw aan te leren. Desondanks blijft er een kleine minderheid van kinderen met een 18q deletie die niet leert praten.



3½ jaar

Er kunnen veel oorzaken zijn voor een vertraagde spraak. Zo kan het zijn dat de schakel ontbreekt tussen de taal en de spraak. Veel kinderen met 18q deleties hebben een mild tot matig gehoorverlies. Ook dit beperkt de ontwikkeling van de communicatie. De spierslapte bij veel kinderen en de zwakkere mondspieren als gevolg daarvan bemoeilijken de ontwikkeling van de spraak. Bij de meeste kinderen is de receptieve taal merkbaar beter dan de expresieve taal; ze begrijpen meer dan zij zelf met woorden kunnen uiten.

Ontwikkeling van de motoriek



12 jaar

De hypotonie die vaak voorkomt bij een 18q deletie, betekent dat het vaak langer duurt voordat een kind gaat rollen, zitten, kruipen, staan en lopen. De Unique kinderen zaten tussen 5 maanden en 2,5 jaar, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 1 jaar. Lopen kregen ze onder de knie tussen 15 maanden en 7 jaar.

Voetproblemen komen veel voor bij een 18q deletie. Dit kan het lopen beïnvloeden vanwege de verhoogde kans om te struikelen. Veel Unique ouders schrijven dat hun kind een matige balans en een verminderde coördinatie heeft en minder goed diepte ziet. Een aantal kinderen lijkt geen val-reflex te hebben, met als resultaat dat ze met hun volle gewicht vallen. O-benen en scoliose (zijdellingse verkromming van de ruggengraat) hebben ook invloed op de manier van lopen. Veel kinderen hebben baat bij fysiotherapie bij het leren lopen. Veel kinderen leren huppelen, springen, klimmen en rennen en ook zwemmen en bijvoorbeeld paardrijden.

Ooghand coördinatie en fijne motoriek

Hypotonie kan behalve de grove motoriek ook de fijne motoriek van kinderen met een 18q de-

letie beïnvloeden. Zo kan het langer duren voor ze speelgoed pakken of een fles vast kunnen houden. Fijn motorische vaardigheden worden bemoeilijkt door de matige coördinatie die bij sommige kinderen wordt beschreven. Dit maakt het moeilijker om te leren zelfstandig te eten, zelf aan te



13 jaar

kleden (ritsen en knoopjes zijn erg moeilijk) en een pen vast te houden om te schrijven of te tekenen. Speciaal bestek, koppen met handvaten en het voorsnijden van het eten helpt dan. Voor kinderen die problemen hebben met het vasthouden en beheersen van schrijfgerei, kan het bedienen van een toetsenbord veelal makkelijker zijn. Veel kinderen hebben baat bij ergotherapie en ontwikkelen later een goede fijn motorische vaardigheid en pengreep (Unique). Een deel van de kinderen heeft last van trillende handen, bekend als "actie- of intentietremor". Dit heeft invloed op de fijne motoriek en geeft in het bijzonder problemen bij het vasthouden van een pen en bij het schrijven. Dit verschijnsel is ook beschreven in de medische literatuur en er bestaat mogelijk een link met witte stof afwijkingen in de hersenen (Miller 1990, Unique).

Medische zorgen

Voeten

De voeten van een baby met een 18q deletie hebben vaak een (vorm)afwijking. Er kan sprake zijn van diverse afwijkingen aan de voeten. Soms is er sprake van klompvoetjes (talipes) waarbij de voet een ongewone stand heeft. Sommige kinderen hebben "schommelstoel voeten", waarbij er een ronding is van de voetzool. Vaak zijn de voeten klein en overlappen de tenen elkaar, of er is een grote ruimte tussen de 1e en de 2e teen. Ook zijn er kinderen met platvoeten of andere milde afwijkingen. Ook zwakke enkels worden beschreven. Veel kinderen hebben speciale steunzolen of speciale schoenen en soms is medische ingrijpen in de vorm van tijdelijk gips of een operatie nodig. Deze problemen maken vaak dat het langer duurt voor het kind leert lopen (Cody 1999, Unique).

