

Interstitiële deleties 9q inclusief 9q33

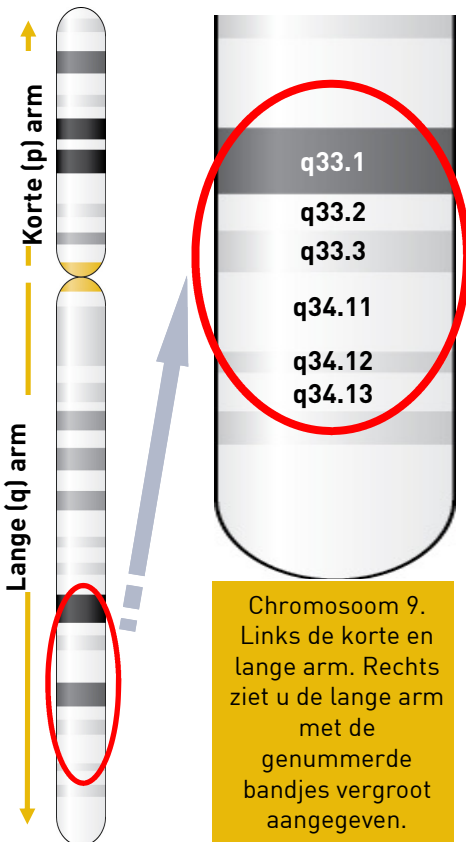


Interstitiële deleties 9q inclusief 9q33

Een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening mist een stukje van chromosoom nummer 9. **Interstitieel** wil zeggen dat het ontbrekende stuk niet aan het uiteinde van het chromosoom ligt, maar middenin. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het ontbrekende stukje 9q geeft meer kans op achterstand in de ontwikkeling, epilepsie, een verstoorde geslachtelijke ontwikkeling en nagel- en skeletafwijkingen.

Wat zijn chromosomen?

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).

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.

Hoe kunnen we kijken naar chromosoom 9q?

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 bovenstaande schema.

Enkele bandjes op de lange arm van chromosoom 9 zijn q33.1, q33.2 en q33.3. Door een microscoop is te zien hoe breed deze zijn. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een stukje in een van deze bandjes mist, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 9 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder (p20) leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

Interstitiële deleties 9q inclusief 9q33

Wetenschappers beschreven de aandoening voor het eerst in 1978 (Turleau 1978). In 2015 zijn er 40 personen met een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 in de medische literatuur beschreven (zie [Bronnen](#), onder). Bij een flink deel van deze mensen is er sprake van een deletie van bandje q33.3 én het ernaast gelegen bandje q34.1.

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.



Bronnen

De informatie uit deze folder is afkomstig uit de medische 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) (Turleau 1978; Farrell 1991; Park 1991; Schlaubitz 2007; Sellitto 2008; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; van Silfhout 2009; Saitsu 2010; Chien 2010; Marini 2010; Mignot 2011; Campbell 2012; Saitsu 2012; Alfonsi 2013; Brandt 2013; Harrison 2013; Barcia 2014; Jiang 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. 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.

Verder zijn citaten van een paar Nederlandse ouders met een kind met deze deletie in deze folder gebruikt. De citaten zijn afkomstig uit een vragenlijst die zij invulden over hun kind. Toen Unique deze folder maakte, had Unique 20 leden met een 9q deletie waarbij 9q33 voor een deel of helemaal bij betrokken was. Deze leden hadden geen andere chromosoomafwijkingen. De opmerkingen van 8 families staan in deze folder. De bijdragen van Unique staan in de grijze tekstboxen met het Unique logo.

Belangrijkste kenmerken van een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 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 weinig mensen met dit syndroom beschreven zijn, zijn nog niet alle effecten van de deletie bekend. De kenmerken verschillen van persoon tot persoon, maar één of meer van de volgende kenmerken kunnen voorkomen:

- Achterstand in de ontwikkeling en/of een verstandelijke beperking (p9-13)
- Epilepsie (p13)
- Een onduidelijk geslacht (p15-16)
- Kenmerken van het nagel-patellasyndroom (NPS) dan zijn o.a. de nagels en knieschijven (patella) aangedaan (p8-9). (Meer informatie over nagel-patellasyndroom staat op www.erfelijkheid.nl/ziektes/nagel-patellasyndroom.)

Voor een deel van de eigenschappen denken artsen te weten door welk gen deze veroorzaakt worden. Het voorkomen van deze eigenschappen hangt dan o.a. samen met het al of niet aanwezig zijn van dat specifieke gen op chromosoom 9. (Zie verder [Onderzoek van 9q](#), p21).

Hoe vaak komen interstitiële deleties van 9q inclusief 9q33 voor?

Het is niet goed bekend hoe vaak deze deleties precies voorkomen. Zoals gemeld zijn er in de medische literatuur 40 personen met deze deletie beschreven.

Wat zijn de vooruitzichten?

Mensen met deze chromosoomverandering die verder lichamelijk gezond zijn, hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting. Er zijn vier volwassenen beschreven in de medische literatuur. In de medische literatuur is één kind beschreven dat 30 uur na geboorte overleed door ernstige vochtophopingen in de longen, buik en onder de huid (Sellitto 2008).

Toen deze folder gemaakt werd, had Unique 5 volwassen leden. Niemand was overleden.

Zwangerschap en bevalling

Bij veel moeders van een baby met deze deletie verliep de zwangerschap zonder problemen.

De diagnose werd bij 2 kinderen tijdens de zwangerschap vastgesteld bij beide kinderen kozen de ouders voor het afbreken van de zwangerschap. Bij één van deze kinderen was bij 10 weken op een echo sprake van een verdikte nekplooi. Later werden vochtophopingen gezien die in ernst toenamen (Paoloni 2001). Bij de andere zwangerschap werden uitgebreide hartafwijkingen gezien. Ook zag men op de echo vrouwelijke geslachtsdelen, hoewel er op basis van het erfelijkheidsonderzoek sprake was van een jongen (Alfonsi 2013). Eén kind (zie eerder) overleed kort na de geboorte vanwege ernstige vochtophopingen (Sellitto 2008).



Eén kind werd geboren via een keizersnede bij een zwangerschapsduur van 27 weken en 5 dagen. Dit was, omdat er een bloeding was tussen de moederkoek (placenta) en de baarmoeder en het kind niet meer goed groeide in de buik (Ehret 2015; Nambot 2015).

Bij 2 andere zwangerschappen braken de vliezen vroegtijdig (Barcia 2014; Nicita 2015). Beide kinderen werden gehaald met een keizersnede, omdat ze mogelijk te weinig zuurstof kregen in de buik.

Van 3 andere zwangerschappen is bekend dat er te weinig vruchtwater was (Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Nambot 2015). Eén van deze kinderen had een afwijkend hartritme (Nambot 2015). Het tweede groeide niet goed (Kulharya 2008). Bij het derde was, naast te weinig vruchtwater, sprake van een hoge bloeddruk bij de moeder en een stuitligging (Schlaubitz 2007).

Van nog een ander kind is bekend dat er een achterstand in de groei was tijdens de zwangerschap. De moeder had zwangerschapsvergiftiging en het HELLP syndroom (van Silfhout 2009). Meer over HELLP syndroom leest u op de website van Stichting HELLP-syndroom www.hellp.nl. Dit kind had een erg lage Apgarscore na de geboorte en ademhalingsproblemen. De Apgarscore geeft aan hoe goed een baby het doet na de geboorte. Nog een moeder is beschreven van wie haar kind minder bewoog in de zwangerschap (Kulharya 2008).

