



# 4q duplicaties



INFORMATIE VOOR DE ARTS

---

## ALGEMEEN

**De 4q duplicaties worden veroorzaakt door een duplicatie op de korte arm van chromosoom 4.**

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. In 2013 waren bij Unique zijn 15 personen met deze duplicatie bekend. In de medische literatuur zijn ongeveer 40 mensen beschreven. Er zijn veel meer mensen beschreven die naast een 4q duplicatie ook een andere chromosoomafwijking hebben. Maar in deze folder worden alleen de gevolgen van de 4q duplicaties beschreven zonder dat daar een andere chromosoomafwijking bij betrokken is.

### Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 4q duplicatie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met deze duplicatie 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 4q duplicatie zijn de volgende: Een controle van het hart en de nieren door middel van een echo kan worden overwogen. Verder is het advies om de voeding en de groei te monitoren. Bij een achterstand in de mobiliteit door hypotonie kan fysiotherapie worden gegeven.

### Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 4q duplicatie of gemeld door gezinnen van Unique. 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 chromosoomafwijking voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De volgende kenmerken komen vaker voor: achterstand in de motorische ontwikkeling vaak samenhangend met hypotonie, leerproblemen, epilepsie, voedingsproblemen en kleine gestalte, afwijkingen van de blaas en/of nieren, hartafwijkingen, ongebruikelijk gevormde handen en/of voeten en bepaalde gelaatstrekken. Of en de mate waarin er kenmerken zijn, verschilt van persoon tot persoon.

## Oorzaak

De oorzaak van de 4q duplicaties is het extra aanwezig zijn van een stuk van de lange arm van chromosoom 4. Door de duplicatie zijn er in dit gebied extra exemplaren van genen aanwezig. Van een aantal genen is vastgesteld dat ze vermoedelijk een bijdrage leveren aan hartdefecten en polydactylie (*HAND2*) (Tamura 2013), de aanwezigheid van ADHD bij een broer en zus (*EPHA5*) (Mataso 2013) en parkinsonisme bij een vrouw (*SCN5A*) (Garraux 2012).

Er zijn enkele kinderen beschreven met *proximale* 4q duplicaties (band 4q11 tot 4q13) en met distale 4q duplicaties (band 4q21 tot en met 4q35). Bij proximale duplicaties is het kind meestal lichamenlijk gezond, heeft een normale lengte en heeft doorgaans een licht verstandelijke beperking. Als de banden 4q21 of 4q22 deel uitmaken van de duplicatie, zijn er vaker afwijkingen aan bijvoorbeeld het hart en de nieren (Shashi 1999; Zollino 1995; Estop 1993; Mattei 1979; Unique).

Bij kinderen met *distale* duplicaties zijn er een aantal overeenkomstige kenmerken: afwijkingen van de nieren en duimen, een ontwikkelingsachterstand en gelaatstreken zoals een hoge neusbrug, epicanthus, bijzondere oren en een kort philtrum (Shashi 1999).

Bij ongeveer een kwart van de kinderen (Thapa 2014) is de oorzaak van de 4q duplicatie een verandering in de chromosomen bij één van beide ouders (een gebalanceerde translocatie) (Celle 2000; Shashi 1999). Dan is er een verhoogde kans op nog een kind met deze duplicatie. Bij ongeveer 70% is de oorzaak *de novo*, dat wil zeggen, spontaan opgetreden (Thapa 2014). Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met deze duplicatie. Een derde mogelijkheid is dat een van de ouders zelf een kleine 4q duplicatie heeft en deze een kind heeft doorgegeven (Maltby 1999; Goodman 1997). In dit geval heeft een kind 50% kans op de duplicatie.

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.

## Vooruitzichten

Het vooruitzicht van een kind met een 4q duplicatie is vooral afhankelijk van welk deel van 4q verdubbeld is en wat voor een effect dit heeft gehad op de vroege ontwikkeling. Het belangrijkste effect is het gevolg voor de grote organen, vooral het hart. Als men terugkijkt, hebben kinderen met een hartafwijking vaak een minder goede groei gehad dan kinderen zonder hartafwijking. Maar inmiddels zijn de sterk operaties en medische zorg sterk verbeterd.