Handen

De handen van de kinderen kunnen ook anders zijn. Duimen kunnen kort zijn of proximaal geplaatst (dicht bij de pols). Vingers zijn vaak lang en taps toelopend, soms met een krom lopende pink (clinodactylie). In het algemeen hebben de hand afwijkingen geen invloed op het functioneren van de handen, maar ze kunnen wel leiden tot problemen met de fijne motoriek (Cody 1999, Unique).

Gewrichten

Er zijn meldingen van mensen met een 18q deletie met reuma van de gewrichten. Bij Unique

is echter maar één kind met gewrichtsontstekingen. Daarnaast heeft één kind gewrichtspijn gehad toen ze jong was, maar nu ze 13 is komt het eigenlijk niet meer voor. Er is meer onderzoek nodig om inzicht te krijgen in de relatie, als die er inderdaad is, tussen reumatoïde artritis en 18q-.

Hersenen

MRI scans van mensen met een 18q deletie laten soms veranderingen zien in de hoeveelheid myeline (witte stof) in het centrale zenuwstelsel. Myeline is een stof die de zenuwen omhult (vergelijkbaar met het plastic om een stroomdraad). De vorming van myeline is een voortdurend proces dat al in de baarmoeder begint en na de geboorte doorgaat tot op volwassen leeftijd. Het lijkt erop dat mensen met 18q- minder myeline hebben dan andere mensen. Het begin van de myelinisatie is vertraagd, het verloopt in een lager tempo en bereikt nooit het normale volwassen niveau. Dit wordt beschreven als demyelinisatie. Het is nog niet duidelijk of en hoe deze verandering de ontwikkeling van een kind beïnvloedt, alhoewel men vermoedt dat er een relatie is met het trillen van de handen wat bij sommige mensen met 18q-voorkomt (Miller 1990, Unique).

Oren en gehoor

Kinderen met 18q- hebben vaak nauwe gehoorgangen (stenose), of een gehoorgang die eindigt voordat het trommelvlies is bereikt (atresie). Meestal gaat het om beide oren, maar soms is het eenzijdig. Uit de medische literatuur blijkt dat dit een van de meest voorkomende kenmerken is van een 18q deletie; het komt voor bij 66% van de kinderen. De ervaring bij Unique komt hiermee overeen, bij 69% van de Unique kinderen wordt dit gezien. Nauwe gehoorgangen kunnen leiden tot een geleidingsdoofheid, maar de mate van gehoorverlies kan variëren van mild tot ernstig. De meeste kinderen met een 18q deletie en gehoorverlies hebben een gehoorapparaat om het horen te verbeteren. Soms is dit een conventioneel hoorapparaat, maar tegenwoordig wordt meestal een BAHA aangemeten. Een BAHA (Bone Anchored Hearing Aid) is een permanent implantaat dat met een medische ingreep wordt ingebracht in de schedel achter het oor. Een BAHA versterkt het geluid en brengt dit via vibratie over naar het binnenoor. Omdat deze operatie pas op latere leeftijd plaats kan vinden, krijgen kinderen de eerste levensjaren een BAHA Softband.

Kinderen met een 18q deletie krijgen sneller een oorontsteking. Vooral de nauwe gehoorgangen maken het kind kwetsbaar voor oorontstekingen. Deze veroorzaken meer afscheiding (lijm oor) wat tot tijdelijk (extra) gehoorverlies kan leiden. Een oorontsteking dient met voorgeschreven medicijnen worden behandeld. Naarmate kinderen ouder worden groeien zij vaak over deze oorontstekingen heen en wordt het lijm oor minder vaak gezien, omdat de oorbuizen breder worden. Zolang een lijm oor aanwezig is, worden bij veel kinderen trommelvliesbuisjes geplaatst.

Bij sommige mensen met 18q- wordt nog een andere oorzaak van hoorproblemen gezien, namelijk een verandering in de zenuw die het geluid van het oor naar de hersenen brengt.

Vanwege het verhoogde risico op gehoorverlies bij kinderen met 18q- en de grote gevolgen die dit voor de ontwikkeling kan hebben wordt geadviseerd om regelmatig het gehoor te laten testen.

