



19p13.2 microdeleties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een 19p13.2 microdeletie is een aangeboren aandoening veroorzaakt door een microdeletie op de korte arm van chromosoom 19.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur, op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2012 en op informatie uit de Decipher database (decipher.sanger.ac.uk). Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had in 2013 9 leden met een 19p13.2 microdeletie. In de medische literatuur zijn 3 personen beschreven (Lysy 2009, Haberlandt 2012, Wangenstein 2013). In de Decipher database (juli 2013) zijn 22 mensen met een dergelijke microdeletie bekend.

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 19p13.2 microdeletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met de 9p13.2 microdeletie 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.

Bij kinderen met een 19p13.2 microdeletie is een multidisciplinaire behandeling met een kinderarts, psychiater, klinisch geneticus, neuroloog, gastro-enteroloog en mogelijk cardioloog, nefroloog en allergoloog van belang. Andere behandelaars zijn een logopedist, fysiotherapeut, psycholoog, psychiatrisch verpleegkundige, voedingsdeskundige, slaapspecialist, muziektherapeut enz..

Omdat er een klein aantal kinderen beschreven is met een mild gehoorverlies valt het te overwegen het gehoor (laagdrempelig) te testen zeker gezien het frequent optreden van een vertraagde spraak-taalontwikkeling.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen bekend of ze door de 19p13.2 microdeletie 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.

Er zijn nog maar weinig mensen bekend met een 19p13.2 microdeletie. Daarom zijn nog niet alle gevolgen van deze microdeletie duidelijk. Vaak is sprake van voedingsproblemen en een 'failure to

thrive'. Verder is er vaak een psychomotore retardatie. Ook zijn er soms communicatieproblemen en duurt de taal-spraakontwikkeling langer. Meestal is er sprake van gedragsproblemen, emotionele problemen en moeite met leren. Ook slaap- en oogproblemen komen dikwijls voor.

Oorzaak

De oorzaak is een microdeletie in band p13.2 op chromosoom 19. Door de microdeletie kunnen enige tientallen genen ontbreken; dit hangt af van de exacte plek en de grootte van de deletie. Van de volgende genen is het aannemelijk dat ze een rol spelen bij de kenmerken van de 19p13.2 microdeleties: insulinerceptor en resistine-gen (regulatie glucosemetabolisme), *PDE4A* (eventuele rol bij ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, bipolaire stoornis, depressiviteit, milde leerbeperkingen, autisme en depressie) en *S1RPF*, *CDKN2D* en *AP1M2* (functie bij hersenontwikkeling) (Haberlandt 2012, Wangenstein 2013).

Tot nu toe is de microdeletie altijd de novo ontstaan. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een 19p13.2 microdeletie.

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

Gezondheid

Mensen met een 19p13.2 microdeletie die geen overige lichamelijke problemen hebben, hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Vaak is er sprake van een intra-uterine groeiretardatie. Twee kinderen waren prematuur (AD 36 en 36 2/7 week) geboren (Unique; Haberlandt 2012).

Uiterlijke kenmerken

Bij kinderen met een 19p13.2 microdeletie heeft ongeveer de helft opvallende uiterlijke (dysmorfe) kenmerken, zoals: een prominent voorhoofd, hypertelorisme en dysplastische, laag geïmplanteerde oren. Eén kind had een plagiocefalie. Dit werd gedeeltelijk gecorrigeerd met een speciale helm ('DOC band helmet') (Lysy 2009, Haberlandt 2012, Decipher, Unique).

Ontwikkeling

Er kan enige achterstand in de ontwikkeling van de grove motoriek zijn. Kinderen met een 19p13.2 microdeletie kunnen zelf zitten op een leeftijd van 6 tot 10 maanden. Leren lopen gebeurt op een leeftijd van 16 tot 21 maanden. Bij enkelen is sprake van ataxie, hypotonie of developmental coordination disorder (DCD) (Wangenstein 2013; Haberlandt 2012; Lysy 2009; Decipher; Unique). De fijne motoriek kan meer aangedaan zijn dan de grove motoriek. Bij de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit begeleiding door een fysiotherapeut en/of ergotherapeut. Verder kan het kind baat hebben bij hulpmiddelen die via een fysiotherapeut of ergotherapeut verkregen kunnen worden. Soms is er moeite met het leren van zelfverzorgingsvaardigheden. Bij het zindelijk worden is extra ondersteuning nodig.

De meesten hebben een achterstand in de spraak-taalontwikkeling. Ook zijn er soms communicatieproblemen. Ze beginnen vaak met praten vanaf de leeftijd van 16 maanden. Bij anderen, is de spraak vertraagd, van een paar maanden tot meerdere jaren (Wangensteen 2013; Haberlandt 2012; Lysy 2009; Unique). De gebruikelijke behandeling bestaat uit logopedie en ergotherapie. Ook kunnen gebarentaal en plaatjes om te communiceren helpen.

Vaak is er moeite met leren. Het gaat om milde tot ernstige leerproblemen. Kinderen leren lezen tussen de 6 en 10 jaar. Er kan ondersteuning bij het leren nodig zijn.

Voeding en groei

Kinderen met een 19p13.2 microdeletie hebben soms problemen met slikken of voeding in de eerste maanden en jaren van hun leven. Soms was een PEG-sonde nodig. Dit kan een oorzaak zijn voor de failure to thrive, zeker na bijvoorbeeld een IUGR. Eén kind had een submucosale spleet in het gehemelte en één een tekort tongriempje. De gebruikelijk behandeling van een mucosale spleet is een operatie. Weer een ander had ernstige gastro-oesofageale reflux. Bij dit kind werd een Nissen funduplicatie uitgevoerd. Verder werden drie gevallen met reflux gemeld. Ook obstipatie en coeliakie komen bij enkelen voor. De gebruikelijke behandeling van obstipatie bestaat uit veranderingen in voeding of medicijnen en die van coeliakie uit een glutenvrij dieet (Unique).

