

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

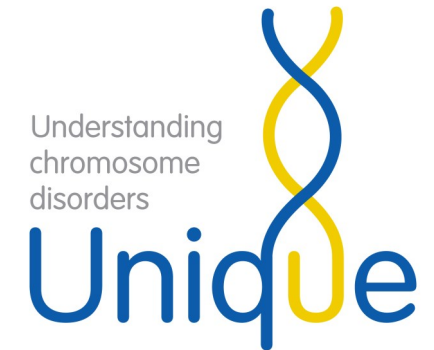
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

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/>



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 2010 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr Damien Sanlaville, Hospices Civils de Lyon, France; Professor Dian Donnai, University of Manchester, UK en door Professor Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK. 2010

Version 1.1 (SW)

Copyright © Unique 2010

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

Xq28 duplicaties



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



Xq28 duplicaties

Een Xq28 duplicatie is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening is een extra stukje van het X-chromosoom. Soms is dit extra stukje heel klein, dan noemen we dit een microduplicatie. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het extra stukje X-chromosoom geeft meer kans op aangeboren aandoeningen, ontwikkelingsachterstand en een verstandelijke beperking. Welke gevolgen er zijn, is afhankelijk of het een jongen of een meisje is en hoe groot het extra stukje van het X-chromosoom is.

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 meisjes wordt in iedere cel één van de twee X-chromosomen in het begin van de zwangerschap geïnactiveerd. Dat betekent dat de genen van dit X-chromosoom niet meer werkzaam zijn. Dit noemen we X-inactivatie. Dit is nodig omdat de genen van de twee X-chromosomen samen anders te actief zijn. Welk X-chromosoom niet meer werkzaam is, is puur toeval. Dit betekent dat in sommige cellen het X-chromosoom dat de vader heeft doorgegeven werkzaam blijft en in andere cellen dat van de moeder.

Duplicaties van chromosomen

In iedere zaadcel van de vader zit één exemplaar van elk chromosoom. Hetzelfde geldt voor de eicel van de moeder. Smelten eicel en zaadcel samen, dan bevat de bevruchte eicel 2 exemplaren van elk chromosoom. Deze cel (en dus ook de chromosomen in de cel) kopieert zichzelf heel vaak. Zo groeit een bevruchte eicel uit tot een baby.

Soms gaat er iets mis. Dit kan gebeuren bij de vorming van de zaadcel of de eicel, of bij het kopiëren. Dan kan een extra stukje aan een chromosoom gaan zitten. Dit noemen we een duplicatie. In sommige gevallen gebeurt dit bij de vorming van de eicellen of zaadcellen.

Jongens met een Xq28 duplicatie hebben een X-chromosoom met een extra stukje van de lange arm van chromosoom X. Ook hebben ze een Y-chromosoom waar niets mee aan de hand is. Meisjes met een Xq28 duplicatie hebben één X-chromosoom met een extra stukje van dit chromosoom. Met hun 2^e X chromosoom is niets aan de hand.

Meisjes hebben meestal weinig last van het extra stukje X-chromosoom, omdat dit meestal geïnactiveerd wordt. Dit leert ons dat X-inactivatie niet helemaal toevallig verloopt. Bij een klein deel van de meisjes is toch het X-chromosoom met het extra stukje actief. Zij kunnen dan enkele kenmerken hebben.

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!



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



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Soms is het stuk chromosoom dat extra aanwezig is, groter dan de Xq28 duplicatie waarover we het hierboven hebben. Het is belangrijk om te weten dat bij deze jongens van meerdere genen een extra exemplaar is.

De gevolgen van het extra aanwezig zijn van andere genen in dit gebied is niet helemaal duidelijk. Er is wel informatie over het *FLNA* gen. Jongens bij wie dit gen extra aanwezig is, hebben meer kans op darmproblemen. Maar geen van de leden van Unique heeft dit. Onderzoekers denken dat veranderingen van het *GDI1* gen verband houden met leerproblemen. Maar wat het effect is als er 2 exemplaren van dit gen zijn, is nog niet bekend (Bienvenu 1998; Clayton-Smith 2009).

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een Xq28 duplicatie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het aanwezig zijn van een extra gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.

Bij jongens is het extra stukje altijd actief, dus zij hebben meer kenmerken van de Xq28 duplicatie. Bij de meeste jongens heeft de duplicatie invloed op hun leervermogen en lichamelijke ontwikkeling.

