

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

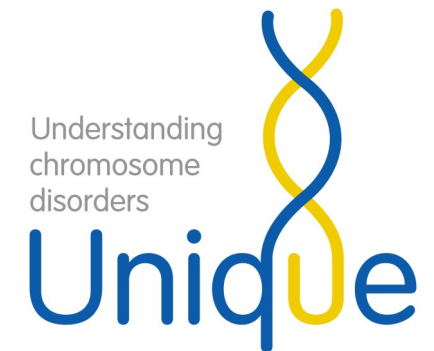
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

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



Terminale deletie 11q: Jacobsen syndroom

Deze folder is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Ouders en kinderen wordt geadviseerd een gekwalificeerd medicus te consulteren met betrekking tot genetische diagnose, behandeling en gezondheid. Bij het maken van deze folder is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht en is gebruik gemaakt van bronnen die op moment van publicatie beschikbaar zijn. De informatie is nagekeken door Dr. Paul Grossfeld, kindercardioloog aan de Universiteit van Californië en door professor Maj Hulten, medisch geneticus aan de Universiteit van Warwick. Aan de Nederlandse vertaling hebben meegewerkt drs. Ilse Feenstra, dr. Conny van Ravenswaaij en dr. Jos Draaisma, allen werkzaam bij het UMC St Radboud in Nijmegen, 2005.

Bij de update van 2016 zijn betrokken dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), prof. dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

Copyright © Unique 2005

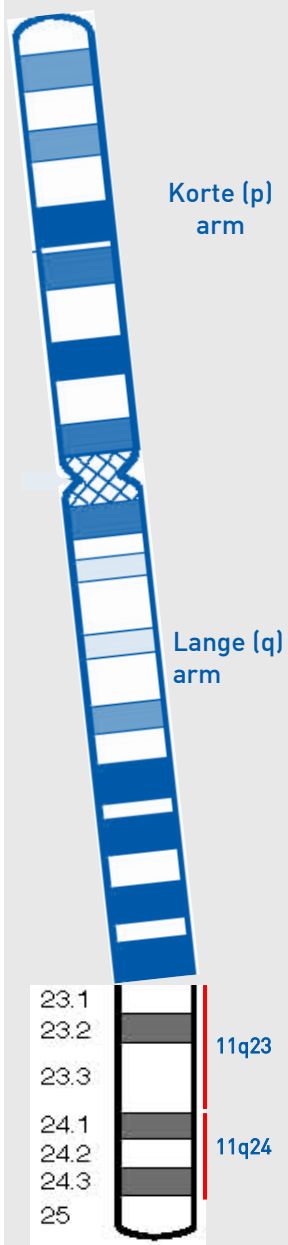


De Nederlandse vertaling van deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.



Terminale deletie 11q: het Jacobsen syndroom

Chromosoom 11



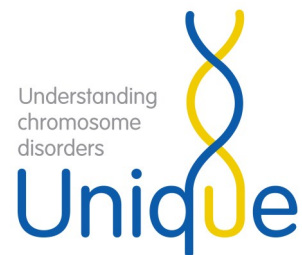
Terminale deletie 11q is een zeldzame genetische afwijking; ongeveer 1 op de 1.000 pasgeboren baby's wordt hiermee geboren. Deze chromosoomafwijking komt 2 keer zo veel bij meisjes als bij jongens voor (Mattina 2009). Het staat bekend als een terminale chromosoomafwijking, omdat het veroorzaakt wordt veroorzaakt door het verloren gaan van genen (erfelijke eigenschappen, DNA) die zich op het uiteinde (terminale deel) van chromosoom 11 bevinden. Deze chromosoomverandering wordt ook wel Jacobsen syndroom genoemd, naar de Deense onderzoeker die dit beeld voor het eerst heeft beschreven in 1973. In deze brochure worden zowel de benaming terminale deletie 11q als Jacobsen syndroom gebruikt. We spreken alleen over het Jacobsen syndroom als het stuk in 11q (midden in of tot het uiteinde) ontbreekt minimaal de volgende genen omvat: BSX, NRG1, ETS-1, FLI-1 en RICS (ARHGAP32). Verdere uitleg over deze genen volgt in de tekst hieronder. Bij personen die een kleiner deel van chromosoom 11q – en dus ook minder genen – missen, spreken we van het partiële Jacobsen syndroom (Favier 2015).

De terminale deletie 11q is uitvoerig onderzocht en de klinische kenmerken zijn goed beschreven. Er bestaan meertalige familienetwerken in Europa en de Verenigde Staten, zodat ouders en andere familieleden van kinderen waarbij de diagnose wordt gesteld niet alleen staan (zie contactinformatie aan het eind van deze folder). Er zijn sinds de eerste beschrijving door Jacobsen inmiddels meer dan 200 personen in de medische literatuur met het Jacobsen syndroom beschreven (Favier 2015).

