



Interstitiële deleties 8p inclusief 8p12



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 8. Deze deleties zijn voor het eerst beschreven in 1977 (Beighle 1977).

De informatie is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur uit de folder van Unique. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. In 2015 zijn 17 personen met deze deletie in de medische literatuur beschreven (Beighle 1977, Chilcote 1987, Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Lux 1990, Cohen 1991, Stratton 1992, Okamoto 1995, Tsukahara 1995, Devriendt 1999, Vermeulen 2002, Dode 2003, Cau 2005, Klopocki 2006, Stewart 2007). Dat wil niet zeggen dat er niet meer kinderen met deze deletie bekend zijn. In internationale databases zijn ook kinderen opgenomen, maar over hen zijn vaak minder gegevens bekend. Verder zijn er natuurlijk mensen bij wie de diagnose wel is gesteld, maar die nooit in een artikel of database zijn beschreven. 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 interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 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. Afhankelijk van de genen die betrokken zijn bij de deletie moet rekening worden gehouden met hereditaire sferocytose en hypogonadotroop hypogonadisme (zie verder).

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12. 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. Omdat er nog maar erg weinig mensen met deze deleties 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: ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking, hereditaire sferocytose, hypogonadotroop hypogonadisme en oogproblemen (nystagmus en strabisme).

Oorzaak

De oorzaak is een deletie in band p12 op chromosoom 8. Door de deletie ontbreken de genen in dit gebied. Van het *FGFR1* gen is bekend dat het mogelijk verantwoordelijk is voor het hypogonadotroop hypogonadisme. Het *ANK1*-gen speelt een rol bij hereditaire sferocytose (Lux 1990). Zie verderop in deze folder.

Bijna altijd is de deletie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12. Er is in de medische literatuur één moeder beschreven die de deletie heeft doorgegeven aan haar kinderen (Cohen 1991). Bij de moeder was in een deel van haar lichaamcellen sprake van de deletie. Zij had hier geen verschijnselen van omdat in een deel van haar lichaamcellen het stuk van chromosoom 8 dat bij haar kinderen miste als los fragment aanwezig was. Ook is kiembaan mozaïcisme gemeld als oorzaak bij 2 zusjes met de deletie (Chilcote 1987). De kans op een kind met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 heeft, of een bepaalde verandering waarbij de korte arm van chromosoom 8 betrokken is. Iemand met de deletie heeft bij elke zwangerschap 50% kans om deze door te geven aan een kind. 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.

KLINISCHE KENMERKEN

Zwangerschap en bevalling

Bij veel moeders van een baby met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 verliep de zwangerschap zonder problemen. Bij één zwangerschap was sprake van een infectie met parvovirus B19, maar dit leidde niet tot problemen bij haar ongeboren kind (Klopocki 2006). Eén kind met de deletie werd geboren via een keizersnede bij 37 weken, omdat er sprake was van te weinig vruchtwater en een groeiachterstand (Stewart 2007).

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

De beschrijvingen van kinderen met de interstitiële deletie van 8p inclusief 8p12 uit de medische literatuur geven geen heel duidelijk patroon van uiterlijke kenmerken. Wel is een aantal uiterlijke kenmerken die vaker zijn beschreven: microcefalie (Beighle 1977, Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Devriendt 1999), maar ook dolichocephalie (Tsukahara 1995); een hoog of opvallend voorhoofd (Beighle 1977, Cau 2005); zowel wijd uit elkaar staande ogen (Beighle 1977) als dicht bij elkaar staande ogen (Devriendt 1999); kleine ogen (Dode 2003, Klopocki 2006); een upslant (Chilcote 1989); epicanthus (Kitatani 1988); laag geplaatste oren, een afwijkende vorm van de oren of pits (Beighle 1977, Chilcote 1987, Ostergaard 1989, Tsukahara 1995, Devriendt 1999, Vermeulen 2002, Dode 2003); kleine onderkaak (Chilcote 1989, Tsukahara 1995, Vermeulen 2002, Dode 2003) of juist een opvallende onderkaak (Beighle 1977) en een dunne bovenlip of dunne lippen (Tsukahara 1995, Klopocki 2006). Drie kinderen hadden een hoog gehemelte (Beighle 1977, Kitatani 1988, Tsukahara 1995) en bij 2 kinderen was sprake van een lip en/of gehemeltepleet (Stratton 1992, Cau 2005). Bij één meisje was de huid gespleten (Klopocki 2006). Vijf personen hadden bijzonderheden aan de handen en/of voeten (Beighle 1977, Kitatani 1988, Devriendt 1999, Dode 2003, Stewart 2007). Het kan gaan om een afwijkende stand van de handen en/of voeten, nagelafwijkingen, korte of juist lange handen of vingers of syndactylie van 2 vingers.

