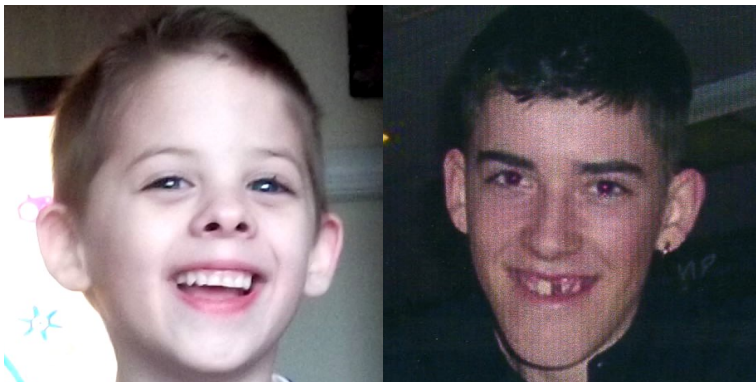


Understanding
chromosome
disorders

Unique



16p11.2 microduplications



rarechromo.org

Bronnen

De informatie uit deze folder is voor een deel afkomstig uit de medische wetenschappelijke literatuur. De naam van de eerste auteur en de datum van publicatie zijn genoemd zodat u de samenvattingen van de originele artikelen kunt vinden op internet via de website van PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder is deze folder gebaseerd op informatie uit de database van *Unique*. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in 2014 werd gemaakt had Unique 7 leden met een 16p11.2 microduplicatie. (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Walsh 2011; *Unique*).

“ Ik vind het heerlijk om bij haar te zijn. Ze heeft ons zo veel geleerd. In haar wereld bestaan geen zorgen en angst. Dat stimuleert ons! ”

“ Hij had als kind zo'n fijn en eerlijk karakter. Hoewel hij het vaak best moeilijk had, was hij nooit vervelend of gemeen. ”

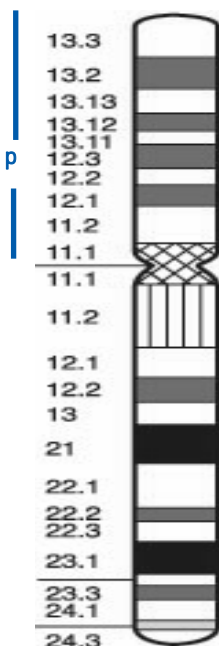
“ Hij heeft droge humor en is heel lief. We willen hem niet anders dan hij is. Het is verbazingwekkend hoe moedig en dapper hij is. ”

Wat is een 16p11.2 microduplicatie?

Wat betekent het als iemand in uw familie een 16p11.2 microduplicatie heeft? Een 16p11.2 microduplicatie is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening is een extra stukje van chromosoom nummer 16 aanwezig. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig.

Het extra stukje chromosoom 16 geeft meer kans op problemen met de ontwikkeling, de spraak, het gedrag, het leren of de gezondheid. Soms echter hebben mensen een 16p11.2 microduplicatie zonder hier iets van te merken.

Hoe kunnen we kijken naar chromosoom 16p11.2?

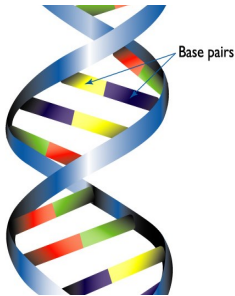
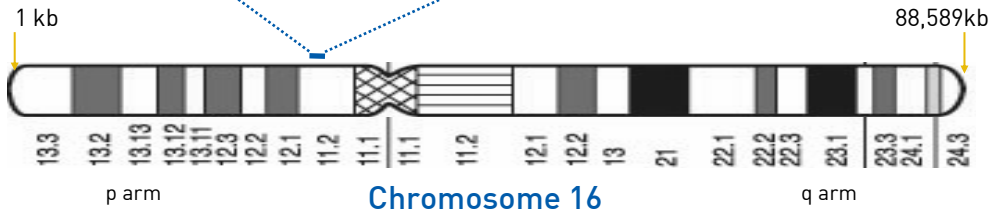


Chromosomen bestaan uit erfelijk materiaal, het DNA. Het DNA bestaat uit genen waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. De genen 'vertellen' het lichaam hoe het zich moet ontwikkelen, groeien en functioneren.

Chromosomen zitten in de lichaamscellen. De lichaamscellen zijn de bouwstenen van het lichaam. Elke lichaamscel heeft 23 paren chromosomen. Dat zijn in totaal 46 chromosomen. Van elk paar komt één chromosoom van de vader en één van de moeder.