Chromosomen zijn microscopisch zichtbare structuren die de genetische informatie dragen en zich in de kern van lichaamscellen bevinden. Ze zijn genummerd van groot naar klein, van nummer 1 naar nummer 22. De mens heeft 1 paar chromosomen van ieder nummer, één van vader en één van moeder overgeërfd. Daarnaast hebben we

twee geslachtschromosomen; vrouwen 2 maal een X en mannen een X en een Y

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!



European Chromosome 11 Network

www.chromosome11.eu
Bevat overzichtelijke informatie in het Nederlands, Engels, Duits, Frans, Spaans, Italiaans en Deens

11q Research and Resource Group

www.11qusa.org
Een Engelstalige website voor patiënten en ouders met informatie over wetenschappelijk onderzoek bij 11q patiënten
Medical advisor Paul Grossfeld, MD | pdgrossfeld@gmail.com



VGnetwerken

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



Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfoentrum.nl



VKGN

www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Adolescentie

Uit de geringe beschikbare informatie komt naar voren dat de puberteit normaal verloopt. De menstruatie van meisjes kan hevig zijn door de onderliggende bloedstollingafwijking. Als dit optreedt is het verstandig een afspraak te maken met de kinderarts.

Als volwassenen

Er is weinig informatie beschikbaar, dit kan erop wijzen dat volwassenen met een terminale deletie 11q over het algemeen een gelukkig, semi-zelfstandig en bevredigend leven leiden. Unique heeft leden die vrijwillig en/of betaald werk verrichten en semi-zelfstandig wonen onder begeleiding

Lezen

Het American Journal of Medical Genetics vol. 129A (2004) bevat twee belangrijke Engelstalige artikelen voor mensen die behoefte hebben aan meer medische details.

The 11q Terminal Deletion Disorder door PD Grossfeld et al staat op pagina 51-61 en Endocrine Abnormalities in Patients with Jacobsen (11q-) Syndrome door M Haghi et al staat op pagina 62-63.

chromosoom. Ieder chromosoom heeft een korte (p) en een lange (q) arm. Bij de meeste mensen met Jacobsen syndroom is één chromosoom 11 intact, terwijl bij het andere chromosoom 11 een stukje van de lange arm ontbreekt.

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.

Bij de meeste mensen begint het breekpunt in de band 11q23.3 en loopt die door tot voor of het uiteinde van 11q (zie figuur). De grote van deze breuk varieert van 7 tot 16 Mb (7 tot 16 miljoen basenparen – het DNA bestaat uit basenparen) (Favier 2015).

Uw klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) of kinderarts kan u vertellen welk gedeelte van het chromosoom ontbreekt bij uw kind.

Bij de meeste mensen met Jacobsen syndroom bestaat een deletie van één van de chromosomen 11 in iedere lichaamscel, maar sommigen van hen hebben naast deze cellen ook cellen met 2 normale chromosomen 11. We noemen dit de mozaïek vorm. Hierbij zijn de klinische verschijnselen over het algemeen minder ernstig.

Hoe wordt de afwijking gediagnosticeerd?

Voor het onderzoek wordt bloed afgenomen, waarin zich lichaamscellen met chromosomen bevinden. De chromosomen worden eerst gekleurd waardoor ze het uiterlijk krijgen van een soort streepjescode en kunnen dan bekeken worden door een

microscopist. Meestal is het afwijkende chromosoom 11 dan al te zien, maar om het breekpunt beter te bepalen moet vaak nog aanvullend onderzoek (zoals FISH; worden fluorescente kleuren gebruikt om onder een microscoop kleine delen van chromosomen zichtbaar te maken) plaatsvinden. Hiermee kan het gedeelte dat ontbreekt exact worden bepaald en



Een ongebruikelijke situatie: moeder en zoon met dezelfde 11q24.2 deletie



9 maanden



12 jaar



3 maanden



11 jaar

dit kan helpen om de effecten te voorspellen. Tegenwoordig worden de meeste mensen met Jacobsen syndroom gediagnostiseerd door een nieuwere techniek; SNP- array of array-CGH. (Array CGH is een techniek waarbij vastgesteld kan worden of er kleine delen chromosomen te weinig (of te veel) zijn.

Waarom is dit gebeurd? Kan het opnieuw gebeuren?

