

7q11.23 duplicatie syndroom



Bronnen

De informatie in deze gids is gedeeltelijk ontleend aan de gepubliceerde medische literatuur. De eerstgenoemde auteur en publicatiedatum zijn vermeld om u in staat te stellen de samenvattingen of originele artikelen op internet op te zoeken in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Als u wilt, kunt u de meeste artikelen van Unique verkrijgen. Daarnaast is in deze folder gebruik gemaakt van informatie uit een enquête die in 2010 onder de leden van Unique is gehouden en waarnaar Unique verwijst. Toen deze folder in februari 2013 werd bijgewerkt, had Unique 21 leden met een zuivere 7q11.23 duplicatie (er is geen ander chromosoom bij betrokken). Deze leden variëren in leeftijd van een peuter tot een volwassene van 20 jaar. Toen deze gids werd bijgewerkt in 2020, had Unique 122 leden met een 7q11.23 duplicatie. Drie van hen waren bekend met aanvullende genetische veranderingen.

7q11.23 duplicatie syndroom

Een 7q11.23-duplicatie betekent dat de lichaamscellen een kleine hoeveelheid extra genetisch materiaal hebben van een van hun 46 chromosomen - chromosoom 7. Voor een gezonde ontwikkeling moeten chromosomen precies de verwachte hoeveelheid genetisch materiaal (DNA) bevatten - niet te veel en niet te weinig. Net als de meeste andere chromosoomafwijkingen kan het hebben van een extra deel van chromosoom 7 van invloed zijn op de ontwikkeling en intellectuele vermogens van een kind, hoewel er een aanzienlijke variabiliteit is in deze en andere individuele kenmerken die worden waargenomen.

Achtergrond over chromosomen

Chromosomen zijn genetische structuren die in de meeste cellen van ons lichaam voorkomen. Elk chromosoom bevat honderden tot duizenden genen. Genen kunnen worden beschouwd als individuele instructieboekjes (of recepten) die alle genetische informatie bevatten die ons lichaam instrueert hoe het moet groeien, zich ontwikkelen en functioneren.

Chromosomen (en genen) komen gewoonlijk in paren, waarbij de ene helft van elk chromosomenpaar van elke ouder wordt geërfd. Wij hebben 23 paar chromosomen, wat een totaal van 46 individuele chromosomen geeft. Van deze 46 chromosomen zijn er twee geslachtschromosomen die bepalen of we man of vrouw zijn. Vrouwen hebben twee X-chromosomen en mannen hebben één X-chromosoom en één Y-chromosoom. De overige 44 chromosomen zijn gegroepeerd in 22 paren, genummerd van 1 tot 22. Elk chromosoom heeft een korte (p) arm (bovenaan in het schema op bladzijde 4) en een lange (q) arm (het onderste deel van het chromosoom op bladzijde 4).

Chromosoom Duplicaties

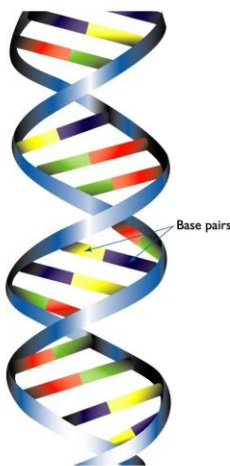
Een zaadcel van de vader en een eikel van de moeder dragen elk één exemplaar van elk chromosoom. Wanneer zij zich samenvoegen, vormen zij één enkele cel die twee exemplaren van elk chromosoom draagt. Deze cel moet vele kopieën van zichzelf (en van alle chromosomen en genetisch materiaal) maken om de triljoenen cellen te maken die zich tijdens de groei en ontwikkeling van de mens vormen. Soms kunnen tijdens de vorming van de ei- of zaadcellen of tijdens dit ingewikkelde kopieer- en replicatieproces delen van een chromosoom afbreken of in een andere volgorde komen te liggen.

Mensen met een 7q11.23 duplicatie hebben één intact chromosoom 7, maar de andere kopie van chromosoom 7 heeft een extra stuk van de lange q-arm. Daarom wordt aangenomen dat de meeste van de klinische kenmerken geassocieerd met 7q11.23 duplicaties waarschijnlijk worden veroorzaakt door het hebben van drie kopieën (in plaats van de gebruikelijke twee) van een aantal genen. We leren nog steeds meer over de specifieke rol van de genen in dit gebied (zie [Lopend onderzoek naar chromosoom 7q11.23](#) op blz. 31).

Kijkend naar 7q11.23

Chromosomen kunnen niet met het blote oog worden gezien, maar als ze onder een lichtmicroscop worden gekleurd en vergroot, is het mogelijk te zien dat elk chromosoom een kenmerkend patroon van lichte en donkere banden heeft, die er onder een microscoop uitzien als horizontale strepen, een beetje zoals een streepjescode. In het diagram van chromosoom 7 rechts kunt u zien dat de banden op elke arm naar buiten toe genummerd zijn, beginnend bij waar de twee armen samenkomen (dit wordt het centromeer genoemd). Een laag nummer zoals 11 ligt dicht bij het centromeer.

Band 7q11.23 is roze gearceerd in de afbeelding hiernaast. Het deel gedupliceerd in het 7q11.23 duplicatiesyndroom bevat ongeveer 1,4 miljoen basenparen (1,4 Mb). Basenparen zijn de bouwstenen van DNA, zoals te zien is in het diagram hieronder, ze lijken schematisch veel op sporten van een ladder. Dit klinkt misschien als veel DNA, maar chromosoom 7 heeft ruwweg 158 miljoen basenparen in totaal.



bp = basenpaar
Mb = megabase
(1 miljoen basenparen)

Het extra stukje genetisch materiaal op chromosoom 7 is te klein om met een microscoop te kunnen zien. Het is dus onwaarschijnlijk dat een eenvoudige chromosomenanalyse (zoals een karyotypering) deze verdubbeling aan het licht zal brengen.

De verdubbeling kan meestal worden opgespoord met behulp van recenter ontwikkelde DNA-technologie, in het bijzonder een techniek als array-CGH (vergelijkende genoom-hybridisatie) of microarray. Deze techniek identificeert winst en verlies van kleine hoeveelheden DNA in elk chromosoom.

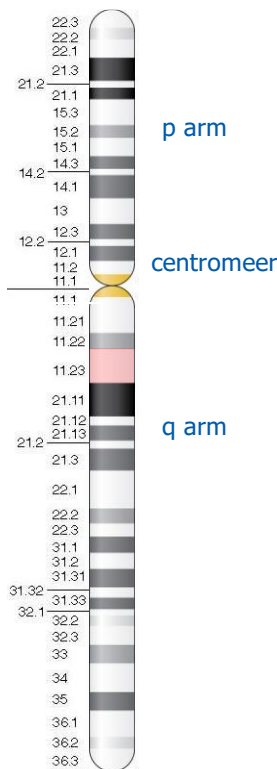
Niet iedereen met een 7q11.23 heeft precies dezelfde hoeveelheid gedupliceerd DNA. De array-technologie kan heel precies aantonen hoeveel DNA er gedupliceerd is en welke van de 25 tot 30 genen die in band 7q11.23 voorkomen, gedupliceerd zijn (deze genen staan vermeld in het schema op bladzijde 31).

Van mensen die extra materiaal op een chromosoom hebben, wordt gezegd dat ze een **duplicatie** hebben, maar als de

hoeveelheid materiaal zo klein is dat het niet onder een microscoop kan worden gezien, wordt het een **microduplicatie** genoemd. Specifieke 7q11.23 microduplicaties worden vaak het **7q11.23 duplicatie syndroom** genoemd. Het is ook mogelijk om een andere microduplicatie van DNA binnen 7q11.23 te hebben die volledig anders is en helemaal niet overlapt met de microduplicatie van het 7q11.23 duplicatie syndroom. Deze gids bevat informatie die alleen betrekking heeft op microduplicaties van het 7q11.23 duplicatiesyndroom.

7q11.23 en Williams syndroom

Mensen die dit segment van chromosoom 7 zijn kwijtgeraakt, hebben een syndroom dat het Williams- (of Williams-Beuren-) syndroom wordt genoemd. Het Williams-syndroom wordt veroorzaakt door een deletie van hetzelfde stuk chromosoom dat bij het 7q11.23-duplicatiesyndroom is gedupliceerd.