Epilepsie

Epilepsie komt veel voor bij kinderen met een chromosoomafwijking en is ook met 18q- in verband gebracht. Volgens de medische literatuur komt epilepsie voor bij 10 tot 31 procent van de mensen met een 18q deletie. Uit het onderzoek onder de Unique leden komt naar voren dat 46% van de kinderen epilepsie heeft of heeft gehad. Bij de meerderheid van deze kinderen komen epileptische aanvallen voor in het eerste levensjaar en zijn ze met medicatie goed te behandelen/ controleren.

Sommige kinderen lijken slechts één of twee keer een aanval te krijgen, waarna deze stoppen en in de meeste gevallen niet meer terugkomen. Er zijn echter ook mensen die op volwassen leeftijd (opnieuw) epileptische aanvallen ontwikkelen. Een Unique lid, zonder epilepsie, heeft een complexe bewegingsstoornis welke zich uit in trillerig en trekkend gedrag (Wilson 1979, Strathdee 1995, Grosso 2005, Unique).

Infecties

Veel kinderen met een 18q deletie hebben een verlaagde weerstand tegen infecties. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er minder infectie wekkende antistof IgA (immuunglobuline A) aanwezig is. IgA speelt een belangrijke rol in de afweer tegen infecties die door het slijmvlies van o.a. de neus, ogen, longen en ingewanden het lichaam

kunnen binnendringen. Daarom zijn mensen met een laag IgA meer vatbaar voor infecties en verkoudheid. Uit het Unique-onderzoek bleek dat 26% een verlaagd IgA gehalte had. In de meeste gevallen is dit gebrek aan IgA goed op te vangen door in geval van een infectie snel een behandeling in te zetten (Ghidoni 1997, Cody 1999, Unique).

Allergie en astma

Het voorkomen van allergie en astma bij mensen met 18q- is niet goed onderzocht. Het Unique-onderzoek laat zien dat allergieën veel voorkomen; bij maar liefst 64% van de kinderen wordt één of andere allergie genoemd. Van een allergie is sprake als het lichaam op een bepaalde stof met een sterke afweerreactie reageert. Deeltjes in de lucht zoals stof en pollen/stuifmeel, kunnen een allergische reactie geven. In deze gevallen ontstaan de symptomen in de gebieden die met de lucht in contact staan, zoals ogen, neus en longen. Hooikoorts en stofallergieën komen het vaakst voor bij Unique kinderen. Ook door voedsel en medicatie kunnen allergische reacties ontstaan, die kunnen leiden tot pijn in de onderbuik, overgeven of diarree. De meest voorkomende voedsel allergie bij Unique kinderen zijn die veroorzaakt door eieren, zuivel, noten en tarwe producten.

Een dieet en antihistaminica kunnen helpen om allergieën onder controle te krijgen. Soms kan de allergische reactie zo heftig zijn dat toedienen van adrenaline nodig is.

Allergieën kunnen ook een rol spelen bij astma, iets waar veel kinderen met een 18q deletie last van hebben. Wanneer iemand met astma in aanraking komt met iets dat de luchtwegen irriteert (een astma trigger), dan worden de spieren rondom de luchtwegen zo strak aangespannen dat er ademhalingsproblemen ontstaan. In de meeste gevallen van kinderastma is deze trigger een virale infectie. Astma patiënten dragen vaak inhalatie puffjes bij zich om de spieren te laten ontspannen in geval zich een astma aanval aandient. Veel kinderen ontgroeien hun allergieën en soms ook hun astma.

Huid

Eczeem is een andere allergische reactie die veel lijkt voor te komen bij kinderen met 18q-. Bij maar liefst 81% van de kinderen in het Unique onderzoek wordt dit genoemd. Bij een

milde vorm is de huid droog, warm en jeukerig, bij een zwaardere vorm kan de huid ruw worden met kloofjes en bloeden. Een vochtinbrengende crème en andere verzachtende middelen kunnen helpen om dit onder controle te houden. Corticosteroïden crème wordt gebruikt bij de zwaardere vormen van eczeem.

