

Understanding
chromosome
disorders

Unique



16p11.2 microdeleties



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 Decipher database (decipher.sanger.ac.uk) en uit de database van Unique. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in 2013 werd gemaakt had Unique 40 leden met 16p11.2 microdeletie. (Hernando 2002; Rosenberg 2006; Ballif 2007; Ghebranious 2007; Kumar 2008; Marshall 2008; Weiss 2008; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Bradley 2009; Glessner 2009; Hempel 2009; McCarthy 2009; Shimojima 2009; Shinawi 2009; Shioh 2009; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Girirajan 2010; Walters 2010; Hanson, 2010; Nik-Zainal 2011; Schaaf 2011; Decipher; Unique).

16p11.2 microdeleties

Een 16p11.2 microdeletie is een chromosoomafwijking. Bij deze aandoening ontbreekt er een stukje van chromosoom nummer 16. 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. Als in het ontbrekende stukje chromosoom 16 genen liggen die belangrijk zijn voor ontwikkeling van de hersenen en het lichaam is er een verhoogde kans op het krijgen van een ontwikkelingsachterstand, leerproblemen, gedragsproblemen en gezondheidsproblemen. De ernst van die problemen hangt af van de grootte van het ontbrekende stukje en waar dit stukje op het chromosoom ontbreekt.

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).

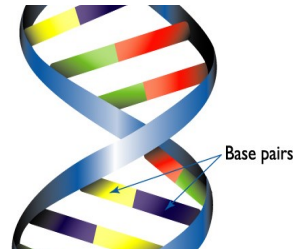
Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema verderop is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q)arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

Bij een 16p11.2 microdeletie ontbreekt er een stukje van de p (korte) arm van één van de twee chromosomen 16.

Hoe kunnen we kijken naar chromosoom 16p11.2?

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.

Eén van die banden is bandje 16p11.2. Soms is door een microscoop te zien of deze band te klein is. Dan noemen we dit een deletie. Maar soms is het stukje chromosoom dat ontbreekt zo klein dat het niet goed onder de microscoop te zien is. Dat noemen we een microdeletie. Dan zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 16 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.



Drie groepen 16p11.2 microdeleties

Mensen met een 16p11.2 microdeletie worden over het algemeen ingedeeld in drie groepen.

Over groep 1 staat hieronder informatie. Verderop in deze folder vindt u informatie over groep 2 en groep 3.

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

16p11.2 Microdeletie: groep 1

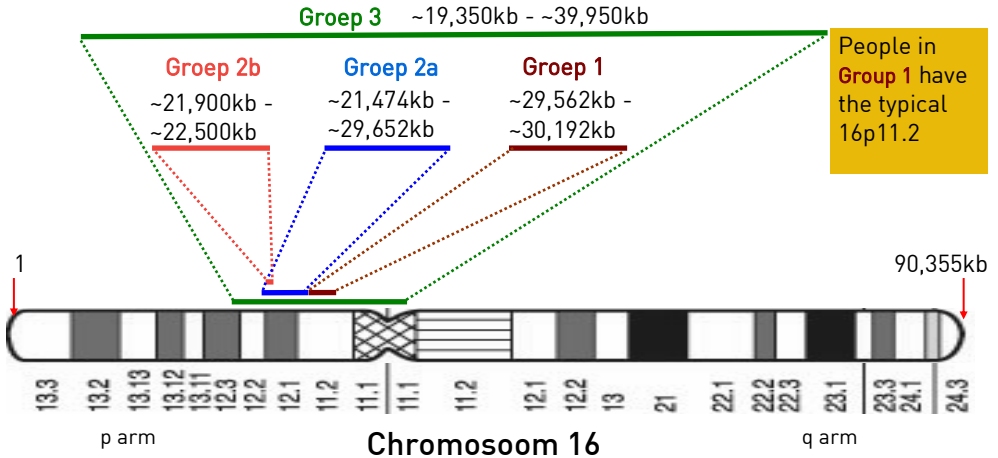
Mensen in deze groep hebben de zogenaamde typische of klassieke microdeletie. Zij missen meestal een even groot stukje chromosoom. Het ontbrekende stukje is ongeveer 550 duizend basenparen. DNA is opgebouwd uit basenparen. Chromosoom 16 heeft ongeveer 90 miljoen basenparen. Het zijn er, om precies te zijn, 90.354.753. Als het eerste basenpaar van chromosoom 16 nummer 1 is, dan is het laatste basenpaar dus nummer 90.354.753. Het ontbrekende stukje bevindt zich vaak tussen het 29 miljoenste basenpaar en het 30 miljoenste basenpaar, te weten tussen nummer 29.562.499 en 30.192.499. In dit gebied liggen ongeveer 25 genen. Soms weten we wat hun functie is, maar soms ook niet. Kijk ook in het schema.

16p11.2 Microdeletie: groep 2

Bij mensen uit groep 2 is het ontbrekende stukje chromosoom soms verschillend van grootte. De microdeletie ligt meer naar het uiteinde van de korte arm. Kijk in het schema.

16p11.2 Microdeletie: groep 3

Mensen uit groep 3 hebben een grotere microdeletie dan mensen uit groep 1 en groep 2. Zie het schema.



Het nummer in het schema verwijst naar de human genome build 19 (hg 19). U vindt in de bijlage meer informatie. In de uitslag van het genetische onderzoek van uw kind kan een verwijzing staan naar een andere human genome build. U kunt altijd contact op nemen met Unique of uw klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) als u vragen heeft over de uitslag.

Hoe vaak komt een 16p11.2 microdeletie voor?

Het ontbreken van een stukje van 16p11.2 is een van de minder zeldzame chromosoomafwijkingen. In het algemeen komt de 16p11.2 microdeletie voor bij ongeveer 3 op 10.000 mensen. Verder komt deze microdeletie voor bij ongeveer 100 op 10.000 mensen met autisme en bij ongeveer 10 op 10.000 mensen met een taalstoornis of psychiatrische aandoening (Weiss 2008; Bijlsma 2009).



Groep 1: 16p11.2 microdeletie syndroom

Mensen uit groep 1 hebben soms dezelfde kenmerken. Als er bij een aandoening dezelfde kenmerken voorkomen, noemen we dat een syndroom. Daarom wordt deze microdeletie ook wel het 16p11.2 microdeletie syndroom genoemd. De volgende kenmerken komen het meeste voor:

- Later beginnen met praten en achterstand in de taalontwikkeling

- Milde ontwikkelingsachterstand en leerproblemen. Het gaat vooral om een achterstand in de spraak-taalontwikkeling en het denkvermogen en minder om een achterstand in de motoriek.
- Meer kans op autisme of een autisme spectrum stoornis
- Milde gezichtskenmerken of lichamelijke kenmerken
- Baby's hebben een lage spierspanning (hypotonie; ze voelen slap aan)
- Aanleg voor overgewicht
- Sommige kinderen ontwikkelen epilepsie

De kenmerken verschillen per persoon. Ook heeft niet iedereen de kenmerken. Mensen met een 16p11.2 microdeletie hebben meestal geen ernstige aangeboren aandoeningen van hun organen. Bij sommigen merk je er niets van, omdat ze geen problemen hebben met leren of praten. Ouders met de microdeletie kunnen deze doorgeven aan hun kinderen. Als hun kind ook de microdeletie heeft, dan zijn er soms andere kenmerken dan bij de ouders.

Zijn er gezonde mensen met de 16p11.2 microdeletie uit groep 1 zonder aangeboren aandoeningen en ontwikkelingsachterstand?

Ja, die zijn er. Na chromosomenonderzoek bij de ouders van 14 kinderen met deze diagnose, bleek dat drie gezonde ouders dezelfde 16p2.11 microdeletie hadden als hun kind. Uit een ander onderzoek bij ongeveer 19 duizend mensen uit de algemene bevolking bleek dat twee personen deze microdeletie hadden. Unique heeft onder haar leden gezonde ouders en kinderen met de 16p11.2 microdeletie, maar ook ouders met kinderen met een ontwikkelingsachterstand (Weiss 2008; Bijlsma 2009; Glessner 2009; Shinawi 2009; Unique).

Spraak en communicatie

Het komt vaker voor dat het kind een spraak en taalachterstand heeft. Dit is soms het eerste signaal van een ontwikkelingsachterstand. Ouders merken dat hun kind niet gaat brabbelen. Het kan zijn dat er een spraakachterstand is, terwijl het kind taal wel begrijpt. Een spraakachterstand kan los staan van leerproblemen. Van de 26 leden van Unique waren er 20 duidelijk laat met praten. De leeftijd waarop kinderen hun eerste herkenbare woorden zeiden, verschilt van 12 maanden tot 7 jaar en soms nog later. Leden van Unique konden in zinnen praten vanaf ongeveer 2 tot 12 jaar. Vaak waren er problemen met het duidelijk uitspreken van medeklinkers. Dit gebeurde vooral bij moeheid of stress. Volgens ouders hielp het als hun kind bij het praten ook gebaren gebruikte. (Ghebrianous 2007; Weiss 2008; Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Unique).

“Ze gebruikt nu zinnen van 2 tot 3 woorden. Ze heeft problemen met het uitspreken van de s, r, w en alles waarbij ze haar tong voor in de mond gebruikt.” - 2 jaar 5 maanden

“Je leert nieuwe manieren om te communiceren als er geen spraak is. Als ze

vluchtig glimlacht, heb ik daardoor uren een glimlach op mijn gezicht. Ze kan geen woorden zeggen. Sinds ze 3,5 jaar is maakt ze geluiden. Daarna kon ze binnen 9 maanden stemgeluiden en wat gebaren maken.” - 4,5 jaar

“Hij is vooral achter met praten. Toen hij bijna vier jaar was, sprak hij 4 of 5 woorden. Hij kan wel wat nieuwe geluiden maken, maar gebruikt gebarentaal voor belangrijke woorden. Sinds zijn vierde maakt hij klanken, maar hij vindt het moeilijk om medeklinkers uit te spreken bij klinkers en woorden met meerdere lettergrepen.” - 4 jaar en 9 maanden

“Het viel ons voor het eerst op dat hij een spraakachterstand had toen hij 18 maanden oud was. Op dit moment communiceert hij met ons door gebaren, door voorwerpen te laten zien en met woorden. Er is veel verschil tussen wat hij kan zeggen en wat hij begrijpt. Het is frustrerend voor hem als hij weet wat hij wil zeggen, maar niet weet hoe. Zijn praten werd duidelijk vanaf zijn derde jaar. Maar hij vindt het nog steeds lastig om de m, f, v, l en p uit te spreken. Zijn zinnen bestaan meestal uit 1 tot 3 woorden met een maximum van 5.” – bijna 5 jaar

“Ze praat en sinds een jaar maakt ze zinnen met 5 tot 6 woorden. Maar ze gebruikt vaak dezelfde woorden en haar grammatica is niet zo goed.’ - 5 jaar
‘Hij leert communiceren: hij praat, zingt en maakt stemgeluiden. Op school gebruikt hij een communicatiesysteem met plaatjes. Rond een jaar of 4 zei hij zijn eerste woorden. Hij sprak de woorden duidelijk uit toen hij ongeveer 5 jaar en 10 maanden was. Toen hij 5 was bestonden zijn zinnen uit 2 tot 3 woorden en op zijn zesde soms uit 4 tot 5 woorden. Op dit moment spreekt hij zinnen van meestal 2 tot 3 woorden. Hij heeft er moeite mee om de th, s en p uit te spreken. Hij praat erg snel en is moeilijk te begrijpen.” - 6 jaar 10 maanden.