Resultaten van de chromosomen test

Uw geneticus of genetisch consulent kan u meer vertellen over het specifieke stuk van chromosoom 7 dat bij uw kind (en misschien bij uzelf of uw partner) is verdubbeld. Bij een 7q11.23 duplicatie zullen de resultaten waarschijnlijk iets zijn als in een van de volgende voorbeelden:

46,XY,dup(7)(q11.23q11.23)

46 Het totale aantal chromosomen in de cellen van uw kind (of uzelf)
XY De twee geslachtschromosomen, XY voor mannen; XX voor vrouwen
dup Er werd een verdubbeling van genetisch materiaal vastgesteld
(7) De duplicatie is van chromosoom 7
(q11.23q11.23) Er zijn twee breekpunten in het chromosoom, beide in band 7q11.23 wat wijst op een kleine duplicatie

Naast of in plaats van de bovenstaande informatie (bekend als een karyotype) kunt u de resultaten krijgen van moleculaire analyse zoals FISH (fluorescentie in situ hybridisatie) of array-CGH voor uw kind. In dat geval zullen de resultaten er waarschijnlijk uitzien als in de volgende voorbeelden:

46,XX,ish dup (7)(q11.23q11.23)(RP11-805G2++)dn

46 Het totale aantal chromosomen in de cellen van uw kind (of uzelf)
XX De twee geslachtschromosomen, XY voor mannen; XX voor vrouwen
ish De analyse gebeurde door fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH)
dup Er werd een verdubbeling van genetisch materiaal vastgesteld
(7) De duplicatie is van chromosoom 7
(q11.23q11.23) Er zijn twee breekpunten in het chromosoom, beide in band 7q11.23 wat wijst op een kleine duplicatie
(RP11-805G2++) Een DNA-fragment met de naam RP11-805G2 is gevonden in twee kopieën (op één chromosoom) in plaats van één ++

dn De duplicatie is *de novo* opgetreden (als een "nieuwe gebeurtenis"). De chromosomen van de ouders zijn gecontroleerd en er is geen verdubbeling of andere chromosoomverandering gevonden. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de verdubbeling is overgeërfd en het is vrijwel zeker dat deze voor het eerst bij dit kind is opgetreden

arr cgh (7)(q11.23q11.23)(72744455-74142672)x3 [hg19]

arr cgh De analyse was door array-CGH
(7) Chromosoom 7 heeft een genetische verandering
(q11.23q11.23) De verandering is tussen twee punten op het chromosoom, beide zijn in band q11.23 wat wijst op een kleine duplicatie
(72744455-74142672) Er is een verandering vastgesteld tussen de basenparen 72744455 (ongeveer 72,7 Mb) en 74142672 (ongeveer 74,1 Mb). Dit betekent dat ongeveer 1,4 Mb DNA betrokken is.

X3 Er zijn 3 kopieën van dit stukje DNA geïdentificeerd. Twee exemplaren worden verwacht omdat we twee exemplaren van chromosoom 7 hebben. Hieruit blijkt dat er een duplicatie heeft plaatsgevonden.

hg19 Dit is de DNA-referentiesequentie waarnaar de basenpaarnummers verwijzen, in dit geval human genome build 19. De informatie over de menselijke genoomsequentie wordt voortdurend bijgewerkt en er worden nieuwe "builds" van de sequentie gemaakt. Dit betekent dat de getallen van de basenparen voortdurend worden aangepast, zodat het belangrijk is om te weten op welke build uw genetische testresultaten betrekking hebben.

Meest voorkomende kenmerken

Omdat slechts kleine aantallen mensen zijn geïdentificeerd, kunnen we nog niet met zekerheid zeggen wat het volledige scala van mogelijke effecten van de duplicatie is. Bij de kinderen die getroffen zijn, zijn de kenmerken die het meest opvallend zijn en het meest voorkomen:

- Spraak- en taalachterstand of -stoornis
 - Leerproblemen. Van sommige kinderen (ongeveer 20%) is vastgesteld dat hun intellectuele vermogens op de grens van normaal liggen. Andere kinderen (ongeveer 18%) hebben een verstandelijke beperking (ID). De meerderheid van de tot dusver gemelde kinderen heeft een laag tot hoog gemiddeld intellectueel vermogen.
 - Normale groei (hoewel sommige mensen een korte gestalte hebben en sommigen een tekort aan groeihormoon blijken te hebben)
 - Gedragsproblemen komen vaak voor en omvatten o.a. angststoornissen (vaak wordt een sociale angststoornis vastgesteld). Andere diagnoses zijn selectief mutisme, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), oppositionele stoornissen, fysieke agressie, en autismespectrumstoornis (ASS) of op ASS gelijkend gedrag.
 - Verwijding van de aorta (de hoofdslagader van het lichaam)
 - Geboortefwijkingen worden niet vaak gemeld. Een klein aantal baby's kan geboren worden met een spleet in het gehemelte of de lip (gespleten gehemelte of lip)
 - Kinderen zijn over het algemeen gezond, hoewel een minderheid toevallet (epilepsie) heeft
 - Subtiële gelaatstrekken (een groot hoofd (macrocefalie) is beschreven bij ongeveer de helft van de mensen gemeld met het 7q11.23 duplicatie syndroom)
- (Voor meer details in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur, zie Morris 2015 en Mervis 2015)

Hoeveel weten we?

Uit de vergelijking van verschillende kinderen en volwassenen met het 7q11.23 duplicatie syndroom blijkt dat sommige effecten in grote lijnen overeen lijken te komen. In deze informatiegids leest u wat er over die effecten bekend is. Vergelijking van de diagnose van uw kind met andere diagnoses, zowel in de medische literatuur als binnen Unique, kan helpen om een algemeen beeld te krijgen van wat u kunt verwachten. Toch zullen er verschillen zijn, soms heel uitgesproken, tussen uw kind en anderen met een ogenschijnlijk vergelijkbare chromosoomdiagnose. Het is belangrijk om uw kind als een individu te zien en geen directe vergelijkingen te maken met anderen met dezelfde diagnose of syndroomnaam. De andere genen van een kind, zijn omgeving en zijn unieke persoonlijkheid bepalen mede zijn toekomstige ontwikkeling, behoeften en prestaties.



Zijn er mensen met een 7q11.23 duplicatie die gezond zijn en zich normaal ontwikkeld hebben?

Ja, die zijn er zeker. In sommige families heeft ofwel de moeder ofwel de vader dezelfde 7q11.23 duplicatie als het kind en lijkt het er volledig onaangestaan door te zijn. Zorgvuldig onderzoek naar mogelijke subtiele taalproblemen heeft echter aangetoond dat de meeste, zo niet alle dragers op enig moment in hun leven enige taalproblemen zullen hebben ondervonden (Mervis 2015). Dit maakt het moeilijk om met zekerheid te zeggen wat de volledige effecten van het hebben van een 7q11.23 duplicatie zijn (Kriek 2006; Berg 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011). Uit recent onderzoek blijkt dat ongeveer een kwart van de ouders de duplicatie aan hun kind heeft doorgegeven (Morris 2015).

Hoe vaak komen duplicaties van 7q11.23 voor?

Deleties van 7q11.23 komen voor met een frequentie van ongeveer 1 op 7.500 (Morris Gene Reviews) en er werd gedacht dat de duplicatie met een vergelijkbare frequentie zou voorkomen. Er werden echter aanvankelijk veel minder mensen gemeld in de medische literatuur (in 2011 werden er ongeveer 50 gemeld). Op dit moment (2020) zijn er ongeveer 150 mensen gemeld in de medische literatuur. Er worden nog steeds meer mensen gemeld met de deletie, dit komt zeer waarschijnlijk doordat de duplicatie minder ernstig is en de kenmerken zeer variabel zijn (Velleman 2011; Morris 2015).

Wat zijn de vooruitzichten?

Gezonde mensen met het 7q11.23 duplicatie syndroom zullen naar verwachting een normale levensduur hebben. Regelmatige evaluatie van de verwijding van de aorta wordt aanbevolen.

Zwangerschap en geboorte

Moeders die baby's met een 7q11.23 duplicatie droegen, ondervonden over het algemeen geen zwangerschapsproblemen, hadden een normale bevalling en ontdekten pas na de geboorte dat hun baby was aangetast (Unique). Een paar vrouwen hebben echter problemen gemeld tijdens de zwangerschap en sommige baby's hadden na de geboorte intensieve zorg nodig (Morris 2015).

Groei

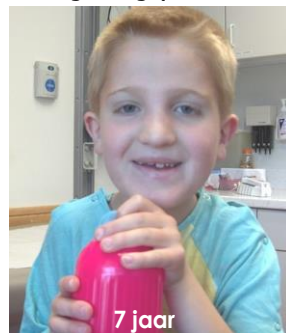
Baby's hebben vaak, maar niet altijd, een normaal gewicht bij de geboorte. Enkele baby's zijn echter klein en hebben ondergewicht bij de geboorte, en een aanzienlijk deel behoort tot de bovenste 5% van de geboortegewichten (Morris 2015). Geboortegewichten geregistreerd bij Unique en in de gepubliceerde medische literatuur vertonen een aanzienlijke variatie met een gemiddelde van 3,199 kilo (7lb 1oz) (Depienne 2007; Torniero 2007; Unique).

Bereik van geboortegewichten bij Unique ((kort) na geboorte):
2,721 kilo (5lbs 16oz) tot 4,649 kilo (10lb 4oz)

De meeste tot dusver geïdentificeerde baby's en kinderen vertonen na de geboorte een normale groei, hoewel sommige een groeiachterstand hebben en kort blijven. Over het algemeen is er geen consistent effect op de groei gevonden (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Van der Aa 2009; Unique). Meer recente publicaties in de medische literatuur hebben een aantal kinderen met een 7q11.23 microduplicatie geïdentificeerd als kinderen met een korte gestalte, van wie sommigen ook werden geïdentificeerd als kinderen met een groeihormoondeficiëntie (Morris 2015).