Om deze vraag te beantwoorden moeten de chromosomen van de ouders worden onderzocht. Bij 85% (Mattina 2009), dus in de meerderheid van de families, hebben de ouders een normaal chromosoom patroon. De terminale deletie 11q is *de novo*, dat wil zeggen nieuw, bij het kind ontstaan. Een *de novo* deletie ontstaat over het algemeen tijdens de vorming van eicel of zaadcel, of kort na de bevruchting. De kans dat iemand in de familie opnieuw een kind met het Jacobsen syndroom krijgt is dan ook klein.

In 15% van de families (Mattina 2009) wordt bij één van beide ouders een structurele verandering* van de eigen chromosomen gezien. Deze afwijking is over het algemeen gebalanceerd, zodat al het genetisch materiaal aanwezig is en de ouders gezond zijn. Echter, in deze families is het risico op het krijgen van een ander kind met Jacobsen syndroom wel verhoogd.

Wat de reden ook is, geen van beide ouders heeft de afwijking veroorzaakt en ouders hadden niets kunnen doen om het te voorkomen.

Om het risico voor een eventuele volgende zwangerschap te bepalen kunt u het beste

* Een dergelijke structurele verandering wordt ook wel translocatie (= verplaatsing) genoemd. Er is dan een stukje 11 naar een ander chromosoom verplaatst.

■ Hersenafwijkingen

Hersenonderzoek door middel van een echo, CT- of MRI-scan of bij hersenonderzoek na het overlijden heeft bij 65% van de personen met het Jacobsen syndroom een afwijkende vorm van de hersenen aangetoond. Het ging onder andere om: vergrote hersenventrikels met of zonder een open rug, verlies van hersenweefsel, het niet aangelegd zijn van een corpus callosum (een hersenbalk die de beide hersenhelften met elkaar verbindt) en pachygyrie (er zijn dan te weinig windingen aan de oppervlakte van de hersenen). Ook is een vertraagde rijping van de hersenen (vertraagde myelinisatie) beschreven en een verlies van de zenuwcellen (astrocyten) (Mattina 2009).

■ Skeletafwijkingen

Naast het te vroeg sluiten van de schedelnaden hebben ook meer dan 1 op de 10 kinderen (14%) nog een andere afwijking van het skelet zoals: een open wervelboog waar wel huid over heen ligt (spina bifida occulta), afwijkingen aan de wervellichamen, een aparte vorm van de borstkas, een afwijkend aantal ribben, onvolledige ontwikkeling van de ledematen (micromelie) en het hebben van zes vingers (hexadactylie). Eén op de 5 kinderen heeft last van een heupkrop die niet goed in de kom zit, een zijwaartse verkromming van de wervelkolom (scoliose), platvoeten of een klompvoet (Mattina 2009).

■ Infecties en oorontstekingen

Oor- en holteontstekingen komen vaak voor (bij 42 van de 78 onderzochte kinderen, 54%), zoals ook bij andere kinderen met een chromosoomafwijking. Uit recent onderzoek bij 6 Nederlandse kinderen met Jacobsen syndroom is gebleken dat ze een aangeboren stoornis in hun afweer hebben. Dit is in tegenstelling tot wat men eerst dacht. Deze uit zich in een verlaagd aantal B en T-cellen en een verlaagd aantal NK-cellen (cellen die een rol spelen bij de afweer). Mogelijk hangt deze aandoening samen met het ontbreken van het ETS-1 gen of het FLI-1- gen. Hier wordt nu verder onderzoek naar gedaan (Dalm 2015). Het is dus van belang dat bij alle kinderen met het Jacobsen syndroom de afweer wordt nagekeken.

Herhaaldelijke infecties kunnen enige mate van tijdelijk gehoorverlies veroorzaken en veelkinderen hebben trommelvliesbuisjes nodig. Bij enkele kinderen is er sprake van permanent gehoorverlies.

Onderzoek bij muizen laat zien dat het ontbreken van één van de twee ETS-1 en FLI1-genen ook leidt tot een andere ontwikkeling van het hoofd. Het heeft dan onder andere een vernauwde gehoorgang en een klein neusbotje. Deze muizen hadden ook gehoorverlies, oorontstekingen, afwijkende vorm van het oor en een afwijking van de gehoorbeentjes (Carpinelli 2015).

■ Hormoonafwijkingen

Naast een te laag IGF1 (zie eerder) kunnen kinderen met het Jacobsen syndroom ook een te lage hoeveelheid hebben van het hormoon dat de schildklier aanstuurt (thyroïd stimulerend hormoon; TSH). Kinderen moeten dus zowel op IGF1 als op TSH onderzocht worden (Mattina 2009).

■ Genitaliën en nieren

Jongetjes hebben een verhoogde kans om geboren te worden met niet-ingedaalde testikels. Wanneer de testikels in de loop van de tijd niet op natuurlijke wijze indalen, kan het naar beneden brengen en verankeren in het scrotum plaatsvinden via een operatie.