Door het extra stukje X-chromosoom, heeft iemand van alle genen in dit stukje twee (actieve) exemplaren, in plaats van één exemplaar. We denken dat de kenmerken van de Xq28 duplicatie hierdoor ontstaan. Er wordt onderzoek naar gedaan (zie Onderzoek van Xq28). Het is wel belangrijk te bedenken dat naast de duplicatie ook alle andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren een rol spelen bij hoe het kind zich zal ontwikkelen.

Hoe kunnen we kijken naar chromosoom Xq28?

Chromosomen zijn niet met het blote oog te zien. Maar als ze in het laboratorium een kleurtje krijgen en worden vergroot onder de microscoop, dan is te zien dat alle chromosomen een specifiek bandenpatroon (streepjespatroon) hebben. Dit bandenpatroon bestaat uit lichte en donkere banden. Dit ziet u in het volgende schema. Eén van die banden is bandje q28. Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een Xq28 duplicatie heeft, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken (zoals array CGH of FISH) nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom X uw kind te veel heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek. Jongens met een Xq28 duplicatie (zonder dat daar andere chromosomen bij betrokken zijn) kunnen we verdelen in 2 groepen:

Groep 1

Bij jongens uit groep 1 is de Xq28 duplicatie groter dan bij jongens uit groep 2. Soms is er ook een extra stukje van Xq27 en/of Xq26 aanwezig. Deze grotere duplicaties zijn door een microscoop te zien (Sanlaville 2004, Van Esch 2005; del Gaudio 2006).

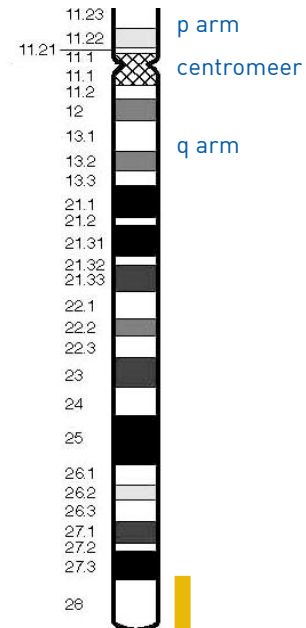
Groep 2

Jongens van groep 2 hebben een kleinere duplicatie. Bij hen is meestal het deel van bandje Xq28 met daarin het *MECP2* gen (methyl CpG binding protein 2 gen) extra aanwezig. Soms wordt deze aandoening daarom het **MECP2 duplicatie syndroom** genoemd (Ariani 2004; Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Smyk 2008; Madrigal 2007; Friez 2006).

In heel zeldzame situaties zit de Xq28 duplicatie slechts in een deel van de lichaamscellen, maar niet in allemaal. Dit noemen we een mozaïek Xq28 duplicatie. Soms heeft iemand dan mildere kenmerken van de aandoening.

Belangrijkste kenmerken van een Xq28 duplicatie bij jongens

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een Xq28 duplicatie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de Xq28 duplicatie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met de Xq28



duplicatie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon. De gevolgen van een Xq28 duplicatie zijn per persoon anders. De hieronder genoemde kenmerken komen vaak voor. Maar een jongen met een Xq28 duplicatie hoeft niet al deze kenmerken te hebben.

- Lage spierspanning (hypotonie) bij baby's en jonge kinderen (Het kind voelt slap aan en zuigt zwak).
- Spraak- en taalontwikkeling duurt langer. Sommige kinderen praten niet
- Leerproblemen en/of verstandelijke beperking
- Aandoeningen van het zenuwstelsel die in ernst toenemen, zoals epilepsie en spastische spieren (dan zijn de spieren stijf en kunnen er problemen zijn met bewegen)
- Steeds terugkerende infecties van de luchtwegen

Meisjes met een Xq28 duplicatie

Er is een aantal meisjes bekend met een Xq28 duplicatie. Meestal hebben zij geen kenmerken door het proces van X-inactivatie (zie eerder). Bij Unique zijn 3 meisjes met milde kenmerken. Een 3-jarige had voedingsproblemen. Daarom was een percutane sonde en funduplicatie nodig. (Bij een percutane sonde (PEG sonde) gaat voeding via een kunstmatige opening in de buikwand naar de maag. Een funduplicatie is een chirurgische ingreep om de afsluiting van de maag naar de slokdarm te verbeteren.) Verder krijgt ze groeihormoon. De ene kant van haar lichaam is langer dan de andere kant. Ze heeft iets meer tijd nodig voor de ontwikkeling van de spraak en motoriek, maar geen verstandelijke beperking.