Ook andere huidproblemen kunnen worden gezien. Sommige kinderen hebben 'putjes' in de huid, vaak op de schouders. Eén kind van de Unique groep had bij de geboorte een aardbeivlek (haemangioom) die rond zijn 4e verjaardag was weggetrokken en een ander kind had een droog, cirkelvormig patroon op de helft van zijn lichaam.

Schildklier

Schildklierproblemen kunnen ook voorkomen bij mensen met 18q deleties. Schildklierhormonen reguleren een aantal functies in het lichaam, inclusief hoe snel je hart gaat kloppen en hoe snel je calorieën verbrandt. Bij een onderzoek van 120 mensen, uitgevoerd door het Chromosoom 18 onderzoekscentrum in de Verenigde Staten, bleek dat 12% een langzaam werkende schildklier (hypothyroïdie) had. In de Unique groep was dit getal beduidend hoger namelijk 26%. Hypothyroïdie wordt behandeld met levothyroxine, een schildklierhormoon supplement. Omdat schildklierproblemen op elk moment kunnen ontstaan, is het aan te raden om bij mensen met 18q- regelmatig de werking van de schildklier te controleren (Schaub 2005, Unique).

Hartproblemen

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

Desalniettemin is het aan te raden bij ieder kind een echo van het hart te maken. De data van Unique laten zien dat 58% van de Unique kinderen een hartafwijking heeft, maar bij 40% hiervan ging het om een onschuldige hartruis. Van de overigen was de meest voorkomende hartafwijking een vernauwing van de longklep. Dit heeft als gevolg dat het hart harder moet werken om het bloed rond te pompen, met als resultaat kortademigheid.

Andere problemen die kunnen voorkomen zijn kleine gaatjes in het hart die meestal op natuurlijke wijze sluiten (Cody 1999, Unique)

Problemen met zien

Problemen met zien komen vaak voor bij mensen met een 18q deletie. Meer dan de helft van de kinderen uit de Unique groep heeft visus problemen. Het meest voorkomend is scheel kijken, dat bij 25% voorkomt. Een ander oogprobleem is 'nystagmus' (snelle horizontale oogbewegingen). Dit komt voor bij 15% van de kinderen. Andere problemen die genoemd worden zijn bij- of verziendheid (bijziendheid komt vaker voor) en corticale visuele beperkingen, waarbij het visuele systeem van de hersenen niet goed interpreteert wat de ogen zien.



12 jaar

Navelbreuk

Een navelbreuk (hernia) komt vaak voor bij baby's met een 18q deletie. Bij de Unique baby's was het percentage 42%. Een navelbreuk is een met zachte huid overdekte uitstulping bij de navel, die opzwellt bij huilen of inspanning. Deze zwelling bevat een deel van de buikwand en soms een deel van de darmen. Een navelbreuk is vaak heel klein en kan vanzelf verdwijnen voordat het kind 3 of 4 jaar is. Bij sommige kinderen is de hernia wat groter. In dat geval kan het met een kleine operatieve ingreep verholpen worden (Unique).

Gehemelte

Een gehemeltespleet kan voorkomen bij een baby met een 18q deletie. In de Unique groep was er 1 baby (van de 27 waarover gegevens waren) met een open gehemelte. Dit is met een medische ingreep hersteld. Een vaker voorkomend probleem is een hoog gehemelte, dit kwam voor bij ongeveer 25% van de kinderen. Een open of een hoog gehemelte kan voedingsproblemen geven en het kan ook het praten (bepaalde klanken) moeilijker maken.

Geslachtsorganen

Kleine afwijkingen van de genitaliën komen meer voor bij baby's met chromosoomafwijkingen. In de Unique groep had bijna een derde van de jongens met een 18q deletie niet ingedaalde

zaadballen en een kwart van de jongens een micropenis (een kleine penis). Een minder vaak voorkomend probleem is hypospadie, waarbij de plasbuis niet uitmondt aan de top van de penis, maar aan de onderkant van de eikel of nog lager. Afhankelijk van de ernst van de afwijking wordt besloten dit operatief te corrigeren, of zo te laten (Linnankivi 2006, Unique).

Bij meisjes kunnen ook milde genitale afwijkingen voorkomen. Het meest voorkomend bij meisjes zijn ongewoon gevormde schaamlippen (extra gevouwen of juist onderontwikkeld) (Cody 1999, Unique).