Ook hebben ongeveer bij 1 op de 10 kinderen afwijkingen aan de blaas en nieren zoals: een verstoorde aanleg van een van de nieren, dubbele urineleiders van de nieren naar de blaas, te veel vocht in de nier (hydronefrose) en meerdere holtes gevuld met vocht (cysten) in de nieren (Mattina 2009). Het is dus van belang om bij kinderen met dit syndroom de nieren door middel van een echo te onderzoeken.

■ Pylorushypertrofie en andere aandoeningen van het maagdarmkanaal

Het risico op het ontwikkelen van "pylorushypertrofie" is bij baby's met het Jacobsen syndroom vele malen hoger dan bij andere baby's. Baby's met een pylorushypertrofie geven herhaaldelijk en krachtig over omdat de maag nooit goed leeg raakt door een verdikte sluitspier bij de overgang van de maag naar de darmen. Meestal begint uit deze aandoening zich 2 tot 6 weken na de geboorte. Snel operatief ingrijpen is noodzakelijk.

Soms zijn er ook afwijkingen bij de anus (een vernauwing of versmalling of een naar voren geplaatste anus). Ook een afsluiting van de dunne darm, een ringvormige alvleesklier of een malrotatie beschreven (Mattina 2009).

■ Constipatie

Constipatie komt voor bij bijna de helft van kinderen met een terminale deletie 11q. Verstopping komt erg veel voor bij baby's en kinderen met chromosoomafwijkingen en komt waarschijnlijk gedeeltelijk doordat kinderen met een chromosoomafwijking wat minder actief bewegen dan andere kinderen. Algemene tips tegen verstopping zijn veel drinken, vezels eten en veel bewegen. Indien dit niet mogelijk of onpraktisch is, moeten medicijnen worden voorgeschreven door de arts.

■ Oogafwijkingen

De meest voorkomende oogproblemen zijn scheelzien en ver- of bijziendheid, die alle gecorrigeerd kunnen worden. Bij een zeer kleine groep van de kinderen zijn sterk gekronkelde bloedvaatjes gevonden, die het netvlies aan de achterzijde van het oog van bloed voorzien. Het zicht wordt niet beïnvloed en de betekenis is onduidelijk.

Sommige kinderen hebben eveneens een 'sleutelgatvorm' in de iris. Dit wordt "coloboom" genoemd en is een sluitingsdefect van de iris dat het zicht niet beïnvloedt zo lang de innerlijke structuur van het oog niet aangedaan is. Ook wordt staar beschreven (Mattina 2009). Het is dus van belang dat kinderen met dit syndroom door de oogarts onderzocht worden.

een afspraak maken met uw klinisch geneticus voor chromosoomonderzoek en om uw persoonlijke situatie te bespreken.

Welke gevolgen heeft deze afwijking voor mijn kind?

De meest voorkomende kenmerken bij een kind met Jacobsen syndroom zijn (Mattina 2009):

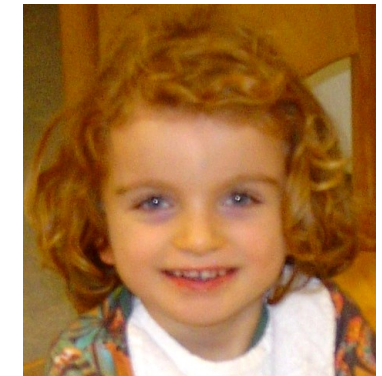
- een achterblijvende groei tijdens en na de zwangerschap
- een ontwikkelingsachterstand
- enkele opvallende uiterlijke gezichtskenmerken
- afwijkend aantal en afwijkende functie van de bloedplaatjes
- soms een bijzonder laag aantal van alle type bloedcellen (bloedplaatjes, witte en rode bloedcellen)
- een probleem met de afweer/immuunstoornis
- aangeboren afwijkingen van: hart, nieren, maag-darmstelsel, geslachtsorganen, centraal zenuwstelsel en skelet
- problemen met de ogen, gehoor, hormonen en afweer.