Bij een ander meisje duurde het langer om te leren praten en bewegen. Maar dat heeft ze als 8-jarige ingehaald. Ze is een gezonde en vrolijke meid.

Een 32-jarige vrouw had als kind problemen met leren. Nu heeft ze moeite om zich nieuwe informatie eigen te maken. Verder waren er wat problemen met spreken op kinderleeftijd. De vrouw vindt het nog steeds moeilijk om woorden duidelijk uit te spreken. Sinds haar 12^{de} jaar heeft ze epilepsie, maar die is goed onder controle te houden met medicijnen (Unique).

Jongens met een Xq28 duplicatie

- Hypotonie bij baby's en jonge kinderen
- Later leren spreken of geen spraak
- Verstandelijke beperking en/of leerproblemen
- In ernst toenemende neurologische problemen zoals epilepsie en spasticiteit

Meisjes met een Xq28 duplicatie

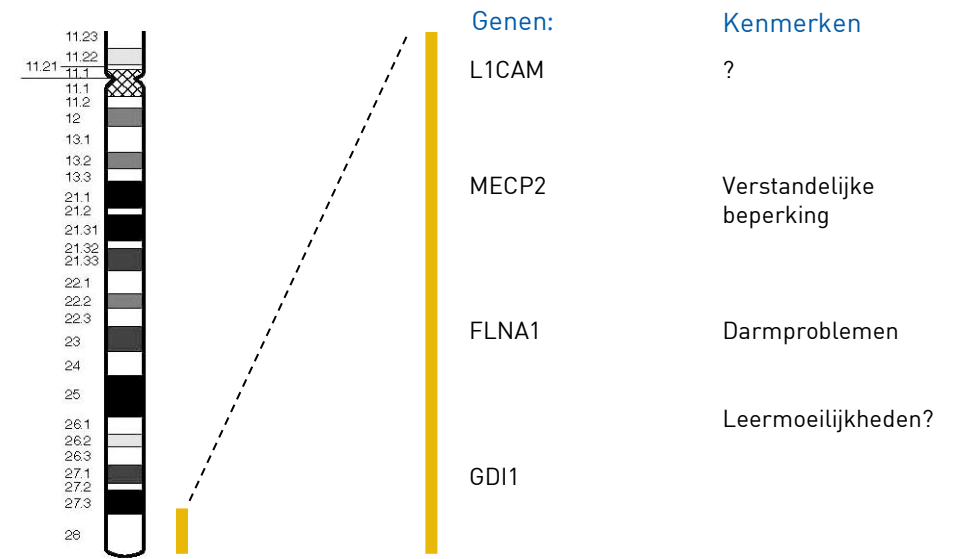
- Over het algemeen merken meisjes niets van de duplicatie. Heel soms zijn er de volgende kenmerken:
- Een kleine lengte
 - De spraak- en taalontwikkeling duurt wat langer.
 - Milde leermoeilijkheden
 - De ontwikkeling van de motoriek kost wat meer tijd.
 - De ene kant van het lichaam is langer of korter dan de andere kant (asymmetrisch lichaam)

Wetenschappelijk onderzoek van Xq28

De kenmerken van een Xq28 duplicatie ontstaan waarschijnlijk door de extra exemplaren van genen in dit gebied. Met gedetailleerd moleculair onderzoek kunnen onderzoekers beter bepalen welk extra stuk chromosoom aanwezig is. Zo kunnen ze onderzoeken door welk extra stuk chromosoom een probleem veroorzaakt wordt. Onderzoekers hebben gevonden dat het extra stuk chromosoom soms klein (200.000 basenparen; 0,2 Mb) en soms groot (meer dan 2 miljoen basenparen) is. Maar altijd is er een extra exemplaar van het *MECP2* gen, het *L1CAM* gen (L1 cell adhesion molecule) en 7 andere genen (zie voor meer informatie het schema hieronder) (del Gaudio 2006). Dat betekent dat iemand 2 exemplaren van deze genen heeft, in plaats van 1 exemplaar.

