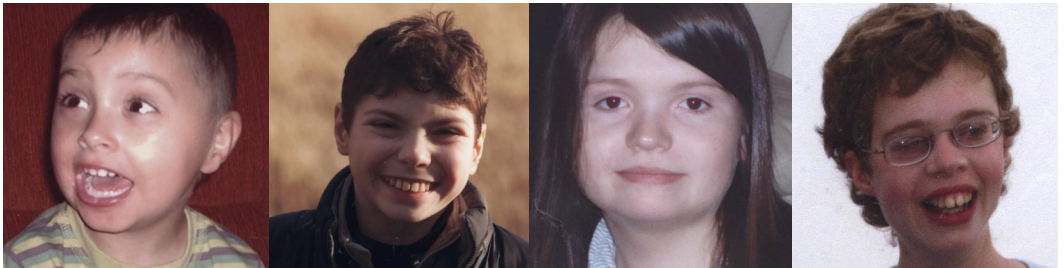


Understanding
chromosome
disorders

Unique



18q deleties vanaf 18q21 en verder



rarechromo.org

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 is er één afkomstig 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.

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).

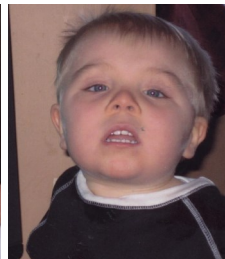
Opgroeien met 18q-:



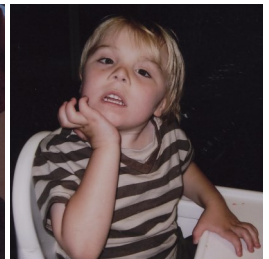
4 ½ maand



10 maanden



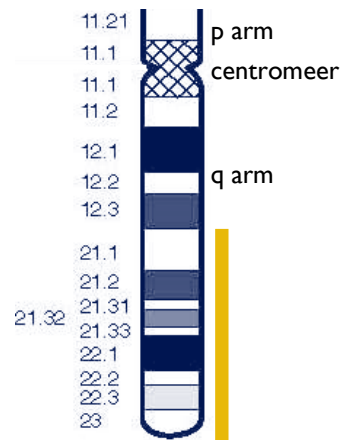
2 ½ jaar



5 jaar

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 interstitieel. 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).



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).

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.

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. (Dit is het gevolg van een translocatie bij een van de ouders, zie verderop in deze folder). 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)

Soms krijgt u behalve het karyotype ook de resultaten van gedetailleerd chromosomenonderzoek. Maar soms ontvangt u alleen de resultaten van gedetailleerd chromosomenonderzoek. In dit geval zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

arr[hg19] 18q21.3q23(58,047,945-78,077,247)x1

- arr De analyse is gedaan met array CGH
- hg19 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 bekend wordt.
- 18q21.32q23 De deletie loopt van band q21.32 tot band q23 (het uiteinde van het chromosoom). Waarschijnlijk is niet de hele band weg.
- 58,047,945-78,077,247 Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd. Bij de 18q21.32q23 deletie ontbreekt het DNA tussen de basenparen 58.047.945 en 78.077.247. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 20.029.302 basenparen (20 miljoen basenparen (Mb)). Dit is de grootte van de deletie.
- x1 Dit betekent dat deze basenparen eenmaal aanwezig zijn, in plaats van de normale twee maal. Anders gezegd: op 1 van beide chromosomen ontbreekt dit deel.

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. Niet één persoon zal alle kenmerken hebben die in deze folder worden opgenoemd. Toch zijn er wel een aantal veel voorkomende kenmerken:

- Korte lichaamslengte
- Voetproblemen
- Lage spierspanning (hypotonie of “floppiness”)

- Kinderen hebben leerondersteuning nodig. De hoeveelheid ondersteuning verschilt per kind

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 waarbij de diagnose van een 18q deletie tijdens de zwangerschap was vast gesteld middels een vruchtwaterpunctie 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 Uniquegroep 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. Voedingsproblemen bij baby's kunnen ook een probleem zijn. 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 afgekolfde 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).