Van de 23 paren zijn er 22 hetzelfde bij mannen en vrouwen. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein. Het 23e paar noemen we de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom (XY).

Vaak zit het extra stukje chromosoom bij 16p11.2 microduplicaties tussen het 29,67 en 30,2 miljoenste basenpaar (Mb)



bp = basenpaar
kb = kilo basenpaar of 1000 basenparen
Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen

Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q)arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

Mensen met een 16p11.2 microduplicatie hebben een extra stukje chromosoom nummer 16. De pijl laat zien waar op chromosoom 16 een extra stukje aanwezig is. Die plek heet band p11.2.

Chromosomen zijn opgebouwd uit miljoenen basenparen. Alle basenparen hebben een nummer. Het eerste basenpaar op de korte arm van chromosoom 16 is nummer 1. Het extra stukje chromosoom bij 16p11.2 zit meestal tussen basenpaar 29.670.000 (29 miljoen 670 duizend) en 30.200.000 (30 miljoen 200 duizend).

Chromosomen zijn niet met het blote oog te zien. Maar als ze in het laboratorium een kleurtje krijgen en worden vergroot onder de microscoop, dan is te zien dat alle chromosomen een specifiek bandenpatroon (streepjespatroon) hebben. Dit bandenpatroon bestaat uit lichte en donkere banden. Dit ziet u in het eerdere schema. Eén van die banden is bandje 16p11.2. Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een 16p11.2 microdeletie heeft, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 16 uw kind te veel heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

Is het extra stukje chromosoom bij iedereen met een 16p11.2 microduplicatie precies hetzelfde?

Nee, het extra stuk is niet bij iedereen precies hetzelfde. Zoals hierboven beschreven zit bij de meeste mensen het extra stuk chromosoom tussen basenpaar 29.670.000 (29 miljoen 670 duizend) en 30.200.000 (30 miljoen 200 duizend). Deze folder gaat over deze 16p11.2 microduplicatie, die meestal voorkomt.

Soms zit er een extra stukje chromosoom op een andere plek op 16p11.2. Dan hebben mensen niet de 16p11.2 microduplicatie die meestal voorkomt. Uw klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) kan u vertellen welk stukje van chromosoom 16 uw kind te veel heeft.

Naast mensen met een extra stukje chromosoom op 16p11.2, zijn er veel meer mensen bij wie juist dat stukje chromosoom ontbreekt. Dat noemen we een 16p11.2 microdeletie.

Unique heeft een aparte folder over 16p11.2 microdeleties.

Is er een 16p11.2 microduplicatie syndroom?

Als een combinatie van verschillende kenmerken bij één aandoening voorkomt, noemen we dat een syndroom. Mensen met een 16p11.2 microduplicatie hebben vaak overeenkomstige kenmerken, maar ze zijn te verschillend om het een syndroom te noemen. Er is geen 16p11.2 microduplicatie syndroom. Onderzoekers hebben de 16p11.2 microduplicaties pas een aantal jaar geleden ontdekt. Het is daarom nog niet duidelijk welke kenmerken zeker door het extra stuk chromosoom worden veroorzaakt (Shinawi 2010).

Belangrijkste kenmerken van de 16p11.2 microduplicatie

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 16p11.2 microduplicatie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door 16p11.2 microduplicaties worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met een 16p11.2 microduplicatie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Vaak zijn de kenmerken van een 16p11.2 microduplicatie verschillend, zelfs bij leden van dezelfde familie. Niet iedereen met een 16p11.2 microduplicatie merkt er iets van. Verder verschilt de mate waarin de kenmerken optreden.

De kenmerken die het meest zijn beschreven op een rij:

- Mogelijk milde uiterlijke of lichamelijke kenmerken
- Wat meer tijd nodig hebben om te leren zitten, bewegen en lopen
- Achterstand in de spraak- en taalontwikkeling
- Enige ondersteuning bij het leren nodig
- Meer kans op moeilijk gedrag
- Gevoeliger voor autisme of een autisme spectrum stoornis
- Gevoeliger voor psychiatrische problemen
- Soms een aangeboren aandoening die gezondheidsproblemen tot gevolg heeft.
- Mogelijke neiging voor ondergewicht
- Misschien gevoeliger om epilepsie te ontwikkelen

(Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010)

Hoe vaak komt een 16p11.2 microduplicatie voor?