De medische literatuur meldt dat het *MECP2* gen waarschijnlijk een rol speelt bij het ontstaan van de kenmerken bij Xq28 (micro)duplicaties. Er is één jongen bekend met 3 exemplaren van dit gen. Hij heeft ernstigere kenmerken dan jongens met 2 exemplaren (del Gaudio 2006). Ander onderzoek liet zien dat muizen met 2x verhoogde waarden van het *MECP2* eiwit kenmerken van een Xq28 duplicatie kregen (Luikenhuis 2004; Collins 2004). Er is één jongen beschreven met een Xq28 duplicatie zonder een extra exemplaar van het *MECP2* gen. Hij heeft geen kenmerken hiervan (Lugtenberg 2006). Dit betekent dat het *MECP2* gen waarschijnlijk een belangrijke rol bij de Xq28 duplicaties speelt. Als het *MECP2* gen afwezig is of als er een verandering in dit gen zit, ontstaat het Rett syndroom, een ernstige aangeboren aandoening die vrijwel alleen bij meisjes voorkomt. (Meer informatie over Rett syndroom staat op <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/rett-syndroom>).

Het *L1CAM* eiwit is aanwezig in het zenuwstelsel. Het is nog niet bekend of dit gen kenmerken van de Xq28 duplicaties kan veroorzaken. Dit komt omdat er geen Xq28 duplicaties bekend zijn waarbij er alleen een extra exemplaar van dit gen aanwezig is.



XY De twee geslachtschromosomen, XY voor jongens en XX voor meisjes.

dup Een duplicatie betekent dat er extra stuk chromosoom is.

(X) De duplicatie ligt op het X-chromosoom.

(q28) Het chromosoom is gebroken in band q28. Materiaal vanaf dit punt tot en met het einde van het chromosoom is extra aanwezig.

ish De analyse is met FISH gedaan

dup Een duplicatie betekent dat er extra stuk chromosoom is.

(X) De duplicatie ligt op het X-chromosoom.

RP11-119A22++ Een bekend stuk DNA met de naam RP11-119A22 is tweemaal aanwezig in plaats van de gebruikelijke een maal.



Bij enkele personen ziet de uitslag er zo uit:

arr[hg19] Xq28(152,940,458-153,016,382)x3

Dit betekent:

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

hg19 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).

Xq28 Uit het onderzoek komt naar voren dat er een extra stuk chromosoom is in band Xq28

(152,940,458-153,016,382)

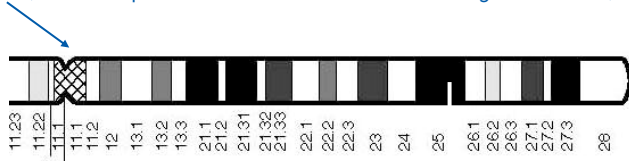
Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd. Het extra stuk chromosoom begint bij basenpaar 152.940.458 en eindigt bij basenpaar 153.016.382. Dit betekent dat er ongeveer 75,924 basenparen (153.016.382 min 152.940.458) extra aanwezig zijn. (afgekort 75.9 kilobasen (Kb)).

x3 Er zijn 3 exemplaren van band Xq28 aanwezig. Vrouwen hebben normaal 2 exemplaren van het X-chromosoom en mannen hebben normaal 1 exemplaar.

Misschien wilt u uw kind vergelijken met andere kinderen met een Xq28 duplicatie. Er zullen echter ook - soms best grote - verschillen zijn tussen uw kind en andere kinderen met dezelfde duplicatie. Dat is ook te verwachten; Uw kind is en blijft een uniek individu net als ieder van ons.

Ongeveer -56,270,00 basenparen

Ongeveer -155,270,00 basenparen



Hoe vaak komen Xq28 duplicaties voor bij jongens?

Er zijn ongeveer 60 jongens in de medische literatuur bekend met een Xq28 duplicatie (Friez 2006; Echenne 2009).

Wat zijn de vooruitzichten?

Wat de vooruitzichten zijn, hangt af van het type Xq28 duplicatie. Het gaat er om hoe groot het stukje extra chromosoom is en wat het effect was op de ontwikkeling van de baby in de buik. Voor zover we weten, is de oudste man 30 jaar oud. (Zie Volwassenen met een Xq28 duplicatie). Eén onderzoek meldt dat 6 van 11 jongens met een Xq28 duplicatie overleden voor hun 25^{ste} levensjaar door ernstige luchtweginfecties en longontsteking. Mogelijk waren ze extra gevoelig voor luchtweginfecties, omdat ze niet goed konden ademen door ernstige problemen met hun darmen en/of blaas. Geen van de leden van Unique met een Xq28 duplicatie is overleden, voor zover bekend (Friez 2006; Unique).

Zwangerschap en bevalling

Bij de meeste moeders van een baby met een Xq28 duplicatie verliep de zwangerschap zonder problemen. Ze hadden een normale bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was. Vier gezinnen hebben informatie gegeven over de zwangerschap. Eén baby was klein voor de zwangerschapsduur. Ook woog hij weinig bij de geboorte. In de medische literatuur worden geen problemen bij de zwangerschap of bevalling genoemd.