Voeden

De meeste baby's en kinderen hebben geen voedingsproblemen en velen kunnen met succes borstvoeding krijgen, hoewel een of twee in het begin sondevoeding nodig hadden (Somerville 2005). Uit unieke gegevens blijkt dat veel baby's (6 van de 7) gastro-oesofageale reflux hebben (waarbij de voeding en de maaginhoud terugvloeien in de voedselpassage en vaak worden uitgebraakt of kunnen worden ingeademd, wat een longontsteking veroorzaakt, bekend als aspiratiepneumonie), maar dit is over het algemeen goed onder controle te houden door de voeding langzaam te geven, de baby half-rechtop te plaatsen voor de voeding en zo nodig het hoofdeinde van het bed hoger te plaatsen om te slapen. Als deze maatregelen niet voldoende zijn, zijn voorgeschreven medicijnen of antirefluxmelk meestal voldoende om de voedingen binnen de perken te houden. Ernstige reflux is veel minder vaak beschreven in de medische literatuur. In slechts één geval was reflux ernstig genoeg voor ziekenhuisbehandeling (Berg 2007; Torniero 2007; Unique). In een recent onderzoek (Morris 2015) werden vier jonge kinderen beschreven als kinderen met aanzienlijke problemen bij het voeden waarvoor voeding



via gastrostomie nodig was (één van hen kreeg op 12-jarige leeftijd nog steeds sondevoeding). Baby's met een gespleten gehemelte kunnen ook moeilijkheden ondervinden bij het zuigen en slikken en twee Unique baby's met een gespleten gehemelte hadden voedingsmoeilijkheden die na een chirurgische ingreep waren opgelost. Eén Unique kind had als baby geen voedingsproblemen, maar had aanvankelijk moeite toen zij vast voedsel begon te eten en verslikte zich zeer gemakkelijk. Dit probleem loste zich echter op en toen zij 6 jaar oud was at zij normaal. Eén kind dat in de medische literatuur werd beschreven had hyperfagie (verhoogde eetlust en consumptie van voedsel) (Depienne 2007; Unique).

Bij zes Unique kinderen (van de acht), en ook bij 66% van een serie kinderen in de gepubliceerde medische literatuur (Morris 2015), was constipatie een significant probleem. Dieetveranderingen en/of medicatie kunnen helpen om constipatie te beheersen (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

Uiterlijk

Baby's en kinderen met deze duplicatie zien er volkomen normaal uit en zouden niet opvallen in een menigte van andere kinderen. Genetici die getraind zijn om ongewone kenmerken op te merken, kunnen er enkele vinden, maar deze tellen niet op tot een typische, herkenbare gelaatsuitdrukking. Specifieke gelaatstreken die vaker voorkomen bij kinderen met een 7q11.23 duplicatie zijn rechte en netjes geplaatste wenkbrauwen, een hoge brede neus en mogelijk diepliggende ogen, een korte groef tussen de neus en de bovenlip, een dunne bovenlip en een breed, prominent voorhoofd. Drie auteurs hebben een lichte asymmetrie van het gezicht opgemerkt en macrocefalie (een groot hoofd) is bij enkele personen gemeld (Somerville 2005; Berg 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011).



Ontwikkeling: zitten, bewegen, lopen (grote motoriek)

Sommige mensen met een 7q11.23 duplicatie zullen een volledig normale ontwikkeling hebben, maar vaak bereiken zij wat trager hun motorische ontwikkelingsmijlpalen met vertragingen in het leren kruipen en lopen in vergelijking met andere kinderen, maar hebben over het algemeen hun moeilijkheden overwonnen tegen de schoolleeftijd. Alle in de literatuur beschreven en bij Unique bekende personen waren volledig mobiel, hoewel sommige oudere kinderen nog kleine problemen hadden met evenwicht en lopen (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Torniero 2008; Van der Aa 2009; Unique).

Individuele baby's beginnen te zitten tussen 6 maanden en 15 maanden (gemiddeld 10 maanden). Zelfstandig lopen tussen 12 maanden en 2 jaar 2 maanden (gemiddeld 18 maanden). In sommige gevallen waren er moeilijkheden met de coördinatie van beide zijden van het lichaam en met het evenwicht, wat leidde tot moeilijkheden met op één been staan, huppelen, huppelen en trappen (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Unique).

Een van de oorzaken van de achterstand in mobiliteit is een lage spierspanning (hypotonie), die bij maar liefst 70% van de kinderen wordt gemeld. Hierdoor voelt een kind of baby slap aan, maar over het algemeen verbetert dit naarmate kinderen ouder worden en kan het verdwijnen met fysiotherapie en oefeningen (Van der Aa 2009; Unique).

"Hij loopt met een ongewone tred en kan niet fietsen zonder stabilisatoren. Hij had een mobiliteitskinderwagen en Pedro-laarzen" - 7 jaar



"Ze blijft profiteren van adaptieve gymnastiek en heeft nog steeds een beetje achterstand op leeftijdsgenoten in motorische activiteit. Ze is in staat om de meeste dingen te doen die ze zou moeten, ze is gewoon niet zo sterk/snel/onafhankelijk/zelfverzekerd. Ze heeft dit jaar met veel hulp leren huppelen" - 8 jaar

"Ik zou zeggen dat elke mijlpaal minstens 6 maanden vertraging opliep" - 10 jaar

"Ze leerde fietsen toen ze 8 jaar was" - 12 jaar

"Kan onhandig zijn tijdens het lopen of rennen en kan niet fietsen" - 14 jaar



Ontwikkeling: hand-oogcoördinatie en handvaardigheid (fijne motoriek) en zelfzorg

Sommige kinderen hebben een achterstand in het beheersen van hun handgebruik, terwijl andere zich binnen de gebruikelijke tijdspanne ontwikkelen. De ervaring van Unique is dat zelfs traag ontwikkelende kinderen op schoolleeftijd geleerd hebben zichzelf te voeden, aan te kleden en te verzorgen en hoewel het langer kan duren voordat zij leren knippen, tekenen en schrijven dan andere kinderen, bereiken zij deze vaardigheden toch binnen een normaal of iets langer tijdsbestek. Een jongen van 12 jaar werd beschreven als "impulsief" bij het uitvoeren van fijne motorische taken, maar was meer beheerst wanneer hij daarom werd gevraagd (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Unique).

Wat zelfverzorging betreft, blijkt uit gegevens van Unique en uit

de medische literatuur dat kinderen overdag (gemiddelde leeftijd 4 jaar) en 's nachts laat zindelijk worden. Bij een kind met een borderline of lichte leerstoornis kunnen ouders niet verwachten dat het zindelijk worden zich op dezelfde leeftijd voordoen als bij andere, niet-aangedane kinderen (Depienne 2007; Unique).

"Ze zit nog in de luiers" - 6 jaar

"Hij kan niet met een mes snijden en heeft moeite met potloden vasthouden" - 7 jaar

"Al haar fijne motoriek was vertraagd en moeilijk te overwinnen, van eten geven tot zichzelf aankleden. Ze had moeite met drinken uit een beker of met het gebruik van bestek. Ze worstelt nog steeds met het gebruik van keukengerei of een schaar" - 12 jaar

"Ze had vroeger moeite met bestek, veters strikken en een potlood vasthouden. Nu gaat het goed. Na ergotherapie-inbreng" - 14 jaar



Spraak en communicatie

De spraak- en taalontwikkeling is vaak vertraagd en bijna alle kinderen met een duplicatie van 7q11.23 lijken dit te hebben. Kinderen hebben een vroege achterstand in het leren om zich begrijpelijk uit te drukken in georganiseerde woorden en zinnen. Alle oudere kinderen en volwassenen die volledig zijn beschreven spreken echter wel en de meesten van hen praten uiteindelijk in zinnen, vaak zonder duidelijke problemen. Desondanks is het duidelijk dat het bereik, de ernst en de duurzaamheid van het effect op spraak en taal van individu tot individu sterk verschillen. Terwijl sommige kinderen hun eerste begrijpelijke woordjes pas tussen 18 maanden en vier jaar hebben gesproken, is hun begrip over het algemeen veel verder gevorderd dan hun vermogen om te praten. Sommige kinderen hebben gebarentaal of

beelduitwisselingssystemen (PEC's) geleerd en andere hebben een repertoire van gebaren gebruikt en zijn met behulp van deze methoden redelijk vloeiend gaan communiceren. De latere stadia van de taalontwikkeling zijn ook vertraagd: de woordenschat neemt toe, maar niet in het tempo dat u bij andere kinderen zou verwachten. De ontwikkeling tot zinnen van twee woorden en langere zinnen is vastgesteld na de leeftijd van zes jaar. Volgens één rapport heeft 15 % (4 van de 26 kinderen) een lichte taalachterstand; 35 % (9 van de 26 kinderen) heeft een matige achterstand en 50 % (13 van de 26 kinderen) heeft een ernstigere achterstand.

Uit een andere recente studie bij 42 volwassenen en kinderen (in de leeftijd van 18 maanden tot 61 jaar) bleek dat de receptieve taalvaardigheid (het begrijpen van taal) minder aangetast was dan de expressieve taal (wat ze kunnen communiceren). De meeste peuters in deze studie spraken zeer beperkt en hadden weinig herkenbare, betekenisvolle woorden. Bij 25 kinderen (4-17 jaar) had meer dan driekwart verbale apraxie en dysarthrie (zie kader blz. 15) meer dan de helft had articulatieproblemen. In deze studie werd ook gekeken naar acht volwassenen (28-61 jaar, allen gediagnosticeerd met een 7q11.23 duplicatie nadat een kind of kleinkind was gediagnosticeerd). De meesten hadden geleerd te compenseren voor hun moeilijkheden; de fouten die zij maakten waren voornamelijk in uitdagende meerlettergrepige woorden (bijv. aluminium) of tongbrekers (Somerville 2005; Kriek 2006; Berg 2007; Depienne 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011; Unique). Meer recent werd bij 52 van de 61 kinderen (82%) de diagnose spraakklankstoornis gesteld, waarbij oudere kinderen minder vaak een diagnose kregen.