Ook kan een gelijke duplicatie heel verschillende gevolgen hebben. Dit is duidelijk geworden bij een tweeling met precies dezelfde duplicatie van 4q28.3 tot het eind van de lange arm. Het ene kind had een hernia diafragmatica en overleed hieraan, het andere kind was lichamenlijk gezond en ontwikkelde zich redelijk goed (Celle 2000; Unique). Ook zijn er mensen beschreven met kleine duplicaties van 4q die weinig effect lijken te hebben. Dit lijkt het vaakst het geval te zijn wanneer de duplicatie alleen gedeeltes van de banden 4q31 en 4q32 betreft (Goodman 1997; van Dyke 1988; Maltby 1999; Hegmann 1996; Elghezal 2004).

## KLINISCHE KENMERKEN

### Pasgeborenen

De gezondheid van pasgeborenen baby's met een 4q duplicatie verschilt sterk. Sommige baby's hebben een redelijk goede Apgar-score, maar er zijn ook baby's die intensieve zorg nodig hebben. Bij de meeste baby's zijn er problemen met het drinken en sommige kinderen hebben moeite hun adem te controleren tijdens de voeding. Sommige baby's zijn erg slaperig en weinig actief. Het geboortegewicht van de baby's met een proximale duplicatie lag binnen de normale spreiding. Van de vier baby's was er geen met een laag geboortegewicht (beneden de 2.600 gram). Het geboortegewicht van de baby's met een distale duplicatie was relatief laag. Acht van deze 22 baby's hadden een laag geboortegewicht (minder dan 2.600 gram bij een voldragen zwangerschap).

### Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Er zijn diverse gelaatstrekken beschreven bij kinderen met een 4q duplicatie. Een kind kan een of meer van deze gelaatstrekken hebben en daardoor soms meer lijken op andere kinderen met deze duplicatie. De beschreven gelaatstrekken zijn: microcefalie (bij 5 kinderen); brachycephalie (hiervan was sprake bij 11 kinderen (Thapa 2014)); dichte samengegroeide wenkbrauwen; haargroei op het voorhoofd; upslant of downslant; hypertelorisme of hypotelorisme; epicanthus; hoge neusbrug; een opvallende bovenlip met een kort (soms juist heel lang) philtrum; soms een zeer kleine mond; slappe spieren rond de mond; laagstaande oren die soms ook ongebruikelijk van vorm zijn; een asymmetrisch gezicht; een kleine onderkaak (soms met overbeet); een korte nek en ptosis.

Vijf van de 43 baby's werden geboren met een lipspleet of gespleten gehemelte (Lundin 2002; Muraki 1997; Bueno Martinez 1991; Unique). Kinderen met een schisis worden behandeld en gevolgd door een schisisteam.

De handen kunnen er ongebruikelijk uitzien. Ze kunnen klein en stompig zijn, of juist lang en dun. Soms is er clinodactylie, een handlijn in de handpalm of vingers die taps toelopen. De ene duim kan er anders uitzien dan de andere of gebogen zijn. Soms mist er een duim of is deze heel klein. Bij enkele kinderen is sprake van polydactylie van de vingers of is een van de vingers gespleten aan het uiteinde (Otsuka 2005; Rinaldi 2003; Navarro 1996; Jeziorowska 1993; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique). Duplicatie van band 4q31.22q32 lijkt de kans op aanleg voor polydactylie van vingers of tenen te vergroten (Lurie 2005). Soms is er een afwijkende vorm of positie van de voeten. De voeten kunnen (net als de handen) ofwel kort en stompig zijn of juist lang en dun. Er kunnen afwijkende kenmerken zijn zoals een grote hiel, platvoeten, samengegroeide tenen, of juist extra ruimte tussen de tenen en klompvoeten.