Nieren

Een klein aantal kinderen met een 18q deletie heeft afwijkingen van de nieren. Nierproblemen werden bij 15% van de Unique kinderen vermeld. Eén van de problemen is reflux, het terugvloeien van urine vanuit de blaas naar de nieren. Hierdoor zijn de nieren meer vatbaar voor ontstekingen. Een echo van de nieren kan aantonen of dit het geval is. Kinderen met reflux zijn te behandelen met een lage onderhoudsdosering antibiotica die ontstekingen in de urinewegen voorkomt en daarmee tevens beschadiging van de nieren kan voorkomen. Bij het ouder worden, wordt de blaaswand rijper en dikker en kan een kind over de reflux problemen heen groeien. Andere mogelijke problemen zijn nierstenen, en één kind heeft een afwijkend gevormde nier (Unique).



7 jaar

Gedrag

Kinderen met een 18q deletie hebben een lief karakter. Maar de veel voorkomende communicatie problemen (niet goed horen en vertraagde spraakontwikkeling) maken wel dat ze kwetsbaar zijn voor frustratie. Wanneer het kind zijn of haar bedoelingen niet kan duidelijk maken, kan het dit uiten in boze driftbuien en agressief gedrag. Bij ongeveer de helft van de kinderen wordt moeilijk gedrag genoemd, zowel in de literatuur als door

de Unique ouders. Er lijkt geen verschil te zijn tussen meisjes en jongens. Bij een minderheid van de Unique kinderen worden slaapproblemen genoemd.

De aanpak van moeilijk gedrag bestaat uit de gangbare opvoedkundige technieken: wees duidelijk, vermijd confrontatie, probeer het kind af te leiden, bevestig positief gedrag, ga niet in op negatief gedrag, blijf vooral rustig en wanneer dit alles niet helpt, zet het kind dan even veilig apart.

Doorgaans reageert het kind positief op structuur en vaste regels die in het dagelijks leven ingebouwd worden. Wanneer de frustratie vooral voortkomt uit communicatieproblemen kan het helpen om een deskundig communicatieadvies in te winnen.

Sommige mensen met een 18q deletie hebben baat bij behandeling door een psycholoog of psychiater, die ondersteuning kan bieden met medicatie en/of gedragstherapie (Mahr 1996, Verhoeven 2006, Unique)

Puberteit en vruchtbaarheid

De puberteit lijkt de gewone weg te volgen. De ervaring bij de Unique ouders is dat bij meisjes de eerste menstruatie tussen het 11de en 17de jaar valt, meestal rond het 13e jaar. Er is weinig bekend over de puberteit bij jongens.

Een normale ontwikkeling?

Bij twee moeders uit de Unique groep is, na de diagnose bij hun kind, vastgesteld dat ze zelf ook een 18q deletie hebben (die ze dus hebben

Opgroeien met 18q



9 maanden



11 jaar



18 jaar



een paar dagen oud



7 jaar



21 jaar



2 ½ jaar



8 jaar



29 jaar

doorgegeven aan hun kind). Ook in de literatuur zijn een aantal meldingen van 18q deleties die van moeder op kind zijn overgedragen. Vrouwen met deze aandoening zijn dus duidelijk vruchtbaar (Subrt 1970, Fryns 1979, Schinzel 2001, Chen 2006, Linnankivi 2006, Unique).

Bij een aantal mensen lijkt de deletie voor hun eigen ontwikkeling weinig gevolgen gehad te hebben. Een moeder met een 18q deletie heeft daarvan nooit iets gemerkt. Bij haar dochter is sprake van leermoeilijkheden, langzame ontwikkeling en een gehoorverlies. Een 23 jarige vrouw met een 18q21.22 deletie had een vertraagde ontwikkeling maar heeft de achterstand tijdens de puberteit ingehaald. Zij wordt beschreven als normaal intelligent met bovengemiddelde verbale vaardigheid (Netzer 2006, Unique).