Eén kind had een spraakachterstand maar verbeterde dramatisch tussen de leeftijd van 4½ jaar en 5 jaar, samenvallend met medicatie voor ernstige angst (zie Gedrag blz. 24) (Berg 2007).

Verbale apraxie - iemand heeft moeite om correct en consequent te zeggen wat hij of zij wil zeggen. Het omvat spraakplanningssymptomen zoals spraak die veel moeite kost; moeite om klanken en lettergrepen in de juiste volgorde samen te voegen om woorden te vormen. Een ander veel voorkomend kenmerk van apraxie is het onjuiste gebruik van "prosodie" - dat wil zeggen, de verschillende ritmes, klemtonen en verbuigingen van de spraak die worden gebruikt om de betekenis te helpen uitdrukken.

Orale apraxie - omvat niet-spraakplanningsverschijnselen zoals tasten terwijl men probeert de tong uit te steken en moeite met het produceren van opeenvolgende orale houdingen (zoals de tong uitsteken en glimlachen).

Fonologische stoornis of articulatiestoornis - kinderen gebruiken niet alle of een deel van de spraakklanken die voor hun leeftijdsgroep worden verwacht.

Dysarthrie - geen-spraak- en spraakproblemen zoals zwakte, lage of hoge spierspanning, of slechte coördinatie van de spieren zelf en stemverschillen.

Spraakklankstoornis - is een communicatiestoornis waarbij kinderen aanhoudend moeite hebben om woorden of klanken correct uit te spreken. De productie van spraakklanken beschrijft de duidelijke articulatie van individuele klanken (fonemen) waaruit gesproken woorden bestaan. Voor de productie van spraakklanken is zowel kennis nodig van hoe spraak klinkt als het vermogen om de kaak, tong en lippen te coördineren met ademhaling en vocaliseren om het te produceren. In de meeste gevallen reageren kinderen met een spraakklankstoornis goed op behandeling en verbeteren de spraakmoeilijkheden na verloop van tijd.

Uitspraakmoeilijkheden zijn duidelijk, waarbij kinderen alleen de eerste lettergreep van een woord uitspreken of niet verder komen dan woorden van twee letters. Het gehoor is normaal, maar zowel bij kinderen als volwassenen zijn specifieke moeilijkheden bij het maken van bepaalde spraakklanken (zoals l, r) beschreven.

Een kleine minderheid van baby's wordt geboren met een spleet in een deel van het gehemelte; zelfs na reparatie kan dit de kwaliteit van de spraakklanken aantasten en zo de moeilijkheden vergroten waarmee kinderen te maken krijgen. Logopedie, gebarentaal en beelduitwisselingscommunicatie (PEC's) zijn allemaal enorm voordelig gebleken (Velleman 2011; Unique).

"Ze kan zinnen van drie woorden zeggen en gebruikt ook gebaren" - 6 jaar

"Het geluid van zijn stem is hoger dan bij een doorsnee kind. Het is ook meer staccato" - 7 jaar

"Hij begon laat met praten en gebruikt nu zinnen van 2/3 woorden. Hij gebruikt ook PEC's en Makaton [gebarentaal]. Hij heeft dagelijks logopedie op school" - 7 jaar

"Ze heeft soms moeite met het uitzoeken van de mondbewegingen voor een nieuw woord of een nieuwe zin en het helpt om haar 'naar mijn mond te laten kijken' om het eerst te zien. Over het algemeen is ze echter vrij gemakkelijk te begrijpen en heeft ze niet veel uitspraakfouten" - 8 jaar

"Hij sprak pas na 3 jaar, maar nu gaat het goed. Hij heeft veel therapie gehad en werkt nog steeds aan de 'R'-klank"- 10 jaar

"Ze spreekt in zinnen maar heeft moeite met het duidelijk uitspreken en verbuigingen" - 12 jaar

"Ze heeft geen problemen met spreken, maar soms gooit ze haar woorden door elkaar. Ze heeft logopedie gehad toen ze jonger was" - 14 jaar



Leren

De meeste kinderen en volwassenen met een duplicatie van 7q11.23 hebben een intelligentie die binnen het laag gemiddelde bereik valt, maar een aanzienlijk deel ondervindt moeilijkheden die binnen het spectrum van specifieke leerproblemen vallen. Deze specifieke leerproblemen hebben tot gevolg dat veel kinderen op school speciale hulp nodig hebben. Uit een recente studie blijkt dat 61 % (39 van de 63 kinderen) een gemiddelde of laaggemiddelde intelligentie heeft, 30 % (19 van de 63 kinderen) een borderline gemiddelde intelligentie of milde leerproblemen heeft en slechts 8 % (5 van de 63 kinderen) matige of ernstige leerproblemen heeft (Mervis 2015). De meeste kinderen gaan naar de gewone school, maar sommigen hebben hulp nodig in de klas of lessen van het speciaal onderwijs; andere kinderen hebben baat bij een school voor speciaal onderwijs (Van der Aa 2009; Unique).

De achterstand in expressieve taal lijkt niet te leiden tot een vergelijkbare achterstand in lezen. De ervaring van Unique is dat kinderen met acht jaar al goed lezen. Families melden ook dat het geheugen een sterk punt is. Aangenomen wordt dat visuo-ruimtelijk redeneren (het herkennen van visuele patronen en daaruit conclusies trekken) relatief beschermd is bij de meeste kinderen met een 7q11.23 duplicatie, hoewel dit niet voor alle kinderen geldt. Eén studie vond dat kinderen met 7q11.23 duplicaties goed presteerden in non-verbaal redeneren (Velleman 2011). Unieke gezinnen melden dat hun kinderen relatief goed en op een interessante manier tekenen. Schrijfvaardigheid en wiskunde kunnen echter zwakke gebieden zijn, net als elk leergebied waar van kinderen wordt verwacht dat ze hun gedachten snel onder woorden brengen.

In een onderzoek naar leesvaardigheid bij 12 schoolgaande kinderen (7-15 jaar) werd vastgesteld dat de kinderen die fonetisch leerden lezen (9/12) een leesvaardigheid hadden die gemiddeld was voor de algemene bevolking. De kinderen die voornamelijk met visuele woord methoden werden onderwezen (3/12) hadden meer moeite met een lichte handicap tot een laag gemiddeld bereik (Velleman 2011).

"Ze heeft een heel goed geheugen en kan haar naam schrijven" - 6 jaar

"Hij kan tekeningen maken met specifieke details die een doorsnee persoon niet zou

tekenen. Hij heeft geduldige leerkrachten nodig en kan beter leren van iemand die geduldig genoeg is om het stukje bij beetje af te breken en het leren leuk te maken" - 7 jaar
"Hij heeft ongeveer 18-24 maanden achterstand op school. Hij heeft een zeer goed geheugen en wil graag alles weten over de wereld en het dagelijkse leven. Hij tekent graag en heeft net leren schrijven. Hij is niet goed in leren in een klaslokaal. Hij leert meer als hij buiten is. Hij houdt echter van school, maar de lessen moeten boeiend en snel zijn" - 7 jaar
"Haar IQ is gemeten tussen borderline en lichte leerproblemen, afhankelijk van wie de test afneemt. Ze heeft een vrij goed geheugen en is goed in alles wat 'hands on' is. Haar lezen is goed, maar ze heeft moeite met schrijven en wiskunde. Alles wat abstract is, is moeilijk voor haar. Het helpt om haar te laten zien hoe je iets doet in plaats van het met veel woorden uit te leggen. Dat geeft haar de tijd om te verwerken en iets zelf uit te zoeken.