“Zowel thuis als op school, praat hij en gebruikt hij gebarentaal. Thuis gebruikt hij ook zijn eigen tekens. Hij gebruikt veel woorden om te praten en probeert lange zinnen te maken, maar zonder tekens is het lastig om te begrijpen. Hij heeft problemen met uitspreken van de f, d, s, g, t en p. Al een paar jaar fluit hij. We waren verbaasd dat hij kon communiceren met fluiten toen hij nog niet kon praten. Nu probeert hij liedjes te fluiten.” - 8 jaar



“We zijn met spraaktherapie begonnen toen hij 2 jaar was en niet ging praten. Hij ging langzaam vooruit. Nu hij 6 jaar is kan hij zinnen zeggen. Hij praat best goed en maakt best goede zinnen. Maar hij heeft problemen met bepaalde letters, de s, sh, j, r, g en l. Grammatica vindt hij ook moeilijk. Hij gebruikt eenvoudige taal en woorden. Verder raakt hij in de war, als hij gaat bedenken wat hij wil zeggen. Zijn sterke punt is het begrijpen van taal, maar zijn zwakke

punt is het spreken ervan: Hij begrijpt alles in twee talen, maar spreekt alleen Engels. ” - 8 ¼ jaar

“ We merkten dat ze een spraakachterstand had toen ze 12 maanden oud was en ze met 3 jaar ging praten. Ze praat nu te snel en onduidelijk. Ook praat ze met een neusklank. Verder heeft ze problemen met het feit dat het onderwerp en de persoonsvorm van een zin allebei enkelvoudig of meervoudig moeten zijn. Ze leert nu om minder snel te praten, kortere zinnen te maken en langer te wachten tussen lange zinnen. ” - 9 jaar

“ Toen hij 2 jaar was viel zijn spraakachterstand voor het eerst op. Voor zijn 7^e jaar kon hij stemgeluiden maken. Verder kon hij op 12-jarige leeftijd een beetje praten in zinnen van 2 tot 3 woorden. Hij gebruikt gebarentaal en leert woorden met een computerprogramma. Hij vindt het moeilijk om het begin van een woord te zeggen. ” - 12 jaar

Ontwikkelingsachterstand

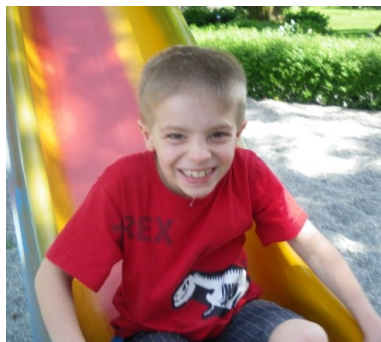
Twee van de 3 mensen uit groep 1 hebben enige mate van achterstand in de ontwikkeling. De mate waarin er een achterstand is in de ontwikkeling van de spraak en in die van de grove en fijne motoriek, is per persoon anders. Ook de ernst ervan verschilt. Sommige kinderen liggen op bepaalde gebieden voor op hun ontwikkeling, maar hebben een achterstand op andere gebieden. Een ontwikkelingsachterstand kan op allerlei leeftijden duidelijk worden.

Bijvoorbeeld bij onderzoek op jonge babyleeftijd, peuterleeftijd of voor dat het naar school gaat. Soms is het pas te merken als het kind moeilijk mee kan komen op school. Het helpt om vroeg met therapie te beginnen, zodra de ontwikkelingsachterstand is vastgesteld. Met therapie zijn alle leden van Unique duidelijk vooruit gegaan. Sommige hebben helemaal geen achterstand meer, vooral bij het bewegen. Hieronder staan de verhalen van ouders over de ontwikkelingsachterstand van hun kind en de eerste kenmerken daarvan.

“ Hij had vanaf jonge leeftijd een aanzienlijke ontwikkelingsachterstand. Toen hij 16 maanden was werd hij verwezen naar vroeghulp, omdat hij niet praatte en wat autistische kenmerken had. ”

“ Vanaf dat ze 3 maanden was, zette ze de gebruikelijke stappen in haar ontwikkeling niet. Je hoorde haar niet en ze lag alleen maar stil. ”

“ Het eerste wat ons opviel was zijn achterstand bij het communiceren. Verder is hij nooit gaan kruipen, maar zat recht op. Hij ging op tijd lopen. Maar op zijn 7e houdt hij nog steeds niet van kruipen. Verder wilde hij niet met speelgoed



spelen. Hij was erg stil, zat stil en speelde niet met anderen. Ook hilde hij nooit als iemand anders hem vast hield of als iemand hem uit mijn armen pakte. We hadden geen oogcontact vanaf babyleeftijd. Hij lachte als baby niet; maar hij gromde.”

“Hij was een erg vrolijke baby. Ook at en sliep hij goed. Hij bereikte de mijlpalen in de ontwikkeling. We denken dat hij op zijn achtste met zijn ontwikkeling ongeveer 2 jaar jonger was. Verder is hij zich minder bewust van zichzelf en van zijn omgeving. Hij heeft een hoge pijndrempel, gooit vaak dingen om en knoeit.”

Zitten, bewegen, lopen



Meestal heeft deze microdeletie minder invloed op de ontwikkeling van de motoriek dan op het denkvermogen. Vaak is er wel een achterstand bij het gaan zitten, kruipen en lopen. Soms komt dit door een lage spierspanning, die enkele baby's hebben (hypotonie). Dan voelen ze slap aan als ze vastgehouden worden. Kinderen van Unique kunnen tussen de 1 tot 10 maanden omrollen. Ze gingen zelfstandig zitten tussen de 6 en 12 maanden. Sommige baby's die konden zitten, zaten eerst in elkaar gezakt. Verder lukte het om te kruipen of te bilschuiven tussen de 7 en 22

maanden. Sommige kinderen leerden nooit kruipen of gingen dat pas doen nadat ze hadden leren lopen. Leren lopen lukte tussen 10 maanden en 2,5 jaar (gemiddeld zo rond de 20 maanden) en traplopetussen 11 maanden en 4 jaar. De manier waarop jonge kinderen lopen is soms onhandig. Tot nu toe leerde iedereen met de microdeletie lopen, al duurde het wat langer (Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Unique). Hieronder vertellen families over de ontwikkeling van het maken van bewegingen bij hun kind op verschillende leeftijden.

“Ze kan lopen, maar valt snel voorover. Ook heeft ze hulp nodig bij het traplopen.” - 2 jaar en 5 maanden

“Hij is erg onhandig en snel moe daarom gebruiken we een buggy.” - 4 jaar

“Ze wil de hele tijd op dingen klimmen en probeert er dan vanaf te springen. Het liefste zwemt ze.” - 4,5 jaar

“Hij kan allerlei bewegingen maken. Het leukste vindt hij trampoline springen en fietsen.” - bijna 5 jaar

“Ze beweegt als ieder ander. Maar het duurde langer voordat ze kon traplopen. Schommelen, zwemmen en met water spelen, vindt ze het leukst.” - 5 jaar

“ Hij fietst goed. Ook heeft hij een goede oog-handcoördinatie bij het ballen.’ - 6 jaar

“ Omdat hij vaak viel, zijn er röntgenfoto’s gemaakt van zijn heupen. Maar daarop werd niets gevonden. Soms heeft hij nog moeite met traplopen, maar redt zich verder goed. Hij vindt het leuk om tikkertje te spelen en te zwemmen. ” - 6 jaar 10 maanden

“ Als eerste viel ons op dat hij later leerde lopen. Maar nu kan hij zitten, staan en traplopen. Hij is dol op zwemmen. Laatst heeft hij op school een keer voetbal gespeeld. Als hij zijn benen te veel bewogen heeft, doen ze ’s avonds en ’s nachts pijn. Om de pijn te verminderen krijgt hij medicijnen en massages. Als hij lange afstanden moet afleggen, doet hij dat in een rolstoel. ” - 8 jaar

“ Hij heeft een best goede oog-handcoördinatie en balvaardigheid. Maar hij kan niet fietsen en heeft problemen met de scooter. Hij rent goed, maar struikelt dan vaak. Daarnaast klimt hij, heeft een goede balans en houdt van zwemmen. ” - 8,5 jaar

“ Ze kan best aardig bewegen. Maar ze rent langzaam door haar gewicht. De fysiotherapeut vindt dat ze op het gebied van bewegen even goed is als ieder ander. Het liefst is ze aan het fietsen. ” - 9 jaar



Fijne motoriek

De ontwikkeling van de fijne motoriek kan meer tijd kosten. Dus kan het langer duren voordat baby's speelgoed kunnen vastpakken en ermee kunnen spelen. Ook doen ze er soms langer over voordat ze een ding tussen hun duim en wijsvinger kunnen vastpakken. Bij sommige kinderen is er waarschijnlijk niets aan de hand met hun fijne motoriek. Maar anderen hebben een mindere fijne motoriek, maar bewegen wel goed.

“ Ze heeft altijd een erg goede fijne motoriek gehad. ” - 4,5 jaar

“ Als hij tekent, dan houdt hij de pen aan het einde vast. Hij tekent nog niet met pennen of kleurpotloden. Wel is hij net begonnen om op een magnetisch tekenbord te tekenen. ” - 5 jaar

“ Haar fijne motoriek is op hetzelfde niveau als haar leeftijdsgenoten.’ - 5 jaar

“ Hij gebruikt nu een mes gebruiken, om bijvoorbeeld vis te snijden. Maar we moeten hem eraan herinneren dat hij met een vork eet, want hij gebruikt liever zijn handen. ” - 8,5 jaar

“ Hij vindt het moeilijk om bestek, pennen en kleine dingen vast te houden. ” - 11 jaar

“ Bij hem duurde het langer voordat hij zelf kon eten en een pen kon vasthouden. ” - 12 jaar

Zelfstandigheid

Er zit veel verschil in de mate waarin kinderen zichzelf kunnen redden. Jonge kinderen met een achterstand in de fijne motoriek en met meer leerproblemen, hebben meer hulp nodig. Ook hebben ze duidelijke uitleg en begeleiding nodig. Maar kinderen met goede fijne motorische vaardigheden en lichtere leerproblemen leren soms best goede persoonlijke verzorgingsvaardigheden.