Unique heeft informatie over 9 zwangerschappen. De meeste zwangerschappen verliepen zonder bijzonderheden. Maar een baby bewoog weinig en was rustig tijdens de zwangerschap. Bij een andere zwangerschap was er te veel vruchtwater (polyhydramnion). Een andere moeder had voedselvergiftiging toen ze 12 tot 14 weken zwanger was. Vier baby's werden geboren via een natuurlijke bevalling, van wie een thuis geboren werd. Een baby werd geboren met 42 weken na een spoed keizersnede, omdat er een dreigend zuurstof tekort was. Drie zwangerschappen werden ingeleid bij een bij 37, bij een bij 38 en bij nog een andere bij 41 weken. Na een zwangerschapsscan bleek dat één baby een zwelling in de hals (hygroma colli of verdikte nekplooi) had. Uit verder onderzoek bleek niet dat er iets met het kind aan de had was. De zwelling bij het kind verdween.



Pasgeboren baby's

Het gemiddelde geboortegewicht van 10 kinderen die na een zwangerschapsduur van minimaal 37 weken werden geboren was 2.667 gram (de spreiding lag tussen de 2.134 gram en 3.140 gram) (Chien 2010; Saitsu 2012; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). Een 11^e kindje dat bij een normale zwangerschapsduur werd geboren, was één van een tweeling, en had een geboortegewicht van 1.820 gram (Saitsu 2008, 2010; Tohyama 2008).

Bij één meisje was na de geboorte sprake van milde geelzucht. Dit meisje werd kort na haar geboorte opgenomen in verband met een bijholteontsteking (Kulharya 2008). Van één meisje is beschreven dat ze moeite met ademen kreeg na de bevalling. Ze had bij de geboorte vruchtwater met meconium (meconium is de eerste ontlasting van een kind) binnengekregen (Chien 2010).

Bij Unique ligt het geboortegewicht van kinderen tussen de 1600 gram (van een baby die geboren werd met 37 weken) en 3860 gram (van een voldragen baby). Er is geen duidelijk verband tussen de grootte van de deletie en het geboortegewicht. Zowel baby's met het laagste of het hoogste geboortegewicht hebben een grote deletie die voor een aanzienlijk deel gelijk is. Behalve dat ze voedingsproblemen hadden, waren de baby's over het algemeen gezond bij de geboorte. Twee baby's hadden milde geelzucht. Sommige voelden slap aan. Een meisje had bij de geboorte 3 keer de navelstreng om haar nek. Ze hilde of dronk de eerste 3 uur na de geboorte niet.



Voeding

Sommige kinderen met een chromosoomafwijking hebben problemen met slikken en zuigen. Voor een deel komen deze voedingsproblemen door een lage spierspanning (hypotonie). Bij hypotonie voelt een kind slap aan.

Een lage spierspanning is bij 16 personen met een deletie 9q inclusief 9q33 beschreven (Kulharya 2008; Saitu 2008; Tohyama 2008; Campbell 2012; Barcia 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015; Serati 2015). Bij een deel is sprake van een afwisselend lage en dan weer een hoge spierspanning (hypertonie of spasticiteit). Soms is er vooral een hoge spierspanning (Saitu 2012; Serati 2015). Een jongen kreeg vanwege een ontwikkelingsachterstand en lage spierspanning voeding via een sonde (Matsumoto 2014).

Lage spierspanning kan er aan bijdragen dat voedsel vanuit de maag terug naar de slokdarm loopt. Dit noemen we gastro-oesofageale reflux. Reflux is beschreven bij 4 personen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 (Campbell 2010; Harrison 2013; Matsumoto 2014; Nambot 2015). Reflux kan over het algemeen goed onder controle blijven door de voeding langzaam te geven en de baby half rechtop te houden bij het voeden. Zo nodig kan het hoofdeinde van het bed iets hoger gezet worden. Voedsel verdickers kunnen ook helpen bij reflux.

Verder hadden drie personen een hoog of smal gehemelte (Park 1991;

Schlaubitz 2007;

Kulharya 2008).

Drie kinderen hadden een lip en/of gehemeltespelt (Chien 2010; Saitu 2012; Nicita 2015).

Ook dan zijn er soms problemen met slikken en zuigen, maar niet altijd.

Twee kinderen hadden regelmatig last van verstopping (Ehret

“ Ze kon drinken, maar ze was zo zwak dat borstvoeding niet lukte. Daarom spoten we haar voeding met een spuitje in haar mond . We waren zo blij als ze 10 ml binnen kreeg. Ze liet een boertje, nadat ze de voeding uit het tweede spuitje binnen had.”
Hier is ze 16 jaar oud.



2015; Nambot 2015). Bij 2 kinderen was sprake van een verdikking van de sluitspier tussen de maag en de dunne darm (pylorusstenose). Hierdoor kan voedsel niet goed vanuit de maag naar de darm passeren. Dit kan leiden tot braken (van Silfhout 2009; Serati 2015). Een ander kind had last van ontstekingen van de slokdarm (Nambot 2015). Nog een ander kind gaf regelmatig bloed op vanwege zweren in de maag en slokdarm (Chien 2010).

Acht van 9 Unique families melden dat hun baby of kind voedingsproblemen had. Sommige baby's zogen in het begin erg zwak. Anderen hadden slikproblemen waardoor er kans was dat een deel van hun voeding in de luchtpijp kwam. Het was niet mogelijk om de baby's borstvoeding te geven. Maar sommigen kregen gekolfde melk en flesvoeding. Bij één baby spotten de ouders in het begin melk via een spuitje in de mond. Twee andere kinderen kregen sondevoeding. Nog een ander kind met een afwijking aan het strottenklepje kreeg ook voeding via een sonde. Een ander kind van 5 jaar eet zelf geprakte en gepureerde voeding, maar krijgt vloeistoffen en medicijnen via een sonde binnen. Zeven baby's hadden aanzienlijke reflux (zie eerder). Als een meisje last had van reflux, kwam er zelf melk door haar neus naar buiten. Een kind van 3,5 en een van 7 jaar zijn erg kieskeurige eters. Een van hen kan niet tegen zuivel en had speciale flesvoeding nodig. Maar het goede nieuws is dat de reflux over het algemeen afneemt. Meestal wordt een gevarieerd dieet gegeten op jonge kinderleeftijd.

Een lage spierspanning is een oorzaak van voedingsproblemen en komt vaker voor bij baby's met een chromosoomafwijking. Bij een baby was sprake van een gespleten gehemelte en een andere baby had een hoog gehemelte. Maar deze kinderen hadden geen specifieke voedingsproblemen.

Vaak is ook sprake van verstopping. Dit is vaker aanwezig bij kinderen met een chromosoomafwijking. Vijf van 7 Unique kinderen hebben er best veel last van. Bij een meisje komt de ontlasting er in kleine hoeveelheden uit. Verder heeft een 12-jarige de hele tijd pijn door de verstopping behalve als er medicijnen tegen gebruikt worden. Bij nog een ander meisje werken de zenuwen van haar darmen en blaas niet. Daarom wordt ze waarschijnlijk geopereerd aan haar darmen.