We schatten dat ongeveer 3 op 10.000 personen een 16p11.2 microduplicatie hebben. Deze microduplicatie komt iets vaker voor bij mensen met taalproblemen of psychiatrische problemen. Dan gaat het om 4 op 10.000 personen (Weiss 2008). Als deze schattingen kloppen, komt een 16p11.2 microduplicatie in verhouding vaak voor. Van de 7 miljard mensen die op aarde wonen, zouden meer dan 2 miljoen mensen zo'n microduplicatie hebben.

Uiterlijk en lichamelijke kenmerken

Bij de 16p11.2 microduplicatie zijn er geen typische uiterlijke kenmerken, die voor elk kind hetzelfde zijn. Uw kind met een 16p11.2 microduplicatie ziet er waarschijnlijk niet anders uit dan andere leden van uw gezin en zal waarschijnlijk niet opvallen tussen andere kinderen. Soms heeft een kind met deze microduplicatie één of twee bijzondere uiterlijke kenmerken. Soms is bijvoorbeeld het hoofd wat kleiner. Foto's van mensen met een 16p11.2 microduplicatie staan in deze folder. Maar u vindt ook foto's in drie wetenschappelijke artikelen (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Op het eerste gezicht, ziet ons kind er net zo uit als ieder ander. ”

■ Zitten, bewegen, lopen

Uit de medische literatuur is bekend dat de grove motorische ontwikkeling wat meer tijd kan kosten. Maar bij de leden van *Unique* is daar geen sprake van. Over het algemeen leren zij zitten, kruipen en lopen rond de leeftijd die daar voor staat. De medische literatuur meldt dat er misschien meer ontwikkelingsachterstand is. Maar een mogelijke reden is dat kinderen met ernstiger kenmerken eerder bij de kinderarts komen. Tot nu toe leerde iedereen met een 16p11.2 microduplicatie lopen. Vaak duurde dit net iets langer dan de tijd die daar gemiddeld voor staat.

Sommige, maar niet alle baby's hebben een lage spierspanning. Een ander woord voor lage spierspanning is hypotonie. Daardoor voelen ze slap aan als de ouders ze vasthouden. Door de hypotonie kan het langer duren voordat het lukt om leren zitten, kruipen en lopen. Ook zijn de gewrichten soms over bewegelijk. Dan is er ondersteuning bij het leren lopen nodig. Leden van *Unique* leerden lopen tussen 11 maanden en 18 maanden. Verder lukte traplopen rond 2-jarige leeftijd. In het begin liepen de meeste peuters wankel en vielen snel. Bij een lage spierspanning waren kinderen snel moe en hadden vaak tot op volwassen leeftijd een bijzondere manier van lopen.

In de loop van de tijd is hun motoriek echter zo goed ontwikkeld, dat ze allerlei lichamelijke activiteiten kunnen doen.

(Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ze kon rechtop zitten toen ze 8 maanden oud was. Maar ze ging niet met 9 maanden kruipen. Dit lukte pas een week voor haar eerste verjaardag. Met 18 maanden ging ze lopen en met 2,5 kon was haar motoriek bijna even goed als haar leeftijdsgenoten. Toen kon ze rennen, maar ze had moeite met de trap af lopen. Op dit moment loopt ze goed en gemakkelijk lange afstanden. Ook is ze dol op zwemmen, klimmen, glijden en dansen. ” – 4 jaar

“ Als kind had hij een erg rechte houding. Als volwassene heeft hij die nog steeds. Maar nu is dat gewoon. Hij heeft altijd een lage spierspanning gehad. Hij is nooit erg actief en heeft geen behoefte om veel te bewegen. Buiten loopt hij sjokkend, maar binnen niet. Ook kan hij niet fietsen. ” - 22 jaar

■ Spraak en communicatie

Bij de 16p11.2 microdeleties is er is erg vaak, maar niet altijd, meer tijd nodig om te leren spreken en de taal te ontwikkelen. Deze kenmerken kunnen de eerste aanwijzingen zijn voor een ontwikkelingsachterstand. Kinderen van *Unique* leren op tijd lachen, maar ouders merken soms dat hun baby niet gaat brabbelen of dat hun peuter niet praat. Het gaat meestal zowel om een achterstand in het kunnen praten als het begrijpen van taal. Bij