“ Ze doet alles op haar eigen manier. Soms zitten er dingen niet goed, maar omdat ze erg koppig is, wil ze niet dat wij het veranderen. ” – 4,5 jaar

“ Hij heeft hulp nodig met aankleden, vooral bij strakke kleren en broeken. ” – bijna 5 jaar

“ Ons kind kan zichzelf bijna zelfstandig persoonlijk verzorgen. ” - 5 jaar

“ Hij kleedt zichzelf aan en uit. Maar hij kan zich niet wassen en kan niet zijn tanden poetsen. Bij het aandoen van sokken heeft hij hulp nodig, maar wel doet hij zijn schoenen zelf aan. ” – 6 jaar 10 maanden



“ Hij kamt zijn haar zelf en poetst zijn tanden. Als hij klaar is, controleren we het nog even. Kleren trekt hij zelf aan, maar hij weet niet wat de buitenkant is en welke kant voor of achter moet. ” - 8 jaar

“ Zijn kleren hebben geen knopen of ritsen. Hij draagt schoenen met klittenband. Soms vergeet hij om een onderbroek aan te trekken of hij doet zijn kleren verkeerd om aan. ” - 8,5 jaar

“ Ons kind heeft geen hulp nodig bij de persoonlijke verzorging. ” – 9 jaar

“ Als hij gaat douchen of in bad gaat, heeft hij hulp nodig. Ook met aankleden helpen we hem, omdat hij geen knopen dicht kan maken en zijn veters niet kan strikken. ” – 11 jaar

“ Op het gebied van persoonlijke verzorging redt onze zoon zich zelf. ” - 15 jaar

Zindelijk worden

Meestal worden kinderen wat later zindelijk. Maar de meeste families van Unique melden dat hun kinderen overdag zindelijk zijn vanaf het moment dat ze naar school gaan en 's nachts vanaf hun 10^e of 11^e jaar.

Leren

De hulp die kinderen nodig hebben bij het leren verschilt erg. De meesten hebben geen leerproblemen of milde leerproblemen. Sommige kinderen leren

net als ieder ander. Soms zijn ze erg goed op een bepaald gebied. Eén van de kinderen bij Unique heeft een IQ van 135. Anderen hebben leerproblemen. De grootste groep zijn waarschijnlijk kinderen zonder leerproblemen, maar die wel wat langzamer leren, en kinderen die een beetje moeite met leren hebben. Deze kinderen hebben een IQ tussen de 60 en 79. Maar anderen hebben lichte tot ernstige moeite met leren.

De informatie van Unique suggereert dat kinderen minder goed zijn in het leren van taal en dat ze beter zijn in rekenen en handenarbeid. Sommige kinderen lopen juist voor op het gebied van taalvaardigheid.

Een deel van de kinderen gaat naar een gewone school. Andere kinderen gaan naar scholen met aandacht voor spraak en taal of met aandacht voor autisme spectrum stoornissen. Weer anderen gaan naar speciaal onderwijs. Soms beginnen ze op een gewone school om vervolgens naar een meer ondersteunende leeromgeving te gaan of om daar hun middelbare school af te maken (Ghebriannous 2007; Weiss 2008; Bijlsma 2009; Fernandez 2010; Decipher; Unique).

“ Ze leert op haar eigen tempo met geduld, veel aanwijzingen, knuffels en aanmoediging. Ze vindt het erg leuk om dingen te ordenen. De letter M van mama en de T van haar eigen naam herkent ze. ” - 4,5 jaar

“ Ze weten nog niet wat precies zijn leerproblemen zijn, maar hij zit onder het niveau van zijn leeftijdsgenoten. Hij zit op een kleuterschool. We proberen thuis meer te doen, maar hij werkt daar niet goed aan mee. Hij kan gezichten en auto's tekenen. Ook vindt hij het leuk om televisie te kijken, videogames te doen, met klei bezig te zijn en soms met andere kinderen te spelen. ” - bijna 5 jaar

“ Zijn ontwikkeling zit op het niveau van een drie- tot vierjarige. Hij kan simpele boeken lezen, maar vindt vooral schrijven moeilijk. Hij vindt het niet leuk om te schrijven en te kleuren. Wel kan hij zijn eigen naam schrijven en de naam van zijn zus typen op een keyboard. Hij volgt een speciaal programma waarbij hij leert schrijven. ” - 6 jaar 10 maanden

“ Hij gaat naar een speciale school en zit in een klas met twee leerkrachten die hem ondersteunen. Hoewel hij altijd zijn best doet, heeft hij moeite met lezen, schrijven, rekenen en computers. Als iets hem niet lukt, wil hij het niet opnieuw proberen. Hij leert al doende door uitstapjes met de klas te maken, zo kan hij zien en voelen waar de klas het over heeft. Zijn eigen voor- en achternaam kan hij schrijven. Ook tekent hij mensen, treinen, auto's enzovoorts. Hij leert op school computervaardigheden en kan goed met de muis werken. ” - 8 jaar

“ Hij gaat naar een heel kleine openbare school waar hij individueel kan leren. Hij is een jaar blijven zitten, maar hij krijgt geen speciale ondersteuning. Zijn leraar zegt dat rekenen en taal op niveau zijn, maar dat spelling onder zijn



niveau is. Spelling vindt hij ook moeilijk. Hij raakt meer achterop als dingen moeilijker worden. Maar hij leest wel eenvoudige boeken, houdt van cijfers en is kunstzinnig. Hij maakt vooral abstracte tekeningen. Leren gaat bij hem het beste als het leuk gemaakt wordt. Het is van belang om hem aan te moedigen bij het leren zonder hem te veel te pushen. ” - 8,5 jaar

“ Op dit moment zit ze op het niveau van een 6-jarige. Ze zit op een gewone basisschool en heeft vooral moeite met Engels. Ze leest eenvoudige boeken en schrijft netjes. Maar wat ze schrijft heeft geen inhoud. Haar leukste bezigheden zijn schrijven, teken en het inkleuren van kleurplaten. ” - bijna 10 jaar

“ Hij zit op een school voor kinderen met ernstige leerproblemen en krijgt bijna altijd één op één ondersteuning bij het leren. Hij wil graag leren en kan lezen en schrijven op het niveau van kinderen van 5 tot 7 jaar. Enkele bekende woorden kan hij schrijven. ” - 12 jaar

“ Hij heeft lichte leerproblemen en zit in een klas met ondersteuning op een gewone middelbare school. Hij is goed in muziek, maar heeft moeite met Engels, wiskunde en betavakken. Ook heeft hij weinig zelfvertrouwen. Hij kan lezen op het niveau van een kind van 8 jaar en 8 maanden. Bij de examens gebruikt hij een hulpmiddel bij het schrijven. ” - 15 jaar



Meer kans op autisme of een autisme spectrum stoornis

De typische 16p11.2 microdeletie (uit groep 1), wordt vaker gevonden bij kinderen en volwassenen die autisme of een autisme spectrum stoornis hebben.

Alleen, niet iedereen die deze microdeletie heeft, heeft ook autisme; het gaat om ongeveer om ongeveer 1 op de 3 tot 1 op de 5 mensen. Jongens met deze microdeletie hebben meer kans om autisme te ontwikkelen dan meisjes met de microdeletie en zijn ook vaker ernstiger aangedaan. Van de 26 leden van Unique hebben er 7 autistische kenmerken. Vijf van hen zijn jongens. Bij één jongen heeft een arts ook echt autisme vastgesteld.

Op dit moment denken we dat de microdeletie de kans op autisme verhoogd, maar niet altijd autisme veroorzaakt. Mogelijk ontbreken er een aantal genen in het gebied van de microdeletie waardoor de hersenen zich anders ontwikkelen. Dit is misschien de oorzaak van de het autisme (Kumar 2008; Marshall 2008; Weiss 2008; Bijlsma 2009; Glessner 2009; Mefford 2009; Shinawi 2009; Fernandez 2010; Decipher; Unique).

Uiterlijk

Kinderen en volwassen met een 16p11.2 microdeletie lijken niet op elkaar. Er zijn ook geen gezichtskenmerken en lichamelijke kenmerken waaraan je deze aandoening herkent. Maar uit één onderzoek kwam een opvallend groot hoofd als typisch kenmerk naar voren. Bij Unique hebben ongeveer evenveel kinderen

een normale hoofdomtrek als een iets grotere hoofdomtrek. Er zijn twee kinderen die juist een kleinere hoofdomtrek hadden. Opvallend is ook dat kinderen die geen 16p11.2 microdeletie, maar juist een 16p11.2 duplicatie (extra stukje van chromosoom 16) hebben juist een klein hoofd hebben.

Een ander onderzoek beschreef dat een breed voorhoofd, een smalle kin en onderkaak en wijd uit elkaar staande ogen vaker voorkwamen en het middelste deel van het gezicht vaker plat was. Dit komt niet helemaal overeen met de leden van Unique. Daar hebben 7 van 18 personen een breed voorhoofd, een smalle kin en smalle onderkaak. Slechts bij 2 van de 17 mensen kwamen wijd uit elkaar staande ogen voor. Bij 1 van de 17 was het middelste deel van het gezicht plat.

Andere milde opvallende uiterlijke kenmerken zijn kleine ogen die soms schuin naar beneden wijzen, afhangende bovenste oogleden (ptosis), kleine huidplooiën in de binnenste hoeken van de ogen, een kleine neus, puntige oren die laag op het hoofd zitten, een dunne bovenlip, een onderkaak die naar achteren staat ten opzichte van de bovenkaak en een dikke, brede nek. Verder komt vaker voor dat tenen aan elkaar zitten (meestal teen 2 en 3) Ook worden genoemd: smalle tenen, teennagels die anders gevormd zijn, hamertenen en onderliggende of overliggende tenen. Bij de handen zijn de volgende kenmerken soms aanwezig: een handlijn op de palm van de hand, erg kleine handen met korte vingers, vingers die voor een deel aan elkaar vast zitten, puntige, taps toelopende of stompe vingers, gekromde pinken, kussentjes aan de binnenkant van de vingertoppen (die meestal verdwijnen bij 15 weken zwangerschap) (Kumar 2008; Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Decipher; Unique).

Aanleg voor overgewicht

Bijna de helft van de kinderen en volwassenen met een 16p11.2 microdeletie heeft aanleg voor overgewicht en soms ernstig overgewicht (obesitas). Daarom is deze microdeletie soms een erfelijke oorzaak van ernstig overgewicht. Overgewicht kan soms ontstaan na een periode waarin een baby niet goed aankomt terwijl het wel voldoende voeding binnenkrijgt. Bij jonge kinderen is het gewicht verschillend. Sommigen zijn aanvankelijk klein en dun, maar krijgen later overgewicht. Kinderen onder de twee jaar hebben een normaal gewicht. Maar oudere kinderen, tieners en volwassenen kunnen overgewicht of ernstig overgewicht hebben. Tweelingen van 28 jaar met een 16p11.2 microdeletie hadden dezelfde lengte als hun broers zonder de deletie. Maar ze wogen met hun 84 tot 88 kg een stuk meer dan de 71 kg van hun broers.



Het *SH2B1* gen dat in het gebied van de microdeletie ligt, is misschien de oorzaak hiervan. Maar waarschijnlijk spelen andere genen ook een rol. Uit een onderzoek blijkt dat kinderen die een exemplaar van het *SH2B1* gen missen, op kinderleeftijd veel in gewicht aankomen. Ze hadden de neiging om te veel te eten. Verder bleek dat in hun bloed meer insuline zat en dat hun lichaamscellen ongevoeliger waren voor insuline dan normaal. Meestal lijken er geen gevolgen te zijn voor de groei.



Bij Unique hebben 9 van de 15 kinderen neiging om aan te komen in gewicht. Ze kwamen snel aan op verschillende leeftijden. Vijf van negen kinderen hadden een grote eetlust. Een ander kind dat geen problemen met het gewicht had, at wel heel veel. Bij drie kinderen zat er niet te veel insuline in het bloed, toen ze daarop gecontroleerd werden. Maar bij drie van de vijf families hadden de ouders ook een

gewichtsp probleem.