“ Ze eet nu goed. Ook kan ze eten met kleine stukjes eten. Soms verslikt ze zich. Maar dat verhelpt ze door te hoesten. Ze is dol op dikke chocolade shakes en smoothies. Die drinkt ze met een rietje.” - 8 jaar



Groei

Bij 13 mensen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 was sprake van een langzame groei en/of kleine lengte (Park 1991; Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Chien 2010; Marini 2010; Saitsu 2010; Ehret 2015; Nambot 2015; Serati 2015).

Bijna alle kinderen die bij Unique bekend zijn, hebben een kleine lengte voor hun leeftijd. Er is maar één meisje die heel kort van stuk is. Een 5-jarig meisje heeft een normaal gewicht en normale lengte voor haar leeftijd. Meestal is er moeite om in gewicht aan te komen, vooral op babyleeftijd. Van een 12-jarige jongen is bekend dat hij kenmerken van anorexia heeft. Twee kinderen hadden overgewicht totdat ze stopten met hun medicijnen tegen epilepsie of andere medicijnen hier voor gingen gebruiken.

“ Onze dochter is klein, maar haar lengte neemt toe.”



Uiterlijk

Er zijn een aantal uiterlijke kenmerken die vaker worden beschreven bij kinderen met de deletie. Kenmerken die zijn genoemd bij meer dan 5 kinderen uit de medische literatuur zijn: een kleine hoofdomtrek, scheelzien, een lage stand en/of afwijkende vorm van de oren, dunne lippen, een bolle of brede neuspunt (maar 4 kinderen hadden juist een kleine of korte neus) en een rond gelaat. Er zijn er veel verschillen in uiterlijke kenmerken tussen kinderen met deze 9q33 deletie.



Handen en voeten

Soms zijn bij de interstitiële deleties van 9q inclusief 9q33 de handen en voeten wat anders gevormd. Drie personen hebben wat taps toelopende vingers. Verder heeft één kind lange, dunne vingers. Bij één kind vallen de vingers iets over elkaar heen (Park 1991; Chien 2010; Saitsu 2012; Ehret 2015). Bij een volwassen man was sprake van korte middenhandsbeentjes (Park 1991). Eén jongen had een viervingerlijn en bij een andere jongen waren de lijnen op de vingertoppen afwijkend (Turleau 1978; Nambot 2015). Twee personen hadden een kromstand van de vingers (Kulharya 2008; Ehret 2015). Klompvoeten, spitsvoeten, platvoeten en een afwijkende stand van de enkel zijn bij 10 personen beschreven (Schlaubitz 2007; Marini 2010; Ehret 2015; Nambot 2015; Serati 2015). Bij een kind zaten de tenen voor een deel aan elkaar (Kulharya 2008).

Acht van 11 Unique kinderen hadden bijzondere kenmerken van de handen. Vier van hen hadden een gebogen pink. Verder hadden 2 kinderen 1 handlijn op een of beide handen. Bij een ander kind waren de middelste botjes in de pink breed en kort en driehoekig van vorm. Twee hadden kleine handen. Ook hadden 2 kinderen taps toelopende vingers. Bij een kind was de verdeling van vetkussentjes anders. Nog een ander kind had teveel huid op de handpalmen. Een baby had gekromde vingers. Maar dit verbeterde met een behandeling waarbij speciale handschoenen werden gebruikt.

Bij 6 van 11 was sprake van bijzonderheden aan de voeten bij de geboorte. Maar bij een jongen was hiervoor een behandeling nodig. Zijn voeten zaten maanden in een gipsverband. Daarna was nog een andere behandeling nodig. Andere milde kenmerken die ouders melden zijn de volgende: Twee kinderen hadden kleine voeten. Eén kind had een verhoogde spierspanning en gekromde tenen. Bij 2 was sprake van overlappende tenen. Nog een ander kind had gewrichten die voor een deel aan elkaar zaten. Tenslotte was er 1 kind met teveel huid op de voetzolen.



Nagel-patellasyndroom

Nagelafwijkingen zijn bij acht mensen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 beschreven (Schlaubitz 2007; Marini 2010; Mignot 2011; Nambot 2015; Ehret 2015). De nagels zijn soms klein of geribbeld. Ook kunnen er afwijkingen in de

nagelriem zijn of kunnen de nagels ontbreken. Onderzoekers denken dat dit bij (een deel van) deze mensen samenhangt met het ontbreken van het *LMX1B*-gen. Als dit gen veranderd of afwezig is, ontstaat het nagel-patellasyndroom (NPS). Bij dit syndroom kunnen niet alleen de nagels, maar ook de knieschijven (patella) verkeerd zijn aangelegd. Afwijkingen aan de knieschijven zijn beschreven bij 7 personen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 (Schlaubitz 2007; Jiang 2014; Ehret 2015; Nambot 2015).

Verder kan NPS ook afwijkingen aan de ellebogen geven. De ellebogen zijn soms minder beweeglijk. Bij enkele mensen zijn de botten in de onderarm aangedaan. Bij 5 personen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 was iets aan de hand met de ellebogen (Schlaubitz 2007; Marini 2010; Ehret 2015; Nambot 2015). Bij 30-50% (3 tot 5 op 10) van alle mensen met het NPS zijn er problemen met de nieren. Vijf personen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 hebben bijzonderheden aan de nieren (Sellitto 2008; Campbell 2010; Matsumoto 2014; Nambot 2015; Nicita 2015). Het gaat om kleine nieren, kalk neerslag in de nieren (nephrocalcinose), een onderontwikkelde rechter nier en een licht verwijd nierbekken. Deze aandoeningen passen niet goed bij de nieraandoeningen die kenmerkend zijn voor NPS. Bovendien ontbrak niet bij al deze mensen het *LMX1B*-gen (zie p21).

Bij slechts 3 van 6 Unique kinderen is er iets aan de hand met de nagels. Bij een kind ontbreken de teennagels. Twee hebben nagels die snel groeien. Geen van de families van Unique melden dat hun kind een afwijking aan de ellebogen of knieschijven heeft. Een kind heeft littekenweefsel op de nieren. Dit komt door veelvuldige urineweginfecties waarvan het lang duurde voordat die werden vastgesteld.



Motorische en verstandelijke ontwikkeling

Bij de meeste kinderen met een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 die worden beschreven in de medische literatuur is sprake van een achterstand in de motorische en/of verstandelijke ontwikkeling. Vaak is die matig tot ernstig. Er is



een meisje met een onduidelijk geslacht van 6,5 jaar beschreven dat zich tot 2,5 jarige leeftijd ontwikkelde zoals ieder ander kind. Daarna verloor ze de taal en spraak die ze had ontwikkeld weer. Op 6,5 jarige leeftijd had ze daarin wel weer enige vorderingen gemaakt (Brandt 2013). Een ander artikel meldt hetzelfde voor een ander meisje. Ze ontwikkelde zich tot 5 maanden normaal. Vervolgens verloor ze de vaardigheden die ze had geleerd (Mignot 2011).

De ontwikkelingsachterstand hangt bij een deel van de kinderen waarschijnlijk samen met epilepsie. Die is in sommige gevallen moeilijk te controleren met medicijnen (o.a. Ehret 2015).

Alle leden van Unique hebben enige ontwikkelingsachterstand. Maar de mate waarin verschilt. Ook het verloop is per kind anders. Meestal is er meer tijd nodig om de mijlpalen in de ontwikkeling te bereiken. Dit is vaak de reden voor onderzoek waaruit dan soms blijkt dat het kind een 9q33 deletie heeft. Van één kind is bekend dat het zich langzaam ontwikkelde totdat het als 1-jarige fysiotherapie kreeg. Daarna ging de ontwikkeling veel sneller. Ook is er een kind dat iets meer tijd nodig heeft voor de ontwikkeling, maar een andere 5-jarige zit op het niveau van een kind van 4 tot 6 maanden.