Zwangerschap en bevalling

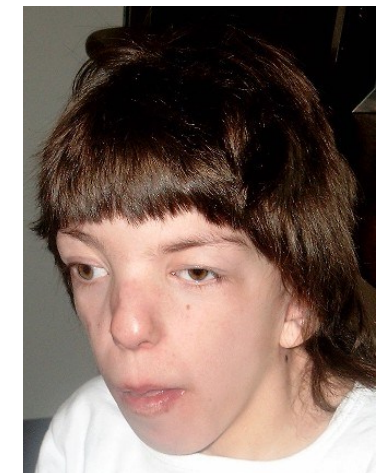
Uit de ervaring van meer dan 200 gepubliceerde mensen met Jacobsen syndroom en vanuit een groep van meer dan 60 mensen met Jacobsen syndroom blijkt dat ongeveer 1 op de 3 kinderen (30%) met dit syndroom te vroeg geboren wordt. 1 op de 10 kinderen worden later dan de uitgereken datum geboren (10%) en meer dan de helft van de kinderen (60%) wordt rond de uitgereken datum geboren (Mattina 2009). Bij ongeveer de helft van de bevallingen (46%) is er een van de volgende complicaties: de vliezen breken voortijdig, de baby heeft problemen, de baby is te groot voor het bekken van de moeder. Ongeveer 2 op de 3 baby's (65%) wordt via een vaginale bevalling geboren, maar bij 1 op de 3 (35%) is een keizersnede nodig. Het geboortegewicht is bij de meerderheid van de



2 jaar
Een chirurgische ingreep kan de ptosis corrigeren



5 jaar



13 jaar



3 jaar



11 jaar



14 jaar

baby's (60%) normaal. Ongeveer 1 op de 3 (37%) heeft een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap (onder de laagste 10% van het gemiddelde van de bevolking) en 3 op de 100 (3%) hebben een heel hoog gewicht (boven de bovenste 90% van de bevolking).

Veel baby's met het Jacobsen syndroom moeten langer in het ziekenhuis opgenomen blijven vanwege voedingsproblemen, een aangeboren hartafwijking of stollingsproblemen (zie onder voor verdere uitleg).

Al een enkele keer is het Jacobsen syndroom gediagnosticeerd tijdens de zwangerschap. Dit was omdat er op de echo afwijkingen bij het kind waren gezien zoals bijvoorbeeld een verdikte nekplooi, hart- of nierafwijkingen. Ook is er wel eens te weinig vruchtwater gevonden (Mattina 2009). Dit werd ontdekt door bloedonderzoek bij de moeder; er is dus geen gebruik gemaakt van een vruchtwaterpunctie waardoor er geen extra risico bestaat voor het kind (Wong 2013, Lo 2015).

Voeding en gewichtstoename

Veel baby's zuigen met tegenzin en hebben moeite met de coördinatie van zuigen en slikken. Sommige baby's hebben last van reflux, waarbij de maaginhoud weer terugvloeit naar de slokdarm. De meeste voedingsproblemen zijn het gevolg van een lage spierspanning en het niet goed kunnen coördineren. Dit verbetert zowel met de leeftijd als na de hartoperatie voor kinderen met een hartafwijking. Als een goede houding bij het voeden, slapen met het hoofd uiteinde iets omhoog niet goed genoeg helpen kunnen medicijnen de reflux verminderen. Baby's met ernstige reflux waarbij deze therapie ook niet helpt, kunnen in aanmerking komen voor een funduplicatie; dit is een chirurgische ingreep waarbij het klepje tussen de slokdarm en de maag wordt verstevigd.

Veel baby's en peuters met Jacobsen syndroom hebben als tijdelijke oplossing baat bij sondevoeding, waarbij de voeding via een

hebben een afwijking aan de bloedplaatjes, die beter bekend is als het Paris Trousseau syndroom. Dit bloedprobleem wordt veroorzaakt door het ontbreken van het FLI-1 gen (Favier 2015). Ook het ontbreken van het ETS-1 gen lijkt bij te dragen aan het krijgen van een trombocytopenie (Carpinelli 2015). Hierdoor krijgen zij gemakkelijk blauwe plekken of bloeden overvloedig bij bloedafname. Zij hebben een verhoogd risico op het krijgen van een inwendige bloeding. Zelfs een bloedneus kan zorgen voor ernstig bloedverlies.

Het probleem is tweeledig; bij de geboorte hebben baby's een te laag gehalte aan bloedplaatjes die nodig zijn om het bloed te laten stollen (thrombocytopenie). Het aantal bloedplaatjes stijgt gedurende de kindertijd naar een normaal niveau, maar er blijft een afwijking in het functioneren van de bloedplaatjes bestaan. De ernst van de afwijking is erg variabel – van nauwelijks aan te tonen tot levensbedreigend – maar kinderen met het Jacobsen syndroom lopen hun leven lang risico op (ernstige) bloedingen.

Het is belangrijk om hiermee rekening te houden, bijvoorbeeld door bloedplaatjes beschikbaar te hebben voor een eventuele bloedtransfusie bij een operatie. Mensen met Jacobsen syndroom mogen geen medicijnen toegediend krijgen die het functioneren van de bloedplaatjes belemmeren, zoals bijvoorbeeld ibuprofen. Eventueel kan een desmopressine/vasopressine neusspray, die het stollingsproces kan versnellen bij een ernstige neusbloeding, worden voorgeschreven.