Ontwikkeling

Meestal is er een achterstand in de motorische en/of verstandelijke ontwikkeling (Beighle 1977, Chilcote 1987, Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Lux 1990, Tsukahara 1995, Okamoto 1995, Devriendt 1999, Cau 2005, Klopocki 2006, Stewart 2007). Dit kan een wat vertekend beeld geven, omdat de ontwikkelingsachterstand vaak een reden is om chromosoomonderzoek te doen. De ernst van de achterstand kan sterk verschillen. Bij sommige kinderen is een milde ontwikkelingsachterstand beschreven (Cau 2005), terwijl deze bij anderen ernstig is (Lux 1990). Eén volwassen man met een relatief kleine deletie had een intelligentie zoals ieder ander. Hij werd verwezen vanwege een achterblijvende lengtegroei, hypogonadotrop hypogonadisme (zie verderop) en vruchtbaarheidsproblemen. Van één jonge vrouw is bekend dat ze zwakbegaafd was op het gebied van spraak en taal (IQ van 70) en op het gebied van het uitvoeren van taken en opdrachten (IQ van 76) (Beighle 1977). Eén meisje van 2,5 jaar zat bij 14 maanden, kroop bij 15 maanden en sprak haar eerste woorden op de leeftijd van 22 maanden (Klopocki 2006).

Groei en voeding

Van 8 kinderen uit de medische literatuur is een geboortegewicht bekend (Beighle 1977, Chilcote 1987, Devriendt 1999, Klopocki 2006, Stewart 2007, Cohen 1991). Het gemiddelde geboortegewicht bij deze kinderen was 2.639 gram (spreiding 1.790-3.480 gram). Van drie andere is gemeld dat het geboortegewicht verlaagd was (Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Tsukahara 1995). Drie kinderen hadden voedingsproblemen en/of kwamen te weinig aan in gewicht (Beighle 1977, Chilcote 1987, Devriendt 1999). Hypotonie is maar bij 2 kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 gemeld (Devriendt 1999, Klopocki 2006). Bij 10 van de 17 personen in de medische literatuur wordt gesproken van een groeiachterstand of kleine lengte (Beighle 1977, Kitatani 1988, Lux 1990, Tsukahara 1995, Devriendt 1999, Vermeulen 2002, Dode 2003, Cau 2005, Klopocki 2006, Cohen 1991). Meestal hoorde de lichaamslengte bij de kleinste 3% van de bevolking. Bij een meisje van 2,5 jaar was, vanwege voedingsproblemen, een voedingssonde door de buik in de maag geplaatst (Klopocki 2006). Bij één persoon bleek sprake van een tekort aan groeihormoon (Vermeulen 2002, Dode 2003).

Zenuwstelsel

Bij 3 kinderen beschreven in de medische literatuur is MRI onderzoek van de hersenen gedaan (Devriendt 1999, Klopocki 2006, Stewart 2007). Bij één waren hierop geen bijzonderheden te zien. De andere twee kinderen hadden wat vergrote ventrikels en corpus callosum agenesie of dysgenesie. Eén van de kinderen had bovendien hypoplasie van de witte stof. Bij een 9-jarig meisje was sprake van epilepsie (Chilcote 1987). Verder had één jongen van 13 maanden een sacrale dimple (Kitatani 1988). Eén meisje had een verminderde traanproductie, verminderde gevoeligheid voor pijn, slaapproblemen en perifere neuropathie (Klopocki 2006).

Cardiovasculair

Bij de meeste kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 is er niets aan de hand met het hart. Hartafwijkingen komen vaker voor bij kinderen bij wie het laatste deel van de korte arm van chromosoom 8 ontbreekt. Er is mogelijk een verband tussen het voorkomen van hartafwijkingen en het ontbreken van bandje 8p23. Bij 4 kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 was sprake van een hartafwijking (Ostergaard 1989, Tsukahara 1995, Dode 2003, Stewart 2007). Van 2 kinderen was geen gedetailleerde beschrijving van de hartproblemen. Eén vrouw van 24 jaar had een open ductus Botalli (Dode 2003). Bij één jongen was sprake van een ASD en VSD (Stewart 2007).