Spierslakte 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 probleem 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 was een groot probleem om haar eten te geven. Ze had uren nodig om de melk binnen te krijgen. Omdat ze niet kon zuigen, knepen we in haar fles zodat er een beetje melk in haar mond kwam. Dat slikte ze dan door ” – nu 25 jaar

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 gelaatstrekken 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 (het midden van het gezicht ziet er hierdoor plat uit) laag geplaatste oren en schuin 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).

“ We vinden onze zoon een prachtige jongen. ” – 6 jaar

“ Een dokter vertelde dat de ogen van onze dochter verder uit elkaar staan en dat ze laag geplaatste oren heeft. Dit zijn typische kenmerken van haar syndroom. Maar het was ons nooit opgevallen. We vinden dat ze er 'normaal' uit ziet, wat normaal ook mag betekenen. ” – 14 jaar

Leermogelijkheden

Uit de literatuur komt naar voren dat veel kinderen met een 18q deletie zich langzamer ontwikkelen 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. Een aantal kinderen heeft een bijzonder hoog opleidingsniveau behaald. Een Unique lid is niet alleen naar de universiteit gegaan, maar heeft daarnaast ook nog twee andere diploma's behaald! Voor veel kinderen zijn een hoop aanmoediging, herhaling en routines behulpzaam bij het leren. Voor enkelen blijkt een klassen assistent, om het kind te helpen zich te concentreren van onschatbare waarde (Cody 1999, Strathdee 1995, Semrud-Clikeman 2005, Unique).



10 jaar

Eén van de oorzaken voor de grote variatie in het vermogen om te leren 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).

“Hij doet precies hetzelfde als andere kinderen, maar het kost hem veel meer moeite” – 3 jaar

“Hij maakt krabbels op papier en hij tekent cirkels. Hij vindt het leuk om in boeken te bladeren en hij herkent letters. Als hij de foto's ziet van zijn klasgenoten, weet hij precies welke naam bij welk kind hoort” – 5½ jaar

“Hij kan erg goed met computers en draagbare spelconsoles over weg. Hij leert het meest van computers en van zijn 2-jarige zus” – 6 jaar

“Hij is dol op lezen. Hij leest vakantiebrochures, biografieën en kranten” – 10 jaar

“Hij kan schrijven. Maar zijn handschrift is niet erg leesbaar. Ook heeft hij moeite met de leestekens” – 11 jaar

“Ze leerde lezen toen ze 7 of 8 jaar oud was. Wat daarbij hielp was het gebruik van picto's en een computerprogramma. Ze is dol op muziek. Ze onthoudt de teksten van liedjes en kan ze goed meezingen” – 12 jaar

“ Ze leest af en toe een strip, maar een boek lezen vraagt te veel van haar concentratie ” – 12 jaar

“ Hij heeft een GEWELDIG geheugen! Hij kan zich bijna alles herinneren vanaf toen hij 4 tot 5 jaar oud was ” – 13 jaar

“ Haar geheugen is fantastisch. Dit heeft haar geholpen om te komen waar ze nu is.

Ze schrijft even goed als een kind van 12 jaar ” – 13 jaar

“ Onderwerpen die aansluiten bij zijn interesses hebben hem geholpen bij het leren. Hij leest bijvoorbeeld sportboeken in plaats van gewone schoolboeken. Hij heeft helemaal geen interesse in schoolboeken ” – 21 jaar

“ Hij heeft een heel goed geheugen voor dingen die belangrijk voor hem zijn! ” – 27 jaar



3½ jaar

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.

Er kunnen veel oorzaken zijn voor een vertraagde spraak. Zo kan het zijn dat de koppeling ontbreekt tussen het vermogen om te praten en het vermogen om te leren. Veel kinderen met 18q deleties hebben een mild tot matig gehoorverlies. Ook dit beperkt de ontwikkeling van de communicatie. De spierslakte bij veel kinderen en de zwakkere mondspieren als gevolg daarvan bemoeilijken de ontwikkeling van de spraak. Diegenen met een gehemeltespleet of een hoog gehemelte kunnen ook specifieke problemen hebben bij het maken van bepaalde klanken (Unique). Bij de meeste kinderen is de receptieve taal merkbaar beter dan de expressieve taal; ze begrijpen meer dan zij zelf met woorden kunnen uiten.