Het is dus van belang dat bij alle kinderen met dit syndroom een onderzoek van de bloedstolling gebeurt.

■ Hartafwijkingen

Ongeveer de helft (56%) van de baby's met het Jacobsen syndroom wordt geboren met een hartafwijking waarvoor een chirurgische ingreep nodig is (Mattina 2009). De meest voorkomende hartafwijkingen betreffen een opening in de wand tussen de linker en de rechter hartkamer (ventricular septal defect; VSD) of afwijkingen van de linkerzijde van het hart (van waaruit bloed door ons lichaam wordt gepompt), meestal ook van invloed op de aorta, de lichaamsslagader vanaf het hart. De meest ernstige vorm is het "Hypoplastisch linker hart syndroom", waarbij de kamers en kleppen van het linker gedeelte van het hart niet goed ontwikkeld zijn. Een hypoplastisch linker hart syndroom komt bij 1 op de 5.000 kinderen voor en bij 5 op de 100 kinderen met het Jacobsen syndroom (Mattina 2009). Mogelijk ontstaan de hartafwijkingen bij kinderen met dit syndroom door het ontbreken van het ETS-1 gen. Hier wordt momenteel volop onderzoek naar gedaan (Favier 2015).

Het wordt sterk aanbevolen om baby's met terminale deletie 11q op hartafwijkingen te laten onderzoeken en dit elke drie jaar te herhalen, omdat minder ernstige afwijkingen zich in de loop van de tijd kunnen ontwikkelen.

De soms ernstige hartafwijking en de bloedingsproblemen zorgen er voor dat ongeveer 20% van de kinderen met het Jacobsen syndroom aan complicaties hiervan overlijden binnen de eerste twee levensjaren (Mattina 2009).

met Jacobsen syndroom bleek dat 8 of 17 aan de criteria voor autisme spectrum disorder voldeden. Het ging om 4 van de 5 jongens en 4 van de 12 meisjes. Ze hadden een deletie van 8,7 tot 14,6 Mb. Er was geen verband tussen de grootte van de deletie en het ontwikkelen van autisme. Niet iedereen met Jacobsen syndroom ontwikkelt autisme, maar het is wel van belang om hier goed op te letten zodat op tijd begeleiding gezocht kan worden (Akshoomoff 2015).

Slaap

Families van 43 mensen met een terminale deletie 11q deden mee aan een slaaponderzoek. De leeftijd liep uiteen van een kind van 1 jaar tot een volwassene van 25 jaar. De meeste mensen (77%), onder wie alle 6 volwassenen, hadden op het moment van het onderzoek geen moeite met slapen. Ongeveer een kwart had één keer per week slaapproblemen, soms ging het om meerdere nachten per week. Meestal ging het er om dat mensen regelmatig 's nachts wakker werden. Soms was sprake van voor 5 uur in de ochtend wakker worden en problemen met in slaap vallen. Meer dan de helft van de kinderen (54%) had op het moment van het onderzoek of in het verleden slaapproblemen. Bij de meesten duurden ze minimaal een jaar.

Ouders noemden ook dat hun kinderen onrustig sliepen (60%), overdag bijzonder actief waren (41%) of alleen in slaap vielen als er een ander persoon aanwezig was (25%).

Het percentage kinderen dat onrustig slaapt (60%) is hoger dan bij bijvoorbeeld kinderen met een ernstige verstandelijke beperking (41%), kinderen met een verstandelijke beperking in het algemeen (21%), met Angelman syndroom (25%) of met cri-du-chat syndroom (24%). Als een kind onrustig slaapt, dan rust hij of zij waarschijnlijk niet goed uit. (Meer over Angelman syndroom leest u op www.erfelijkheid.nl/ziektes/angelman-syndroom en over cri-du-chat syndroom op www.erfelijkheid.nl/ziektes/cri-du-chat-syndroom van het Erfocentrum.)

Ontwikkeling van motorische vaardigheden

Kinderen met Jacobsen syndroom bereiken hun motorische mijlpalen zoals zitten en lopen wat later dan andere kinderen, maar ze zullen deze mijlpalen wel bereiken. Zowel de grote overzichtsstudie als de gegevens die bij Unique bekend zijn, tonen aan dat alle kinderen leren lopen. De meeste kinderen groeiden over de lage spierspanning heen en sommige kinderen hadden orthopedische hulpmiddelen nodig om specifieke problemen (klompvoet, stijve voet- en kuitspieren) op te lossen.

Het gebruik van handen en de oog-hand coördinatie (fijne motoriek) ontwikkelen zich laat, maar met vroege interventie en consequente fysiotherapie kunnen de meeste kinderen leren om zelf te eten, zichzelf aan te kleden, te schrijven en een computer te gebruiken.