Unique gaan kinderen pas duidelijk woorden zeggen als ze 16 maanden tot 4 à 5 jaar oud zijn. Bij sommigen gebeurt dit pas op nog latere leeftijd. Uiteindelijk gingen alle kinderen van *Unique* praten, maar sommigen gebruiken gebaren, tekens, dingen of plaatjes om duidelijk te maken wat ze willen. Verder is hun uitspraak soms niet helemaal duidelijk (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ze ging lachen met 2 maanden. Maar ze brabbelde niet met 6 maanden zoals de meeste baby's doen. Ook hoorde ze waarschijnlijk alleen klinkers en geen medeklinkers. Als 2,5 jarige kon ze meer medeklinkers zeggen. Ze sprak de woorden *mama*, *bye bye* en *Baba* (zo noemde ze Barney). Ook zei ze op verzoek het woord *boek* (het Engelse *book*). Op dit moment gebruikt ze een paar woorden. Maar ze gebruikt ook tekens, gebaren en klanken om duidelijk te maken wat ze bedoelt. Ze begrijpt veel meer dan dat ze kan zeggen. Ze vindt het moeilijk om klanken te maken waarbij je de tong tegen de voortanden moet heffen, zoals *da*, *ta* enz. ” – 4 jaar

“ Toen hij jong was, leek hij meestal te begrijpen wat er gezegd werd. Maar hij kon zijn gedachten niet onder woorden brengen. Hij lachte als dat van hem verwacht werd. Verder ging hij laat brabbelen en praten deed hij pas toen hij 4 of 5 was. In het begin zei hij nog maar weinig woorden en was zijn woordenschat 75 tot 200 woorden. Nu is hij 22 jaar. Hij begrijpt wat er tegen hem gezegd wordt en kan daarop reageren. Ook heeft hij een grote woordenschat. Maar hij heeft moeite om op een goede manier contact te maken met anderen, want soms staat hij te dicht bij iemand en praat hij hard. Dan kan hij maar doorgaan over een onderwerp of vraag. Verder is het moeilijk om hem te verstaan, omdat hij erg snel praat. ”- 22 jaar

■ Leren

Meestal is er geen tot een milde achterstand met leren. Bij kinderen die een IQ test kregen, lag het IQ tussen de 50 en 110. Het IQ is een maat voor de intelligentie. Het gemiddelde IQ in de algemene bevolking is 100. *Unique* meldt dat de meesten leren lezen en schrijven en een computer kunnen gebruiken. Er is veel variatie in de ondersteuning die kinderen bij het leren nodig hebben. Een deel van de kinderen weet zich goed te handhaven op een reguliere school, anderen gaan naar het speciaal onderwijs met kleinere groepen en meer individuele ondersteuning (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ze heeft een goed geheugen. Op school leert ze door vastberaden te zijn. ”- 4 jaar

“ Zijn geheugen is uitstekend. Hij schrijft en leest kranten, tijdschriften en teksten op internet. Ook maakt hij gedetailleerde tekeningen. Verder gaat hij heel goed met een computer om. Ook heeft hij een tijd les gehad in levensvaardigheden (ontwikkelen van sociale en emotionele vaardigheden) nadat hij zijn schooldiploma had gehaald. ”- 22 jaar

■ Aangeboren aandoeningen

Soms worden baby's met een 16p11.2 microduplicatie helemaal gezond geboren. Anderen kunnen een milde tot ernstige aangeboren aandoening hebben. De meeste van deze aandoeningen kwamen maar bij enkele baby's voor. Het is nog niet

duidelijk of alle aangeboren aandoeningen die in deze folder genoemd worden door de 16p11.2 microduplicatie worden veroorzaakt of dat het toeval is dat deze kinderen naast hun chromosoomafwijking ook een aangeboren aandoening hadden.

Er zijn maar weinig mensen met een 16p11.2 microduplicatie beschreven in de medische literatuur of bij *Unique*. Er waren maar 41 mensen bekend toen deze folder gemaakt werd. De aangeboren afwijkingen van deze mensen zijn op een rij gezet. De meeste aangeboren aandoeningen kwamen maar bij 1 persoon voor.

Uit de gegevens bleek dat er bij twee een congenitale hernia diafragmatica was. Dit is een aangeboren breuk in het middenrif. Dan zit er een gat in het middenrif. Het middenrif scheidt de buikorganen van het hart en de longen. Als er een gat in het middenrif zit, kan een deel van de buikorganen in de borstkas komen. Dan kunnen het hart en de longen zich niet goed ontwikkelen. Wanneer de toestand van de baby stabiel is, kan het gat met een operatie dicht gemaakt worden.