Als ouders weten dat hun kind de neiging heeft om te zwaar te worden, kan ze dat helpen om hun kind gezond te houden. Families proberen het gewicht van hun kind onder controle te houden door bij te houden wat ze eten en drinken. Verder krijgen hun kinderen beweging, weinig voedsel met veel vet en veel calorieën en een dieet met weinig vet. Ook zetten ze bepaald voedsel uit het zicht van hun kinderen en geven ze weinig voedsel met suiker en eiwit. Het is van belang om kinderen en volwassenen met overgewicht of ernstig overgewicht te screenen op hoge bloeddruk en diabetes (Ghebriano 2007; Bijlsma 2009; Bochukova 2010; Perrone 2010; Walters 2010; Decipher; Unique).

“ Op dit moment is het lastig om te controleren wat hij eet. Hij heeft een voorkeur voor knapperig voedsel. Het mag er niet bleek of te kleurig uit zien. Soms schreeuwt hij om voedsel. ” - bijna 5 jaar

“ Hij is erg actief. Maar hij eet niet heel erg veel, hoewel hij van eten houdt. Toch is zijn gewicht moeilijk onder controle te houden. ” - 9 jaar

“ Hij zou doorgaan met eten als hij dat mocht. ” - 12 jaar

“ Als baby had ik moeite om aan te komen, maar toen ik ouder werd had ik moeite om af te vallen. ” - volwassene

Soms epilepsie

Over het algemeen zijn mensen met een 16p11.2 microdeletie fit en gezond. Het is niet helemaal zeker of epilepsie mogelijk vaker voorkomt bij kinderen met deze microdeletie dan bij kinderen zonder de chromosoomafwijking. Uit onderzoek blijkt dat 1 op de 4 kinderen epilepsie heeft. Sommige onderzoeken laten zelfs zien dat het bij meer dan 1 op de 4 kinderen voorkomt. De epilepsie is waarschijnlijk goed met medicijnen te behandelen en vaak verdwijnt de epilepsie of wordt minder ernstig in de kinderjaren. Epilepsie kan beginnen vanaf de

babyleeftijd tot de puberteit, maar uit onderzoek blijkt, dat deze vooral in het eerste levensjaar begon. Bij tweelingbroers ontstond de epilepsie tussen elf- en dertienjarige leeftijd. Verder hadden 9 van de 25 leden van Unique epilepsie, maar drie kinderen hadden alleen koortsstuipen en verder geen kenmerken van epilepsie tot ze 10 of 11 jaar waren. Tijdens de kinderjaren verdwijnt de epilepsie vaak of wordt deze minder. De soort epilepsie en de leeftijd waarop dit begon, verschilde per kind.

Twee kinderen hadden epilepsie, maar op hun hersenfilms (elektro-encefalogrammen) waren waarschijnlijk geen bijzonderheden te zien. De families meldden aan Unique dat de epilepsie van hun kind goed onder controle te krijgen was (Ghebrianous 2007; Bijlsma 2009; Shinawi 2009; Decipher; Unique).

Gedrag

Uit een onderzoek bij 16 kinderen met de 16p11.2 microdeletie bleek dat 6 kinderen een gedragsprobleem zoals ADHD hadden (Shinawi 2009). Een andere studie met 21 mensen liet juist zien dat hyperactiviteit weinig voorkwam (Hanson 2010). Moeilijk gedrag komt vaker voor bij de groep van Unique, namelijk bij 12 van de 22 kinderen. Dit gedrag was voor de ouders van twee kinderen de aanleiding om op zoek te gaan naar een diagnose. Acht van de 22 kinderen gedroegen zich als ieder ander. Negen kinderen waren sociaal vaardig. Zeven kinderen hadden onevenredige angsten. Bij een kind was dit zeer ernstig, maar de angst was redelijk onder controle te krijgen met het medicijn methylphenidaat.

“ Ze is een lief meisje, maar soms raakt ze gefrustreerd. Ze kan niet zo goed met andere kinderen omgaan als ze een slechte dag heeft. Maar als ze een goede dag heeft, gaat het haar prima af. ” - 2 jaar 5 maanden

“ Haar gedrag is wispelturig. Ze kan binnen korte tijd veranderen van lief naar chagrijnig. Haar gedrag kan erg uitdagend zijn. ” - 4 jaar

“ Ze heeft nog wat hulp nodig bij het leren omgaan met andere kinderen. Kinderen van haar leeftijd verliezen soms hun interesse in haar. Ze kan erg dwingen als ze bijvoorbeeld weet dat we naar iemand toe gaan of iets gaan doen. Ook heeft ze snel driftbuien. Dit pakken we aan door haar time-outs te geven en haar af te leiden. ” - 4,5 jaar

“ Vanaf jonge leeftijd had hij autistische kenmerken, maar dat is minder geworden met de jaren. Elke dag is hij anders. Meestal is hij vrolijk en gemakkelijk in de omgang, maar er zijn ook dagen dat hij afstandelijk is en niet reageert. Hij kan goed met andere kinderen omgaan en houdt er van om met dingen mee te doen. ” - 4,5 jaar

“ Hij probeert met anderen om te gaan en kan iemand begroeten en zich verontschuldigen. Maar als er problemen zijn, wordt hij soms erg emotioneel. Het gaat al beter met zijn gedrag, maar nog niet altijd. ” - 6 jaar 10 maanden

“ Over het algemeen is hij erg vrolijk en erg verknocht aan zijn moeder. Ik voel me de meest geliefde moeder op aarde. Maar soms gedraagt hij zich moeilijk. Hij kan erg uitdagend en bazig doen. Vaak moeten dingen op zijn manier en anders maar niet. Hij kan zijn impulsen niet bedwingen en slaat vaak zijn broer. De dokter suggereerde om Ritalin te gaan proberen, maar dat hebben we niet gedaan. Verder kan hij best goed met andere kinderen omgaan, maar hij vindt het lastig om ze bij te houden. Daarom zondert hij zich af en speelt hij alleen. Hij houdt erg van de natuur en van dieren. ” - 8 jaar

“ Ons kind is blij, maar wel hyper, hij verveelt zich snel en wordt dan ondeugend. ” - 8 jaar

“ Onze zoon is erg vrolijk. Hij is tegen iedereen vriendelijk en brabbelt en schreeuwt tegen kinderen in het zwembad, het park of in de winkel. Maar helaas begrijpen de kinderen dat niet. ” - 8 ¾ jaar

“ Ze is beleefd en praat veel. Verder is ze lief en grappig. ” - 9 jaar

“ Met ons kind gaat het het grootste deel van de dag prima, maar ze wordt tegen de avond hyperactief. ” - bijna 10 jaar

“ Hij gedraagt zich meestal goed, behalve als hij een slechte dag heeft. Dan kan hij erg agressief zijn. Maar meestal is hij lief en zorgzaam. ” - 12 jaar

Andere kenmerken: Mogelijke aanleg voor psychiatrische aandoeningen

Een aantal onderzoeken lijkt aan te tonen dat 16p11.2 microdeleties vaker gevonden worden bij groepen mensen met schizofrenie, manische depressiviteit (bipolaire stoornis) en angststoornissen. Als er teveel is van dit stukje chromosoom verhoogt dat misschien de kans op schizofrenie. Maar er is meer onderzoek nodig voordat hier definitieve conclusies uit getrokken kunnen worden.

Misschien vatbaarder voor infecties

Iemand met een 16p11.2 microdeletie op het ene chromosoom 16 en een verandering in het *CORO1A* gen op het andere chromosoom 16, had een ernstige gecombineerde afweerstoornis (severe combined immunodeficiency) (Shiow 2009). Daarom is het advies dat mensen met een 16p11.2 microdeletie, die vaak infecties hebben, zich laten testen op deze ernstige gecombineerde afweerstoornis.

Bij kinderen met een lage spierspanning en een chromosoomaandoening komen op jonge leeftijd vaker infecties voor. Kinderen die voeding teruggeven (reflux) waarbij het in de longen komt (aspiratie) krijgen waarschijnlijk eerder infecties van de luchtwegen. Vijf van de 15 families van Unique melden dat hun kind regelmatig infecties had als baby of jong kind. Maar de kinderen werden niet

onderzocht op een afweerstoornis. De infecties namen af toen ze ouder werden, zoals ook het geval is bij kinderen die zich ontwikkelen als ieder ander kind.

“Onze dochter is best wel gezond, maar als ze ziek is, dan is ze ook erg ziek.” -
2 jaar 5 maanden

Zwangerschap en pasgeboren baby's

Uit een onderzoek bij moeders van 16 kinderen met de 16p11.2 microdeletie uit groep 1 bleek dat de zwangerschap zonder problemen verliep. Alle kinderen hadden een juiste lengte voor de duur van de zwangerschap, één kind was te lang. Na de geboorte hadden drie baby's ondersteuning van de ademhaling nodig. Verder hadden ze gezondheidsproblemen die ook bij andere pasgeboren baby's kunnen voorkomen zoals geelzucht (huid ziet geel), te veel rode bloedcellen (polycytemie), lage bloedsuiker (hypoglycemie) en niet goed op temperatuur kunnen blijven (Shinawi 2009).

Uit onderzoek van Unique van 18 zwangerschappen bleek dat één moeder ernstige zwangerschapsmisselijkheid en braken had, waarvoor ze tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap drie keer moest worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook had één moeder bloedingen. Bij twee andere zwangerschappen begonnen de weeën te vroeg, maar die konden met 28 tot 30 weken worden gestopt. Ook werd één baby te vroeg geboren. Bij een andere zwangerschap groeide de baby vanaf 30 weken niet genoeg. Drie baby's hadden een achterstand in de groei. Maar bij één van hen was er twijfel over de uitgerekende datum. Over een andere zwangerschap werd gezegd dat die 'moeilijk' was. Weer een andere baby werd geboren met een keizersnede, omdat de hartslag van de baby plotseling daalde. Nog een andere baby werd met de verlostang geboren. Bij vier moeders met de microdeletie was een keizersnede nodig.

Bij vijf van de 15 baby's zat er een gat in het middenrif (hernia diafragmatica), of ze hadden een gespleten verhemelte (schisis), extra vingers of tenen, een aangeboren hartprobleem, een afwijkende nier, onderste ribben die aan elkaar zaten, vernauwing van de uitgang van de maag (pylorusstenose) (Shiwani 2009). Er werden bij baby's ook afwijkingen in de ontwikkeling van de baarmoeder en een holte gevuld met vocht in het ruggenmerg waardoor de wervelkolom kan beschadigen (syringomyelie) gevonden (Nik-Zainal 2011; Schaaf 2011).

Bij het onderzoek van Unique had één baby hartproblemen. Vijf andere baby's hadden bijoorrtje, een moedervlek aan de achterkant van de nek, een kleine of ontbrekende derde teen en een klein, kleverig oog.

Bij een baby was de bloedsuiker in het begin te laag en twee hadden er geelzucht. Bij één duurde het twee maanden voordat de geelzucht over was.

Geboortegewicht

Baby's die op tijd geboren werden, wogen tussen de 2.636 gram en 3.798 gram. Verder lagen twee baby's een tijdje op de intensive care. Bij een omdat het ademhalingsproblemen kreeg. De meeste baby's mochten na 2 of 3 dagen naar

huis. Maar de baby's die speciale zorg nodig hadden, bleven 1 tot 5 weken in het ziekenhuis.