Zeven baby's werden geboren met een hernia umbilicalis (Rinaldi 2003; Mikelsaar 1996; Jeziorowska 1993; Taylor 1977; Dutrillaux 1975; Unique).

### Ontwikkeling

Het bereiken van de mijlpalen in de motorische ontwikkeling, zitten, kruipen en lopen, is vaak later dan gemiddeld. De Unique kinderen kunnen zelfstandig zitten tussen 6 en 28 maanden en stappen of lopen tussen 13 maanden en vier jaar en 6 maanden. Sommige kinderen leren goed lopen, terwijl anderen een rolstoel gebruiken. Enkele kinderen leren snel na het eerste lopen ook rennen, springen etc. maar voor anderen is dit helemaal niet mogelijk. Hypotonie is doorgaans de oorzaak van de achterstand in de mobiliteit. Vaak is dit te verbeteren met fysiotherapie en oefeningen. Bij sommige kinderen verbetert de hypotonie met het opgroeien.

De meeste kinderen zijn langzaam in het goed gebruik van hun handen. Ze hebben vaak voor langere tijd hulp nodig houden met eten, aankleden en persoonlijk verzorging. Sommige kinderen kunnen relatief zelfstandig functioneren. Data van Unique wijzen uit dat blaas- en darmcontrole overdag soms moeilijk is terwijl het bij andere kinderen onmogelijk blijkt om dit te bereiken (Lundin 2002; Unique).

De medische literatuur laat zien dat 19 van 22 kinderen op begrijpelijk tot normaal niveau praten (Hegmann 1996). De eerste woordjes spreekt het kind met 12 tot 60 maanden. Van 1 kind met een 4q13.1q22.2 duplicatie is bekend dat hij de eerste woordjes sprak vanaf zijn derde levensjaar (Zollino 1995). Van 3 kinderen is bekend dat ze niet praten. Ze communiceren met gezichtsuitdrukkingen en handgebaren en gebruiken speciale communicatieapparatuur. Sommige kinderen hebben moeite met bepaalde klanken (Goodman 1997).

Meestal is er moeite met leren. Hoeveel ondersteuning hierbij nodig is, wordt alleen duidelijk naarmate het kind zich ontwikkelt. Wel lijkt het er op dat kinderen met een kleine duplicatie in de banden 4q31q33 redelijk normaal kunnen leren. Verder zijn er indicaties dat kinderen met de volgende duplicaties een milde leerachterstand hebben: 4q25q34; 4q31.1q32.3; 431.22q35; 4q31.3q33 (Otsuka 2005; Elghezal 2004; Maltby 1999; Goodman 1997; Unique). Andere kinderen met duplicaties van 4q13.1q22.2 hebben grotere leermoeilijkheden (Zollino 1995). Maar ook dan kan het kind tot op zekere hoogte leren lezen en schrijven. Het is belangrijk voor families dat hun kind regelmatig en grondig wordt getest in een kalme, stimulerende en ondersteunende leeromgeving. Ook is het van belang dat de kracht en vermogens van het kind worden herkend en dat die verder versterkt worden. Verder moeten zwakke punten juist verkleind worden.

### **Puberteit**

De weinige informatie die er is, wijst er op dat de puberteit meestal normaal verloopt (Hubert 2006; Zollino 1995; Unique).

### **Voeding en groei**

Bij de meeste baby's zijn er problemen met de voeding. Unique heeft informatie over het voedingspatroon van 10 pasgeborenen. Er is een breed scala van problemen beschreven van zuigproblemen (vaak veroorzaakt door hypotonie) tot en met groei problemen (die behandeld moesten worden met gastrostomie). Hypotonie draagt bij aan de voedingsproblemen. Borstvoeding is soms mogelijk, maar vaak gaat het drinken beter met een fles met een speciale speen. Soms was voeding via een neussonde nodig. De overgang van zuigen naar kauwen en vast voedsel is vaak vertraagd. Data van Unique wijzen uit dat een deel van de kinderen last heeft van gastro-oesofageale reflux. Dit verhoogt de kans op aspiratie pneumonie. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdikkers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Obstipatie komt ook voor. De gebruikelijke behandeling bestaat uit laxemiddelen of een verandering in het dieet onder begeleiding van een diëtist.