Verder hadden twee baby's een spleet in het gehemelte (schisis). Meestal wordt een spleet in het gehemelte met een operatie dicht gemaakt. Eén van deze baby's had ook een lipspleet.

Met MRI onderzoek waren bij 5 van 28 personen afwijkingen aan de hersenen te zien. MRI is de afkorting van magnetic resonance imaging. Dit is een apparaat waarmee men afbeeldingen van de binnenkant van het lichaam maakt.

Bij vier baby's waren er problemen met de nieren of de urinewegen. Eén had een hoefijzernier. Meestal heeft iemand twee losse nieren. Maar bij een hoefijzernier zit de onderkant van de twee nieren aan elkaar. Zo ontstaat één nier met de vorm van een U (de vorm van een hoefijzer). Weer een ander had twee buizen in plaats van één die vanaf de nieren naar de blaas lopen. Nog een andere baby had vesico-ureterale reflux. Dan stroomt urine uit de blaas terug naar de nieren.

Ook hadden twee baby's een borstkas die anders gevormd was. Bij de ene ging het om een ingevallen borstkas (pectus excavatum) en bij de andere om een borstkas die naar buiten staat (pectus carinatum).

Bij drie kinderen was er iets met de wervelkolom. Het ging om verschillende aandoeningen. Eén baby had vochtblazen (cysten) in het ruggenmerg (syringomyelie). De tweede had een 'tethered cord' (gekluiserd ruggenmerg). Dan is de onderkant van het ruggenmerg vastgegroeid. Het ruggenmerg kan dan op die plek niet goed bewegen in de wervelkolom. Een 'tethered cord' kan met een operatie behandeld worden. Het derde kind had een verkromming van de wervelkolom (scoliose).

Eén baby werd geboren met een aangeboren hartaandoening. Het ging om een open ductus Botalli. Dit is een korte bloedvatverbinding tussen de longslagader (bloedvat dat bloed van het hart naar de longen brengt) en de grote lichaamsslagader (aorta). Soms gaat dit vanzelf dicht. Als het niet sluit, is voor een open ductus Botalli een operatie nodig.

Bij één baby zat de opening van de penis niet aan het einde, maar aan de onderkant. Dit noemen we een hypospadie. Meestal is hier een operatie voor mogelijk.

Ook had één baby een gedraaide nek (torticollis).

Er was één kind met een malrotatie van de darmen. Tijdens de zwangerschap draaien de darmen van de ongeboren baby zich totdat ze op de juiste plek in de buik liggen. Als de darmen zich niet compleet draaien, dan noemen we dit een malrotatie. Soms geeft een malrotatie geen klachten. Maar soms is er een stuk darm afgesloten

of krijgt een stuk darm geen bloed meer. Dan wordt er zo snel mogelijk een operatie gedaan. (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; *Unique*).

■ **Ondergewicht**

Het lijkt er op dat mensen met een 16p11.2 microduplicatie neigen naar ondergewicht. Voorlopige informatie van *Unique* wijst hier op. Naar verhouding is er een lange lichaamslengte en een dun postuur.

■ **Epilepsie**

Meestal is er bij een 16p11.2 microduplicatie geen epilepsie of kenmerken die op epilepsie lijken. Maar ongeveer 15 op de 100 (15%) heeft die wel. Daarom is er misschien een verband tussen de microduplicatie en een gevoeligheid voor epilepsie. Meestal begint de epilepsie in het eerste levensjaar en is deze goed te behandelen met anti-epilepsie medicijnen. Bij de meesten verdwijnen of verminderen de epileptische aanvallen in de kinderjaren. Eén baby had maligne migrerende partiële epilepsie op de kinderleeftijd (voor meer informatie zie de website Kinderneurologie.eu <http://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/epilepsie/maligenemigrerendeepilepsie.php>). Op de eerste dag na de geboorte kreeg hij epilepsie. Eerst waren de aanvallen niet goed te behandelen, maar met 5 maanden wel. Een ander kind heeft eenvoudige partiële aanvallen (voor meer informatie zie de website van het Nationaal Epilepsie Fonds http://www.epilepsie.nl/informatie/soorten_aanvallen/partile_aanvallen/eenv_part_aanvallen) die meerdere malen achter elkaar optreden. Ze kunnen worden behandeld met anti-epilepsie medicijnen.