Soms is epilepsie van invloed. Een jongen ontwikkelde zich prima totdat hij met 2 jaar epilepsie kreeg. Een ander kind ging zich sneller ontwikkelen nadat de epilepsieaanvallen stopten. Geen van de Unique families melden dat de ontwikkeling van hun kind achteruit ging door de epilepsie.

“ Toen ze 12 maanden oud was, kon ze blijven zitten als we haar neerzetten. Maar ze kon niet zelf gaan zitten. Ook kon ze niet omrollen of kruipen. Ze huilde en lachte nooit en keek dwars door ons heen. Toen ze een week fysiotherapie kreeg, had ze al omrollen geleerd. Haar ontwikkeling veranderde compleet. Ze begon ons aan te kijken, te lachen en te huilen. Het leek welalsofzeineenswakkerwerd.”

Baby's hebben meer tijd nodig voordat ze zelf hun hoofd rechtop kunnen houden. Het lukte 8 kinderen om zonder hulp te zitten 7 maanden en 3 jaar. Maar zelf gaan zitten, duurt veel langer. Sommigen kunnen dit nog niet als ze 3 jaar zijn. Ook duurt het langer voordat kinderen leren om zichzelf voort te bewegen. Soms is hiervoor veel meer tijd nodig. Maar er is veel verschil. Sommige baby's leerden eerst omrollen en dan pas kruipen. Van een kind is bekend dat het met 12 maanden kroop, met 19 maanden liep en kon springen met 4 jaar. Maar er is ook een meisje van 8 dat nog niet zelf kan staan. Kinderen die kunnen lopen, hebben vaak problemen met evenwicht en coördinatie. Ook hebben ze meestal moeite met het uitvoeren van de bewegingen die voor lopen nodig zijn. Soms is ondersteuning van de benen of een looprek nodig. Andere kinderen krijgen therapie om hun manier van lopen te verbeteren.

Ook kinderen die niet kunnen lopen, vinden het prettig om zich op andere manier voort te bewegen:

“ Het lukt haar om enkele minuten te staan als ze zich ergens aan vast houdt. Maar dan is haar rechter been gebogen. Ze vindt het heerlijk om te gaan zwemmen en onder water te kijken met haar duikbril op. Wanneer we haar onderlichaam ondersteunen kan ze het water in duiken. Ze kan veel langer onder water blijven dan we dachten. Daar kijkt ze om zich heen, komt boven om adem te halen en duikt weer onder water. Ze gaat hier net zo lang meer door totdat we hiermee stoppen. Ze is dol op de vlinderslag. Die doet ze op een energieke manier. Alleen maar op het water drijven is veel te saai voor haar. Ook vindt ze het leuk om op haar driewieler te rijden. Soms weigert ze om het stuur vast te houden, maar soms stuurt ze heel intensief.” - 8 jaar

Een van de oorzaken dat kinderen zich laat leren voortbewegen, is een lage spierspanning of een spierspanning die afwisselend laag en hoog is. Zes families laten weten dat hun kind hier last van heeft. De lage spierspanning verbetert meestal bij het opgroeien en met therapie en oefeningen.



Bij de interstitiële deleties van 9q inclusief 9q33 is er soms een achterstand in de motorische ontwikkeling. Dit betekent dat kinderen later zijn met omrollen, los zitten en lopen. Een deel leert niet lopen. Van 9 liepen er 6 (nog) niet op leeftijden tussen de 3 en 11 jaar (Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015). Driekinderen liepen met 22 maanden, 24 maanden en 3,5 jaar (Schlaubitz 2007; Ehret 2015; Nambot 2015).

Verstandelijke ontwikkeling

Daarnaast is bij veel kinderen sprake van een verstandelijke beperking en verloopt de taal- spraakontwikkeling langzaam. Een aantal kinderen spreekt helemaal niet. Van één 28-jarige man met een verstandelijke beperking en een spraak- en taalachterstand is bekend dat hij een IQ van 75 had (Park 1991). Er zijn echter ook personen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 met een normale intelligentie en geen problemen in de ontwikkeling (van Silfhout 2009; Harrison 2013; Jiang 2014; Serati 2015). Eén vrouw met de deletie had een milde verstandelijke beperking en een zwakke spraak- en taalontwikkeling. Haar 6 jarigedochter met dezelfde chromosoomafwijking had een ontwikkelingsachterstand en epilepsie (Ehret 2015).

“ Ze ligt ongeveer een jaar achter op leeftijdsgenootjes. Ze heeft de 1^{ste} kleuterklas 2x gedaan en kan nu goed meekomen met 'de rest'. ” – 8 jaar

Alle kinderen van Unique hebben wat leerproblemen. Het kan om erg milde tot meer ernstige moeite met leren gaan. Als het kind later is met praten, kan een leerprobleem moeilijk vastgesteld worden. Sommige kinderen kunnen maar kort hun aandacht ergens bij houden. Andere kinderen hebben gedragsproblemen (zie eerder). Dit maakt leren ook een uitdaging. Soms zitten ze op een gewone basisschool en soms volgen ze speciaal onderwijs. Een jongen van bijna 4 heeft weinig extra tijd nodig om nieuwe dingen te leren. Een meisje van 5½ jaar kent twee derde van het alfabet, terwijl een meisje van 8 jaar evenveel van het alfabet weet als een kleuterschoolkind. Een 9-jarig meisje leert nu



letters en woorden te herkennen. Van een jongen van 12 met een IQ van 65 is bekend dat hij erg goed kan omgaan met computers en erg goed is in rekenen, maar dat hij zich minder goed kan concentreren. Een 16-jarig meisje leest boeken voor kinderen van 7 tot 8 jaar en kan haar naam en een korte boodschap schrijven.

“ Ze is erg visueel ingesteld. Ze kan bijvoorbeeld een ingewikkelde route onthouden die ze een jaar eerder gelopen heeft. Ook kan ze goed fietsen. Na slechts 1 of 2 keer wist ze precies hoe ze naar haar werk moet fietsen. Verder let ze goed op in het verkeer. Misschien kan ze zelf naar haar werk gaan fietsen. ”



“ Ze giechelt best vaak. Dat gebeurt als ze papa's baard aanraakt, kietelt, danst of in het rond gegoid wordt. Ook is ze dol op haar schommel. Daar vrolijken we haar snel mee op. Ze vindt het heerlijk om te knuffelen en geknuffeld te worden. We genieten echt van haar. ” – 8 jaar

“ Hij lacht altijd en knuffelt iedereen. Hij heeft ons geleerd om vastberaden te zijn en doorzettingsvermogen te hebben. ” – bijna 4 jaar

“ Hij is erg hartelijk en geeft graag knuffels. ” – 12 jaar

Spraak

“Onze dochter kan goed communiceren. Ze kan mooie zinnen maken. Ook kan ze ons haar gevoelens, gedachtes en meningen duidelijk maken. Voor haar uitspraak kreeg ze logopedie. Maar ze spreekt woorden nu prima uit.”