“ Hij gebruikt zijn stem om onze aandacht te trekken. Maar we weten niet goed wat hij wil. Op dit moment kan hij ons niet vertellen wat hij wil. We stimuleren hem om oogcontact te maken. Dan kan hij ons gezicht zien. Ook leren we hem gebaren, zodat hij zijn behoeftes duidelijk kan maken. Verder leren we hem om zich meer bewust te zijn van geluiden en stemmen met zijn BAHA en versterker (voor verdere uitleg zie hier onder “Oren en gehoor”) -- 3 jaar

“ Hij begrijpt veel. Het is voor hem vaak frustrerend, als hij niet kan aangeven wat hij wil. Hij begrijpt gebaren beter dan dat hij is in het maken ervan. ” – 5½ jaar

“ Het is zeker dat ze veel meer begrijpt dat dat ze kan zeggen. Aandachtig luistert ze naar presentaties op school en kijkt ze naar films, shows en concerten. Ze kan veel woorden zeggen en spreekt in zinnen van drie woorden. Maar ze maakt haar eigen wensen niet duidelijk. Ook begint ze niet zelf te praten of te discussiëren ” – 12 jaar

“ Ze spreekt in zinnen en kan een gesprek voeren. Maar ze praat niet altijd duidelijk. Ze vergeet vaak het begin van woorden en/of zinnen te zeggen ” – 13 jaar

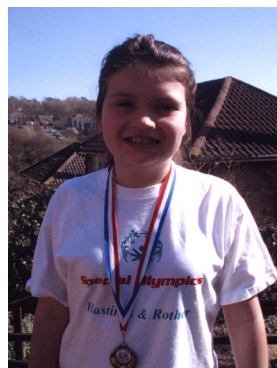
“ Korte en eenvoudige taken begrijpt ze goed. Maar bij lange gesprekken haakt ze meestal af ” – 13 jaar

“ Haar begrip is dat van een veel jonger kind. Ook uit ze haar gevoelens zoals een jonger kind met huilen en driftbuien ” – 14 jaar

“ Hij begon laat met praten en hij heeft nog wat problemen. Maar over het algemeen spreekt hij erg goed. Ook heeft hij een grote woordenschat ” – 21 jaar

“ Ze gebruikt Makaton (Makaton zijn tekens en symbolen die mensen helpen communiceren en gesproken taal te ondersteunen) en gebarentaal. Ze kent meer dan 500 gebaren ” – 25 jaar

“ Ze praat en gebruikt Makaton. Ook kan ze goed liplezen – 30 jaar



12 jaar

Ontwikkeling van de motoriek

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 los 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 met een gemiddelde van 2 jaar en 11 maanden. Voetproblemen komen veel voor bij een 18q deletie (zie onder bij “Voeten”). Dit kan het lopen beïnvloeden vanwege de verhoogde



13 jaar

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 (zijdelingse 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 en een Unique lid speelt cricket in het cricket team voor minder validen van zijn regio. Een Unique meisje heeft ontdekt dat vechtkunst, Tae Kwon Do, enorm goed is om haar spieren te rekken en haar balans te verbeteren (Unique).

“Hij kroop niet echt, maar bewoog zich voort door te bilschuiven tot een leeftijd van 20 maanden. Sindsdien loopt hij, soms wat wankel. Hij is een actieve jongen en heeft een goede conditie. Hij is dol op rennen en klimmen” – 3 jaar

“Ze loopt niet. Ze leert nu zitten en krijgt daarbij veel fysiotherapie” – 8 jaar

“Hij heeft geen problemen om zich voort te bewegen” – 13 jaar

“Hij kan zich goed verplaatsen, maar loopt als een peuter en sleept vaak met zijn voeten” – 20 jaar

“Ze loopt en beweegt zich best goed voort. Maar ze heeft moeite met diepte zien. Daarom wordt ze onzeker als ze bij een oneven of niet vlak terrein komt” – 22 jaar

“Hij heeft een ongelijke tred. We hebben hem gestimuleerd om te lopen en te fietsen. Dit heeft ervoor gezorgd dat zijn spieren sterker geworden zijn” – 27 jaar

Ooghand coördinatie en fijne motoriek

Hypotonie kan behalve de grove motoriek ook de fijne motoriek van kinderen met een 18q deletie 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 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 die bij veel mensen met een 18q deletie beschreven is (zie het hoofdstuk “Hersenen”) (Miller 1990, Unique).