Bij de 16p11.2 microduplicaties is een aantal genen twee keer aanwezig. Drie van deze genen - *QPRT*, *DOC2A* en *SE6L2* - zijn misschien actief in de hersenen en spelen mogelijk een rol bij de epilepsie (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

■ **Meer kans op moeilijk gedrag**

Verschillende onderzoeken melden dat jonge mensen met een 16p11.2 microduplicatie stemmingsstoornissen of gedragsproblemen kunnen hebben. Bij kinderen gaat het vaak om ADHD. Dan zijn ze hyperactief en kunnen maar kort hun aandacht ergens bij houden. Maar het kan ook om andere gedragsproblemen gaan. Bij *Unique* hebben 2 van de 7 kinderen ADHD. Verder had een 15-jarige jongen een angststoornis. Deze was goed te behandelen met medicijnen. Volgens één wetenschappelijke studie kwam bij 4 van 10 jongeren agressief gedrag voor (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Toen ze 2,5 jaar was, stopte ze van alles in haar mond. Ze was niet bang en was dol op water. Ook begon ze met fantasiespellen. Ze was erg sociaal, zwaaide naar iedereen en wilde alle aandacht hebben. Nu is ze 4 en heeft ADHD. Ze krijgt medicijnen die haar helpen bij het concentreren op activiteiten. ” – 4 jaar

“ Als kind kon hij niet goed omgaan met andere kinderen. Hij speelde liever alleen. Nu is hij 22 jaar en nog steeds op zichzelf. Familieleden vinden dat hij een

obsessieve drang heeft om bepaalde handelingen uit te voeren. Hij slikte ADHD medicijnen (Strattera en Ritalin). Maar hij is daarmee gestopt, omdat hij zich er 'vreemd' door voelt. ”

“ Hij vindt het leuk om naar muziek te luisteren, televisie te kijken, te computeren en te lezen. Hij zit veel achter de computer. Hij leeft in fantasiewerelden en beeldt zich in dat hij een professionele sporter is. Verder probeert hij op een bijzondere manier erg sociaal te zijn. Hij stelt steeds dezelfde vragen en staat dan te dicht op iemand. Ook spreekt hij luid, praat tegen zichzelf en gebruikt steeds dezelfde scheldwoorden. Dit lijkt op Tourette syndroom. ” - 22 jaar

■ Autisme of autisme spectrum stoornis

Bij personen met een 16p11.2 microduplicatie komen vaker autisme of autistische kenmerken voor dan in de algemene bevolking.

Ongeveer de helft van de leden van *Unique* (allen jongens) met deze microduplicatie heeft autistische kenmerken

Op dit moment denken we dat de microduplicatie de kans op autisme verhoogt, maar dat er ook nog andere factoren nodig zijn voordat autisme kan ontstaan. Dit geldt ook voor mensen bij wie een stuk van 16p11.2 ontbreekt. Zij hebben een 16p11.2 microdeletie. Het gaat vooral om jongens en mannen. Wetenschappers vermoeden dat door de aanwezigheid van een extra stukje chromosoom 16 of het ontbreken ervan, genen die in het p11.2 gebied liggen, niet meer goed werken. Een mogelijk gevolg is dat de hersenen zich anders ontwikkelen waardoor misschien een ontwikkelingsachterstand of autisme ontstaat. Het zou om genen gaan die zorgen voor het doorgeven van signalen tussen lichaamscellen (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Er is nooit autisme bij hem vastgesteld. Maar familieleden zijn het erover eens dat hij er kenmerken van heeft. ”

■ Psychiatrische problemen

Bij mensen met 16p11.2 microduplicatie kunnen vaker dan gemiddeld schizofrenie en in mindere mate angststoornissen, depressie of een bipolaire stoornis (manische depressiviteit) voorkomen. We denken dat een 16p11.2 microduplicatie meer kans geeft op psychiatrische problemen, maar er moeten nog extra factoren zijn om deze problemen daadwerkelijk te krijgen. Er zijn geen leden van *Unique* waarbij psychiatrische problemen zijn vastgesteld (McCarthy 2009; Fernandez 2010; *Unique*).

■ Zijn er mensen met een 16p11.2 microduplicatie die hier geen klachten van hebben?

Ja, er zijn mensen met een 16p11.2 microduplicatie die daar niets van merken. In sommige families hebben verschillende familieleden dezelfde microduplicatie. Soms komt de microduplicatie dan wel tot uiting bij het kind, maar niet bij de ouder, broers of zussen. Het kind heeft dan bijvoorbeeld duidelijke kenmerken en een ontwikkelingsachterstand, terwijl andere familieleden die niet hebben (Fernandez 2010). Soms zijn de kenmerken van een 16p11.2 microduplicatie zo mild, dat je ze bijna niet ziet; het kind ontwikkelt zich als ieder ander.