"Ze moet geduld hebben!" - 8 jaar

"Ze tekent en schrijft graag verhaaltjes, meestal met veel details. Ze leert het best als iemand haar instrueert; ze kan haar lessen niet gewoon lezen en begrijpen, maar kan soms korte, eenvoudige instructies volgen" - 9 jaar

"Hij heeft ongeveer een jaar achterstand op school, maar is goed in fonetiek en heeft goede computervaardigheden. Hij leest hoofdstukboeken en kon op de juiste leeftijd schrijven" - 10 jaar

"Ze zit op een leeftijdsadequaat niveau voor haar schoolwerk, hoewel ze moeite heeft met het begrijpen van wiskundeconcepten. Ze houdt van verhaaltjes schrijven en tekenen. Ze krijgt thuis les en is dus in staat om 1:1 aandacht te krijgen" - 12 jaar

"Ze heeft een goed visueel geheugen en vindt het leuk om soms tijdschriften te lezen. Ze leert nog steeds lezen maar is het laatste jaar vooruitgegaan. Ze kan korte zinnen schrijven. Ze heeft tijd en herhaling nodig en instructies in kleine stukjes" - 14 jaar

Meest waarschijnlijke kenmerken

■ Over het algemeen goede gezondheid

Uit rapporten blijkt dat de meeste mensen met een 7q11.23 duplicatie een goede gezondheid hebben. Als kind hebben ze dezelfde frequente infecties van de bovenste luchtwegen als andere kinderen, maar ze ontgroeien deze neiging tegen de leeftijd van zes tot negen jaar. Bij twee kinderen werden de amandelen en adenoïden verwijderd, in één geval in een poging om slaapapneu op te lossen. Bij één kind was sprake van urinereflux, die operatief werd gecorrigeerd (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Gehemelte

Vier van de in totaal 34 baby's werden geboren met een gespleten lip of gehemelte (dak van de mond) of beide en nog een baby werd geboren met een ongewoon hoog gehemelte (Somerville 2005; Berg 2007; Unique). De lip en het gehemelte vergroeien uit stukken die aan weerszijden van het hoofd beginnen. Gewoonlijk vergroeit de lip rond 6-7 weken en het gehemelte rond 12 weken. Er is sprake van een spleet wanneer de stukken bij elkaar komen, maar niet samengroeien. Afwijkingen in het gehemelte komen vaak voor bij kinderen met en zonder een chromosoomafwijking. Het harde gehemelte aan de voorkant van de mond kan gespleten zijn of de spleet kan verder naar achteren in het zachte, vlezig weefsel aan de achterkant van de bovenkant van de mond zitten. Soms is de kloof alleen te zien in het weefsel dat helemaal achter in de mond boven de tong hangt (huid, ook wel bifide huid genoemd als die gespleten is).

Een gespleten gehemelte veroorzaakt zowel moeilijkheden bij het eten als bij het spreken. Chirurgische reparatie van het gehemelte vermindert deze moeilijkheden en kan ze zelfs helemaal wegnemen.

■ Aanvallen

Aanvallen (epilepsie) zijn gemeld bij minder dan 25 procent van de mensen met een 7q11.23 duplicatie (Van der Aa 2009). De eerste aanvallen traden op tussen zeven maanden en 12 jaar en werden over het algemeen goed onder controle gehouden met medicatie en sommige kinderen konden van de medicatie afkomen en bleven aanvalsvrij (Berg 2007; Torniero 2007; Torniero 2008; Van der Aa 2009; Unique). Bij één kind werden 'paroxystische episoden' uitgelokt door intense lachbuien waarna het kind bleek werd, in de ruimte staarde en viel zonder zichzelf pijn te doen (Depienne 2007).

Verscheidene kinderen hebben een hersenscan (magnetic resonance imaging, MRI) ondergaan met over het algemeen niet-specifieke resultaten die een lichte vermindering van het hersenvolume en veranderingen van de witte stof laten zien, maar het is niet duidelijk wat deze veranderingen betekenen. Bij slechts één kind was er een structurele afwijking van de hersenen, wat suggereert dat dit geen deel uitmaakt van een 7q11.23 duplicatie syndroom (Berg 2007; Torniero 2007; Unique). Een andere mogelijkheid is dat de structurele afwijking beschreven door Torniero (corticale dysplasie van de linker temporale kwab) aan het extreme einde van het spectrum van hersenafwijkingen zou kunnen zijn en dat de huidige MRI-technologie niet in staat is om subtiele afwijkingen van de bedrading van de hersenen te detecteren die ten grondslag zouden kunnen liggen aan de taalstoornissen die voorkomen bij het 7q11.23 duplicatie syndroom.

Een recentere publicatie beschrijft bevindingen van ECG (elektro-encefalografie) en MRI (magnetic resonance imaging) resultaten bij 12 kinderen met een 7q11.23 duplicatie (Castiglia 2018). Structurele afwijkingen van het centrale zenuwstelsel werden gedetecteerd, zoals ventriculomegalie, hypotrofisch cerebellum, hypotrofisch corpus callosum en hypoplastische temporale kwabben. Slechts één van de 12 personen had last van epileptische aanvallen (tijdens de kindertijd), drie anderen hadden abnormale ECG-bevindingen maar hadden geen zichtbare epileptische aanvallen. Morris 2015 toonde ook aan dat 81,6% van de MRI-onderzoeken structurele afwijkingen vertoonden, zoals een verminderd cerebraal wittestofvolume, hypoplasie van de cerebellaire vermis en ventriculomegalie (er werden 64 personen onderzocht).

■ Constipatie

In een onderzoek (Morris 2015) werd chronische constipatie vastgesteld bij 35 van de 53 kinderen (66%), zeven van deze kinderen hadden encopresis (onvrijwillige defecatie) en vier kinderen hadden ziekenhuisopnames nodig voor disimpactie (een behandeling voor fecale impactie) en colon clean out. Constipatie moet op alle leeftijden actief worden aangepakt om dergelijke problemen te voorkomen. Uit het onderzoek bleek ook dat bij één kind een motiliteitsonderzoek was verricht waaruit een trage motiliteit bleek en dat een colostomie nodig was. Bij een ander kind werd een lage anale sluitspiertonus vastgesteld en bij twee kinderen werd door middel van darmbiopsieën aangetoond dat zij normale ganglioncellen hadden.

■ Gewrichtslaxiteit

Een aantal kinderen en volwassenen met een 7q11.23 duplicatie heeft laxe, of losse, gewrichten. Gewrichtslaxiteit is bij zes mensen beschreven in de medische literatuur, maar is slechts bij één Unique kind gerapporteerd (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Hartproblemen

In 2013 werd gemeld dat ongeveer 20% van de mensen met het 7q11.23 duplicatiesyndroom hartproblemen had. Het meest voorkomende probleem dat bij vier kinderen werd gemeld, was een [patent ductus arteriosus \(PDA\)](#), het niet sluiten van de ductus arteriosus (kanaal tussen de aorta en de longslagader dat bloed naar de longen voert)). Eén kind had twee [ventrikelseptumdefecten \(VSD's\)](#), dat zijn gaten in de wand tussen de twee pompkamers van het hart (ventrikels). Hierdoor kan bloed van links naar rechts stromen, waardoor de bloedstroom naar de longen toeneemt. De behandeling wordt individueel bepaald. Kleine VSD's

kunnen spontaan sluiten; een groter VSD moet meestal operatief worden hersteld om longproblemen te voorkomen die zouden ontstaan door de extra bloedstroom. Eén kind had een **atriumseptumdefect (ASD)**, een gat in de spierwand tussen de twee vullende delen van het hart. Er stroomt wat bloed door van de linker- naar de rechterkant, waardoor de hoeveelheid bloed die naar de longen stroomt toeneemt. De behandeling hangt af van het type defect, of het spontaan sluit en hoe groot het is. De behandeling kan bestaan uit medische behandeling, het nemen van medicijnen om het hart beter te laten werken, bestrijding van mogelijke infectie aan de binnenzijde van het hart en chirurgische reparatie met hechtingen of een speciale patch (Kriek 2006; Van der Aa 2009; Unique).

Sinds deze gids voor het eerst werd geschreven (2007) en geactualiseerd (2010 en 2013) is verdere informatie over de structuur van de aorta (de hoofdslagader van het lichaam) bij mensen met het 7q11.23 duplicatie syndroom beschreven (Zarate 2014, Parrott 2015, Guemann 2015, Lechich 2020). De meest recente publicatie in de medische literatuur beschrijft een retrospectieve studie van 21 kinderen met het 7q11.23 duplicatie syndroom die screenend onderzoek van het hart (screeningsechocardiogrammen) aangeboden kregen. De studie identificeerde een paar belangrijke bevindingen. Alle kinderen met het 7q11.23 duplicatie syndroom vertoonden een toename in alle metingen van de aorta in vergelijking met een groep controle kinderen (die geen 7q11.23 duplicatie hadden en een normale hartstructuur en functie bleken te hebben). Een verdunning van de sinotubulaire junctie (STJ) werd ook gevonden bij alle kinderen met een 7q11.23 duplicatie. Een andere specifieke meting, de "STJ-to aorta annulus ratio" was significant verhoogd bij kinderen met de duplicatie. Afgezien van deze bevindingen betreffende de aorta, werden geen andere significante cardiale bevindingen of afwijkingen vastgesteld op de echocardiogrammen. In een eerdere publicatie (Morris 2015) omvatten neonatale diagnoses van cardiovasculaire problemen echter septale defecten bij twee, subvalvar aortastenose bij één, en PDA bij vier. Bij vier extra kinderen werd PDA gediagnosticeerd tussen de leeftijd van 1 en 8 jaar. In dit onderzoeksproject werd bij 12 van de 26 mensen aortadilatatie vastgesteld.

Aortadilatatie kan worden behandeld met bètablokkers en/of indien nodig met een operatie. Regelmatige controle van de aortadiameter wordt daarom aanbevolen.