“ Als de verpleegster hem probeerde wakker te maken - omdat er foto's gemaakt moesten worden - door met een koude doek over zijn voetzolen heen te gaan, dan kreeg ze hem niet wakker. ”

Voeding

Ongeveer de helft van 16 baby's had in de eerste weken of maanden lichte voedingsproblemen (Shinawi 2009). Dit is hetzelfde bij de kinderen van Unique. Sommige kinderen kregen zonder problemen borstvoeding of flesvoeding, terwijl anderen slik- en zuigproblemen hadden. Hierdoor vielen ze in eerste instantie af. Sommige baby's dronken beter toen ze een speen voor te vroeg geboren baby's of een speen met een groot gat kregen. Maar toch kregen ze zo maar kleine hoeveelheden melk binnen. Andere baby's hadden sondevoeding nodig voordat ze uit een fles konden drinken. Soms kregen ze sondevoeding, omdat hij of zij niet goed aankwam. Verder kwam één baby helemaal niet goed aan vergeleken met baby's van dezelfde leeftijd. Deze baby werd twee weken in het ziekenhuis onderzocht. Sommigen waren vaak misselijk, dan gaven ze hun voeding terug. Deze baby's kregen voeding zonder melk of hun voeding werd dikker gemaakt om te voorkomen dat ze hun melk weer terug gaven.

Ook waren er baby's die moeilijk vast voedsel leerden eten. Dat kwam omdat ze heel weinig aten, omdat ze niet wilden kauwen of gingen kokhalzen waardoor het voedsel terug kwam.

Over het algemeen hadden ze een achterstand in het leren eten. Sommige jonge kinderen aten vaak alleen nog kleine hapjes. Later ontwikkelden enkele kinderen een grote eetlust waardoor ze juist snel aankwamen in gewicht (Unique).

“ Ze wilde uit geen enkele fles drinken, ze schreeuwde als ik haar de fles probeerde te geven. Hulpverleners negeerden mijn problemen. Mijn dochter heeft nog steeds moeite met kauwen. ” - 2 jaar 5 maanden

“ Toen hij thuis kwam, schreeuwde hij wekenlang. De kinderarts dacht dat hij geen reflux had. Daarom gaven we hem simethicone druppels, omdat we dachten dat hij last had van gas in zijn darmen. We denken nu dat hij meer problemen met zijn zintuigen had dan iets anders. ”

Baby's

Een vernauwing van de uitgang van de maag (pylorusstenose) kwam bij drie baby's voor, maar niet bij de kinderen van Unique. Bij pylorusstenose kan er geen voeding van de maag naar de darmen. Meestal krijgen baby's hier last van tussen de 2 en 8 weken. Ze gaan dan heftig en krachtig braken of overgeven. Het is van belang om het kind als eerste te behandelen voor een eventuele uitdroging en problemen met de zouthuishouding (hoeveelheid zouten in het lichaam). In tweede instantie wordt dan de uitgang van de maag operatief groter

gemaakt. Daarna doet het probleem zich waarschijnlijk niet meer voor (Bijlsma 2009; Shinawi 2009).

Afwijkingen in de structuur van de hersenen

Bij 7 van de 10 kinderen bleken er afwijkingen in de hersenen te zijn, toen ze onderzocht waren omdat hun hoofd opvallend groot was (Shinawi 2009). Maar bij 6 van de 9 Unique kinderen werden geen afwijkingen gevonden bij hersenonderzoek. Een kind had een onschuldige bloedvatafwijking in de hersenen en een ander had een onduidelijke witte stof afwijking (afwijking van een deel van de hersenen)(Unique).

Wervelkolom

Bij een klein aantal kinderen waren een of meerdere wervels in de wervelkolom half aangelegd (hemivertebrae). Bij een baby van Unique werd dit met 9 maanden opgemerkt toen er een bult op zijn rug zat. Hij was ook geboren met een zijwaartse verkromming van zijn rug (scoliose). Het bleek dat hij twee half aangelegde wervels had. Het wordt in de gaten gehouden. Nu hij 8 jaar is, zeggen de artsen dat het waarschijnlijk geen problemen geeft. Hemivertebrae ontstaan als een deel van de wervel zich niet helemaal ontwikkelt. Meestal zijn er geen of milde kenmerken. Maar ze kunnen ook tot verkrommingen van de rug leiden. Daarom is het van belang het in de gaten te houden.

Omdat er soms half aangelegde wervels aanwezig zijn, zijn wetenschappers op zoek gegaan naar genen die binnen de 16p11.2 microdeletie uit groep 1 liggen die een rol spelen bij de ontwikkeling van de wervelkolom. Misschien is het *TBX6* gen hierbij betrokken (Shimajima 2009; Hernando 2002; Unique).

Aanbevelingen voor de begeleiding

Het wordt aangeraden dat iedereen met een 16p11.2 microdeletie een lichamelijk onderzoek en een onderzoek van de ontwikkeling laat doen. Bij het lichamelijk onderzoek wordt gekeken of alle organen goed werken. Als behandelingen op tijd beginnen, hebben ze vaak een beter resultaat. Vooral met spraaktherapie zou vroeg begonnen moeten worden. Verder is ondersteuning bij de communicatie van belang. Ook is het belangrijk om regelmatig de ontwikkeling te onderzoeken.

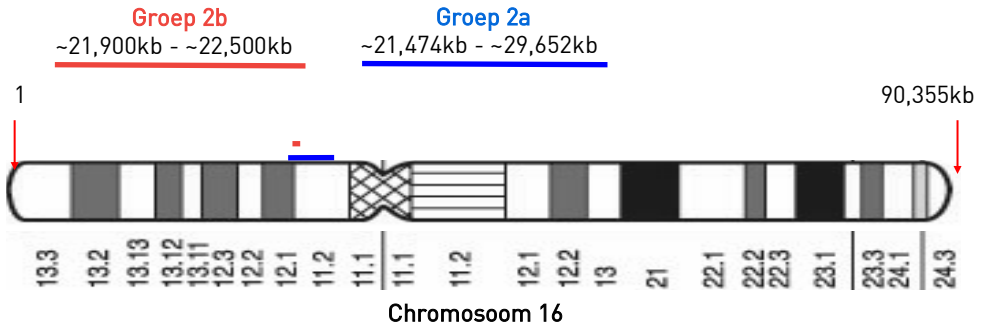
Groep 2

De microdeleties uit groep 2 liggen in een gebied dat naast de 16p11.2 microdeletie van groep 1 ligt. Ze liggen op band 16p12.1 tot en met 16p12.2. Ze verschillen van grootte, van ongeveer 200 kb (200 duizend basenparen) tot 7,1 tot 8,7 Mb (7,1 tot 8,7 miljoen basenparen). In deze groep ontbreekt een stukje chromosoom tussen ongeveer basenpaar 21.566.499 en 29.744.499, maar het vaakst op plek 21,9 miljoen basenparen (21,9 megabasen of Mb) (Ballif 2007; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Hempel 2009; Bochukova 2010; Unique).

Hieronder vindt u eerst informatie over groep 2a en verder op over groep 2b.

Groep 2a

De volgende informatie is gebaseerd op de gegevens van 20 mensen die zich bij Unique hebben aangemeld. Daarom kan deze informatie nog veranderen, als er meer mensen bekend worden met deze microdeletie.



Zijn er gezonde mensen met de 16p11.2 microdeletie uit groep 2a zonder aangeboren aandoeningen en ontwikkelingsachterstand?

Er is tot nu toe één volwassene bekend (Bijlsma 2009). Hij heeft een kleine microdeletie (van 200 kb). Deze man werkte als vrachtwagenchauffeur en had als kind leerproblemen. Hij heeft een zoon met dezelfde microdeletie, die moeite heeft met leren.

Geen autisme

Het lijkt er op dat mensen met deze deletie geen autisme hebben. Maar ze zijn er niet op getest. Autisme wordt vastgesteld op basis van specifieke gedragspatronen (Battaglia 2009). Twee personen bij Unique hebben een autisme spectrum stoornis (Ballif 2007; Hempel 2009; Unique).

“ Hij heeft autistische kenmerken. Bij hem gaat het vooral om problemen met het verwerken van zintuigelijke prikkels. Hij kan bijvoorbeeld niet goed tegen harde geluiden en sommige structuren. Ook houdt hij van routine. Grote groepen vindt hij niet prettig. ” - 7 jaar



Spraak en communicatie

Het eerste waardoor ouders merkten dat er iets mis was, was meestal een achterstand in de algemene ontwikkeling. Dit is in elk geval bij minstens twee

baby's zo die niet op tijd rechtop gingen zitten en niet op tijd konden lopen. Op de leeftijd van 6 weken werd bij één baby een lage spierspanning en bijzondere gezichtskenmerken vastgesteld. Bij een andere baby werd op de leeftijd van 4 maanden mogelijk epilepsie gevonden. Bij weer een andere baby werden tijdens de zwangerschap op een echo klompvoeten gezien.

Vijftien kinderen gingen later praten. Een baby was nog niet aan het brabbelen op de leeftijd van 12 maanden. Weer een ander kind was soms bijna niet te verstaan op 5-jarige leeftijd. Verder gebruikte een 8-jarige alleen losse woorden en simpele zinnen. Een kind van 13 jaar kende voor ongeveer 50 woorden gebaren, maar weinig gesproken woorden. Nog een ander kind communiceerde met geluiden en gebaren en gebruikte weinig woorden. Bij 4 kinderen die vanaf jonge leeftijd gevolgd werden, verminderde of verdween de achterstand in het praten en de taal aanzienlijk door therapie en met het ouder worden. 6 kinderen haalden hun spraakachterstand niet in. Sommige peuters hadden gedragsproblemen. Dit was voor ouders ook een teken dat er iets aan de hand kon zijn (Ballif 2007; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Hempel 2009; Unique).

“ Hij kan ongeveer 400 gebaren maken, maar hij spreekt maar ongeveer 20 woorden. Hij vindt het moeilijk om zijn tong te gebruiken bij het spreken. Ook voelt hij het niet als er voedsel op zijn tong ligt. ” - bijna 4 jaar

“ Hij praat met zinnen van 7 tot 8 woorden. Maar zijn spraak is onderontwikkeld. ” - 7 jaar

“ Ze heeft op meerdere gebieden een achterstand, maar dat merk je niet meteen, want ze laat haar goede kanten zien. Ze praat goed, maar ze gebruikt simpele zinnen in de tegenwoordige tijd. Ze heeft moeite met ingewikkelde woorden en zinsopbouw en soms vergeet ze woorden. ” - 10 jaar

“ Op school werd vroeg duidelijk dat ze spraak- en taalproblemen heeft. Vanaf 3 jaar krijgt ze spraaktherapie. Ze kan goed praten en spreekt in hele zinnen. ” - 13 jaar

Zitten, bewegen, lopen

Bij alle kinderen was er enige vertraging in het ontwikkelen van de grove motoriek, maar dit verbeterde door fysiotherapie. Baby's konden met 8-10 maanden omrollen. Ook lukte het om vooruit te komen tussen de 7 en 22 maanden, dat wil zeggen door te rollen, bilschuiven, kruipen of zich vooruit te duwen over de vloer. Ze begonnen met lopen tussen de 18 en 36 maanden. Traplopen lukte op drie- of vierjarige leeftijd. Sommige kinderen blijven onhandig lopen. Eén had overbeweeglijke gewrichten en een lage spierspanning in de bovenste helft van zijn lichaam. Dit kind had baat bij jarenlange ergotherapie en fysiotherapie (Unique). Ergotherapie traint mensen bij het maken van dagelijkse handelingen.

