



3p duplicaties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een duplicatie 3p is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een duplicatie op de korte arm van chromosoom 3. Deze duplicaties zijn voor het eerst beschreven in 1972 (Rethore 1972).

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur naar het voorbeeld van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. In totaal zijn meer dan 80 mensen met een duplicatie 3p beschreven in de medische literatuur. Bij veel kinderen met een duplicatie 3p is, daarnaast sprake van verlies of extra materiaal van een ander chromosoom. Dat maakt het soms moeilijk om te bepalen of de kenmerken bij een kind het gevolg zijn van het extra stukje chromosoom 3p óf het verlies of teveel van het andere chromosoom. We hebben daarom een selectie gemaakt van de mensen die beschreven zijn in de medische literatuur van wie wij o.b.v. de huidige kennis verwachten dat de kenmerken niet worden beïnvloed door het verlies of te veel van het andere chromosoom. Voor de folder hebben wij ons daarom gebaseerd op de informatie van zo'n 20 personen.

Artikelen die we hebben meegenomen zijn: Kuller 1992, Conte 1995, Kotzot 1996, Chen 1996, Vance 1998, Jenderny 1998, Bruni 1998, Chen 1999, Kennedy 2000, McGaughran 2000, Smeets 2001, Antonini 2002, Bittel 2006, Chang 2007, Tan 2012, Guo 2012, Rodovalho 2013, Puvabanditsin 2013, Natera 2013. Bij het schrijven van de folder hebben we zo veel mogelijk gebruikt gemaakt van de volledige tekst uit artikelen, maar van sommige was alleen de samenvatting beschikbaar.

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een duplicatie 3p bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze chromosoomafwijking 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.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een duplicatie 3p. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de duplicatie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze duplicatie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Omdat er nog maar weinig mensen met een duplicatie 3p beschreven zijn, zijn nog niet alle effecten bekend. De kenmerken verschillen van persoon tot persoon, maar één of meer van de volgende kenmerken kunnen voorkomen: een achterstand in de ontwikkeling en/of een verstandelijke beperking, aangeboren hartproblemen en een aantal bijzondere uiterlijke kenmerken.

Oorzaak

De oorzaak is een duplicatie in band 3p op chromosoom 3. Bij een deel van de kinderen is de duplicatie 3p de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een duplicatie 3p. Bij een belangrijk deel is de duplicatie veroorzaakt door een gebalanceerde translocatie bij één van de ouders. Dan is er een verhoogde kans op nog een kind met een duplicatie 3p en een bijkomende chromosoomafwijking.

De diagnose duplicatie 3p 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.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Bij sommige vrouwen verliep de zwangerschap zonder problemen. Ze hadden een normale bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was. In de medische literatuur zijn 5 baby's (van 4 moeders) met duplicatie 3p beschreven. Bij deze baby's is de diagnose tijdens de zwangerschap gesteld, omdat er op de echo bijzonderheden werden gezien (Chen 1996, Kennedy 2000, Chen 1999, Witters 2004). Bij allemaal was sprake van holoprosencefalie. Ook hadden ze afwijkingen in het gezicht zoals cyclopie bij één kind. Bij een zesde kind werd o.a. een aangeboren hartafwijking gezien (Witters 2004). Bij 4 van deze 5 zwangerschappen besloten ouders om de zwangerschap te beëindigen. Het vijfde kind werd geboren na een zwangerschap van 33 weken, nadat de vliezen vroegtijdig braken. Dit kind overleed kort na de geboorte. Eén van deze ouders had een eerder kind verloren van een week oud. Dit kwam door de gevolgen van meerdere aangeboren afwijkingen aan o.a. het hart en de hersenen.

Eén meisje werd geboren bij 28 weken na vroegtijdige weeën. Zij was één van een tweeling. Bij beide meisjes was sprake van aangeboren hartafwijkingen. Ze overleden na de geboorte aan de gevolgen van uitgebreid oedeem (Puvabanditsin 2013).

Bij één jongen waren voor de geboorte verschillende afwijkingen op de echo gezien. Bij dit kindje werd de diagnose pas na geboorte gesteld. Hij had meerdere kenmerken zoals een schisis, hersenafwijkingen en aangeboren hartafwijkingen. De jongen overleed 5 weken na de geboorte aan een necrotiserende enterocolitis (Kuller 1992).

Eén meisje werd geboren bij een zwangerschapsduur van 35 weken. Kort na geboorte kreeg ze ademhalingsproblemen en stuipen. Bij aanvullend onderzoek werd een tetralogie van Fallot gezien (Chang 2007).