Kinderen van Unique hebben meer tijd nodig om te leren praten, maar de mate waarin verschilt. Kinderen die weinig kunnen zeggen, kunnen wel op andere manieren communiceren. Twee families laten weten dat hun kind met 18 maanden begon te praten. Van een ander kind is bekend dat het met 3 jaar gebaren en ongeveer 10 woorden gebruikt. Een jongen van bijna 4 begrijpt taal waarschijnlijk even goed als zijn leeftijdsgenoten, maar hij doet er langer over om te leren spreken: hij gebruikt zinnen met 4 woorden. Zijn spraak gaat vooruit met therapie. Andere ouders laten weten dat hun dochter op 4 tot 5-jarige leeftijd erg moe werd nadat ze naar de logopedist was geweest. De ouders denken dat hun dochter moe wordt van praten. Dit meisje heeft ook een korte tong en moeite om die te gebruiken bij het praten. Nog een ander meisje van 5½ jaar spreekt nog niet vloeiend. Ze begon een tijdje geleden met brabbelen, maar kan nu zinnen met 2 tot 3 woorden maken. Ze begrijpt bijna alles. Een jongen van 12 heeft moeite met taal, communicatie, spraak en articulatie. Een 16-jarig meisje vindt het ook moeilijk om te praten. Haar familie begrijpt haar. Ze melden: ‘Het is alsof ieder woord dat ze zegt uit het diepste van haar wezen komt.’


“Toen ze 18 maanden oud was, zei ze ‘bubba’ en ‘mmm’. Ook maakte ze wat murmelende en veel schreeuwende geluiden. Vanaf 6 jaar kan ze duidelijk nee schudden met haar hoofd. Met een knikje geeft ze soms aan dat ze ja bedoelt. Als ze opgewonden is, gilt ze luid. Ook kan ze brabbelen en het woord voor mama, papa en soms voor oma zeggen. Ze maakt veel verschillende geluiden en soms vindt ze het leuk om ons ‘een verhaal te vertellen.’” - 8 jaar



Gedrag

Van twee kinderen die worden beschreven in de medische literatuur wordt specifiek genoemd dat ze vrolijk, opgewekt en/of meegaand waren (Ehret 2015). Maar bij een aantal zijn ook gedragsproblemen bekend (Park 1991; Campbell 2010; Brandt 2013; Harrison 2013; Ehret 2015; Nambot 2015). Bij 6 personen is sprake van autistische kenmerken en/of stereotype gedrag (bijvoorbeeld handenwapperen). Een 18-jarige vrouw stopte daarbij ook voorwerpen in haar mond en had ander bijzonder gedrag. Verder is bekend dat één meisje wat angstig was. Twee kinderen hadden slaapproblemen. Twee andere personen hadden hyperactief gedrag en/of ADHD. Bij 2 was sprake van een bipolaire stoornis (manische depressiviteit). Een moeder kreeg na de geboorte van haar zoon klachten van een obsessief-compulsieve stoornis (dwanggedachten en -handelingen) (Serati 2015). Ook is er één 28-jarige man beschreven met paranoïde schizofrenie (een vorm van schizofrenie).

“Onze dochter is heel lief en betrokken naar anderen.” – 8 jaar

Ouders van Unique baby's en jonge kinderen laten weten hun kind vrolijk, aardig, slim, tevreden, lief, schattig en zachtaardig zijn. Als kinderen naar school gaan, hebben sommige kinderen moeite met aandacht houden. Vier van 12 kinderen hebben misschien ADHD of dit is bij hen vastgesteld. Bij één kind hielp ritalin goed. Andere gedragsproblemen komen alleen bij individuele kinderen voor. Het gaat om: humeurigheid, 



kinderlijk gedag, driftbuien en angst. Bij een vader en zoon met dezelfde deletie kwam obsessieve compulsieve stoornis (dwanggedachten en dwanghandelingen) voor. Een kind is 3 keer opgenomen in het ziekenhuis door ernstige gedragsproblemen en agressie.

“Ik zou hem voor geen goud willen veranderen.” – 7 jaar

Vijf kinderen, van wie 4 met een 9q33 deletie hebben autisme of kenmerken van autisme zoals het maken van bijzondere geluiden of flapperen met de armen. Bij 2 kinderen werd de diagnose met 2½ jaar vastgesteld. Twee kinderen wat problemen met het verwerken van prikkels.

“Ze vindt het heerlijk om met haar hoofd ergens langs te wrijven als ze ligt of zit. Dit leidt er toe dat haar haar afbreekt. Ook zit ze aan dingen die een geluid geven zoals piepend materiaal, vloerbedekking of het dienblad op haar stoel.” – 8 jaar



Medische problemen

■ Hoofd, hersenen en epilepsie

Bij een deel van de kinderen met een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33 is sprake van epilepsie. Bij veel van de 15 beschreven personen (Serati 2005; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Saitsu 2010; Mignot 2011; Campbell 2012; Saitsu 2012; Barcia 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015) ontbrak niet alleen bandje 9q33 maar ook bandje 9q34.11. Op dit bandje ligt het *STXBP1*-gen. Artsen denken dat de epilepsie voor een belangrijk deel verklaard wordt door het ontbreken van dit gen. Over het *STXBP1*-gen is een aparte Unique folder beschikbaar.

Maar er zijn ook kinderen bij wie het *STXBP1*-gen ontbreekt en die geen epilepsie hebben (Campbell 2010; Ehret 2015). Ook is er een kind met epilepsie, zonder dat het *STXBP1*-gen ontbrak (Ehret 2015). Daarom spelen waarschijnlijk nog andere factoren een rol bij de epilepsie.

In de medische literatuur zijn 4 kinderen beschreven met ataxie. Bij ataxie heeft iemand problemen heeft met het bewaren van de balans en het evenwicht. (Campbell 2010; Ehret 2015). Eén van hen had ook last sprake van trillingen (Campbell 2010). Bij één meisje was sprake van spasticiteit in de benen (Mignot 2011).

Bij 20 kinderen is onderzoek van de hersenen gedaan meestal met een MRI (Sellitto 2008; Kulharya 2008; Saitsu 2008; Tohyama 2008; Campbell 2010; Marini 2010; Saitsu 2010; Mignot 2011; Saitsu 2012; Barcia 2014; Matsumoto 2014; Ehret 2015; Nambot 2015; Nicita 2015). Bij 4 kinderen waren er geen bijzonderheden te zien, maar bij een aantal andere wel. Genoemde bijzonderheden zijn: een onderontwikkelde hersenbalk (corpus callosum, de verbinding tussen de linker- en rechterhersenhelft), onderontwikkeling van de hersenschors, onderontwikkelde kleine hersenen, een vertraagde of verminderde myelinisatie (dan kost het meer tijd om zenuwen te voorzien van hun isolatielaag) en een Chiari I malformatie (hierbij zijn de kleine hersenen voor een deel in het achterhoofdsgat gezakt).