“ Hij is een bijzonder goede atleet. Hij heeft een kleine basket en gooit daar heel graag urenlang ballen door. ” - bijna 4 jaar



“ Hij is erg actief en doet activiteiten die goed bij zijn leeftijd passen. Dit is wonderbaarlijk, omdat hij hiervoor een achterstand had. Toen hij jonger was, kreeg hij fysiotherapie, een frame om hem te helpen staan en orthopedische laarzen. Maar nu heeft hij die niet meer nodig. Op school blinkt hij uit in voetbal en tennis ” - 7 jaar

“ Ze kan allerlei activiteiten doen, zoals rennen en fietsen. Maar ze is snel moe en dan moet ze rusten. Daarom zit ze veel. Haar favoriete bezigheid is ballen. ” - 10 jaar

“ Ons kind doet mee met activiteiten, houdt van zwemmen, tennis en fietsen. ” - 13 jaar



Fijne motoriek

Zes van 7 kinderen van wie informatie beschikbaar was, zijn achter met de ontwikkeling van de fijne motoriek (Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique).

“ Meestal gebruikt hij zijn handen goed. Met veiligheidsscharen knipt hij papier. Maar hij kan geen brieven of zijn eigen naam schrijven. Zijn tekeningen bestaan uit een paar krabbels. Maar hij gebruikt zijn handen uitstekend als hij basketballen gooit. Die gooit hij hard en precies. ” - bijna 4 jaar

“ De gewrichten in zijn hand zijn een beetje over beweeglijk. Daarom gebruikt hij speciaal bestek. ” - 7 jaar

“ Ze was later met het vastpakken van bestek, speelgoed en pennen. Nu kan ze sommige dingen wel vasthouden. Met een aanpassing lukt dat ook bij andere dingen. Maar pennen blijven een probleem. ” - 13 jaar

Zelfstandigheid

Uit de informatie die bekend is bij Unique komt naar voren dat kinderen meer hulp nodig hebben bij het wassen, tandenpoetsen en andere aspecten van persoonlijke verzorging dan kinderen zonder de microdeletie. Ook moeten ze eraan herinnerd worden om hun taak af te maken. Twee meisjes van 13 jaar hadden nog hulp nodig bij hun persoonlijke verzorging. Zindelijk worden duurt wat langer. Eén kind was met 3,5 jaar overdag en met 8 ¼ jaar 's nachts zindelijk. (Ballif 2007, Unique).

“ Ons kind heeft meestal geen hulp nodig, maar soms wel met knopen of ritsen. ” - 13 jaar

Leren

Het lijkt dat kinderen milde tot matige leerproblemen hebben. Maar soms hebben ze een voorsprong bij specifieke onderdelen van leren. Tekenen en schrijven zijn moeilijker als een kind een lage spierspanning heeft of als de fijne motoriek lastig is. Eén 13-jarig meisje met een IQ van 50 kan haar naam herkennen en tot 12 tellen. Als er in een familie meerdere mensen met de microdeletie zijn, dan verschillen de leerproblemen per familielid. De kinderen gaan zowel naar reguliere als naar speciale scholen. Over het algemeen leren ze het beste in kleine groepen (Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique).

“ Hij kan zich slecht concentreren en vindt lezen en schrijven niet leuk. Maar hij houdt van lichamelijke activiteiten. Hij leert door dingen te zien. Verder kan hij zijn naam schrijven als hij hulp krijgt. Lezen doet hij nog niet. Ook kan hij heel goed werken met een keyboard en muis. ” - 7 jaar

“ Ze heeft lichte leerproblemen. Ze heeft veel herhaling nodig. Haar lange termijn geheugen is goed, maar haar korte termijn geheugen minder. Ze zit op een speciale school met 12 kinderen, een leraar en een onderwijsassistent. Handenarbeid, breien en schilderen gaat haar goed af, maar schrijven, rekenen en sport minder. Ze kan korte, eenvoudige verhalen lezen, toch kijkt ze liever naar plaatjes. Ze schrijft goed dingen over, maar schrijft bijna nooit iets uit zichzelf. ” - 10 jaar

“ Ze zit op een kleine privéschool met 12 kinderen en een leraar. Het onderwijs focust op haar behoeftes. Ze is erg vooruit gegaan met leren. In het algemeen is ze 2 tot 3 jaar achter. Maar ze is goed in wetenschap en spelling. Rekenen en begrijpend lezen vindt ze moeilijk. Ze leert door dingen te zien en heeft baat bij individuele begeleiding. Lezen doet ze op school, maar nergens anders. ” - 13 jaar

Uiterlijk

Kinderen en volwassenen met de microdeletie lijken soms op elkaar. De gezichten van een lid van Unique en een vader en zoon met dezelfde microdeletie lijken op elkaar (Bijlsma 2009, Unique). Vaak komen de volgende kenmerken voor: een lang, smal gezicht, een opvallend voorhoofd, kleine ogen die schuin naar beneden staan en grote, vlezige oorlellen. Kinderen met een



Verschillende kinderen

grotere deletie hebben vaak: een plat gezicht, laag geplaatste oren, ogen die diep liggen en een dunne bovenlip. Ook kan de spierspanning in het gezicht laag zijn, waardoor het gezicht uitdrukingsloos is en de mond vaak open is en kinderen kwijlen (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009).

Aanleg voor overgewicht

Zes van de 20 kinderen hadden aanleg voor overgewicht, omdat ze meer eetlust hadden en meer aten. Vier mensen waren duidelijk te zwaar. Hun problemen met eten en gewicht namen toe vanaf de puberteit (Battaglia 2009; Bochukova 2009; Unique). Verder hebben drie personen hogere insulinespiegels in het bloed als zij nuchter zijn. Bij drie mensen hadden de ouders ook overgewicht. Dit geldt echter niet voor de kinderen van Unique. Het gewicht van deze kinderen wordt onder controle gehouden door een dieet en meer beweging.

“Onze zoon is een erg actieve jongen. Hoewel hij van eten houdt, eet hij geen grote porties, maar zijn gewicht is moeilijk onder controle te houden.” - 7 jaar

“Ons kind heeft niet echt overgewicht, maar zit vanaf babyleeftijd tegen de bovengrens van een gezond gewicht aan.” - 10 jaar

“Honger heeft ze altijd. Ze eet van alles. Ook heeft ze problemen met haar gewicht vanaf peuter leeftijd.” - 13 jaar



Mogelijk epilepsie

Eén kind bij Unique heeft epilepsie. Het gaat om complexe partiële aanvallen vanaf 5,5 jaar. Maar er zijn geen aanvallen meer geweest vanaf de leeftijd van 7 jaar. (U leest meer over deze vorm van epilepsie op de website van het Epilepsiefonds www.epilepsie.nl.) Een kind van 13 had absences (epilepsie waarbij iemand even buiten bewustzijn is) maar er werd geen epilepsie vastgesteld (Ballif 2007; Unique).

Gedrag

Er is niet voldoende over bekend om te kunnen zeggen dat er een patroon zit in het gedrag van kinderen met de microdeletie uit groep 2a. Maar er zijn 7 kinderen met bijzonder gedrag en een 5-jarige die het medicijn risperidon krijgt. Bij een onderzoek zou ADHD vaker voorkomen bij mensen met een 16p11.2 deletie (Weiss 2009), maar uit ander onderzoek blijkt dit niet. Wel heeft een kind van 21 maanden driftbuien waarbij hij met zijn hoofd ergens tegen aan bonkt en met zijn handen fladdert. Een ander kind van 8 jaar is hyperactief en kan zich maar een korte tijd concentreren. Verder is één 13-jarige angstig en heeft hij meer energie dan anderen. Weer een ander kind is in zichzelf gekeerd (Ballif 2007; Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Hempel 2009; Unique).



“ Hij heeft vaak driftbuien en wordt snel boos als hij niet kan doen wat hij wil ” - bijna 4 jaar

“ Hij gaat niet naar een gewone school, omdat hij soms erg agressief is. Maar hij kan juist ook erg vriendelijk en te sociaal zijn. ” - 7 jaar

“ In eerste instantie lijkt haar gedrag niet anders dan bij andere kinderen. Maar na een tijdje zie je dat ze zich jonger gedraagt dan ze is (het gedrag van een 5-jarige) en dat ze problemen heeft met leren. Ze verbergt het erg goed. Ook kan ze zich niet goed bezighouden en als ze met kinderen speelt, snapt ze vaak hun reacties niet goed. Ze speelt liever met kinderen die jonger of ouder zijn dan zij. Ze doet vaak dus niet veel. Ze heeft geen inzicht in afstand, ze kan niet goed opletten en heeft weinig concentratie. Daarnaast heeft ze moeite met het afmaken van taken. Ook praat ze zomaar met vreemde mensen. Op sociaal vlak is ze erg lief en als ze iets niet begrijpt lacht ze. Maar meestal weet ze niet wat ze wil doen met spelen. Mandala's schilderen vindt ze leuk, net als kaartspellen, naar muziek luisteren en breien. ” - 10 jaar

“ Toen ze 7 was, ging ze vaak erg te keer en gedroeg ze zich extreem. Ook eten was altijd al een probleem. Daarom gingen we naar een klinisch geneticus (erfelijkheidsarts). Op emotioneel gebied gaat het, nu ze 13 is, een stuk beter. Ze is graag bij haar vrienden. Maar omdat ze sociaal niet zo vaardig is, willen maar weinig kinderen met haar afspreken. Ze is of aardig en lief of ze is brutaal, gooit met dingen en slaat. Ook doet ze dan bazig en vraagt \ aandacht. Met volwassenen en jongere kinderen kan ze erg goed omgaan, maar niet met leeftijdsgenoten. Verder is ze erg lief voor dieren. ” - 13 jaar

Zwangerschap en pasgeboren baby's

Voor zover nu bekend is, verliepen de zwangerschappen niet op dezelfde manier en waren er ook geen overeenkomsten in het geboortegewicht. Bij één



zwangerschap waren er in het begin meerdere bloedingen en bewoog het ongeboren kind weinig. Zeven baby's waren bij de geboorte kleiner dan op basis van het aantal weken zwangerschap te verwachten was. Ze wogen tussen de 2.210 gram en 3.000 gram. In één geval ging het om een zwangerschap waarbij de bevalling al met 28 weken leek te beginnen. Maar deze bevalling kon tot week 38 worden uitgesteld. Bij twee andere zwangerschappen werden de kinderen te

vroeg geboren (Hempel 2009, Unique). Verder verliepen andere zwangerschappen normaal en wogen deze baby's maximaal 3.750 gram (Battaglia 2009; Bijlsma 2009).