De medische literatuur beschrijft, nog twee andere kinderen die een slechte start hadden. Eén meisje werd geboren via een keizersnede vanwege een dwarsligging. Het meisje was blauw na de geboorte omdat ze zuurstof tekort had, maar reanimatie was niet nodig. Bij dit meisje was sprake van een aangeboren hartafwijking (een opening tussen de boezems van het hart). Ook had ze veelvuldige luchtweginfecties. Ze overleed op een leeftijd van 19 maanden (Rodvalho 2013).

Eén jongen werd geboren na een normale zwangerschap. Tijdens de bevalling kreeg hij een trage hartslag. Hij ademde niet spontaan en moest beademd worden (Tan 2012).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Er zijn een aantal uiterlijke kenmerken die vaker zijn beschreven bij kinderen met een duplicatie 3p (Rodvalho 2013, Puvabanditsin 2013, Natera 2013). Een deel van de kinderen heeft een microcefalie. Soms is sprake van hypertelorisme. Het gezicht kan wat vierkant van vorm zijn met volle wangen. De oren kunnen wat anders gevormd zijn en laaggeplaatst. Het filtrum is vaak opvallend. Vaak is de mond groot met naar beneden wijzende mondhoecken. Er kan sprake zijn van microretrognathie. De nek is vaak kort. Bij een deel is sprake van een schisis.

Ontwikkeling

Kinderen met een duplicatie 3p hebben over het algemeen een achterstand in de motorische en verstandelijke ontwikkeling. De ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking is in het algemeen mild tot matig.

Zes kinderen over wie gegevens bekend zijn, zaten gemiddeld op een leeftijd van 10 maanden (spreiding 4 – 18 maanden) (Natera 2013, Kotzot 1996, Bittel 2006, Guo 2012). Zes kinderen die leerden los te lopen deden dit gemiddeld bij 22 maanden (spreiding 12 maanden – 30 maanden) (Tan 2012, Kotzot 1996, Bittel 2006, Guo 2012, Antonini 2002).

De taal- en spraakontwikkeling kan vertraagd zijn. Er is informatie over vijf kinderen. Ze spraken hun eerste woorden gemiddeld bij 21 maanden (spreiding 12 – 36 maanden) (Tan 2012, Bittel 2006, Kotzot 1996, Guo 2012, McGaughan 2000).

Eén 7-jarig meisje zou zich normaal ontwikkelen voor haar leeftijd (Bruni 1998).

Voeding en groei

Bij een meisje was sprake van dysfagie (Rodvalho 2013). Een jongen had reflux klachten (McGaughan 2000). Eén meisje dronk slecht (Smeets 2001). Eén meisje had in haar 1e jaar veel diarree. Dit verbeterde toen haar voedingspatroon werd aangepast. Ze was klein (Bruni 1998). Haar botleeftijd liep daarbij erg achter bij haar eigenlijke leeftijd (Bruni 1998). Bij een andere jongen is een milde groeiachterstand gemeld (Kotzot 1996). Een kleine lengte wordt genoemd als een van de kenmerken van duplicaties 3p (Natera 2013).

Gedrag

In de medische literatuur zijn 2 jongens beschreven met een duplicatie 3p en autisme (Guo 2012). Een andere jongen had gedrag dat op autisme leek (PDD) en angstklachten (Bittel 2006). Bij een vierde jongen was sprake van woedeaanvallen en frustratie. Verder had hij moeite om zich aan te passen in een nieuwe omgeving (Natera 2013). Bij een andere jongen was sprake van hyperactiviteit. Hij beet in zijn eigen handen en herhaalde woorden (Antonini 2002).

Zenuwstelsel

In de medische literatuur zijn 6 kinderen beschreven met een duplicatie 3p en een holoprosencefalie (Chen 1996, Kennedy 2000, Vance 1998, Chen 1999). Eén kind dat niet lang na geboorte overleed had een verwijding van één van de hersenventrikels (Chen 1996). Bij een andere jongen die overleed toen hij 5 weken oud was, waren bijzonderheden op een CT van de hersenen gezien. Het ging om gefuseerde thalami en een hypothalamus hamartoom (Kuller 1992). Bij een andere jongen werd een cyste bij een van de hersenvliezen gezien op de CT (Antonini 2002). Drie kinderen hadden stuipen (Conte 1995, Chang 2007, McGaughran 2000). Bij één van deze kinderen waren deze aanwezig bij koorts (Conte 1995). Bij een jongen was sprake van een afwijkend EEG zonder dat er klinisch aanwijzingen waren voor stuipen.