■ Gezichtsvermogen

Elf van de veertig kinderen hebben een gezichts- of scherpstellingsstoornis. Tot de moeilijkheden, die gewoonlijk met een bril kunnen worden gecorrigeerd, behoren scheelzien (strabismus, naar binnen of naar buiten) bij drie kinderen en/of astigmatisme, waarbij het hoornvlies (de doorzichtige bedekking over de iris en de pupil) abnormaal gekromd is, wat bij drie kinderen werd gemeld. Het effect op het gezichtsvermogen is dat voorwerpen wazig lijken. Soms kunnen de hersenen het astigmatisme compenseren, hoewel het te sterk kan zijn om dit zonder bril te doen. Vier mensen hebben verziendheid (hypermetropie) en twee kinderen bij Unique hebben het syndroom van Duane (een oogbewegingsstoornis waarbij het oog niet naar buiten kan bewegen) (Berg 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Unique). In een recentere studie bleken zes kinderen esotropie te hebben (ogen die elkaar kruisen wanneer ze proberen scherp te stellen) en twee kinderen exotropie (ogen die naar buiten kijken) (Morris 2015).



■ Gehoor

Over het algemeen hebben kinderen een normaal gehoor. Jonge kinderen hebben vaak een wisselend tijdelijk gehoorverlies dat wordt veroorzaakt door een ophoping van vocht achter het trommelvlies (lijmoor). Een lijmoor verdwijnt meestal als kinderen ouder worden en de

gehoorbuisjes wijder worden en meer verticaal, waardoor de drainage van het middenoor verbeterd.

Gehoorverlies als gevolg van een lijmoor is meestal tijdelijk. Aanhoudend vocht in het middenoor en een lijmoor kunnen echter het gehoor van een kind verminderen in een periode die cruciaal is voor de spraak- en taalontwikkeling. Daarom zullen veel kinderen zolang het lijmoor aanhoudt, een doorvoerkanaaltje (een klein beademingsbuisje) in het trommelvlies moeten laten plaatsen (Berg 2007; Unique).

Twee kinderen van Unique slaagden ondanks hun normaal gehoor niet voor regelmatige gehoortests omdat zij niet begrepen hoe zij op lawaai moesten reageren. Ouders kunnen er goed aan doen dit onder de aandacht te brengen van degene die de screening doet. Een kind van Unique is vanaf zijn geboorte voor 40 procent doof en is nu aan zijn tweede setje gehoorapparaten toe (Unique). In een publicatie in de medische literatuur werden drie kinderen met gehoorverlies geïdentificeerd; twee van hen droegen hoortoestellen (Morris 2015). Dertien van de kinderen in deze studie hadden ook chronische otitis media (middenoorontsteking) in de vroege kinderjaren en acht werden behandeld met beademingsbuisjes.



■ Tand en

In het algemeen lijken kinderen met chromosoomafwijkingen iets meer gebitsproblemen te hebben dan hun leeftijdgenootjes. Gebitsproblemen die zowel bij Unique als in de medische literatuur zijn gezien, omvatten twee kinderen met een verkeerde stand van de tanden (malocclusie), verdrongen tanden bij één volwassene, en één kind met relatief kleine tanden die ver uit elkaar stonden. Regelmatige en kwalitatief goede tandheelkundige zorg wordt aanbevolen (Somerville 2005; Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Urogenitale afwijkingen

Kleine afwijkingen aan de geslachtsorganen komen vaak voor bij baby's met chromosoomafwijkingen, meestal bij jongens. Het meest voorkomende probleem is cryptorchidisme (niet ingedaalde teelballen). De testikels kunnen met een eenvoudige chirurgische ingreep naar beneden worden gebracht als zij niet op tijd uit zichzelf naar beneden komen. Van één jongen is beschreven dat hij een sjaalscrotum heeft (het scrotum omgeeft de penis en lijkt op een 'sjaal') en van een andere dat hij kleine genitaliën heeft (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique). In een recentere studie werd bij 22 individuen een nierecho uitgevoerd (Morris 2015), twee jongens bleken hydronefrose (ophoping van urine in de nier) te hebben, één meisje had een unilaterale nier agenesie (één nier ontbreekt) en Mulleriaanse agenesie (wanneer de baarmoeder zich niet ontwikkelt), en één meisje had een unilaterale nier agenesie en uterus didelphys (een dubbele baarmoeder). De overige 18 kinderen hadden normale resultaten.

■ Andere

Andere gezondheidsproblemen die al dan niet verband houden met de duplicatie zijn platvoeten (Berg 2007; Unique); cubitus valgus - een verhoogde hoek bij de elleboog waardoor de onderarmen meer uitsteken (Berg 2007); heupdysplasie, gecorrigeerd door spalken of chirurgie (Torniero 2007; Unique); talipes (klompvoeten), gecorrigeerd met steunschoenen (Torniero 2007); café au lait vlekken of vlekken van donkere/lichte huid (Berg 2007; Torniero 2007); torticollis (het hoofd is gekanteld naar één kant), die oploste met fysiotherapie bij één kind en verbeterde na een oogoperatie bij het andere (Berg 2007; Unique). In een recentere studie werden drie kinderen geïdentificeerd als kinderen met tongstriemen en acht kinderen bij wie de amandelen en adenoiden waren verwijderd. (Morris 2015).

Gedrag

Onderzoekers hebben de aandacht gevestigd op de overlap tussen atypisch gedrag bij zeer jonge kinderen met een 7q11.23 duplicatie en die met een autistische spectrumstoornis (ASS), zodat kinderen eerst kunnen worden geëvalueerd voor autisme hoewel zij formeel misschien niet voldoen aan de diagnostische criteria. Twee Unique kinderen hebben een diagnose van pervasieve ontwikkelingsstoornis - niet anders gespecificeerd (PDD-NOS), een ASS die milder pleegt te zijn dan autisme. De specifieke gedragingen en de ernst ervan verschillen echter van kind tot kind. Eén studie suggereert dat mensen met een 7q11.23 duplicatie en ASS vaak een zeer sociale persoonlijkheid hebben met mensen die zij kennen en bij wie zij zich op hun gemak voelen (Berg 2007; Van der Aa 2009; Sanders 2011; Velleman 2011; Unique). Een recenter rapport in de medische literatuur (Klein-Tasman en Mervis 2018) beschrijft een verhoogd percentage ASS bij kinderen met het 7q11.23 duplicatie syndroom in vergelijking met de algemene populatie. Drieënzestig kinderen met een 7q11.23 duplicatie (in de leeftijd van 4-17 jaar) ondergingen een grondige beoordeling en 12 voldeden aan de criteria voor een klinische diagnose ASS (10 waren jongens en twee waren meisjes). Het onderzoek vermeldt ook dat symptomen van angst vaak voorkwamen en ten onrechte konden worden geïdentificeerd als symptomen van ASS.

Repetitieve bewegingen, repetitief gedrag, repetitieve spraak, het gebruik van andermans hand als "gereedschap", beperkte gezichtsuitdrukkingen, overdreven ordelijkheid (speelgoed op een rij zetten), gebrek aan emotionele belangstelling, sensorische integratieproblemen, moeite met het veranderen van routines en het vermijden van sociale blikken of contact zijn bij individuele kinderen vastgesteld.

Een diagnose van autisme kan uiterst nuttig zijn om toegang te krijgen tot diensten en om de opvoedings- en gedragstherapie af te stemmen op de specifieke behoeften van een kind met autisme. Het is mogelijk dat sommige gedragingen afnemen en verdwijnen zodra spraak ontstaat. Deze suggestie past bij de beschrijving van een 13-jarig meisje als "sociaal normaal - naïef, liefdevol en rustig" (Torniero 2007). Dit wordt ook ondersteund door een onderzoek bij 30 kinderen waaruit bleek dat de kinderen weliswaar gedrag vertoonden dat consistent was met ASS (waaronder verlegenheid en repetitief gedrag), maar dat de kinderen ook belangrijke kenmerken vertoonden die niet consistent zijn met ASS. Tijdens speelsessies met hun ouders vertoonden de deelnemers bijvoorbeeld sterke punten op het gebied van sociale communicatie, waaronder oogcontact en duidelijk plezier in de interactie met hun ouder, gedeeld plezier en creatief, fantasierijk spel. De onderzoekers suggereren dat de terughoudendheid van kinderen met 7q11.23 duplicaties om zich in te laten met mensen die ze niet kennen, waarschijnlijk eerder secundair is aan hun spraak- en angstproblemen (zie hieronder) dan aan ASS (Velleman 2011).

Sociale angst, angst voor vreemden en verlatingsangst kunnen vrij acuut zijn en werden hoog gescoord door Unique families; een 19-jarig meisje leed aan paniekaanvallen (Berg 2007; Unique). Een recente studie van 42 mensen met een 7q11.23 duplicatie vond dat ongeveer driekwart van de kinderen een angststoornis had, waarbij ongeveer een kwart verlatingsangst had. Een andere studie met 27 kinderen (in de leeftijd van 4-13 jaar) vond dat iets minder dan een derde (8 van de 27 kinderen) verlatingsangst had (Velleman 2011; Mervis 2012). Driekwart van de kinderen en 60 procent van de volwassenen bleek ten minste één angststoornisdiagnose te hebben, meestal sociale fobie of andere specifieke fobie (Mervis 2015). Selectief mutisme, een symptoom van angst, werd bij 30 procent van de kinderen gevonden.