Medische aandachtspunten

■ Afwijkingen van het bloed

De meeste kinderen (88,5%) (Mattina 2009) met een terminale deletie 11q

slangetje (= sonde) direct in de maag terecht komt.

Uiteindelijk heeft ongeveer 1/3 (34%) een normaal gewicht. Bij meer dan de helft (58%) is het gewicht onder de laagste 10% van de gemiddelde bevolking. Een klein aantal (8%) heeft een gewicht dat tot de bovenste 90% van de gemiddelde bevolking zit (Mattina 2009)

Groei en uiterlijke kenmerken

De meeste kinderen (75%) zijn klein voor hun leeftijd en veel van hen hebben een lengte die tot de laagste 10% van het gemiddelde van de bevolking hoort (Mattina, 2009). Sommige van de erg kleine kinderen hebben een tekort aan een bepaalde vorm van groeihormoon, IGF-1 (Insuline Growth Factor-1) genoemd. Voor alle kinderen met Jacobsen syndroom wordt aangeraden om een keer de hormoonwaarden in het bloed te laten bepalen door de kinderendocrinoloog. Als blijkt dat uw kind een tekort heeft aan dit groeihormoon, kunt u de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling met uw arts bespreken.

De meeste kinderen hebben opvallende gezichtskenmerken en wellicht ziet u overeenkomsten tussen uw kind en andere kinderen met Jacobsen syndroom. Enkele veelvoorkomende kenmerken zijn (komen voor bij meer dan 40% van de personen met Jacobsen syndroom) (Mattina 2009):

- afwijkingen aan het gezicht: schedelafwijkingen (puntig voorhoofd door een vroege sluiting van de voorhoofdsschedelnaad; trigonocephalie) of een grote schedel; een hoog, opvallend voorhoofd; asymmetrisch gezicht; ongeveer een vierde heeft een klein hoofd (microcefalie); ongeveer een vijfde heeft een groot hoofd; ongeveer de helft heeft een normale schedelomtrek;
- ogen: wijd uiteen staande ogen (hypertelorisme); afhangende bovenste oogleden (ptosis); plooitjes aan de binnenzijde van de ooghoeken (epicanthus); oogstand waarbij de binnenzijde van de oog hoger staat dan de buitenzijde en het oog omlaag staat;
- neus: eerst een platte en daarna een wat opvallende neusbrug; een korte neus; opgewipte neuspunt; opvallende neuspunt (columella);
- Oren: laagstaande oren; klein en achter over gekantelde oren; soms afwijkende vorm; kleine oorlellen;
- mond: een lang of vlak snotgootje; v-vormige mond; dunne bovenlip; een terug gevallen onderkaak (retrognatie);
- nek: kort en soms webbed (dat wil zeggen dat de nek naar onderen toe breder wordt);
- handen: aan elkaar gegroeide vingers (syndactylie); dunne vingers; opvallende diepe handlijnen;
- voeten: volle en platte voeten; grote en lange grote teen; korte tenen; aan elkaar gegroeide 2^e en 3^e teen; tenen die over elkaar heen zijn gegroeid.

De meeste van deze kenmerken zijn cosmetisch. Ernstige trigonocephalie kan verholpen worden door een operatie en indien afhangende oogleden het zicht belemmeren kan een operatieve ingreep ervoor zorgen dat het zien zich normaal ontwikkelt.

Leren

De meeste kinderen met Jacobsen syndroom (meer dan 97%)leren langzamer dan leeftijdsgenootjes op school en vaak hebben ze milde tot matige leerproblemen (Mattina 2009). Enkele kinderen (3%) hebben een gemiddeld leertempo. Er wordt gesuggereerd dat er een relatie is tussen de grootte van de deletie en de leermogelijkheden (Mattina 2009), maar in een recent artikel kon deze samenhang niet worden bevestigd (Fisch 2014). Er bestaat een gevarieerd beeld zodat wordt aangeraden om kinderen met een terminale deletie 11q uitgebreid te laten testen op hun specifieke leermogelijkheden en - moeilijkheden. Een factor die met name een rol kan spelen in deze leerproblemen is de korte concentratie en het snel afgeleid zijn, met name in een ongestructureerde leeromgeving. Recent is ook vastgesteld dat diagnoses binnen het autisme spectrum voor kunnen komen bij kinderen met Jacobsen syndroom. Mogelijk is er vaker een autisme spectrum disorder bij deze kinderen doordat bij hen het RICS (ARHGAP32)- gen ontbreekt (Akshoomoff 2015). Dit kan het leren bemoeilijken.