Van de mensen met een 18q deletie zonder leerproblemen, hebben sommigen wel andere kenmerken. Iemand met 18q 21.33 deletie had geen leer problemen, maar was geboren met klompvoeten, gehoorbeschadiging, schildklierproblemen en een navelbreuk.

Een moeder met 18q22.2 deletie had als kind last van dyslexie, enig gehoorverlies en een overactieve schildklier, terwijl haar zoon met dezelfde deletie een vertraagde ontwikkeling had, hypospadië, nystagmus en gehoor verlies (Unique).

Wat brengt de toekomst?

De levensverwachting lijkt normaal te zijn. Bij Unique is een aantal volwassenen bekend. Er zijn 11 leden boven de 18 jaar, waarvan 5 vrouwen en 4 mannen in de leeftijd tussen de 20 en 23 jaar. Ongeveer de helft woont nog thuis en de rest woont in een groep van een woonvoorziening met andere volwassenen. De meerderheid is zindelijk (vaak duidelijk later dan hun leeftijdsgenootjes), veel van hen kunnen zich zelfstandig aan en uit kleden, maar een aantal moet daarbij gestimuleerd worden. Anderen hebben specifieke hulp nodig bij knopen of ritsen. Veel van hen kunnen zelfstandig hun tanden poetsen, en zichzelf wassen, maar voor sommigen is er toezicht nodig bij deze taken.

Vijf van hen hebben een beroepsopleiding gevolgd, allemaal praktijkgerichte studies. Maar er is ook één persoon die biologie heeft gestudeerd en hoopt een baan in een laboratorium te vinden.

Een andere volwassene heeft tuinbouwkunde gevolgd en werkt nu in een volkstuin met een persoonlijk assistent. Hij hoopt begeleid werk als tuinier te vinden. Sommige van de onderzochte volwassenen reizen zelfstandig per bus of trein, en kunnen zelf boodschappen doen, maar anderen hebben daarbij ondersteuning nodig. De meesten genieten van een actief sociaal leven met o.a. bezoeken aan bowlingbaan of café en uit eten gaan. Een aantal vindt het moeilijk vrienden te maken met leeftijdgenoten. Zij rekenen hun familie en begeleiders tot hun beste vrienden. Anderen kunnen goed de aansluiting vinden met andere mensen en zijn sociaal.

Twee hebben al een lange tijd een relatie en één droomt ervan te gaan trouwen (Unique).

Onderzoek

Een volledig intact chromosoom 18 bevat ongeveer 2,5% van het totale DNA en men schat dat het tussen de 300 en 500 genen bevat. De kenmerken van een 18q deletie zijn waarschijnlijk het gevolg van de genen die verloren zijn gegaan.

Er zijn twee onderzoeken gedaan waarin van meer dan 50 mensen de grootte van de deletie in kaart is gebracht. Deze zagen er allemaal net iets anders uit. Dit wijst er op dat er geen vast breukpunt betrokken is bij 18q deleties. Mensen met 18q deleties missen verschillende, maar wel overlappende, stukjes van de lange arm van chromosoom 18. Dit kan een verklaring zijn voor de variabiliteit. Tegelijkertijd zien we ook variatie bij familieleden met precies dezelfde deletie (Strathdee 1995, Linnankivi 2006, Feenstra 2007, Unique).

Door het toenemende gebruik van moleculaire technieken, zoals microarray en FISH, zijn de breukpunten heel nauwkeurig vast te stellen. Dit stelt onderzoekers in staat om te onderzoeken welke delen van het chromosoom verband houden met de verschillende klinische kenmerken van de aandoening. In een aantal recente studies is geprobeerd verbanden te leggen tussen de klinische kenmerken van patiënten en de grootte en plaats van de deletie die zij hebben, om zo bepaalde kritische regio's te identificeren. In een onderzoek met 29 mensen heeft men zo een soort overzichtkaart kunnen maken van de lange arm van chromosoom 18, waarop aangegeven wordt welke regio's van het chromosoom betrokken zijn bij een aantal specifieke kenmerken (Feenstra 2007, zie plaatje).