Soms komen echter ook overgewicht en een lange lengte voor. Eén jong volwassene met ernstig overgewicht kreeg een maagband en later een gastric bypass operatie (Wangensteen 2013).

Gedrag

Kinderen met een 19p13.2 microdeleties zijn meestal innemend, levendig en grappig. Vaak komen ook één of meerdere gedragsstoornissen voor zoals: autisme, ADHD, sensorische informatieverwerkingsproblemen en obsessief-compulsieve disorder (OCD) voor (Haberlandt 2012; Decipher; Unique). De mate van deze stoornissen kan ernstig zijn. Bij velen is ook sprake van angst en/of agressieve gedragingen. Sommige kinderen zijn heel sociaal of juist erg teruggetrokken. Soms werd ondersteuning thuis en op school gegeven. Voor enkele kinderen was is medicatie nodig. Eén kind met extreme sensorische problemen en OCD werd tijdelijk opgenomen in een psychiatrische kliniek.

Dikwijls zijn er problemen met slapen bij kinderen deze microdeleties (Unique; Decipher). Het gaat hierbij om problemen van zowel het in slaap vallen als het doorslapen en het vroeg wakker worden. Soms zijn medicijnen of het aanleren van een slaaproutine nodig.

Puberteit

Van een meisje is bekend dat ze haar menarche had op 11-jarige leeftijd. Een andere vrouw, van wie de leeftijd niet bekend is, heeft secundaire amenorroe (Unique, Decipher).

Cardiovasculair

Bij twee kinderen werd een aspecifieke soufflé beschreven. Een ander kind had een ASD (Lysy 2009; Haberlandt 2012; Decipher; Unique). Zo nodig kan dit operatief behandeld worden.

Ogen

Hypermetropie en astigmatisme komen vaker voor. Eén kind heeft oculair albinisme en een nystagmus. Soms is er strabismus (Haberlandt 2012, Unique).

Bewegingsapparaat

Eén kind had een klompvoet die zonder behandeling over ging. Twee andere kinderen hadden erg kleine handen en voeten, één heeft korte tenen en een heeft diepe plooiën in de huid van de voeten en handen. Bij een kind was een (viervingerlijn) single transverse palmar crease aanwezig (Haberlandt 2012; Lysy 2009; Decipher: Unique).

Bij één kind is sprake van een asymmetrische pectus excavatum. Een ander had een thoracale kyfose, craniosynostose, microcefalie en een arthrogryposis van de onderste ledematen. Weer een ander had een scoliose. Bij een kind dat vaak botbreuken had was ook sprake van scoliose en een pectus carinatum (Lysy 2009; Decipher).

Andere kenmerken waarvan niet duidelijk is of ze door 19p13.2 microdeleties veroorzaakt worden

Bij 4 jongens kwam hypospadie voor. Ook waren er soms cryptorchisme en dubbele liesbreuken aanwezig. Nierstenen (kan worden behandeld met lithotripsie, haematurie, verminderde nierfunctie, en frequente urineweginfecties (deze werden behandeld met antibiotica) zijn beschreven bij een kind. Andere beschreven kenmerken zijn: niercysten, milde cerebrale palsy (behandeling door logopedist, ergotherapeut, fysiotherapeut en kinderarts), transiente erythroblastopenie van de kinderleeftijd (dit kan worden behandeld met bloedtransfusie), ziekte van Von Willebrand (zo nodig kan medische controle plaatsvinden), hypothyreoïdie (de gebruikelijke behandeling bestaat uit het geven van tabletten met thyroxine), te hoog cholesterolgehalte, een te laag testosterongehalte (dit werd behandeld met testosteroninjecties), coeliakie, bovenste luchtweginfecties, hooikoorts, voedselallergie, otitis media met effusie (er kan gekozen worden voor het plaatsen van buisjes) en gehoorbeperking (Lysy 2009; Schwemmlé 2014; Decipher; Unique).

Omdat er een klein aantal kinderen beschreven is met een mild gehoorverlies valt het te overwegen het gehoor (laagdrempelig) te testen zeker gezien het frequent optreden van een vertraagde spraak-taalontwikkeling.

BRONNEN

- Folder 19p13.2 microdeletions Unique
- Chromosomen database Decipher (decipher.sanger.ac.uk)
Haberlandt E, Spreiz A, Baumgartner Sigl S, Janetschek C, Röthlisberger B, Zotter S, Rostasy K, Zschocke J and Kotzot D. 2012. Microdeletion in an almost 5-year-old boy. *Am J Med Genet Part A*: 1190-1194.
- Lysy PA, Ravoet M, Wustefeld S, Bernard P, Nassogne M-C, Wyns E and Sibille C. 2009. A new case of syndromic craniosynostosis with cryptic 19p13.2-p13.13 deletion. *Am J Med Genet Part A*: 2564-2568.
- Wangenstein T, Retterstøl L, Rødningen O, Hjelmæsæth J, Aukrust P and Halvorsen B. 2013. De novo 19p13.2 microdeletion encompassing the Insulin receptor and resistin genes in a patient with obesity and learning disability. *Am J Med Genet Part A*. 161A: 1480-1486. 3
- Schwemmlé C, Rost I, Spranger S, Jungheim M, Ptok M. A boy with mild mental retardation, mild sensorineural hearing loss and mild facial dysmorphism caused by a 19p13.2 deletion: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jul;78(7):1190-3.
- Unique

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 2015



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 19p13.2 microdeletions van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), 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.

