



18p deleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 18p deletie is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 18.

De 18p deleties zijn voor het eerst beschreven in 1963 (de Grouchy 1963, Turleau 2008). De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Bij Unique zijn 51 personen met een 18p deletie bekend. Er zijn meer dan 150 mensen met deze deletie beschreven in de medische literatuur (de Grouchy 1963, Turleau 2008).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 18p deletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze deletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Specifieke aandachtspunten bij kinderen met een 18p deletie zijn de volgende: Het is van belang dat alle kinderen bij wie de diagnose 18p deletie wordt gesteld een MRI-onderzoek van de hersenen plaats vindt. Ook een onderzoek van het hart door de kindercardioloog wordt aangeraden. Regelmatige controle van de ogen, het gehoor en de schildklier is belangrijk. Daarnaast is geregelde en goede tandheelkundige zorg van belang.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 18p deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de deletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze deletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De kenmerken verschillen van persoon tot persoon en ook niet alle onderstaande kenmerken komen altijd voor: leerproblemen, spraak- en taalproblemen, hypotonie, klein postuur, voedingsproblemen, ptosis en slecht gebit. Sommige mensen met een 18p deletie hebben hier geen of milde kenmerken van (Tonk en Krishna 1997, Rigola 2001, Maranda 2006, Unique).

Oorzaak

De oorzaak is een deletie in band 18p tot het einde van chromosoom 18. Dit worden terminale deleties genoemd. Door de deletie ontbreken de genen in dit gebied. Van een aantal genen is bekend dat ze mogelijk een rol spelen bij holoprosencefalie (veranderingen in het *TGIF*-gen (Overhauser 1995, Gripp 2000)), dystonie (het gebied waarin het *DYT7*-gen ligt (Klein 1999) of het ontbreken van het *GNAL*-gen (Hasi-Zagoj 2015)), juveniele artritis (het ontbreken van het *PTPN2*-gen (Hasi-Zagoj 2015)) en ataxie (de afwezigheid van het *AFG3L2*-gen; veranderingen in dit gen leiden tot spino cerebellaire ataxie type 28) (Hasi-Zagoj 2015)). Afwezigheid van het *SMCHD1*-gen zou de kans op facio scapiohumeraal dystrofie (FSHD) verhogen; ongeveer 1 op 8 mensen met een 18p deletie zou dit dan moeten hebben (Lemmers 2015). In een ander onderzoek hadden 21 personen met deze deletie geen kenmerken van FSHD. Maar misschien is dit een onderschatting omdat de personen nog jong zijn (Hasi-Zagoj 2015).

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

In ongeveer 85 tot 89% is de deletie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een 18p deletie (Hasi-Zagoj 2015). Er zijn tenminste 7 moeders bekend die de deletie aan een kind hebben doorgegeven (Ugida 1965, Velagaleti 1996, Tonk en Krishna 1997, Rigola 2001, Tsukahara 2001, Maranda 2006, Portnoi 2007, Unique). In dit geval heeft een kind 50% kans op de deletie. Soms kan een gebalanceerde translocatie bij een van de ouders een 18p deletie veroorzaken bij het kind. Dan is de herhalingskans ook groter.

De diagnose kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH, SNP array). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

Vooruitzichten

Voor de meeste mensen met 18p deletie is de levensverwachting normaal. Er zijn veel gezonde tieners en volwassenen met een 18p deletie. Soms komt holoprosencefalie voor. Dit kan invloed hebben op de levensverwachting.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Bij veel moeders van een baby met een 18p deletie verliep de zwangerschap zonder problemen. Bij 3 van 17 zwangerschappen was sprake van minder kindsbewegingen en bij 3 andere een vroeggeboorte (Unique).

Er zijn een aantal gevallen bekend waarbij de diagnose tijdens de zwangerschap werd vastgesteld, op basis van bijzonderheden na echo-onderzoek of de leeftijd van de moeder. Sommige ouders kozen om de zwangerschap af te breken, maar anderen niet (Wang 1997, Chen 2001, McGhee 2001, Kim 2004, Chen 2013, Unique).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

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

Bijna de helft van de kinderen uit het Unique onderzoek had een afwijking aan de voeten. De voeten kunnen klein zijn met overlappende tenen of met een ongebruikelijk grote ruimte tussen de eerste en tweede teen. Soms zijn er klompvoeten of platvoeten.

De vingers kunnen kort en taps toelopend zijn en soms is er een kromstand van de pink. De handen kunnen ook breed en kort zijn. Over het algemeen heeft dit weinig invloed op de functie van de handen, maar het kan wel problemen geven met de fijne motoriek (Maranda 2006, Unique).

Een schisis komt volgens de literatuur redelijk veel voor bij 18p deletie. Slechts een van de 17 kinderen uit het Unique onderzoek is geboren met een gehemeltespleet.