“Ze kan geen dingen vasthouden of naar dingen grijpen. We zien dat ze het probeert, maar ze heeft geen controle over haar handen. Ze krijgt de hele tijd oefeningen met allerlei dingen zodat ze haar handen beter kan gebruiken.” – 2 jaar

“Op het gebied van fijne motoriek is hij soms wat onhandig. Vaak eet hij liever met zijn handen dan met bestek. We stimuleren hem om bestek te gebruiken en het gaat steeds beter. Maar ons jongere kind van 18 maanden is er beter in!” – 3 jaar

“Hij heeft moeite met de pincetgreep - tussen wijsvinger en duim - iets vast te pakken. Maar het gaat steeds beter” – 5½ jaar

“Nu ze 12 jaar is, lukt het haar om te schrijven. Ook kan ze andere dingen doen waarbij ze haar coördinatie nodig heeft”

“Ze hield haar fles nooit zelf vast. Pas toen ze 10 jaar oud was, kon ze zelf eten” – 25 jaar

“Hij deed er langer over om zijn bestek en fles en dergelijke vast te houden. Maar het lukte hem uiteindelijk zonder behandeling” – 27 jaar

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-. Sommige kinderen zijn hypermobiel; zij hebben flexibele, overbeweeglijke handen, benen of heupen (Petty 1987, Rosen 2004, Unique) .

■ 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 elektriciteitsdraad). 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 dysmyelinisatie. 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 dan kinderen zonder deze chromosoomafwijking. Zij hebben soms kleine verschillen in de bouw van het middengelaat (het gebied tussen het voorhoofd en de onderkaak). Dit kan er toe leiden dat bacteriën en virussen gemakkelijker van achter uit de keel naar de oren gaan. Dat vergroot de kans op het ontwikkelen van een oorontsteking. De veranderingen in het middengelaat samen met de nauwe gehoorgangen leiden ook tot een slechtere beluchting van het middenoor. Soms ontstaat dan een ophoping van vocht (lijm oor) wat tot tijdelijk 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 trillerigheid en trekkingen (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 werende 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 een onderzoek bleek dat 24% van de mensen met een 18q- deletie een verlaagde IgA hebben. Dit komt overeen met het Unique-onderzoek waaruit 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. Als het lichaam in contact komt met een bepaalde stof zorgt deze ervoor dat het afweersysteem reageert alsof het in aanmerking is gekomen met iets schadelijks. In het lichaam komen dan speciale stoffen, zogeheten antilichamen, vrij om de trigger te vernietigen. Het vrijkomen van die antilichamen zorgt juist voor het ontstaan van een allergische reactie (Unique). 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 er een anafylactische shock ontstaat waarbij meerdere lichaamssystemen zijn aangedaan. In deze gevallen kan het zinnig zijn om adrenaline bij je te hebben (in een injecteerbare vorm zoals een epipen). Dit moet je toedienen op het moment dat er sprake is van een anafylactische shock (Unique).

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. Corticosteroiden 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 aardbei vlek (haemangioom) die rond zijn 4e verjaardag was weggetrokken en een ander kind had een droog, cirkelvormig patroon op de helft van zijn lichaam.