Bij Unique heeft 1 (een meisje) van 12 kinderen met alleen een 9q33 deletie epilepsie. Minimaal 5 van 8 kinderen met een deletie die 9q34 omvat hebben epileptische aanvallen. Het meisje met de 9q33 deletie kreeg absences (dan is iemand afwezig) toen ze ongeveer 11 jaar was. Later gingen ze over in epilepsieaanvallen. Een hersenfilmpje (EEG) liet geen bijzonderheden zien. Ze heeft 2½ jaar medicijnen gebruikt. Sinds 3 jaar heeft ze geen aanvallen meer. Bij de kinderen met een 9q34.1 deletie zijn er verschillen. Een baby had dagelijkse periodes met epilepsieaanvallen die moeilijk onder controle te krijgen waren. Een ander kind had 2 jaar wekelijkse aanvallen en had daarna geen epilepsie meer. Bij weer een andere baby begon het met ongeveer 3 maanden. Bij een aanval schokten haar armen en benen. Op 3-jarige leeftijd heeft ze Lennox-Gastaut syndroom (vorm van epilepsie). Haar epilepsie is moeilijk onder controle te krijgen met o.a. medicijnen. Van een kind met een 9q33 deletie werden op een hersenscan bijzonderheden gezien. Dit kind heeft bijzonderheden aan de bloedvaten en mogelijke veranderingen aan het zenuwstelsel. Maar het kind heeft geen epilepsie. Vier van 8 kinderen met een 9q34.1 deletie hebben een bijzondere hoofdomtrek. Twee hebben een erg grote hoofdomtrek en 1 heeft een waterhoofd (hydrocefalus). Twee kinderen hebben een klein hoofd. Een van deze 2 kinderen had geen epilepsie maar wel een vertraagde myelinisatie (dan duurt het langer voordat de zenuwen worden voorzien van een isolatielaag). Het andere kind had ernstige epilepsie, maar normale hersenen met wel een dunne hersenbalk (corpus callosum).



■ Hart

Bij de meeste kinderen met een 9q33 deletie zijn er geen aangeboren hartafwijkingen. Er zijn 8 kinderen beschreven in de medische literatuur met een hartafwijking. Bij twee kinderen was sprake van een open ductus Botalli die door een operatie moest worden gesloten (van Silfhout 2009; Ehret 2015). Ductus Botalli is een korte vaatverbinding tussen de longslagader (bloedvat dat bloed van het hart naar de longen brengt) en de grote lichaamsslagader (aorta). Deze moet na de geboorte spontaan dicht groeien. Bij twee kinderen was sprake van een gaatje tussen de kamers van het hart (een ventrikel septum defect of VSD) (Sellitto 2008; Saito 2012). Bij een ander kind was het gaatje tussen de twee bovenste ruimtes van het hart nog aanwezig (open foramen ovale). Deze opening moet spontaan sluiten voor de geboorte (Nicita 2015). Bij een ongebooren kind werden op de echo meerdere hartafwijkingen vastgesteld, waaronder een VSD en een verkeerde aansluiting van de grote bloedvaten op het hart (Alfonsi 2013). Bij een jongen was sprake van een afwijking van de geleiding van de elektrische stroom over het hart en een lichte verdikking van de rechterkamer (Marini 2013). Tot slot had een meisje een hartklep die abnormaal doorbuigt (mitralisklepprolaps) (Chien 2010).

Vijf van 20 Unique baby's zijn geboren met een hartafwijking. Drie hadden een gaatje tussen de linker- en rechterharthelft. Twee hadden een open ductus Botalli. Deze hartafwijking komt vaker voor. De ductus Botalli is een korte vaatverbinding tussen de longslagader en de grote lichaamsslagader. Deze verbinding is aanwezig bij ongebooren kinderen. Na de geboorte sluit de verbinding zich normaal gesproken vanzelf. Bij een jongen van 3½ werd een hartruis gevonden die verandert bij het ademen.



■ Zien

Een deel van de kinderen heeft strabismus. Dat betekent dat een kind scheel ziet. Bij een 28-jarige man was sprake van een hangend ooglid (ptosis) (Park 1991). Eén jongen had een afwijkende vorm van de iris (Marini 2013). Verder hadden 2 kinderen astigmatisme (dan heeft het hoornvlies een andere kromming dan normaal en ziet iemand dingen vaag) (Nambot 2015). Bij één van deze 2 lagen de ogen diep in de oogkassen (enophthalmie). Eén 5 jarige jongen had wiebelogen (nystagmus) (Matsumoto 2014). Bij een meisje van 5,5 jaar waren de ogen klein. Ook had ze een beschadigd netvlies door haar vroeggeboorte (Ehret 2015).

De meeste kinderen zien prima. Het gaat dan vooral over kinderen met alleen een 9q33 deletie. Een meisje heeft astigmatisme. (Dan is het hoornvlies anders gekromd en ziet iemand wazig.) Nog een ander meisje heeft een bril om te lezen. Vier van 8 kinderen bij wie een deel van 9q34.1 ontbreekt, hebben problemen met zien. Een kind heeft cataracten (dan zijn de ooglenzen troebel). Weer een ander kind heeft astigmatisme dat in ernst toeneemt. Bij een meisje is sprake van cerebrale visuele stoornis. Dat betekent dat haar hersenen moeite hebben om visuele informatie goed te verwerken. Nu ze 5 jaar is, kan ze dingen met haar ogen volgen, maar ze ziet alles wazig. Nog een ander meisje ziet scheel (strabisme), is bijziend, heeft astigmatisme en wiebelogen (nystagmus). Ze draagt altijd een bril.



■ Horen

Gehoörproblemen lijken niet vaak voor te komen bij kinderen met een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33. Er zijn in de medische literatuur 2 kinderen beschreven met gehoorverlies (Chien 2010; Nicita 2015). Bij 2 andere kinderen was regelmatig sprake van oorontsteking waarvoor buisjes werden geplaatst (Ehret 2015).

Zes van 20 Unique families laten weten dat hun kind minder hoort. Meestal komt dit door een lijmoor. Een lijmoor kan tijdelijke doofheid veroorzaken bij jonge kinderen en komt vaak voor. Een kind heeft als 12-jarige nog problemen met het trommelvlies. Kinderen met een 9q34.1 deletie hebben vaker problemen met het gehoor: daar gaat het om 3 van 8 kinderen. Twee kinderen hebben bijzonder smalle gehoorgangen.

“ Ons kind hoort prima en is dol op muziek.” - 5 jaar



■ Geslachtsdelen en puberteit

In de medische literatuur is een aantal kinderen beschreven met afwijkingen aan de geslachtsdelen en geslachtsorganen. Er zijn 5 kinderen beschreven met een onduidelijk geslacht. Deze kinderen hadden het DNA van een jongen. Maar aan de buitenkant leken de geslachtsorganen op die van een meisje of was het geslacht onduidelijk (met bijvoorbeeld een vergrote clitoris) (Schlaubitz 2007; van Silfhout 2009; Alfonsi 2013; Brandt 2013; Harrison 2013). Twee kinderen hadden wijd uit elkaar staande, onderontwikkelde tepels. Bij twee kinderen waren de tepels niet aangelegd (Schlaubitz 2007; Alfonsi 2013). Onderzoek heeft inmiddels uitgewezen dat dit te maken heeft met het ontbreken van het *NR5A1*-gen. Het *NR5A1*-gen speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de

mannelijke geslachtsorganen . Maar het gen is ook bij vrouwen belangrijk voor de ontwikkeling van de eierstokken en eileiders. Bij één van de kinderen, die hierboven werd genoemd, was het *NR5A1*-gen afwezig. Het kind kreeg de deletie van de moeder. De moeder kwam vroegtijdig in de overgang. Mogelijk komt dit ook door het ontbreken van het *NR5A1*-gen.

Verder zijn er nog de volgende afwijkingen aan de geslachtsdelen bekend bij 4 jongens (Park 1991; Marini 2010; Saitsu 2012; Nambot 2015). Bij een 11-jarige jongen is sprake van een micropenis (kleine penis), een onderontwikkelde balzak en zaadballen die niet in de balzak liggen. Bij een 19 maanden oude baby was sprake van een kleine penis. Een derde jongen had een kromme penis en bij hem was de rechter zaadbal niet ingedaald. Tot slot was bij een 28-jarige man sprake van kleine geslachtsdelen. Bij 3 van deze personen was het *NR5A1*-gen niet afwezig bij de 4^e is dit niet vermeld.