Eén kind had een gespleten lip en verhemelte (schisis). Bij een ander kind werd een klompvoet vastgesteld, die kon worden verholpen met gips, operaties en braces (hulpmiddel dat stevig om de voet zit). Verder zaten bij twee kinderen lichtbruine verkleuringen (café-au-lait vlekken) op hun huid. Een jongen had een hypospadie (een gat aan de onderkant van de penis in plaats van aan het einde) en een hydrocele (vloeistof rondom de teelballen in de balzak). Twee hadden een liesbreuk. Ook waren bij een kind de teelballen niet ingedaald (Ballif 2007; Hempel 2009; Unique).

Voeding

Van 13 baby's is informatie over het voeden in de eerste maanden (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique). Drie baby's hadden een lage spierspanning in hun gezicht en mond. Daarom hadden ze problemen met zuigen, slikken en voeden. Acht baby's hadden zowel voedingsproblemen als reflux. Van deze kinderen krijgen een 2,5-jarige jongen en een 13-jarig meisje nog steeds sondevoeding zodat zeker is dat ze genoeg binnenkrijgen. Omdat één baby een kleine mond en teruggetrokken kin had, lukte borstvoeding niet. Toen deze baby 5 weken oud was, leerde die om met de mond een rietje vast te houden. Met 10 maanden kon het kind door het rietje zuigen. Weer een ander kind had moeite met borstvoeding en flesvoeding, maar dit kind kon kleine beetjes drinken met een speen voor te vroeg geboren baby's. Bij een andere baby ging de borstvoeding prima, maar ze viel vaak in slaap door de inspanning. Dit meisje kreeg later reflux en verstopping. Op 10-jarige leeftijd kan ze voeding doorslikken zonder het te kauwen. Dit komt door de lage spierspanning in haar mond en haar tong. Verder waren er bij drie andere kinderen problemen met kauwen (Ballif 2007; Unique).



“ Zijn spraaktherapeut gaf ons een plastic beker en een stukje plastic slang als rietje. Onze zoon had binnen 20 minuten door hoe hij het rietje moest gebruiken. ” - 10 maanden

Afwijkingen in de structuur van de hersenen

Bij 4 kinderen werd een hersenonderzoek gedaan. Bij twee waren er geen bijzonderheden. Een kind had wat grotere ventrikels (holtes die gevuld zijn met vocht die in de hersenen zitten). Bij het andere kind werd periventriculaire nodulaire heterotopie vastgesteld. Dit is een aandoening waarbij er ovaalvormige delen hersenweefsel uitsteken in de ventrikels. Deze aandoening kan verband houden met epilepsie (Battaglia 2009; Bijlsma 2009; Unique).

Hart

In het algemeen komen aangeboren hartaandoeningen vaker voor bij baby's. Daarom is het misschien een toevallige samenloop van omstandigheden dat er soms baby's met een 16p11.2 microdeletie zijn die ook een aangeboren hartaandoening hebben. Eén kind had geen afwijkingen aan het hart. Een ander kind bleek een onschuldige hartruis te hebben. Bij een 13-jarig kind werd een klein gat tussen de bovenste ruimtes van het hart gevonden. Maar daar was geen behandeling voor nodig. Bij een vierde kind sloten twee gaten in het hart zich uiteindelijk vanzelf en ook een hartklep die eerder lekte, deed dat later niet meer. Een vijfde kind had een lage hartslag. Verder lekte er bij twee baby's bloed terug uit de rechter kamer naar de rechter boezem via de tricuspidalis klep (dit is de klep die tussen de rechter boezem en de rechter kamer zit). We noemen deze hartaandoening ook wel anomalie van Ebstein. Twee baby's moesten kort na de geboorte een hartoperatie ondergaan: bij één ging het om de ingang naar het bloedvat dat bloed naar de longen brengt te vergroten, en bij de ander om een pacemaker te plaatsen. Een pacemaker is een apparaat dat kleine stroomstoten geeft aan het hart zodat het beter werkt (Ballif 2007; Battaglia 2009; Unique).

Wervelkolom

Twee van de 10 kinderen hadden een lichte kromming van de wervelkolom. Verder had een kind een draaiing in de bovenste drie paar ribben dichtbij de wervelkolom. Maar er was geen behandeling voor nodig. (Unique).

Algemene gezondheid en welbevinden en puberteit



Drie leden van Unique hadden als baby vaak urineweginfecties. Ook moesten ze lange tijd antibiotica slikken als bescherming tegen de infecties. Verder zijn deze meisjes over het algemeen gezond, net als een vierde meisje dat geen urineweginfecties had. Drie kinderen kregen steeds infecties van de luchtwegen. Bij een was het zo erg dat onderzocht werd of hij cystic fibrosis had. (Voor meer informatie over cystic fibrosis kijkt u op de website van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting www.ncfs.nl).

Eén meisje is verziend, en een ander kind is geopereerd aan scheelzien (strabismus). Een meisje met een grotere deletie kijkt ook scheel. Verder waren de zenuwcellen op de plek waar de oogzenuw het oog in gat bij één kind anders. De zenuwcellen hadden een dikkere isolatielaag (Unique). Eén kind kijkt alleen af en toe scheel en is een beetje bijziend. Het scheelzien is niet behandeld. (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique). Vijf leden van Unique hadden als baby vaak een oorontsteking. Maar dit leidde niet tot gehoorverlies. Zes kinderen kregen buisjes in de oren, soms herhaaldelijk. Een lid van Unique had een smal linker oorkanaal. Verder hebben twee kinderen



gehoorsverlies. Artsen denken dat dat komt omdat een bepaald gen bij hen afwezig is, het zogenaamde *OTOA* gen. Dit gen speelt mogelijk een rol bij het horen.

Bij twee meisjes heeft de tandarts hun tanden rechtgezet. Een jongen had een klein melkgebit en zijn vaste gebit staat scheef en zijn tanden zijn ongelijk verdeeld.

Bij een jongen waren de teelballen niet ingedaald en hij had een liesbreuk bij de geboorte. Een ander kind had kleine geslachtsdelen (Unique). Over de puberteit is van één meisje informatie bekend. Die verliep zoals bij ieder ander kind (Ballif 2007; Battaglia 2009; Hempel 2009; Unique).

“ Hij is meestal erg gezond en lijkt een goede afweer te hebben. ” - 7 jaar

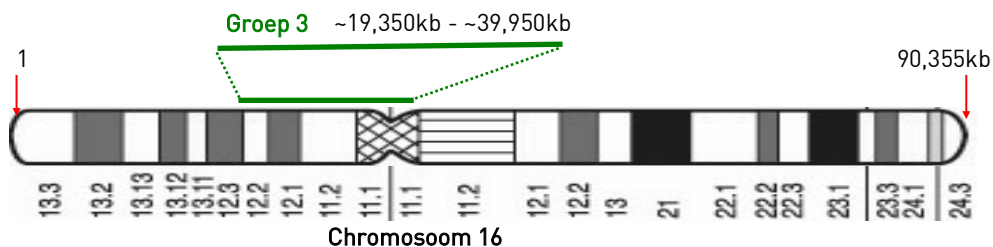
Groep 2b

Mensen uit groep 2b hebben een microdeletie die op de 16p12.1 band ligt. Vaak is de microdeletie ongeveer zeshonderdduizend basenparen groot. De microdeletie zit tussen basenpaar 21,9 Mb (21,9 miljoen basenparen) en 22,5 Mb (22,5 miljoen basenparen) op chromosoom 16. De plek waarop de microdeletie meestal ontstaat, is basenpaar 21,9 Mb (21,9 miljoen basenparen). Dit komt overeen met de plaats waarop chromosoom 16 meestal gebroken is bij microdeleties uit groep 2a (Decipher; Girirajan 2010).

Deze microdeletie wordt ook gevonden bij gezonde mensen, maar komt ongeveer vier keer zo vaak voor bij mensen met een ontwikkelingsachterstand. De meeste mensen die iets merken van deze microdeletie hebben de volgende verschijnselen: een achterstand in de ontwikkeling en spraakachterstand, bijzondere gezichtskenmerken, gedragsproblemen of psychiatrische problemen, een lage spierspanning, epilepsie, aangeboren hartproblemen – meestal hypoplastisch linkerhartsyndroom (zie website Nederlandse Hartstichting www.hartstichting.nl), een groeiachterstand en een klein hoofd (microcefalie). Ongeveer 1 op 15.000, maar misschien ook meer, pasgeboren baby's hebben deze microdeletie.

Groep 3

Het stuk chromosoom dat ontbreekt bij groep 3 is groter dan dat bij groep 1. De deleties van groep 3 omvatten in ieder geval hetzelfde gebied als bij de microdeleties van groep 1, maar zij zijn nog groter. Doordat de deletie groter is, ontbreken er bij deze mensen ook meer genen. Er zijn 8 mensen bekend met



een 16p11.2 microdeletie uit groep 3, waarvan er 6 bij Unique bekend zijn. De grootte van de deleties van deze personen varieert van ongeveer 900 kb (900.000 basenparen) tot 12,5 Mb (12,5 miljoen basenparen). Omdat de informatie van deze groep maar gebaseerd is op 8 personen is het niet goed mogelijk om een duidelijk beschrijving te geven van de kenmerken van deze groep. Het kan ook toeval zijn. Het beeld dat de meeste mensen uit deze groep hebben, kan veranderen, als er meer mensen beschreven worden (Bochukova 2009; Unique).

Zijn er gezonde mensen met de grotere deleties uit groep 3 zonder aangeboren aandoeningen en ontwikkelingsachterstand?

Voor zover nu bekend is, hebben kinderen met deze grotere deleties een ontwikkelingsachterstand. Maar de informatie van twee personen is erg beperkt (Bochukova 2009).

Eerste kenmerken

Bij 6 families van Unique verschilden de kenmerken waarmee de aandoening begon. Een baby was slap (had een lage spierspanning) en ze kon haar hoofd nog niet optillen toen ze 6 maanden oud was. Een andere baby had een algemene ontwikkelingsachterstand; die was later met lachen, kruipen en lopen. Op een echo tijdens de zwangerschap werden bij een derde baby afwijkingen van de nieren gezien en mogelijk ook van de hersenen en het ruggenmerg.

Spraak en communicatie

De kinderen van Unique hebben allemaal een achterstand in de spraakontwikkeling. Eén peuter van 16 maanden communiceert door te wijzen en te brabbelen, maar praat nog niet. Weer een ander van 4 jaar praat wel en gebruikt daarbij gebaren. Bij twee andere kinderen werd, toen ze 12 en 15 maanden oud waren, voor het eerst duidelijk dat ze achter waren met praten. Weer een ander kind heeft, in verhouding tot de rest van zijn ontwikkeling, een grote achterstand in de spraak- en taalontwikkeling. Nog een ander kind ging met 2,5 jaar praten. Verder heeft een 5-jarige veel moeite met duidelijk en nauwkeurig praten (articuleren) (Unique).