12 jaar

■ Schildklier

Schildklierproblemen kunnen ook voorkomen bij mensen met 18q deleties. Schildklierhormonen reguleren een aantal functies in het lichaam, inclusief hoe snel je hart klopt 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 te langzaam werkende schildklier (hypothyroidie) had. In de Unique groep was dit getal beduidend hoger namelijk 26%. Hypothyroidie wordt behandeld met levothyroxine, een schildklierhormoon supplement. Omdat schildklierproblemen op elk moment kunnen ontstaan, is het aan te raden om bij mensen met 18q-regularmatig 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 pulmonalis stenose, 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. Een Unique kind met een extreem nauwe klep had een operatie nodig om de klep op te rekken. De meeste anderen hadden geen behandeling nodig, maar werden wel in de gaten gehouden.

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 voorkomende is scheel kijken, dat bij 25% voorkomt. Een ander oogprobleem is 'nystagmus' (snelle horizontale oogbewegingen). Dit komt voor bij 15% van de kinderen, maar verdwijnt bij sommigen bij het ouder worden. 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.

■ Navelbreuk

Een navelbreuk (hernia umbilicalis) 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. Soms wordt het gehemelte niet goed gevormd tijdens de ontwikkeling. Dit leidt tot een opening in de bovenkant van de mond. Een gespleten lip ontstaat wanneer het weefsel dat de bovenlip moet vormen niet samenkomt tijdens de ontwikkeling van het ongeboren kind. 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.



7 jaar

■ Geslachtsorganen

Kleine afwijkingen van de geslachtsdelen 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 zaadbollen en een kwart van de jongens een micropenis (een kleine penis). In het geval van cryptorchisme kunnen de zaadbollen omlaag gebracht worden met een operatie. 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 geslachtsafwijkingen voorkomen. Het meest voorkomend bij meisjes zijn ongewoon gevormde schaamlippen (extra gevouwen of juist onderontwikkeld) en bij een meisje waren de schaamlippen helemaal afwezig (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. 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 verwijde linker nier (Unique).

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. Dit kan een uitdaging vormen voor verzorgers om mee om te gaan. 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 het moeilijke gedrag gaat het om driftbuien, agressiviteit (gericht op anderen en henzelf) en hyperactiviteit. Bij een minderheid van de Unique kinderen worden slaapproblemen genoemd, waarbij de meer ernstige problemen geholpen kunnen worden met medicijnen. De aanpak van moeilijk gedrag bestaat uit de gangbare opvoedkundige technieken: wees duidelijk, vermijd confrontatie, probeer het kind af te leiden, bevestig positief gedrag, ga niet in op negatief gedrag, blij 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).

“ Ze is erg onrustig en kan agressief zijn. Ze bonkt met haar hoofd tegen dingen aan, knijpt, gilt en trekt aan haren ” – 14 maanden

“ Er zijn dagen waarop hij niet slaapt. Het lijkt alsof hij dan vergeten is hoe hij in slaap moet vallen ” – 4 jaar

“ Hij is een opgewekt jongetje: aanhankelijk, grappig en druk. Maar nieuwe situaties of nieuwe mensen vindt hij erg moeilijk. Hij gaat dan huilen, probeert weg te komen, slaat met deuren of knarst zijn tanden ” – 5 jaar

“ Haar gedrag verandert snel. Het ene moment is ze heel blij en opgewonden en lacht ze. Op het andere moment is ze erg chagrijnig en boos. Soms doet ze kinderlijk aan. Maar soms is ze heel volwassen en zegt ze heel verstandige dingen ” – 13 jaar

“ Als ze niet luistert, geven we haar een waarschuwing. Als ze dan nog niet luistert, pakken we haar favoriete speelgoed af. Dit is niet makkelijk, maar het werkt wel ” – 13 jaar

“ Hij zit nooit stil. Hij rent of loopt door het huis. Zijn muziek is altijd aan. Soms trekt hij aan haren, knijpt hij of bijt hij anderen. Hij is luidruchtig en veeleisend. Binnen en buiten heeft hij geen idee van gevaar. Ook kent hij zijn eigen kracht niet ” – 20 jaar

Puberteit en vruchtbaarheid

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

Bij Unique hebben twee kinderen de 18q deletie van hun moeder gekregen. Een gaf een 18q22.21 deletie door aan haar zoon en de ander gaf een 18q- deletie door aan haar dochter.