Slechts een jongen die bekend is bij Unique heeft niet ingedaalde zaadballen. Een andere jongen heeft een kleine penis. Maar deze jongens missen niet de 9q33.3 band. De ouders melden dat hun dochter geen afwijkingen aan de geslachtsdelen had of problemen tijdens de puberteit had.



■ Skelet

Naast de eerder genoemde afwijkingen aan handen en voeten, is bij een deel van de kinderen met een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 sprake van andere afwijkingen aan het skelet.

Bij 5 personen was er een verkromming van de rug (scoliose) (Schlaubitz 2007; Kulharya 2008; Marini 2010; Nambot 2015). Drie hadden een kuiltje in de onderrug en/of een behaarde plek aan de onderrug (Kulharya 2008; Nambot 2015).

De afwijkingen aan het skelet, de wervelkolom en de gewrichten die bij Unique bekend zijn, komen vaker voor. Het gaat om heupdysplasie bij de geboorte (dan zit de heupkop niet goed in de heupkom), een zesde wervel in de onderrug en een onderbeen dat naar buiten staat. Een kind mist 2 ribben. Bij een jongen is er slijtage aan de tussenwervelschijven in de onderrug.



Bij één meisje van 5,5 jaar was sprake van een verminderde botdichtheid. Bij 2 andere kinderen was er een afwijkende stand van de heupkop (coxa valga, Nambot 2015). Nog een andere jongen had meerdere skeletafwijkingen die misschien voor een deel pasten bij het nagel-patellasyndroom (Nambot 2015). Eén meisje had een kortere lengte dan op grond van haar leeftijd verwacht kon worden (achterlopende skeletleeftijd), een kort kuitbeen en een verminderd aantal ribben (Schlaubitz 2007). Bij een 18-jarige vrouw was sprake van een beenlengteverschil. Dit betekent dat het ene been langer is dan het andere (Nambot 2015). Nog een ander meisje had vergroeiingen van de onderbenen en voeten (Tohyama 2008; Saitsu 2008, 2010).

■ Bloedvaten

Een van de genen die bij een deel van de interstitiële deleties 9q inclusief 9q33 ontbreekt is het *ENG*-gen. Veranderingen in dit gen kunnen de ziekte van Rendu-Osler-Weber veroorzaken (Voor meer informatie zie <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/ziekte-van-rendu-osler-weber>). Bij deze aandoeningen (er zijn meerdere types van deze ziekte) kunnen kleine verwijdingen van bloedvaten optreden (teleangiëctasieën) en bloedneuzen voorkomen. Soms treden ook grotere verwijdingen van bloedvaten op (arterioveneuze malformaties). Er zijn sterke aanwijzingen dat het ontbreken van dit gen, zoals bij de interstitiële deleties 9q inclusief 9q33, ook kan leiden tot de aandoening.

Een van 8 kinderen met een 9q34.1 deletie heeft gesprongen bloedvaten op haar gezicht en handen. Maar ze ervaart dit niet als een probleem. Veelvuldige neusbloedingen komen niet voor bij de kinderen volgens de ouders. Twee kinderen met een 9q33 deletie hebben snel blauwe plekken.



Twee personen bij wie het *ENG*-gen ontbrak hadden bloedneuzen (Nambot 2015). Bij één van deze kinderen was bovendien sprake van afwijkingen bij het vernauwen en verwijden van bloedvaten. Een 11-jarige jongen had teleangiëctasieën op zijn wangen (Nambot 2015). Bij een 3-jarig meisje was sprake van een bloedvatverwijding in de longen (Campbell 2010). Voor kinderen met een 9q deletie waarbij het *ENG*-gen betrokken is, is het van belang dat zij gecontroleerd worden op kenmerken van de ziekte van Rendu-Osler-Weber.

Andere kenmerken die ouders aan Unique laten weten:

- Zes kinderen hebben slaapproblemen. Drie worden vaak wakker, 2 hebben moeite om in slaap te vallen, 1 kind slaapt heel licht en 1 kind slaapt heel weinig. Een kind gebruikt een medicijn (melatonine) voor de slaapproblemen. Het oudste kind met slaapproblemen is 12 jaar. Een meisje van 1 jaar slaapt juist heel lang en goed.
- Bij 5 is sprake van problemen met het gebit. Bij 3 kwamen de tanden laat door. Twee hadden scheven tanden in het gebit en 2 hadden tanden waarin snel gaatjes kwamen. Bij 1 kind kwamen eerst de kiezen en daarna de tanden door.
- Veelvuldige infecties, waaronder oorstekingen, bij 5 jonge kinderen.

“Ze heeft veelvuldige bacteriële infecties. Maar ze heeft een hoge pijndrempel. Daarom is het lastig om te bepalen wanneer ze er last van heeft. Haar darmen en blaas houden te veel vast. Dat geeft extra druk op haar maag. Ook komt er soms eten haar luchtpijp wat kan leiden tot een infectie van de longen. Verder heeft ze soms een ontsteking van haar maag. Het kan moeilijk zijn om te bepalen waar de infectie precies zit en de infectie is moeilijk te behandelen met antibiotica.” - 5 jaar

- Een ader zat om de luchtpijp en slokdarm bij een kind. Het kind werd geopereerd aan de slokdarm en luchtpijp.



Soms wordt bepaalde medicatie rondom eventuele operaties geadviseerd. In Nederland zijn 2 ziekenhuizen (het Sint Antonius ziekenhuis in Nieuwegein en het Martiniziekenhuis in Groningen) met een speciaal spreekuur voor mensen met (een verdenking op) de ziekte van Rendu-Osler-Weber. Mensen worden daar gezien door een longarts, KNO-arts en klinisch geneticus.

■ Overig

Hieronder staan de overige kenmerken die bekend zijn bij de interstitiële deleties 9q inclusief 9q33. Bij 3 personen met de deletie is sprake van astma (Harrison 2013; Nambot 2015). Verder had een 6-jarige jongen regelmatig (luchtweg)infecties (Campbell 2010). Een 11-jarige jongen heeft verwijdingen van de luchtwegen (Nambot 2015). Drie kinderen zijn beschreven met een navelbreuk (Schlaubitz 2007; Matsumoto 2014; Nicita 2015). Eén van hen had bovendien een liesbreuk.

Daarnaast is een vrouw beschreven met een middenrifbreuk. Ook had ze een licht vergrote lever, zakvormig uitstulpingen(diverticulose) van de dikke darm, overgewicht, type 2 suikerziekte en periodes van ademstilstand tijdens de slaap (slaapapneus) (Harrison 2013).

Een 10 jarig meisje was overbeweeglijk in haar gewrichten (Mignot 2011).

Tot slot is er één meisje beschreven met een afwijkende vetverdeling en een traag werkende schildklier (Kulharya 2008).

Wanneer iemand met de interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 milde kenmerken heeft, hebben andere familieleden met deze deletie dan ook milde kenmerken?