Deze studie bevestigt de bevindingen van een eerder onderzoek, dat een kritische regio aantoonde die verantwoordelijk zou zijn voor de korte lichaamslengte die vaak voorkomt bij 18q-. Men denkt dat de verminderde groei kan worden toegeschreven aan een groeihormoon tekort. Deze regio bevat de genen Myeline Basic Protein (MBP) en galanin receptor (GALR1), welke beiden een rol kunnen spelen bij het groeihormoon tekort. De galanine receptor is betrokken bij de groeihormoon respons en is daarom een goed kandidaatgen (Cody 1997, Ghidoni 1997, Feenstra 2007).

Het is interessant om te zien dat bovengenoemde regio identiek is aan de kritische regio voor de witte stof afwijkingen. Dit betekent dat het gen of de genen die hierin liggen verantwoordelijk is of zijn voor beide afwijkingen. Tot nu toe hebben alle mensen met een groeihormoon tekort ook witte stof afwijkingen en is het nog niet mogelijk gebleken deze twee problemen los te koppelen.. Aangezien het eiwit dat door het MBP-gen wordt gemaakt alleen aanwezig is in zenuwcellen, lijkt het MBP-gen wel de beste kandidaat voor de witte stof afwijkingen te zijn (Mahr 1996, Gay 1997, Feenstra 2007).

Het veel voorkomen van smalle gehoorgangen is door drie studies in verband gebracht met het

verlies van de regio 18q22.3 (Veltman 2003, Dostal 2006, Feenstra 2007).

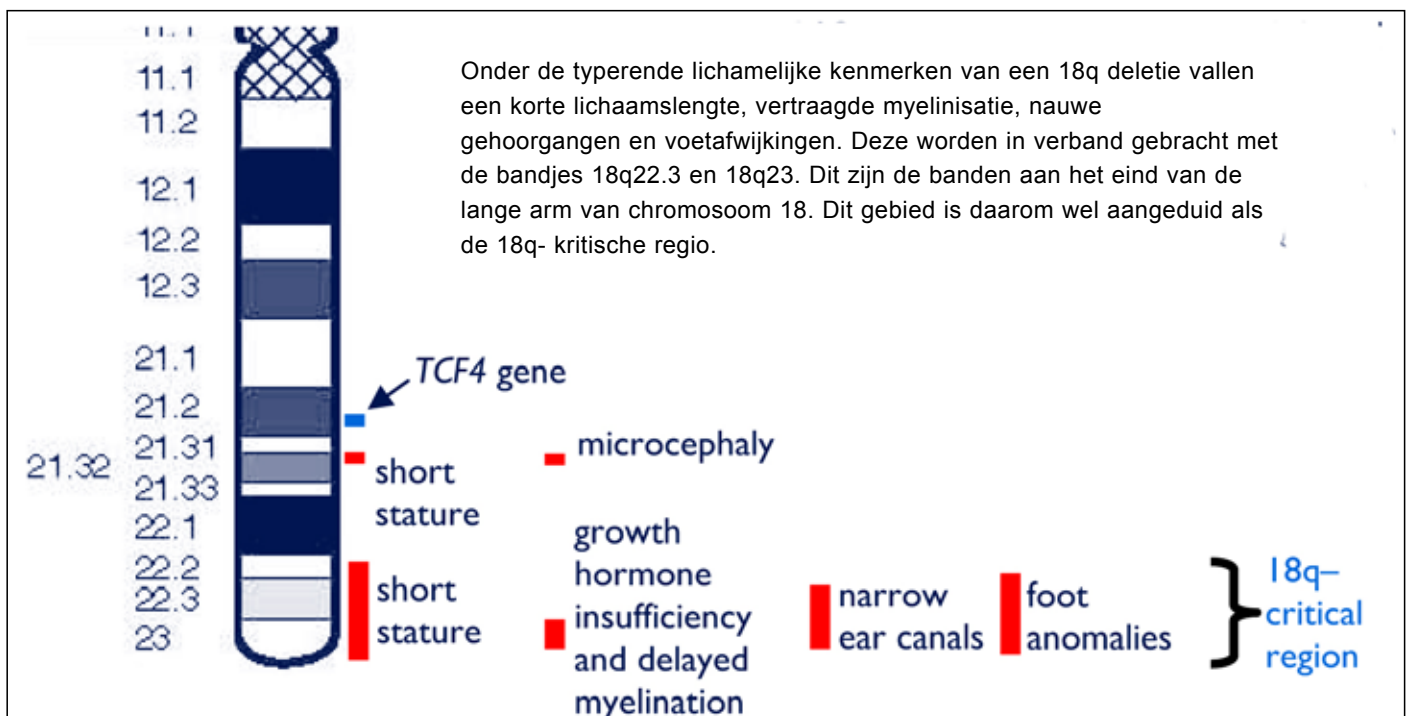
Een kritisch gebied voor microcefalie (kleine hoofdomtrek) bevindt zich op de 18q21.33 band (Kline 1993, Feenstra 2007).