De 16p11.2 microduplicatie is een voorbeeld van een erfelijke aandoening. Erfelijke

aandoeningen kunnen diverse gevolgen hebben voor de ontwikkeling, de gezondheid en het gedrag. Er zijn personen met milde kenmerken, maar ook kinderen en volwassenen met ernstigere en duidelijkere kenmerken.

■ Als een familielid met een 16p11.2 microduplicatie milde kenmerken heeft, hebben andere familieleden met deze microduplicatie dan ook milde kenmerken?

Niet altijd, er kan veel verschil zijn tussen familieleden met dezelfde microduplicatie. We weten dat er personen zijn met milde kenmerken van een 16p11.2 microduplicatie, terwijl anderen in de familie duidelijkere kenmerken hebben.

Onderzoek en begeleiding

Voor de 16p11.2 microduplicatie gelden een aantal algemene adviezen. Het advies is om bij iedereen met een 16p11.2 microduplicatie een lichamelijk onderzoek te doen. Wanneer er kenmerken zijn die op epilepsie wijzen, wordt aanbevolen om een hersenfilmpje (EEG, elektro-encefalogram) te laten maken. Verder kan het ruggenmerg onderzocht worden met een MRI, als er kenmerken zijn waarbij het ruggenmerg misschien betrokken is (Schaaf 2011). Maar dit onderzoek is niet nodig voor mensen zonder klachten. Als vroeg met behandelingen begonnen wordt, verbetert dit vaak de uitkomst. Het is van belang om op jonge leeftijd met logopedie te beginnen. Ook is het advies om ondersteuning bij de communicatie te bieden als dat nodig is. Verder moet de algemene ontwikkeling goed gevolgd worden.

Hoe ontstaat een 16p11.2 microduplicatie?

Soms ontstaat een 16p11.2 microduplicatie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. De novo 16p11.2 microduplicaties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel. Maar voor zover we nu weten, worden de meeste 16p11.2 microduplicaties door een ouder aan hun kind doorgegeven (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010). Eén van de ouders heeft dan zelf ook een 16p11.2 microduplicatie. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de 16p11.2 microduplicatie nieuw is ontstaan of niet.

Of de microduplicatie nu doorgegeven werd of nieuw is, als ouder kunt u er niets aan doen.

Niemand kan voorkomen dat zijn of haar baby dit krijgt. Er zijn geen factoren bekend zoals bijvoorbeeld leefstijl of voeding die 16p11.2 microduplicaties kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 16p11.2 microduplicatie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze microduplicatie. Heel soms hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen wel de 16p11.2 microduplicatie. Klinisch genetici noemen dit kiembaan mozaïcisme. Dit

betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de microduplicatie. Dit hebben artsen echter nog nooit gevonden bij ouders van kinderen met een 16p11.2 microduplicatie. De kans op een kind met een 16p11.2 microduplicatie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf een 16p11.2 microduplicatie heeft. Iemand met deze microduplicatie heeft bij elke zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven en 50% (1 op 2) kans op een kind met een normaal chromosomenpatroon. De ouders van een kind met een 16p11.2 microduplicatie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. Als ouders liever op een natuurlijke manier zwanger worden, dan is er de mogelijkheid voor prenatale diagnostiek vroeg in de zwangerschap. Voor meer informatie over prenatale diagnostiek kijkt u voor de vlokkentest op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest> en voor de vruchtwaterpunctie op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie>.

Kan mijn kind later zelf kinderen krijgen?

Wanneer uw kind met een 16p11.2 microduplicatie volwassen is, wil hij of zij misschien zelf ook kinderen. We weten nog niet of de 16p11.2 microduplicatie gevolgen heeft voor de vruchtbaarheid. Dit komt omdat we deze aandoening nog maar zo kort kennen. Waarschijnlijk is de vruchtbaarheid van mensen met de microduplicatie hetzelfde als die van ieder ander. Iemand met deze microduplicatie heeft bij elke zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven en 50% (1 op 2) kans op een kind met een normaal chromosomenpatroon. Als uw kind later zelf een kinderwens heeft, kan hij/zij de mogelijkheden voor onderzoek voorafgaand of tijdens de zwangerschap met een klinisch geneticus bespreken. De mogelijkheid van deze kinderen om later zelf voor een kind te kunnen zorgen is erg afhankelijk van hun eigen mate van zelfstandigheid.