Het is niet goed mogelijk om hier een uitspraak over te doen. Er zijn nog maar weinig families bekend met meerdere mensen met de interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 (Harrison 2013; Jiang 2014; Ehret 2015; Serati 2015). Er zijn 4 ouders bekend die de deletie doorgaven aan hun kind. De volgende informatie is bekend over de kenmerken: Eén moeder had een milde verstandelijke beperking en had moeite met taal en spraak. Bij haar dochter was sprake van een ernstige verstandelijke beperking, epilepsie en bijzondere uiterlijke kenmerken (Ehret 2015). Eentweede moeder kreeg een zoon met milde uiterlijke kenmerken en een verhoogde spierspanning. Ze kreeg obsessief compulsieve gedachten na de geboorte van haar zoon(Serati 2015). Een derde moeder kreeg een kind met een onduidelijk geslacht. Deze moeder kwam vroegtijdig in de overgang (Harrison 2013). Ook zijn er een vader en een zoon die allebei kenmerken van het nagel-patella syndroom hebben. Deze kenmerken waren bij de vader minder duidelijk dan bij de zoon (Jiang 2015).

Hoe ontstaat een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33?

In de meeste gevallen ontstaat de interstitiële deleties 9q inclusief 9q33 spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. *De novo* interstitiële deleties 9q inclusief 9q33 worden veroorzaakt door een

verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel. Er zijn er in de medische literatuur 4 ouders beschreven die de deletie hebben doorgegeven aan een kind. Er is daarnaast één familie waar er bij de moeder een verandering was in haar chromosomen. Het stuk van chromosoom 9q wat bij haar kind miste, zat bij de moeder op een ander chromosoom (een insertie) (Chien 2010). Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 nieuw is ontstaan of niet.

Of de deletie 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 dit soort deleties kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld. Niemand heeft iets fout gedaan.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze deletie. Heel soms hebben beide ouders normale chromosomen, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen de 9q deletie. 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 deletie. Dit is in de medische literatuur echter nog nooit beschreven.

De kans op een kind met een interstitiële deletie 9q inclusief 9q33 is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf deze deletie heeft, of een bepaalde verandering waarbij de lange arm van chromosoom 9 betrokken is. Iemand met de deletie 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 9q33 deletie 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>.

Bijlage

Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een interstitiële deletie van 9q inclusief 9q33, zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

arr [hg19] 9q33.3 (128,952,700-129,613,085)x1

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

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

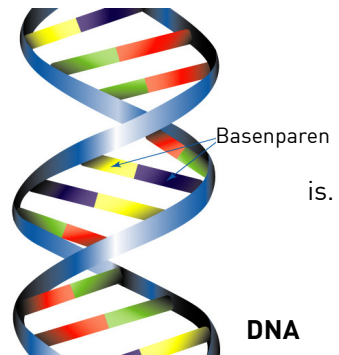
hg 19 **H**uman **G**enome build **19**. Dit is het nummer van de DNA volgorde zoals die op het moment van het onderzoek bekend is en waarmee het DNA van uw kind vergeleken. Dit kan veranderen, omdat er steeds meer informatie over het menselijke erfelijke materiaal duidelijk wordt. Dan maken wetenschappers afspraken over een nieuwe DNA volgorde om DNA van een patiënt mee te vergelijken (hg38, enzovoorts).

9q33.3 Het chromosoom dat erbij betrokken is, is nummer 9 en de band heeft nummer **33.3** op de lange (**q**) arm.

(128,952,700-129,613,085)x1

Het DNA is opgebouwd uit basenparen. 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 **128.952.700** en **129.613.085** éénmaal (**x1**) in plaats van de normale twee maal aanwezig. Dit is dus de deletie. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 660.385 (ongeveer 0,66 miljoen basenparen, afgekort 0,66 Mb).

Samengevat noemen dokters dit een deletie 9q33,3, die zich bevindt op 128,95 tot 129,61 Mb op chromosoom 9 en een grootte heeft van 0,66 Mb.



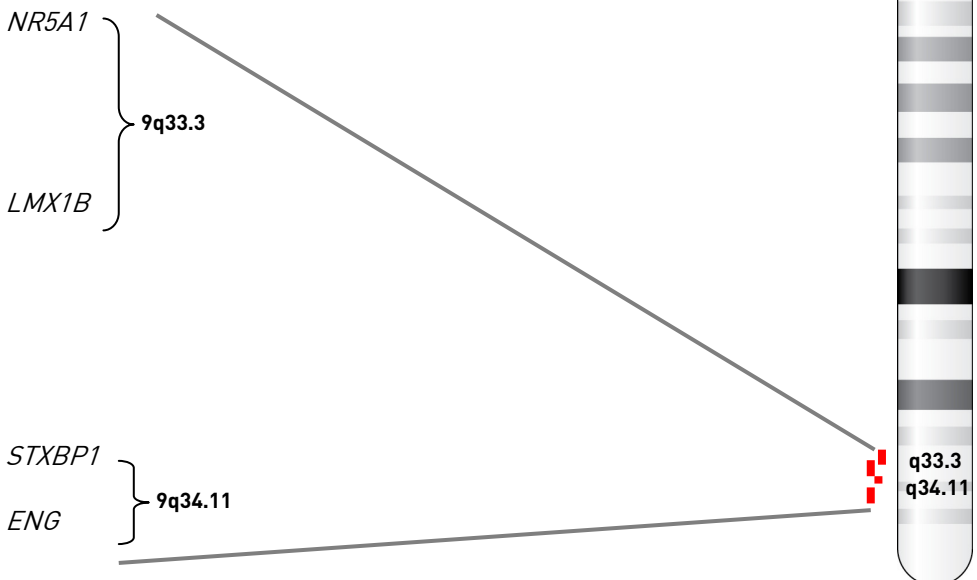
1 basenpaar = bp
1.000 basenparen = 1kb
1 miljoen basenparen = 1Mb

Onderzoek van 9q

De kenmerken van een interstitiële deletie van 9q33 komen waarschijnlijk door het ontbrekende deel van het erfelijk materiaal, dus van ontbrekende genen in dit gebied. Het is daarom van belang om de precieze plaats en lengte van de deletie te bepalen met behulp van moleculair chromosomenonderzoek. Wanneer onderzoekers de kenmerken van personen met verschillende 9q deleties goed vergelijken, kunnen de genen opgespoord worden die bijdragen aan de verschillende kenmerken van de 9q deletie.

Op deze manier heeft men al vastgesteld dat het *NR5A1*-gen mogelijk verantwoordelijk is voor de verstoorde geslachtelijke ontwikkeling. Het ontbrekende stukje 9q geeft meer kans op achterstand in de ontwikkeling, epilepsie, een verstoorde geslachtelijke ontwikkeling en nagel- en skeletafwijkingen. Het *LMX1B*-gen speelt een rol het nagel-patella syndroom en het *STXBP1*-gen mogelijk bij de epilepsie en ontwikkelingsachterstand. Er zijn sterke aanwijzingen dat het ontbreken van het *ENG*-gen kan leiden tot het syndroom van Rendu-Osler-Weber [Nambot 2015].

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een 9q deletie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het afwezig zijn van een gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.



Steun en informatie



Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Tel/Fax: +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!



www.vgnetwerken.nl | m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl



www.erfelijkheid.nl | info@erfocentrum.nl



www.vkgn.nl | secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

klin.genetica@umcg.nl

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

Telefoon (050) 361 72 29

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

erfelijkheid@umcn.nl

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

secretariaat.kg@lumc.nl

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

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



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 2015 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door dr. Laura van Dussen (Erfocentrum) en Unique en is op juistheid gecontroleerd door prof. dr. C. van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en Mieke van Leeuwen (VGnetwerken). Met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

Versie 1 (LD) 2015

hg19

Copyright © Unique 2016