Sommige kinderen, mogelijk vooral jongens, scoorden ook hoog voor agressief gedrag zoals slaan of knijpen, hoewel Unique kinderen niet hoog scoorden voor zelfbeschadigend gedrag zoals bijten in de arm. Sommige kinderen hebben problemen met stemmingscontrole - zij raken eerder overprikkeld dan opgewonden en kunnen snel hun kalmte verliezen wanneer zij gefrustreerd zijn - en veel kinderen, met name jongens, waarover in de medische literatuur

wordt gerapporteerd (hoewel minder Unique gezinnen) vertonen problemen met aandacht, rusteloosheid of activiteitsniveaus. Eén volwassene is gerapporteerd met het syndroom van Asperger (een ASS die wordt gekenmerkt door aanzienlijke moeilijkheden in de sociale interactie, samen met beperkte en repetitieve gedragspatronen en interesses) (Kirchhoff 2007). Waar Unique families wel concentratieproblemen melden, temperen zij hun oordeel met opmerkingen als 'wanneer hij nieuwe dingen probeert te leren, raakt hij gefrustreerd, of lijkt hij niet geïnteresseerd te zijn. Hij concentreert zich het beste als hij degene is die het idee initieert, of de wens heeft om te leren.'

Bovendien hebben getroffen kinderen vaker dan kinderen zonder een 7q11.23 duplicatie een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), die wordt gekenmerkt door rusteloosheid en een korte aandachtsspanne. Ongeveer 35 procent van de kinderen met een 7q11.23 duplicatie heeft naar verluidt een diagnose ADHD (Mervis 2015). In de medische literatuur is er sprake van een hoog percentage aandachtstekort- en hyperactiviteitsstoornissen in sommige naaste families van de kinderen, wat suggereert dat in deze families deze gedragingen niet noodzakelijk verband houden met de chromosoomafwijking (Berg 2007; Depienne 2007; Van der Aa 2009; Unique).

"Ze houdt van spelen met haar babypoppen en puzzels. Ze is een behulpzaam meisje en helpt met het huishouden, inclusief de afwas. Ze is een gelukkig, liefhebbend en zorgzaam meisje en is dol op alle soorten dieren. Ze heeft zelfverwonding en heeft een gewatteerde helm omdat ze tegen muren, de vloer en deuren slaat en zichzelf af en toe slaat" - 6 jaar

"Een lieve jongen maar kan temperamentvol en prikkelbaar zijn" - 7 jaar

"Hij houdt van buitenactiviteiten, huisdieren en auto's. Hij is een echt karakter. Hij heeft ADHD; hij is erg hyperactief en onrustig" - 7 jaar

"Ze heeft een groot gevoel voor humor en houdt ervan mensen aan het lachen te maken. Ze is opmerkzaam voor mensen en kan heel bewust zijn van de behoeften van anderen. Ze speelt graag met haar puppy, computerspelletjes en poppen. Tot haar moeilijke gedrag behoren verlegenheid, rusteloosheid en enige hyperactiviteit, afgewisseld met zeer trage perioden, zeuren en ruzie maken. De behandeling omvatte gedragstherapie en het stellen van grenzen" - 8 jaar



"Ze kan zich in het openbaar niet bewust zijn van anderen en dingen zeggen of doen waarvoor een ander kind zich zou schamen; verlegen als ze nieuwe mensen ontmoet, maar heel vriendelijk als ze hen eenmaal leert kennen en houdt ervan hen te omhelzen. Praat in zichzelf als ze van streek of gefrustreerd is, wat ze gemakkelijk raakt" - 9 jaar

"Hij had een diagnose van PDD-NOS voor de 7q11.23 duplicatie diagnose. Hij is onoplettend met wat hyperactiviteit. Hij houdt van bomen en buiten spelen. Hij is onverdraagzaam tegenover anderen, houdt niet van verandering, heeft een hekel aan harde geluiden of afleiding en kan er niet tegen als hij zijn zin niet krijgt. Hij kan stijf en angstig zijn en is snel gefrustreerd" - 10 jaar

"Ze houdt van de computer en van spelen met haar Barbiepoppen. Ze is erg zorgzaam en wil altijd dingen voor anderen doen of kaarten sturen naar iedereen die jarig is. Ze probeert momenteel geld in te zamelen voor een daklozenopvang. Ze heeft geen diagnose van ASS hoewel ze wel wat autistische neigingen heeft" - 12 jaar

"Ze is erg aardig en zal alles delen wat ze heeft. Ze zit vol uitersten - ze kan blij-verdrietig zijn, wreed-gevoelig, speels-frustrerend. Ze heeft ook moeite met interactie met leeftijdsgenoten. Ze kan overdreven liefdevol zijn voor een tiener, maar extreem verlegen en weinig zelfverzekerd in onbekende situaties. Ze eist aandacht, maar kan vervolgens niet omgaan met de aandacht en kan lof niet accepteren" - 14 jaar

Slaap

De meeste kinderen gaan voor het slapengaan gemakkelijk naar bed en slapen goed. Sommige kinderen hebben echter slaapproblemen. Eén Unique kind wordt nog steeds 's nachts wakker en wordt 's morgens heel vroeg wakker. Drie Unique kinderen die slecht slapen kregen melatonine voorgeschreven; zelfs met medicatie duurt het lang voordat één van hen in slaap valt en heeft dat kind moeite om in slaap te blijven. Een ander Unique kind wordt vaak wakker. Ook in de medische literatuur zijn slaapproblemen vastgesteld (Somerville 2005; Berg 2007; Unique).

Puberteit

Er is zeer weinig informatie beschikbaar over de puberteit bij mensen met een duplicatie van 7q11.23, maar het lijkt waarschijnlijk dat de puberteit over het algemeen normaal verloopt; op de gebruikelijke leeftijd (Kirchoff 2007; Unique). Eén meisje werd geëvalueerd i.v.m. late puberteit (Morris 2015).



Volwassenen met een 7q11.23 duplicatie

Negentien volwassenen ontdekten dat zij drager waren van de duplicatie na de diagnose van hun kind of kleinkind. Een had geen medische problemen en werkt zelfstandig; een ander maakte school af en had geen ontwikkelingsachterstand; een ander had als kind toevallen gehad en had een verminderde taalverwerking en uitdrukkingsvaardigheden en problemen met articulatie (Kriek 2006; Berg 2007; Torniero 2008).

In één studie werd informatie verzameld over zeven van de ouders die de duplicatie aan hun kinderen doorgaven. Eén vader die de duplicatie doorgaf aan twee kinderen had leer- en gedragsmoeilijkheden (waaronder angst en agressie) en een taalstoornis. Eén moeder had een geschiedenis van taal- en motorische achterstand, maar voltooide een normale school en werkt als kantoorbediende. Zij heeft gewrichtslaxiteit. Een andere moeder heeft lichte leerproblemen samen met autistische kenmerken zoals slecht oogcontact. Een andere moeder werkt als zorgassistente maar meldde dat zij het op school niet zo goed deed als haar broers en zussen.

Een andere moeder sprak niet tot de leeftijd van 5 jaar en had aangeboren klompvoeten en werkt als volwassene als verkoopster. Een andere moeder heeft leerproblemen gehad en werkt nu als buschauffeur. Een vader heeft in het verleden leerproblemen en sociale stoornissen gehad en zat in het speciaal onderwijs. Onlangs werd bij hem autisme vastgesteld en schadelijk gedrag (Van der Aa 2009).

Sommige ouders hadden een voorgeschiedenis van motorische en taalachterstand of leerproblemen die uiteindelijk oplosten en in het volwassen leven hebben de ouders meestal werk en functioneren ze goed (Van der Aa 2009).

In de medische literatuur wordt ook melding gemaakt van een 23-jarige man. Hij heeft leerproblemen en slechte sociale vaardigheden, maar woont alleen. Hij is gediagnosticeerd met het syndroom van Asperger (Kirchoff 2007). Een 18-jarig lid van Unique zit op de universiteit (Unique). Acht volwassenen kregen de diagnose na de diagnose van een kind of kleinkind. Allen hadden enige moeilijkheden met spraak, hoewel niet genoeg symptomen om te worden gediagnosticeerd met een spraakachterstand. De meesten hadden geleerd hun moeilijkheden goed te compenseren (Velleman 2011).

Waarom zijn mensen met een 7q11.23 duplicatie zo verschillend van elkaar?

We begrijpen dit nog niet goed, maar iemands eigen unieke genetische achtergrond en omgeving spelen een rol.

Waarom is dit gebeurd?

Een bloedonderzoek om de chromosomen van beide ouders te controleren is nodig om uit te zoeken waarom de 7q11.23 duplicatie is opgetreden. In de meeste gevallen is de 7q11.23-verdubbeling ontstaan terwijl beide ouders normale chromosomen hebben. De term die genetici hiervoor gebruiken is *de novo* (dn), wat 'nieuw' betekent. *De novo* 7q11.23 duplicaties treden op bij de vorming van de zaad- of eicellen van de ouders of mogelijk tijdens de vorming en het kopiëren van de eerste cellen nadat de eicel en de zaadcel zijn samengekomen.



Wanneer sperma- en eicellen zich vormen, komen chromosomenparen bij elkaar en wisselen segmenten uit. Dit wordt 'crossing over' genoemd en zorgt ervoor dat het genoom van elk eitje of sperma uniek is. Om precies te kunnen paren, 'herkent' elk chromosoom overeenkomende of bijna overeenkomende DNA-sequenties op zijn partnerchromosoom. Overal in de chromosomen zijn er echter veel blokken DNA die zo sterk op elkaar lijken dat een verkeerde koppeling kan optreden. Deze gelijksoortige blokken DNA, technisch bekend als "low copy repeats", komen zelfs zo vaak voor dat zij ongeveer 5% van het volledige menselijke genoom uitmaken. Aan elk uiteinde van de 7q11.23 duplicatie syndroom duplicatie is er een van deze blokken en er wordt gedacht dat ze een mismatch kunnen veroorzaken die resulteert in de duplicatie.