Hart

Bij een belangrijk deel van de kinderen met een duplicatie 3p is sprake van hartproblemen. Twee kinderen hadden een tetralogie van Fallot (Kennedy 2000, Chang 2007). Bij zes kinderen was sprake van atrium septum defect of ventrikel septum defect (Chen 1996, Rodovalho 2013, Tan 2012, Puvabanditsin 2013, Kuller 1992, McGaughran 2000). Daarnaast hadden 2 kinderen een open ductus Botalli (Puvabanditsin 2013, Kuller 1992). Van één kind is geen gedetailleerde beschrijving van de hartproblemen gegeven (Jenderny 1998).

Ogen

Zoals eerder genoemd was bij een aantal ongeboren kinderen met een duplicatie 3p sprake van een holoprosencefalie. Bij een deel kwam dit samen voor met cyclopie. Eén meisje had strabisme (Rodovalho 2013). Bij een jongen van 5 weken was sprake van microphthalmie en een coloboom (Kuller 1992). Verder had een meisje ondiepe oogkassen (McGaughran 2000) en een hoge myopie. Ook werd bij haar bij oogheelkundig onderzoek foveale hypoplasie en choroidale pigmentatie gezien.

Hypotonie

Een deel van de kinderen heeft hypotonie (Conte 1995, Natera 2013, Chang 2007, Tan 2012, Kotzot 1996).

Urogenitaal

Over het algemeen hebben kinderen met een chromosoomafwijkingen vaker afwijkingen van de geslachtsdelen in vergelijking met kinderen zonder. Dit geldt vooral voor jongens. Bij 3 jongens was sprake van een micropenis (Bittel 2006, Kuller 1992, Chen 1996). Nog 2 andere jongens in de medische literatuur hadden ook een cryptorchisme (Chen 1996, Natera 2013). Eén van hen had een hypospadie (Natera 2013). Tot slot is een meisje beschreven met opvallende grote schaamlippen en onderontwikkelde binnenste schaamlippen en clitoris (McGaughran 2000).

Er zijn 3 kinderen met een duplicatie 3p beschreven met afwijkingen aan de nier(en) (Chen 1996, Puvabanditsin 2014). Bij 1 van hen was sprake van cysten en bij 2 van hydronefrose (Chen 1996, Smeets 2001).

Infecties

Bij een aantal kinderen met een duplicatie 3p kwamen luchtwegproblemen voor. Zij hadden bijv. 'gevoelige' luchtwegen of herhaalde luchtweginfecties (Rodovalho 2013, Chang 2007, Tan 2012, Kotzot 1992, McGaughran 2000). Twee kinderen hadden daarnaast regelmatig oorontstekingen.

Skelet

In de Bij een aantal kinderen zijn bijzonderheden aan het skelet gemeld. Bij 2 kinderen was sprake van een scoliose (Rodvalho 2013, Antonini 2002). Daarnaast zijn ook bijzonderheden aan de handen, polsen en voeten beschreven waaronder o.a. een kromstand van de vingers en polsen, syndactylie van de vingers, overbeweeglijkheid of juist beperkte beweeglijkheid van gewrichten en platvoeten (Rodvalho 2013, Natera 2013, Bittel 2006, Antonini 2002). Bij één meisje waren de skeletafwijkingen uitgebreider (McGaughran 2000).

Overig

Bij een aantal kinderen met een duplicatie 3p kwamen luchtwegproblemen voor, bijv. 'gevoelige' luchtwegen of regelmatige luchtweginfecties (Rodvalho 2013, Chang 2007, Tan 2012, Kotzot 1992, McGaughran 2000, Smeets 2001). Twee kinderen hadden daarnaast regelmatig oorontstekingen. Bij één meisje was sprake van een malrotatie van de darm. Ook werkte bij één jongen de hypofyse niet goed (Kuller 1992). Bij een ander kind was sprake van een te traag werkende schildklier (Chang 2007). Twee kinderen hadden een hoog cholesterol (Bruni 1998, Kotzot 1996). Een meisje had meerdere hemangiomen. Een jongen had een cafe-au-lait vlek (Antonini 2002).

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 Duplicaties at the end of chromosome 3p van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum). Bij deze folder zijn betrokken drs. Marloes Brouns-van Engelen, dr. Maaïke Haadsma (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.