Het team van dr. Paul Grossfeld deed in 2009 onderzoek naar de verstandelijke vermogens van 14 kinderen met Jacobsen syndroom. Het ging om kinderen bij wie een verschillend stuk chromosoom 11 ontbrak. Bij 9 kinderen was een stuk van minimaal 12,1 miljoen basenparen (afgekort 12,1 Mb) afwezig. Deze kinderen hadden een ernstige verstandelijke beperking. Bij sommige kinderen ontbrak een stuk van 11,8 miljoen basenparen (11,8 Mb) of minder. Zij hadden een mildere verstandelijke beperking. (Voor een uitleg van basenparen; zie hiernaast.) Het verschil in grootte van het ontbrekende stuk is 300.000 basenparen. In dit gebied liggen 3 genen waarvan één het *BSX* (Brain-Specific Homeobox Protein) gen is. Dit gen speelt een rol bij de ontwikkeling van de hersenen. Het ontbreekt bij kinderen bij wie een stuk van 12,1 miljoen

Wat zijn basenparen?

Hiernaast ziet u een plaatje van het DNA. Het DNA is opgebouwd uit basenparen en is opgerold als een spiraal. Chromosomen bestaan uit DNA. De lengte van een chromosoom geven we aan met basenparen. De chromosomen bevatten ongeveer 3 miljard basenparen. Een miljoen basenparen noemen we ook wel een megabase (Mb). Duizend basenparen noemen we een kilobase (kb). Als er een klein stuk chromosoom ontbreekt, geven we de lengte daarvan aan in kilobasen. Soms is een stuk van miljoenen basenparen afwezig, bijvoorbeeld 12 miljoen basenparen of 12 Mb. Dit is best een groot stuk.



basenparen of meer afwezig is. Dit verklaart misschien waarom hun verstandelijke beperking ernstiger is. Dr. Mathias Treier van het European Molecular Biology Laboratory in Heidelberg (Duitsland) weet veel van dit gen. Samen met dr. Grossfeld doet hij onderzoek naar de rol van het *BSX* gen bij de verstandelijke ontwikkeling.

Spraak

Kinderen gaan laat praten en hebben hulp nodig bij het gebruiken van alternatieve vormen van communicatie (zoals foto's en gebarentaal) totdat zij in staat zijn om hun gevoelens en wensen kenbaar te maken. Het grootste deel van de mensen met Jacobsen syndroom leren praten en sommigen kunnen het vloeiend. Echter, dit is niet bij alle kinderen het geval en veel kinderen begrijpen meer taal (passief taalbegrip) dan dat ze zelf kunnen praten (actief taalgebruik).

Bij 11 mensen is de spraak- en taalontwikkeling onderzocht. Hun leeftijd liep uiteen van een kind van 2,5 tot een volwassene van 26 jaar. Er was een verschil in de mate waarin de spraak en taal ontwikkeld was. Vier personen spraken nog niet toen het onderzoek werd gedaan. Zij communiceerden zonder spraak. Zeven mensen konden een beetje praten. Over hen staat hieronder informatie. Vijf van hen hadden moeite met de maken van klanken. Zes vonden het lastig om woorden uit te spreken, ze maakten woorden vaak korter. Twee personen spraken het begin van woorden langzamer dan gebruikelijk. Eén persoon praatte duidelijk, 5 waren niet goed te verstaan. Verder hadden 4 personen een normale stem. Anderen hadden een lage, schorre of luide stem.

Er was dikwijls sprake van gehoorverlies. De oorzaak was bij 9 van 11 mensen een lijmoor als gevolg van regelmatige oorontstekingen. Bij een lijmoor zit er vloeistof in het middenoor. Een lijmoor geneest meestal als kinderen ouder worden. Dit komt omdat als ze opgroeien, er meer lucht in het middenoor komt.

Gedrag

Families geven aan dat sommige kinderen gedragsproblemen hebben. Sommige kinderen vertonen uitdagend gedrag en neigen ernaar om aandacht te zoeken. Sommige kinderen hebben last van enorme woedeaanvallen en andere vormen van agressie, maar deze verdwijnen vaak wanneer de kinderen gaan praten. Sommige kinderen ontwikkelen dwangmatig gedrag, zoals knisperen met papier. Enkele kinderen vertonen autistische kenmerken en velen hebben ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Over het algemeen lijken kinderen beter te functioneren in een gestructureerde omgeving en er wordt gedacht, dat ze beter om kunnen gaan met volwassenen dan met leeftijdsgenootjes. Families wordt sterk aangeraden om hulp te zoeken als ze zich zorgen maken om hun kind, of als hun kind anderen begint te krabben of slaan of dwangmatig gedrag vertoont. Uit een recente studie onder 5 jongens en 12 meisjes (in de leeftijd van 3 tot 21 jaar)