Ook in de literatuur zijn een aantal meldingen van 18q deleties die van moeder op

kind zijn overgedragen. Een is een moeder die een 18q22.2 deletie door heeft gegeven aan haar dochter. Een andere is een familie waarbij de moeder een 18q deletie heeft door gegeven aan vier dochters. Vrouwen met deze aandoening zijn dus duidelijk vruchtbaar. Zij zouden de mogelijkheid moeten hebben om te overleggen met een klinisch geneticus zodat zij kunnen begrijpen wat dit voor eventueel toekomstige zwangerschappen kan betekenen (Subrt 1970, Fryns 1979, Schinzel 2001, Chen 2006, Linnankivi 2006, Unique).

} Zijn puberteit was geen groter probleem dan andere dingen. We moesten er wel aan wennen dat ons onvolwassen kind zich wel seksueel ontwikkelde ~ - *jongen 27 jaar*

“ Ze is in de puberteit gekomen, net als ieder ander meisje. Ze gaat er goed mee om ” - 13 jaar

Opgroeien met 18q-:



9 maanden oud



11 jaar



18 jaar



Een paar dagen oud



7 jaar



21 jaar



2½ jaar



8 jaar



29 jaar

Zijn er mensen met een 18q deletie, zonder medische problemen, aangeboren aandoeningen en problemen met de ontwikkeling?

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, die de deletie van haar geërfd heeft, is sprake van leerproblemen, 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 vaardigheden (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, slechthorendheid, hypothyreoïdie 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, hypospadie, nystagmus en gehoor verlies op de leeftijd van 3 jaar (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 sommigen hebben hulp nodig bij deze taken.

Vijf van hen hebben een beroepsopleiding gevolgd, allemaal praktijkgerichte studies. Maar er is ook één persoon die biologie en genetica 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 met haar verloofde (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 galanine 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).

Onder de typerende lichamelijke kenmerken van een 18q deletie vallen een korte lichaamslengte, vertraagde myelinisatie, nauwe gehoorgangen en voetafwijkingen. Deze worden in verband gebracht met de bandjes 18q22.3 en 18q23. Dit zijn de banden aan het eind van de lange arm van chromosoom 18. Dit gebied is daarom wel aangeduid als de 18q- kritische regio.

Waarom is dit gebeurd?

Een bloedonderzoek naar de chromosomen van de ouders is nodig om na te gaan waarom dit gebeurd is. 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; in de wereld zijn er dus meer dan 13 miljoen mensen drager van een gebalanceerde translocatie. Of de deletie nu *de novo* is of geërfd, een ding is zeker: je hebt er als ouder niets aan gedaan waardoor de deletie is ontstaan en je hebt er niets aan kunnen doen om de deletie te voorkomen. Er zijn geen omgevingsfactoren, dieet- of leefstijlfactoren bekend die deze chromosoomveranderingen veroorzaken. Het is niemand zijn schuld.

Kan het weer gebeuren?

De herhalingskans is pas vast te stellen nadat een chromosoomonderzoek bij beide ouders is gedaan. 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 of wanneer een van hen zelf een 18q deletie heeft. Dan is er een grotere kans dat er bij volgende zwangerschappen sprake is van

een ongebalanceerd chromosomenpatroon bij het kind of dat het kind de deletie van zijn ouders erft. 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. Het gaat dan om 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 <http://www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest> en voor de vruchtwaterpunctie op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie>.

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!

The Chromosome 18 Research & Registry Society
7155 Oakridge Drive, San Antonio, Texas 678229, USA
www.chromosome18.org



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/polikliniek-dysmorfologie>
secretariaat.kg@lumc.nl

De Nederlandse vertaling is gemaakt door Jim en Sandra Johnson. De tekst is gecontroleerd door drs. Ilse Feenstra, klinisch geneticus (UMC St Radboud Nijmegen).

Utrecht – VGnetwerken - 2015

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).

Version 1.0 (SW) 2008

Version 1.1 (SW) 2015

Copyright © Unique 2015

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



fonds NutsOhra
VOOR MENS & ZORG