Deze genetische veranderingen komen bij iedereen voor als een natuurlijk proces, het is alleen wanneer ze een belangrijk gen (of genen) aantasten dat ze merkbaar de gezondheid en ontwikkeling beïnvloeden.

Kinderen uit alle delen van de wereld en van alle soorten achtergronden hebben 7q11.23 microduplicaties. Er zijn geen milieu-, voedings- of levensstijlfactoren bekend die deze kunnen veroorzaken. Er is dus niets dat een van beide partners voor of tijdens de zwangerschap heeft gedaan waardoor de verdubbeling is ontstaan en er had ook niets gedaan kunnen worden om het te voorkomen.

In ongeveer een kwart tot een derde van de families wordt de duplicatie doorgegeven van ouder op kind. Soms blijkt noch de ouder, noch het kind aangedaan te zijn. In andere gezinnen zijn de ouders ogenschijnlijk niet aangedaan, maar lijken de kinderen wel aangedaan te zijn (Berg 2007; Kriek 2006; Morris 2015).

Kan het weer gebeuren?

Als beide ouders niet-aangedane chromosomen hebben, is het onwaarschijnlijk dat ze nog een kind met een 7q11.23 duplicatie zullen krijgen. Wanneer één ouder dezelfde verdubbeling heeft als het kind, is de kans op nog een kind met de verdubbeling gewoonlijk 50%. In families waar de ouder niet aangedaan lijkt te zijn maar het kind wel, kan het effect op verdere kinderen niet worden voorspeld.

Ouders moeten de kans krijgen om een genetisch consulent te ontmoeten om hun specifieke herhalingsrisico en mogelijkheden voor onderzoek in een zwangerschap (prenatale diagnostiek) te bespreken.

Als één persoon in een familie met een duplicatie van 7q11.23 licht is aangedaan, zullen anderen in dezelfde familie dan ook licht zijn aangedaan?

Niet noodzakelijk. Er is veel variatie tussen verschillende leden van dezelfde familie. We weten dat als de ene persoon licht is aangedaan, de anderen ernstiger en duidelijker aangedaan kunnen zijn.

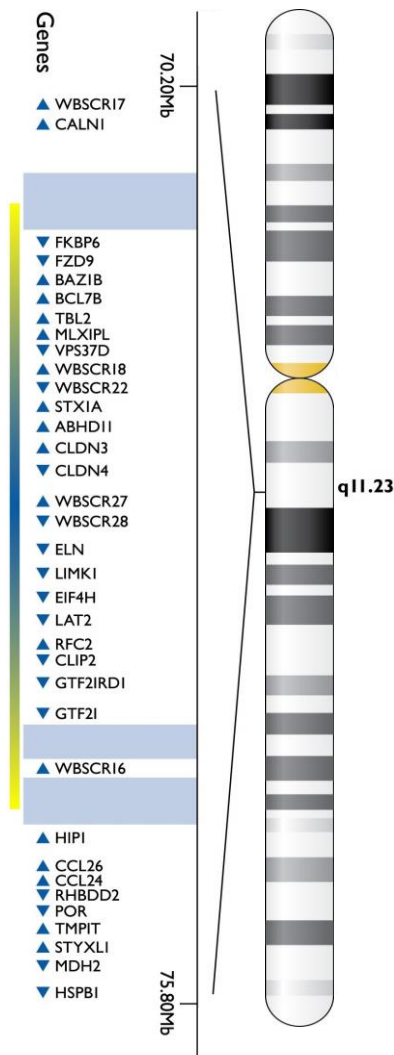
Kan mijn kind met het 7q11.23 microduplicatie syndroom gelijkaardige kinderen hebben?

Ja, dit is perfect mogelijk, net zoals een ouder met de verdubbeling het kan doorgeven. De aandoening is nog niet lang genoeg bekend om met zekerheid te kunnen zeggen of zij de vruchtbaarheid beïnvloedt, maar aangezien er veel voorbeelden van ouderlijke overdracht zijn, is het waarschijnlijk dat de vruchtbaarheid normaal zal zijn. Bij elke zwangerschap heeft iemand met de duplicatie theoretisch 50% kans om de aandoening door te geven en 50% kans om een kind te krijgen zonder de duplicatie. Hun vermogen om voor een kind te zorgen hangt zeer waarschijnlijk nauw samen met eventuele leerproblemen die zij zelf hebben (Van der Aa 2009; Velleman 2011).

Lopend onderzoek naar 7q11.23

De kenmerken van een 7q11.23 duplicatie zijn waarschijnlijk een gevolg van de extra kopieën van een aantal verschillende genen die in deze regio worden gevonden. De duplicatie is meestal ongeveer 1,5 Mb groot en omvat ongeveer 25 tot 30 genen (Merla 2010). Aangezien spraakachterstand een gemeenschappelijk kenmerk is bij mensen met een 7q11.23 duplicatie, proberen onderzoekers het gen of de genen te identificeren die een rol kunnen spelen bij de taalontwikkeling. Maar aangezien het onderzoek naar 7q11.23 duplicaties nog in de kinderschoenen staat, is het nog niet duidelijk welke van de 25 tot 30 genen in deze regio waarschijnlijk een rol spelen.

De genen *GTF2I* (algemene transcriptiefactor 2-I) en *CLIP2* (cytoplasmatisch linker proteïne 2) zouden betrokken zijn bij leerproblemen, maar verdere studies zijn nodig om te bepalen of ze een rol spelen bij de moeilijkheden die worden gezien bij mensen met een 7q11.23 duplicatie (Morris 2003; Vandeweyer 2012). Er is ook gesuggereerd dat het *GTF21*-gen een rol speelt bij de verlatingsangststoornis die sommige mensen met een 7q11.23 duplicatie hebben (Mervis 2012). Het is belangrijk te onthouden dat het identificeren van het gen of de genen die verantwoordelijk zijn voor bepaalde kenmerken van 7q11.23 duplicatiesyndroom interessant is en toekomstige studies kan helpen sturen, maar dat het niet direct leidt tot een betere behandeling. Bovendien, zelfs als het vermeende verantwoordelijke gen gedupliceerd is, betekent dit niet altijd dat de geassocieerde eigenschap(en) aanwezig zal (zullen) zijn. Andere genetische en omgevingsfactoren spelen vaak een rol bij het bepalen van de aanwezigheid van een bepaalde eigenschap.



Chromosoom 7q11.23.

De geel-groen-blauw gearceerde balk (links) markeert de regio van het Williams syndroom. De genen in de regio zijn opgesomd. De dikke blauwe horizontale balken markeren blokken DNA die waarschijnlijk zowel de deletie (zoals bij het syndroom van Williams) als de microduplicatie veroorzaken.

Steun en informatie



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Websites

<https://www.duplicationcares.org/>

Duplication Cares zet zich in voor gezinnen met kinderen en volwassenen die gediagnosticeerd zijn met het 7q11.23 duplicatie syndroom, en is toegewijd aan het vergroten van het bewustzijn in de medische gemeenschap over het bestaan en de behandeling van deze aandoening.

Facebook groepen

<https://www.facebook.com/groups/duplicationcares>

<https://www.facebook.com/groups/729341430825065>

<https://www.facebook.com/groups/2280027968680774>

<https://www.facebook.com/groups/7q11.23NL>

<https://www.facebook.com/groups/244955462195048>

Kom bij Unique voor familiebanden, informatie en steun.

Unique is een liefdadigheidsinstelling zonder overheidsfinanciering, die volledig bestaat uit donaties en subsidies. Als u wilt kunt u een donatie doen via onze website www.rarechromo.org/donate Help ons u te helpen!

Unique maakt melding van prikborden en websites van andere organisaties om gezinnen te helpen bij het zoeken naar informatie. Dit betekent niet dat wij hun inhoud onderschrijven of er enige verantwoordelijkheid voor dragen.

Deze gids is geen vervanging voor persoonlijk medisch advies. Gezinnen dienen een medisch gekwalificeerde arts te raadplegen in alle zaken die verband houden met genetische diagnose, beheer en gezondheid. De informatie wordt geacht de beste te zijn die beschikbaar was op het moment van publicatie. Het werd samengesteld door *UniquE* en beoordeeld door Dr Jonathan Berg, Department of Genetics, The University of North Carolina at Chapel Hill, USA, Dr Nathalie Van der Aa, Department of Medical Genetics, University Hospital University of Antwerpen, België en door Professor Maj Hultén BSc PhD MD FRCPath, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK 2007, 2010, 2013. Deze gids werd geactualiseerd door Unique (AP) in 2020 en beoordeeld door Dr Lucy Osborne, Department of Medicine, University of Toronto, Canada. De vertaling werd beoordeeld door Dr Karin Diderich, afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC, Rotterdam.

2007 Versie 1 (PM), 2010 Versie 2 0 (SW), 2013 Versie 2.1 (SW), 2020 Versie 2.2 (AP)