Ontwikkeling

Vaak is de ontwikkeling van de grove motoriek vrij normaal. Veel kinderen met 18p deletie zijn echter traag in hun bewegingen. Bij anderen kan de hypotonie maken dat er enige vertraging is in het omrollen, zitten, kruipen en lopen. Uit de ervaring van Unique komt naar voren dat de meeste kinderen zonder hulp zaten met vier maanden tot twee en een half jaar. De meesten leerden lopen tussen de negen maanden en vijf en een half jaar. Ook leren de meeste kinderen om te rennen, huppelen en springen (Wester 2006, Unique).

Hypotonie kan de fijne motoriek beïnvloeden. Dit kan een vertraging geven in de zelfredzaamheid. Begeleiding van een ergotherapeut kan helpen (Unique). Desondanks leren oudere kinderen en volwassenen ten minste een redelijk niveau van zelfzorgzaamheid. Uit de informatie van Unique komt naar voren dat de meeste kinderen zindelijk worden op de gebruikelijke leeftijd, maar dat ze in sommige gevallen wat meer tijd nodig hebben.

Moeite met leren komt veel voor bij kinderen met 18p deletie. Meestal zijn er lichte tot matige leerproblemen. Ongeveer de helft van de Unique kinderen volgt speciaal onderwijs. De rest gaat naar het gewone onderwijs, waarbij sommigen één op één hulp of ondersteuning krijgen (Unique). De meeste Unique kinderen hebben enigszins leren lezen. Er zijn ook kinderen die echt van lezen houden. Schrijven en tekenen leert het merendeel. Velen hebben een uitstekend geheugen, terwijl anderen zich slecht kunnen concentreren (Unique).

Spraak en taal lijken meer hinder te ondervinden van de 18p deletie dan de niet-verbale vaardigheden. De meeste kinderen beginnen met praten tussen de 15 maanden en 4 jaar. Sommigen gebruiken taal die geheel past bij hun leeftijd. Voor anderen blijven duidelijk spreken een uitdaging. Een aantal uit de Unique groep begrijpt gesproken taal op het niveau dat normaal is voor de leeftijd, maar loopt achter met spreken. Het komt vaak voor dat het taalbegrip duidelijk beter is dan het taalgebruik. Een systeem met plaatjes, het leren van gebarentaal of logopedie kan het kind helpen (Wester 2006, Unique).

Voeding en groei

Ongeveer 80% van de kinderen met een 18p deletie zijn kleiner dan gemiddeld. Het geboortegewicht van de Unique kinderen lag binnen het normale gebied (gemiddelde: 3.020 gram). Dit suggereert dat een groeivertraging meestal na de geboorte start (Brenck 2006, Unique).

De voeding kan problemen opleveren. Hypotonie en een hoog gehemelte kunnen leiden tot voedingsproblemen. De meerderheid van de moeders gaf borstvoeding tot het kind over ging op vast eten. Hypotonie kan ook de oorzaak zijn van gastro-oesofageale reflux. In de Unique groep had 20% dit. Voor hen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdickers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Soms is funduplicatie nodig. Van veel kinderen wordt gezegd dat het kieskeurige eters zijn, die moeite hebben met kauwen en zich snel verslikken (Unique).

Baby's en kinderen met 18p deletie kunnen spijsverteringsproblemen hebben. Een veel voorkomend probleem is chronische constipatie. Andere kinderen hebben last van diarree of dunne ontlasting. Bij veel kinderen is allerlei onderzoek gedaan om de oorzaak te achterhalen. Meestal zonder resultaat. Veranderingen in het dieet of medicatie kan helpen bij het onder controle krijgen van het probleem (Unique).

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

Gedrag

Er is weinig informatie over het gedrag in de medische literatuur. De informatie van Unique suggereert dat de meeste kinderen en volwassenen met 18p deletie doorgaans rustig, lief en sociaal zijn, maar ook moeilijk gedrag komt voor, zoals driftbuien en bijten, knijpen en krabben. Het zijn vaak gevoelige en verlegen mensen die niet makkelijk vrienden maken. Maar ook overvriendelijk gedrag tegenover vreemden wordt genoemd. De meeste ouders vertellen dat hun kind zorgzaam en behulpzaam is en gevoel voor humor heeft (Wester 2006, Unique). Er zijn kinderen met heel rusteloos gedrag en met eindeloze energie. Slaapproblemen zijn niet ongewoon. Enkelingen krijgen melatonine (Unique). Bij twee van de 17 Unique kinderen is er een diagnose autisme of autismspectrum. Bij 8 van de 21 kinderen met een 18p deletie rond het centromeer is mogelijk sprake van autisme. Dit zou betekenen dat 19 tot 38% een kans heeft om autisme te ontwikkelen (Hasi-Zagoj 2015).