De meeste kinderen en volwassenen met een distale 4q duplicatie zijn klein van gestalte. Wanneer alleen de banden aan het eind van de lange arm van het chromosoom gedupliceerd zijn, of wanneer een kleine duplicatie aanwezig is binnen de banden 4q31 tot 4q33, kan de groei normaal zijn. Is er sprake van een proximale duplicatie, dan is het verschil groter.

## Gedrag

Unique heeft informatie over het gedrag van zeven kinderen met een 4q duplicatie. Er zijn ook korte beschrijvingen van 11 kinderen in de medische literatuur (Hubert 2006; Maltby 1999; Goodman 1997; Lin 2004; Hegmann 1996; Navarro 1996; Zollino 1995; Fryns 1980). Dit is een te klein aantal om een patroon in het gedrag van de kinderen te zien, maar mogelijk geven deze voorbeelden toch herkenning aan families. Meestal is de sociale interactie tussen kind en volwassene en tussen kinderen onderling goed. Na een eerste fase van verlegenheid zijn de kinderen expressief, zorgzaam en liefdevol. Velen hebben een goed gevoel voor humor en genieten van sociale activiteiten. Sommige families geven aan dat kinderen hyperactief of impulsief kunnen zijn, soms in combinatie met concentratieproblemen. Soms kunnen er ook problemen ontstaan bij de interactie tussen een ouder en een kind in een familie waar zowel het kind als de ouder zijn aangedaan (Maltby 1999; Hegmann 1996; Navarro 1996; Zollino 1995). Bij een broer en een zus met een 4q13.1q13.3 duplicatie werd de diagnose ADHD gesteld (Matoso 2013). Ze hadden ook een ontwikkelingsachterstand en spraakproblemen. Zij werden beiden behandeld met medicijnen waardoor hun leerprestaties verbeterde. Slaapproblemen komen zelden voor, ze werden bij 2 van 7 kinderen gemeld (Lundin 2002; Unique).

## Wervelkolom

Bij vier van 43 kinderen was er een sacrale kloof (Celle 2000; Halal 1991; Dutrillaux 1975; Unique). Een baby werd geboren met een spina bifida occulta. Vier kinderen hadden een scoliose (Hubert 2006; Fryns 1980; Unique). Indien nodig, kan de behandeling bestaan uit het dragen van een brace of een operatie.

## Urogenitaal

Bij 32 personen werd geen afwijking in de structuur of functie van blaas of nieren beschreven, maar bij 11 mensen wel. Het ging om: regelmatige urineweginfecties; vesico-ureterale reflux; te kleine nieren; regelmatige vorming van nierstenen; een hoefijzernier en oligonefrie (Otsuka 2005; Lin 2004; Rinaldi 2003; Jeziorowska 1993; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique).

Van 12 jongens was er informatie over de genitale ontwikkeling. Zeven van 12 jongens hadden milde genitale afwijkingen. Niet-ingedaalde teelballen komen het meest voor. Een kind werd geboren met hypospadie en een ander met kleine testikels en een micropenis (Elghezal 2004; Rinaldi 2003; Goodman 1997; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Unique).

## Cardiovasculair

De meeste baby's met een 4q duplicatie worden geboren met een gezond hart. Negen kinderen hadden een hartdefect. Beschreven hartdefecten zijn: ventrikelseptumdefect; atriumseptumdefect; persisterende ductus arteriosus en een atriumseptumdefect; truncus arteriosus; ventrikelseptumdefect en een open ductus arteriosus (Hubert 2006; Rinaldi 2003; Celle 2000; Goodman 1997; Halal 1991; Taylor 1977; Unique).