Wetenschappelijke artikelen

Bedoyan 2010: Duplication 16p11.2 in a child with infantile seizure disorder
American Journal of Medical Genetics Volume 152A(6) pages 1567-74

Bochukova 2010: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity
Nature Volume 463(7281) pages 666-670

Fernandez 2010: Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder
Journal of Medical Genetics Volume 47 pages 195-203

Jacquemont 2010: The multiple phenotypes of the recurrent 593kb, 16p11.2 rearrangements: regulation of adiposity, language impairment and psychiatric symptoms
European Journal of Human Genetics Volume 18 Supplement 1 page 20

Marshall 2008: Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder
American Journal of Human Genetics Volume 82(2) pages 477-488 **Free access**

McCarthy 2009: Microduplications of 16p11.2 are Associated with Schizophrenia *Nature Genetics* Volume 41(11) pages 1223-7 **Free access**

Rosenfeld 2010: Speech delays and behavioural problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications *Journal of Neurodevelopmental Disorders* Volume 2 pages 26-38

Shinawi 2010: Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy and abnormal head size *Journal of Medical Genetics* Volume 47 pages 332-341

Schaaf 2011: Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomelia *European Journal of Human Genetics* Volume 19(2) pages 152-156

Walsh 2011: Copy number variation in the dosage-sensitive 16p11.2 interval accounts for only a small proportion of autism incidence: A systematic review and meta-analysis *Genetics in Medicine* Volume 13(5) pages 377-384

Weiss 2008: Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism *New England Journal of Medicine* Volume 358 (7) pages 667-675

Uitslag moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 16p11.2 microduplicatie zal de uitslag van dit chromosomenonderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

arr[hg19] 16p11.2 (29674061- 30235818) x3

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

arr De analyse is gedaan met een array (arr) techniek: array CGH of SNP array.

hg 19 Human Genome build 19. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken is. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg20, enzovoorts).

16p11.2 Het chromosoom dat erbij betrokken is, is nummer 16 en de band met het extra stuk chromosoom (de microduplicatie) heeft nummer p11.2.

29674061-30235818 Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd vanaf de top van het chromosoom, ofwel het uiteinde van de p-arm. Hier is het DNA tussen de basenparen 29.674.061 en 30.235.818 dubbel aanwezig. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 561.757 (dat is afgekort 562 kb (562 duizend) of 0,562 Mb (0,562 miljoen basenparen)). Dit is de grootte van de duplicatie.

x3 Dit aantal basenparen is drie maal (x3) aanwezig in plaats van de normale twee maal.

Samengevat noemen artsen dit een 16p11.2 microduplicatie, die zich bevindt op 29,7 tot 30,2 Mb op chromosoom 16 en met een grootte van 0,562 Mb.

Aantekeningen

Steun en informatie



Rare Chromosome Disorder Support Group,
G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Wordt lid van Unique voor contact met andere families, informatie en steun.
Unique is helemaal afhankelijk van donaties en giften. Als u kunt, maak dan een donatie over via onze website www.rarechromo.org.
Help ons alstublieft om u te helpen!

De website www.simonsvipconnect.org is een online community voor families die betrokken zijn bij 16p11.2 deleties en duplicaties, informatie over 16p11.2 duplicaties en een lijst met recente wetenschappelijke artikelen.



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



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Unique noemt websites van andere organisaties om families te helpen die informatie zoeken. Maar dit betekent niet dat we hun informatie goedkeuren of er enige verantwoordelijkheid voor hebben.

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat ouders zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose, behandeling en gezondheid van hun kind.

In deze folder staat de beste informatie die er in 2014 bekend was. Maar de ontwikkelingen op het gebied van chromosoomafwijkingen gaan erg snel. Sommige inhoud van de folder kan daarom later veranderen. Unique doet zijn best om de informatie uit deze folder actueel te houden en de folders te actualiseren als dat nodig is. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr David Miller, MD PhD Clinical Geneticist and Clinical Molecular Geneticist, Children's Hospital, Boston, USA en door Professor Maj Hultén, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK, 2011

Version 1.0 (PM)

Version 1.1 (SW)

Copyright © Unique 2014

De Nederlandse vertaling is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Maaike 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).



De Nederlandse vertaling van deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.



Projectmanagement en trainingen