“ Ons kind communiceert met ons door de wijzen en te brabbelen. ” -16 maanden

“ Ons kind is begonnen met gebaren en kan een paar woorden zeggen maar heeft moeite met de uitspraak. Verder lijkt ons kind ons goed te kunnen begrijpen, maar hij geeft geen gesproken antwoord. Hij kan twee woorden met elkaar verbinden zoals papa's auto en sluit deur. ” - 2 jaar

“ Als ons kind praat, is dat vooral in zinnen met een woord. Nu zegt hij ook zinnen met drie woorden. Verder heeft hij moeite met het uitspreken van de s en de rollende r. ” - 4 jaar

Lopen, bewegen en zitten

Bij 4 van 5 kinderen is er een achterstand in de ontwikkeling van de grove motoriek. Eén jongen ontwikkelde zich tot hij 12 maanden was volgens schema. Baby's rolden om tussen 5 maanden en 2 jaar. Vanaf 11 maanden konden ze zich voortbewegen en vanaf 21 maanden gingen ze lopen. Eén kind leerde niet kruipen of bilschuiven. Vanaf het moment dat het kon zitten, leerde dit kind staan en daarna lopen. Twee kinderen hadden meer tijd nodig voor de ontwikkeling van de grove motoriek, omdat ze een lage spierspanning of veranderde spierspanning hadden. Als ondersteuning droeg een van deze kinderen een pak van lycra (Unique).

“ Hij was laat met omrollen, kruipen en lopen. Maar nu loopt hij goed en heeft prima lichamelijke vaardigheden. Hij speelt graag in het park en houdt van springen en klimmen. ” - 21 maanden

“ Ze kan lopen, een beetje wiebelig rennen en ze gebruikt haar armen en benen bij het trapklimmen. Veder is ze is dol op een balletje trappen. Ook rent en springt ze, maar ze valt vaak. ” - 4 jaar

Fijne motorische vaardigheden

Twee kinderen van 4 en 5 jaar hadden een achterstand in de ontwikkeling van de fijne motoriek, maar dit was niet zo bij jongere kinderen en peuters.

“ Soms vindt ze het fijner om met haar handen te eten dan met bestek. Ook kan ze een pen vasthouden, maar ze tekent geen dingen die we herkennen. ” - 4 jaar

Zelfstandigheid

Eén kind van ongeveer 4 jaar was zindelijk. Uit de informatie die bij Unique bekend is, komt naar voren dat hulp bij het wassen, tanden poetsen en andere aspecten van de persoonlijke verzorging langer nodig is dan bij kinderen zonder deze deleties. Ook moeten ouders de kinderen er vaker aan herinneren dat ze hun taak afmaken.

Leren

Meestal waren de kinderen uit de families van Unique nog te jong om te bepalen of ze leerproblemen hebben. Uit een test bij een 5-jarige kwam naar voren dat die waarschijnlijk lichte leermoeilijkheden heeft.

Meer kans op autisme of een autisme spectrum stoornis

De deletie van groep 3 omvat ook de 16p11.2 microdeletie van groep 1. Bij de 16p11.2 microdeletie is er meer kans op autisme. Maar geen van de kinderen van Unique met de deletie van groep 3 heeft autisme. Meestal zijn de kinderen hartelijk en lief naar mensen die ze kennen, maar verlegen bij onbekenden.

Uiterlijk

Drie van 6 kinderen die bekend zijn bij Unique hebben geen opvallende uiterlijke kenmerken. Twee ouders melden dat het middelste deel van het gezicht van hun kind plat is, het voorhoofd breed, de kin klein en de onderkaak smal. Ook wijzen de ogen soms schuin naar beneden, zijn er kleine huidplooiën in de binnenste hoeken van de ogen, zitten oren laag op het hoofd, hebben ze een dunne bovenlip en geen groeve tussen de neus en de bovenlip. Verder stonden bij één kind de tanden scheef, en had een kind stug haar aan de bovenkant van het hoofd (Unique). Ook stroomde bij een jong kind de urine terug naar de nieren. Een ander kind was geboren met een half aangelegde wervel. Verder zijn de kinderen gezond.

“Over het algemeen is ons kind opvallend gezond vergeleken met onze andere kinderen.” - 4 jaar

Geen epilepsie

De kinderen tot 7 jaar die bij Unique bekend zijn, hadden geen epilepsie.

Aanleg voor overgewicht

Vier van de in totaal 8 kinderen hadden de neiging om te zwaar te worden. Dit zijn ook twee kinderen van 4 en 5 jaar van Unique. Maar andere jongere kinderen van Unique hadden geen aanleg voor overgewicht. Een kind van Unique at goed als baby, maar ontwikkelde een enorme eetlust op 5-jarige leeftijd (Bochukova 2010; Unique).

“Hij heeft niet de neiging om te zwaar te worden, maar eet wel heel veel.” - 21 maanden

Gedrag

Eén kind van 16 maanden is meestal vrolijk en tevreden. Een ander kind van 21 maanden is over het algemeen vrolijk en heeft geen gedragsproblemen, maar hij kan onvoorspelbaar zijn in zijn gedrag: Het ene moment is hij vrolijk, maar dat kan ineens omslaan, zonder duidelijke reden. Dan wordt hij opgewonden en doet lastig. Een 4-jarig meisje is soms erg koppig en heeft enkele driftbuien. Verder is ze terughoudend naar vreemde mensen, maar hartelijk en lief naar bekenden. Daarnaast gedraagt een 7-jarige zich zoals ieder ander kind. Ook is dit kind vrolijk en heeft het zelfvertrouwen.

Zwangerschap en bevalling

Bij 2 van de 4 zwangerschappen waren de baby's te klein voor het aantal weken dat het in de buik had gezeten. Verder was bij 2 zwangerschappen sprake van herhaaldelijk bloedverlies in de eerste drie maanden van de zwangerschap.

Voeding

Families meldden geen voedingsproblemen in de eerste tijd na de geboorte. Dit

is bijzonder voor kinderen met een chromosoomaandoening. Twee kinderen hadden milde reflux. Als ze reflux hadden, schreeuwden ze en gooiden hun hoofd naar achteren. Een kind gaf voeding terug en moest ook overgeven. Bij het andere kind waren de kenmerken het duidelijkst als ze rechtop probeerde te gaan zitten. Bij haar ging het over toen ze 2,5 jaar oud was. Een kind had verstopping, omdat het te weinig vloeistof binnen kreeg. Weer een ander kind werd geboren met een verstopping van het maagdkanaal (stenose van het duodenum). Dit werd behandeld met een operatie toen het kind 4 dagen oud was.

Afwijkingen in de structuur van de hersenen

Twee kinderen kregen een MRI – of CT-onderzoek. Bij geen van hen werden afwijkingen in de structuur van de hersenen gezien. (Unique).

Hart

Vijf kinderen van Unique hebben geen aangeboren hartaandoeningen.

Wervelkolom

Bij één kind was een wervel half aangelegd (hemivertebrae). Maar ze kunnen soms leiden tot verkrommingen van de rug in de vorm van een scoliose (zijwaartse kromming), een kyphose (bolvorming van de wervelkolom) of een lordose (holvorming van de wervelkolom). Daarom is het van belang het in de gaten te houden.

Algemene gezondheid en welbevinden

Vier leden van Unique zijn over het algemeen gezond. Maar de jongste, een kind van 16 maanden oud, heeft twee urineweginfecties en diverse virusinfecties gehad. Verder had een ander voor het 5e jaar vaak infecties van de luchtwegen en oren, maar groeide hier overheen. Ook had een 5-jarige vaak huidinfecties en was hij vaak verkouden. Dan sliep hij niet goed, omdat ademhalen moeilijk was. Weer een ander kind ziet scheel. Verder zijn er geen oogaandoeningen. Er zijn geen kinderen met gehoorproblemen. Bij één kind zijn de tanden op een bijzondere manier verdeeld over het gebit (Unique).

Hoe ontstaat een 16p11.2 microdeletie?

In de meeste gevallen ontstaan de 16p11.2 microdeleties spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. Er zijn een aantal ouders bekend die de microdeletie hebben doorgegeven aan hun kind. Bij sommige ouders leidt de microdeletie tot bepaalde kenmerken, bij andere ouders weer niet (Weiss 2008; Bijlsma 2009). Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de 16p11.2 microdeletie nieuw is ontstaan of niet.

De novo 16p11.2 microdeleties kan worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel. Op een gegeven

moment gaan de chromosomen, waaronder de twee chromosomen 16, paren vormen. Vervolgens wisselen de paren onderling stukken erfelijk materiaal uit. Het uitwisselen van erfelijk materiaal noemen we 'crossing over'. Bij dit proces gaat bij 16p11.2 microdeleties waarschijnlijk iets mis, waardoor er stukken chromosoom verdwijnen. Ook kunnen de microdeleties kort na de bevruchting ontstaan.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 16p11.2 microdeletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze microdeletie. Maar hun kans is wel groter dan mensen die nooit een kind met een 16p11.2 microdeletie hebben gekregen. Een ouder die zelf een 16p11.2 microdeletie heeft, heeft bij iedere zwangerschap een kans van 1 op 2 (50%) om de microdeletie door te geven aan een kind. Maar het is nog niet mogelijk om te voorspellen of een kind met een 16p11.2 microdeletie milde of ernstige kenmerken heeft.

De ouders van een kind met een 16p11.2 microdeletie 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 www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest en voor de vruchtwaterpunctie op www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie.



Hebben de kinderen van mijn kinderen dezelfde kenmerken?

Bij elke zwangerschap heeft iemand met de microdeletie een kans van 1 op 2 (50%) om deze door te geven. Ook is er een kans van 1 op 2 (50%) op een kind zonder de microdeletie. Een 16p11.2 microdeletie kan bij een baby kenmerken geven, maar dat hoeft niet.

Bijlage

Uitslag van het moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 16p11.2 microdeletie, zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

arr[hg19] 16p11.2[29673954-30198600]x1 dn

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 heeft nummer 11.2 op de korte (p) arm.
- [29673954-30198600]x1** Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd vanaf de top van het chromosoom, ofwel het uiteinde van de p-arm. Hier ontbreekt het DNA tussen de basenparen 29.673.954 en 30.198.600. Verder is het één maal (x1) in plaats van de normale twee maal aanwezig. Dit is dus de microdeletie. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u **524.646** (ongeveer vijf honderdduizend) basenparen. In sommige onderzoeken is het eerste getal groter dan het laatste getal. In dit geval kan het kleinere getal van het grotere getal worden afgetrokken.
- de novo of dn** De deletie ontstond *de novo* en dit betekent 'nieuw ontstaan'. Dit wil zeggen de chromosomen van de ouders onderzocht zijn. Toen bleek dat zij geen deletie of andere afwijking op 16p.11.2 gevonden hebben. De deletie is waarschijnlijk niet erfelijk. Verder is het vrijwel zeker de eerste keer dat deze deletie ontstaan is bij deze familie en dit kind.



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!

Op www.simonsvipconnect.org is een online platform voor families met 16p11.2 deleties en duplicaties

Er is op health.groups.yahoo.com/group/16pdeletion/ een online groep voor families met een 16p11.2 microdeletie.



VGnetwerken
www.vgnetwerken.nl
m.vanleuwen@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 Unique het eens is met de inhoud of er verantwoordelijkheid voor is.

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 2013 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr David Miller, Clinical Geneticist and Clinical Molecular Geneticist, Children's Hospital, Boston, USA en door Professor Maj Hultén BSc PhD MD FRCPATH, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK, 2010.

Version 1 2010 (PM)

Version 2.0 2011 (PM)

Version 2.1 2013 (SW)

Copyright © Unique 2010, 2011

De Nederlandse vertaling is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), dr. Maaïke 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



Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413