Puberteit

Uit de weinige informatie die te vinden is, komt naar voren dat de puberteit over het algemeen op de normale leeftijd begint en normaal verloopt (Ugida 1965, Velagaleti 1996, Tonk en Krishna 1997, Rigola 2001, Tsukahara 2001, Maranda 2006, Portnoi 2007, Unique).

Kleine afwijkingen aan de genitaliën komen vaak voor bij baby's met chromosomale afwijkingen, het meest bij jongens. Er is onder andere sprake van cryptorchisme, hypospadie en micropenis (Unique).

Zenuwstelsel

Een klein deel van de kinderen met 18p deletie heeft holoprosencefalie (HPE). Er is veel variatie in de ernst van deze aandoening. Andere problemen van het zenuwstelsel komen ook vaak voor bij kinderen met een 18p deletie. Deze problemen houden geen verband met HPE. Een Unique kind dat geen HPE heeft, heeft een verminderde myelinisatie (Overhauser 1995, Taine 1997, Kantaputra 2006, Portnoi 2007, Unique). Recent onderzoek toont aan dat dit veel voorkomt; bij 26 van de 54 mensen met een 18p deletie werden afwijkingen aan de witte stof van de hersenen gezien. Naast een achtergebleven myelinisatie werden ook nog andere afwijkingen van de witte stof gezien zoals, een verhoogd of abnormaal signaal op de MRI-scan en afwijkingen die aanwezig zijn na zuurstoftekort in de hersenen (Hasi-Zogaj 2015).

Het is dus van belang dat alle kinderen bij wie de diagnose 18p deletie wordt gesteld een MRI-onderzoek van de hersenen plaats vindt.

Epileptische aanvallen komen voor bij een klein deel van de kinderen met 18p deletie. Kinderen met HPE (holoprosencefalie) hebben vaker aanvallen. Slechts bij een kind uit de Unique groep kwam epilepsie voor. Dit kind had ook HPE. Twee kinderen hadden eenmalig een koortsstuip (Grosso 2005, Unique). In de literatuur is beschreven dat 6 van de 90 personen met deze deletie epilepsie hadden: drie hadden een grand-mal type epilepsie, twee hadden een absence epilepsie en een had een partieel-complex type aanvallen. De gemiddelde leeftijd waarop de epilepsie ontstond was 11 jaar (Hasi-Zogaj 2015).

Dystonie is gevonden bij een klein aantal mensen met een 18p deletie. Meestal start het in de late kindertijd of adolescentie. Uit onderzoek is naar voren gekomen dat de dystonie mogelijk het gevolg is van het ontbreken van het *GNAL*-gen (Hasi-Zogaj 2015). Geen van de mensen bekend bij Unique heeft hier last van, alhoewel een meisje ataxie-achtige bewegingen en waarschijnlijk onwillekeurige samentrekkingen van de spieren heeft (Klein 1999, Nasir 2006, Unique). Het optreden van ataxie is mogelijk het gevolg van het ontbreken van het *AFG3L2*-gen. Veranderingen in dit gen leiden tot spino cerebellaire ataxie type 28. Het begint in de jong volwassen leeftijd (Hasi-Zogaj 2015).

Uit onderzoek blijkt dat het ontbreken van het *SMCHD1*-gen de kans op het ontwikkelen van facio scapulohumerale dystrofie verhoogt. Volgens de onderzoekers zou de afwezigheid van dit gen bij 1 op de 8 personen met de 18p deletie tot deze aandoening leiden (Lemmers 2015). Maar 21 personen met deze deletie hadden in een ander onderzoek geen kenmerken van deze ziekte. Misschien is dit een onderschatting omdat de personen nog jong zijn (Hasi-Zogaj 2015).

Cardiovasculair

Bij ongeveer 10% van de baby's met 18p deletie zijn verschillende hartafwijkingen gevonden, maar er lijkt geen vaste associatie te zijn met 18p deletie. Meestal ging het om een open ductus Botalli. Andere beschreven hartafwijkingen zijn een milde tricuspidalis regurgitatie en een persisterend foramen ovale (Digilio 2000, Xie 2008, Unique).

Bij alle kinderen met deze chromosoomafwijking is het dus van belang dat zij een onderzoek van hun hart krijgen door de kindercardioloog.