Recent is ontdekt dat het TCF4 gen, dat ter hoogte van 18q21 ligt, verantwoordelijk is voor een heel ander syndroom; het Pitt-Hopkins syndroom (PHS). PHS wordt o.a. gekenmerkt door een ernstige ontwikkelingsachterstand, opvallende uiterlijke kenmerken (waaronder een grote neus, brede mond en volle lippen) en hyperventilatie (Zweier 2008).

Kan het opnieuw gebeuren?

De herhalingskans is pas vast te stellen nadat een chromosoomonderzoek bij beide ouders is verricht. Meestal is de deletie nieuw ontstaan bij het kind en hebben beide ouders normale chromosomen. De term die genetici hiervoor gebruiken is 'de novo'. Een de novo 18q deletie kan ontstaan bij de vorming van zaadcellen of eicellen.

Soms is er naast de deletie tevens sprake van extra materiaal van een ander chromosoom. Dit wordt aangeduid als ongebalanceerde translocatie. Heeft een kind een ongebalanceerde translocatie, dan is er een aanzienlijke kans dat één



van de ouders drager is van een gebalanceerde translocatie. Bij een gebalanceerde translocatie is geen materiaal verdubbeld of verloren gegaan. Het is alleen van plaats gewisseld. De ouder heeft hier normaal gesproken dan ook geen hinder van.

Gebalanceerde translocaties zijn niet zeldzaam. Zij komen voor bij één op de 500 mensen. Het gaat om spontane veranderingen die bij het leven horen.

Wanneer beide ouders een normaal chromosomenpatroon hebben, is het zeer onwaarschijnlijk dat in een volgende zwangerschap weer sprake is van een kindje met een 18q deletie. De situatie is anders wanneer bij één van de ouders een gebalanceerde translocatie wordt

gevonden. Dan is er een grote kans dat er bij volgende zwangerschappen sprake is van een ongebalanceerd chromosomenpatroon bij het kind.

Indien zij dit wensen kunnen de ouders de kansen op herhaling in een eventueel volgende zwangerschap bespreken met de klinisch geneticus. Ze kunnen dan meer informatie krijgen over de mogelijkheden van onderzoek voor of tijdens een zwangerschap en afwegen welke opties voor hen de beste zijn.

De Nederlandse vertaling is gemaakt door Jim en Sandra Johnson.

De tekst is nagekeken door drs. Ilse Feenstra, klinisch geneticus (UMC St Radboud Nijmegen).

Utrecht – VGnetwerken - 2011

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 bij elkaar gebracht door Unique en is nagekeken door professor Jean-Pierre Fryns (Centrum voor Menselijke erfelijkheid in België), Courtney Sebold (Chromosoom 18 onderzoekscentrum in de VS) en professor Maj Hulten (University of Warwick in de UK).

© Unique 2008

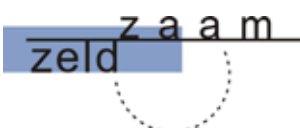
Voor ondersteuning, contact met andere families en verdere informatie:

Rare Chromosome Disorder Support Group
PO Box 2189, Caterham,
Surrey CR3 5GN, UK
Tel/Fax: +44 (0) 1883 330766
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Netwerk Zeldzaam – VG Netwerken
Postbus 85278, 3508 AG UTRECHT
T 030 2363783
E m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl
www.vgnetwerken.nl
www.zeldzame-syndromen.nl

Unique


VGnetwerken


zeldzaam