Hereditaire sferocytose

Bij 5 pasgeborenen was sprake van icterus en/of hyperbilirubinemie (Beighle 1977, Chilcote 1987, Kitatani 1988, Lux 1990, Vermeulen 2002, Dode 2003). Bij een meisje was sprake van bloedarmoede bij geboorte (Cohen 1991). Dit kan samenhangen met hereditaire sferocytose (HS) bij een deel van de

kinderen met de deletie. HS kan leiden tot anemie, icterus, hyperbilirubinemie en een vergroting van de milt. Bij 9 van de 17 personen met de deletie beschreven in de medische literatuur was sprake van HS (Chilcote 1987, Kitatani 1988, Lux 1990, Cohen 1991, Okamoto 1995, Vermeulen 2002, Dode 2003, Cau 2005). De ernst van de kenmerken varieerde. Bij 3 kinderen die regelmatig bloedtransfusies kregen in verband met de HS, is de milt uiteindelijk verwijderd waarna de anemie over ging (Chilcote 1987, Lux 1990, Vermeulen 2002, Dode 2003). Bij één meisje werd de milt verwijderd, toen de galblaas moest worden verwijderd in verband met galstenen. Ook bij haar herstelde de bloedarmoede (Cohen 1991). Mogelijk ontstaat de HS bij de interstitiële deleties van 8p inclusief 8p12 door het ontbreken van het *ANK1*-gen (Lux 1990).

Ogen

In de medische literatuur is beschreven dat 8 van de 17 mensen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 een oogafwijking hebben. Bij 6 personen was sprake van nystagmus (Chilcote 1987, Devriendt 1999, Dode 2003, Klopocki 2006, Stewart 2007). Drie personen hebben strabisme (Beighle 1977, Cau 2005, Klopocki 2006). Bij een jonge vrouw was daarnaast sprake van myopie (Beighle 1977). Ook heeft één jongen uitpuilende ogen waarbij hij zijn oogleden niet goed kan sluiten (Cau 2005). Bij 3 kinderen werden naast nystagmus en/of strabisme ook afwijkingen aan de oogzenuw beschreven (Dode 2003, Klopocki 2006, Stewart 2007). Eén van hen had nog meer oogafwijkingen na oogonderzoek en had ernstige problemen met zien (Stewart 2007).

Keel, neus, oren

Gehoorproblemen lijken niet vaak voor te komen bij kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12. Eén jongen van 12 jaar heeft waarschijnlijk zowel geleidingsdoofheid als zenuwdoofheid (Cau 2005). Bij een andere jongen was sprake van geleidingsdoofheid door vergroeiing van de gehoorbeentjes (Cohen 1991).

Twee kinderen met een interstitiële deletie 8p inclusief 8p12 hadden regelmatig last van luchtweginfecties (Beighle 1977, Cau 2005). Een jongen overleed op 2,5-jarige leeftijd als gevolg van een ernstige luchtweginfectie. Ook had hij een hartafwijking (Ostergaard 1989).

Genitaliën en hypogonadotroop hypogonadisme

Over het algemeen hebben kinderen, met name jongens, met chromosoomafwijkingen vaker afwijkingen van de geslachtsdelen in vergelijking met kinderen zonder. Van 9 jongens, beschreven in de medische literatuur (Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Lux 1990, Stratton 1992, Okamoto 1995, Devriendt 1999, Vermeulen 2002, Dode 2003, Cau 2005, Stewart 2007), wordt bij 6 genoemd dat ze cryptorchisme hadden. Vier jongens hadden daarbij een micropenis. Verder hadden 3 een hernia inguinalis.

De micropenis kan samenhangen met hypogonadotroop hypogonadisme. Van 5 personen uit de medische literatuur is bekend dat ze hypogonadotroop hypogonadisme hebben (Beighle 1977, Stratton 1992, Vermeulen 2002, Dode 2003, Klopocki 2006). Bij een jongen van 12 jaar wordt dit niet genoemd. Maar hij had een micropenis en anosmie (Cau 2005). Anosmie komt vaak samen voor met hypogonadotroop hypogonadisme (Kallmann syndroom). Bij één man was sprake van vruchtbaarheidsproblemen als gevolg van het hypogonadotroop hypogonadisme (Vermeulen 2002, Dode 2003). Bij een broer en zus was sprake van het uitblijven van de puberteitsontwikkeling, maar wordt niet genoemd dat sprake is van hypogonadotroop hypogonadisme (Cohen 1991). Veel van de andere personen waren nog te jong om hier iets over te kunnen zeggen. Uit onderzoek blijkt dat het hypogonadotroop hypogonadisme bij mensen met de deletie ontstaat door het ontbreken van het *FGFR1*-gen (Dode 2003).

BRONNEN

Folder interstitial deletions 8p including 8p12; Beighle 1977; Brandt 2013; Campbell 2010; Cau 2005; Chilcote 1987; Cohen 1991; Devriendt 1999; Dode 2003; Ehret 2015; Harrison 2013; Kitatani 1988; Klopocki 2006; Lux 1990; Nambot 2015; Okamoto 1995; Ostergaard 1989; Park 1991; Stewart 2007; Stratton 1992; Tsukahara 1995; Vermeulen 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 Interstitial deletions 8p including 8p12 van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door dr. Laura van Dussen. Bij deze folder zijn betrokken dr. Maaïke Haadsma (Erfocentrum), 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). 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.