## Hoofd en hersenen

Bij 31 kinderen met een 4q duplicatie is geen sprake van epilepsie of verwante aandoeningen. Epilepsie in de vorm van herhaaldelijke absences kwam voor bij 11 personen, daaronder 6 van de 14 Unique leden. (Hubert 2006; Celle 2000; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Fryns 1980; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique). De epilepsie was goed onder controle te houden met de gebruikelijke medicijnen en is bij twee baby's vanzelf over gegaan.

Er is soms sprake van een hydrocephalus. Een groot aantal kinderen had een microcefalie en vijf van deze kinderen hadden ook epilepsie, maar het merendeel van de kinderen met microcefalie had dit niet (Halal 1991; Mattei 1979; Unique). Bij een kind met een 4q21q35 duplicatie is een atrofie van de witte stof van de hersenen beschreven (Gorukmez, 2014). Een ander kind met een 4q26q35.2 duplicatie had ook witte stof afwijkingen op de MRI-scan van de hersenen (Topcu 2014).

### Ogen

De meeste kinderen met een 4q duplicatie hebben een normaal gezichtsvermogen. Een deel van de kinderen heeft myopie of heeft last van strabisme (Bueno-Martinez 1991; Halal 1991; Unique).

### Keel, neus, oren

De meeste kinderen met een 4q duplicatie hebben een normaal gehoor. Er zijn kinderen die minder goed horen met een of beide oren, maar dit hoeft niet samen te hangen met de 4q duplicatie (Lundin 2002; Maltby 1999; Unique).

Jonge kinderen met een chromosoomafwijking zijn over het algemeen meer vatbaar voor infecties dan andere kinderen. Dit geldt vooral voor oor- en luchtweginfecties. Dit is ook het geval bij kinderen met een 4q duplicatie.

### Gebit

Vaak hebben kinderen met een chromosoomafwijking meer gebitsproblemen dan anderen. Dat is ook bij een 4q duplicatie te verwachten. Vier kinderen hadden ongebruikelijk korte of juist lange tanden. Twee kinderen hadden een overbeet. Twee andere kinderen hadden een erg kleine kaak, waardoor er tanden verwijderd moeten worden (Lundin 2002; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Taylor 1977; Vogel 1975; Unique).

### Parkinsonisme

Een 31-jarige vrouw met een 4q21.2q28 duplicatie ontwikkelde parkinsonisme. Ze had een vertraagde motorische ontwikkeling en een ernstige verstandelijke beperking. Behandeling met medicijnen verminderde haar klachten (Garraux 2012).

## BRONNEN

Folder Duplications of 4q Unique, Bueno Martinez 1991, Celle 2000, Dutrillaux 1975, Elghezal 2004, Estop 1993, Fryns 1980, Garraux 2012, Goodman 1997, Gorukmez 2014, Halal 1991, Hegmann 1996, Hubert 2006, Jeziorowska 1993, Lin 2004, Lundin 2002, Lurie 2005, Maltby 1999, Mataso 2013, Mattei 1979, Mikelsaar 1996, Muraki 1997, Navarro 1996, Otsuka 2005, Rinaldi 2003, Shashi 1999, Tamura 2013, Taylor 1977, Thapa 2014, Topcu 2014, Unique, van Dyke 1988, Vogel 1975, Zollino 1995

## MEER INFORMATIE

### VGnetwerken

[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)

### Erfocentrum

[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
[info@erfocentrum.nl](mailto:info@erfocentrum.nl)

### VKGN

[www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)  
[secretariaat@vkgn.org](mailto:secretariaat@vkgn.org)

### Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

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

### Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

[www.radboudumc.nl](http://www.radboudumc.nl)  
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>  
[erfelijkheid@umcn.nl](mailto:erfelijkheid@umcn.nl)

### Polikliniek Dysmorfologie LUMC

[www.lumc.nl](http://www.lumc.nl)  
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>  
[secretariaat.kg@lumc.nl](mailto: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](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)  
© Unique 2016



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder Duplications 4q 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.