Ogen

Ongeveer 80% van de kinderen uit de Unique groep heeft oogproblemen. Bijna de helft heeft strabismus en een derde heeft hypermetropie. Myopie is ook gerapporteerd. Een aantal kinderen heeft ptosis, vaak aan beide ogen (Turleau 2008, Unique). Ook hebben enkele kinderen aangeboren cataract. Dit werd in een artikel bij 5 van de 90 onderzochte personen gemeld. Verder zou hypoplasie van de optische zenuw bij ongeveer 6 op de 100 personen met deze deletie voorkomen (Hasi-Zogaj 2015). Een meisje heeft een verlamming van de elevatorspier van haar oog; hierdoor kan zij haar ogen niet omhoog rollen (Turleau 2008, Unique).

Het is belangrijk dat kinderen met deze chromosomafwijking regelmatig door de oogarts onderzocht worden.

Keel, neus en oren

Kinderen met 18p deletie hebben vaak oorontstekingen. Soms maakt dit dat er vocht ophoopt in het middenoor. Dit kwam voor bij 40% van de Unique kinderen. Indien nodig kunnen buisjes helpen (Unique). Verder is in een recente studie ook sensorineuraal gehoorverlies bij 7 van de 83 onderzochte personen vastgesteld (Hasi-Zogaj 2015).

Het is van belang dat bij kinderen met deze deletie het gehoor regelmatig wordt onderzocht.

Luchtwegen

Ongeveer 20% van de kinderen uit het Unique onderzoek had astma en ongeveer 30% had ongebruikelijk grote amandelen. In de meeste gevallen was het nodig om ze te verwijderen (Unique).

Gebit

Over het algemeen hebben kinderen met chromosomale afwijkingen meer kans op tandproblemen. Sommige kinderen hebben één snijtand die midden in het bovengebit zit (in plaats van 2). Dit heeft te maken met de HPE die voor kan komen bij een 18p deletie. In de medische literatuur wordt vaak gerapporteerd dat de tanden van slechte kwaliteit zijn. Een onderzoek naar cariës onder mensen met 18p deletie wees echter uit dat het risico ongeveer even hoog was als voor mensen zonder een 18p deletie. Het Unique onderzoek liet zien dat een op de drie een of meer tanden missen, bijna de helft scheefstaande tanden heeft en een op 5 veel gaatjes had. De permanente tanden van een aantal kinderen kwamen al door voor de melktanden waren uitgevallen.

Door al deze zaken is geregelde en goede tandheelkundige zorg is van belang.

(Hermesch 2000, Brenck 2007, Naudi 2007, Unique)

Endocrinologie

Problemen met de schildklier kunnen voorkomen. Ongeveer 10% van de mensen in Unique heeft hypothyreoïdie.

Problemen met de schildkier kunnen op iedere leeftijd ontstaan, dus regelmatige controle is belangrijk

(Dharmaraj 2006, Unique)

Immuniteit

Sommige kinderen met 18p deletie hebben een verminderde weerstand tegen infecties. Een verklaring hiervoor is dat er soms te lage hoeveelheden IgA (immunoglobuline A) zijn. Bijna 20% van de kinderen uit het Unique onderzoek heeft een laag IgA (Gul 1994, Unique).

Skelet

Problemen met het skelet kunnen zich voordoen bij mensen met 18p deletie. Soms ontstaat een zijwaartse verkromming van de ruggengraat (scoliose). Het ontwrichten van de heup kan voorkomen bij 10% van de mensen (Urban 1987, Kantaputra 2006, Unique). Kinderen en volwassenen met 18p deletie hebben vaak een brede borst met ver uiteen staande tepels. Een pectus excavatum wordt ook genoemd. Dit komt voor bij een van de kinderen bekend bij Unique.

Overig

Juvenile artritis komt voor bij twee van de 17 deelnemers uit het Unique bestand en dit wordt ook genoemd in de medische literatuur (Finley 1972, Horsley 1998, Unique). Mogelijk speelt het ontbreken van het *PTPN2*-gen hierbij een rol (Hasi-Zogaj 2015).

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

BRONNEN

Folder 18p deletions Unique, de Grouchy 1963, Artman 1992, Brenck 2006, Brenck 2007, Chen 2001, Chen 2013, Dharmaraj 2006, Digilio 2000, Finley 1972, Gripp 2000, Grosso 2005, Gul 1994, Hasi-Zogaj 2015, Hermesch 2000, Horsley 1998, Kantaputra 2006, Kim 2004, Klein 1999, Lemmers 2015, Maranda 2006, McGhee 2001, Nasir 2006, Naudi 2007, Overhauser 1995, Portnoi 2007, Ravel 2005, Rigola 2001, Schaub 2002, Taine 1997, Tonk en Krishna 1997, Tsukahara 2001, Turleau 2008, Uchida 1965, Ugida 1965, Unique, Urban 1987, Velagaleti 1996, Wang 1997, Wester 2006, Xie 2008, Wester 2006, Xie 2008.

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

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

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

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

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Rare Chromosome Disorder Support Group

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



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 18p deletions van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