Pasgeboren baby's

Meestal is er bij een pasgeboren baby met een Xq28 duplicatie sprake van hypotonie (lage spierspanning). Dan voelt het kind slap aan. Als er sprake is van hypotonie is, duurt het langer voordat het kind leert zitten, omrollen, kruipen en lopen. Ook voedingsproblemen worden soms veroorzaakt door hypotonie, omdat het kind problemen kan hebben met zuigen en slikken (Unique).

Voeding en groei

Bij de geboorte is er vaak een normaal geboortegewicht. Het gemiddelde geboortegewicht was 3.300 gram. Eén baby van Unique en één uit de medische literatuur

Bronnen

De informatie uit deze folder is voor een deel afkomstig uit de medische wetenschappelijk literatuur. Alle artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder is deze folder gebaseerd op informatie van twee onderzoeken onder leden van Unique uit 2009. Hiernaar verwijzen we als Unique. Toen deze folder werd gemaakt had Unique 10 leden met een Xq28 duplicatie (zonder dat daar andere chromosomen bij betrokken zijn). Het ging om jongens en mannen tussen de 3 en 30 jaar.

Er zijn bij Unique 10 mensen bekend die naast de Xq28 duplicatie nog een andere chromosoomafwijking hebben. Vaak gaat het om een translocatie. (Er staan meer informatie over translocaties op www.erfelijkheid.nl/content/translocatie). Er staat geen informatie over deze mensen in deze folder, omdat ze zowel kenmerken van de Xq28 duplicatie als van de andere chromosoomafwijking hebben. Unique heeft een lijst van deze personen die bekend zijn bij Unique en uit de medische literatuur. Leden kunnen deze lijst bij Unique opvragen.

hadden een laag geboortegewicht. Ze wogen minder dan 2.600 gram bij de uitgerekende datum. De spreiding van het geboortegewicht lag tussen de 2.500 gram en 4.300 gram bij kinderen van Unique en uit de medische literatuur. De kinderen werden op of rond de uitgerekende datum geboren.

Dikwijls komen er na de geboorte voedingsproblemen voor. Soms is er failure to thrive. Dan komt een baby niet voldoende aan in gewicht. Ook hypotonie draagt bij aan problemen met zuigen en drinken. Uit één studie blijkt dat bij meer dan de helft van de kinderen met een Xq28 duplicatie (15 van 29 jongens) ernstige voedingsproblemen voorkwamen.

Eén baby uit de medische literatuur had baat bij een tijdelijke neusmaagsonde. Bij twee leden van Unique was een percutane sonde nodig. Zo kregen ze voldoende voeding binnen (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009; Sanlaville 2009; Unique).

Hypotonie kan er aan bijdragen dat voedsel vanuit de maag terug vloeit naar de slokdarm. Dit noemen we gastro-oesofageale reflux. Reflux kan over het algemeen goed onder controle blijven door de voeding langzaam te geven en de baby half rechtop te houden bij het voeden. Zo nodig kan het hoofdeinde van het bed iets hoger gezet worden. Voedsel verdikkers kunnen ook helpen bij reflux. Helpt ook dit onvoldoende, dan kan soms een chirurgische ingreep nodig zijn om de afsluiting van de maag naar de slokdarm te verbeteren. Dit noemen we een funduplicatie (Friez 2006; Sanlaville 2009; Unique). Bij jongens met een Xq28 duplicatie is er meestal niets aan de hand met de groei. Meestal is er een gewone lengte. Van twee jongens uit de medische literatuur is bekend dat minder snel groeien dan gemiddeld (Sanlaville 2009; Unique).

Uiterlijk

Kinderen met een Xq28 duplicatie lijken meestal gewoon op hun ouders, broers en zussen. Soms zijn er subtiele uiterlijke kenmerken. Vaak gaat het om bijzonder grote oren. Soms is er sprake van een platte neusbrug. Als er een lage spierspanning is in het gezicht, heeft de bovenlip van sommige kinderen de vorm van een omgekeerde V. Ook kan de mond dan open staan. Het kind kwijlt dan soms. Een enkele keer is sprake van een kleine hoofdomtrek (microcefalie) (Van Esch 2005; Friez 2006; Unique).

Leren

De meeste jongens met een Xq28 duplicatie hebben een ernstige tot zeer ernstige verstandelijke beperking. Er is één jongen bekend uit de medische literatuur met een matige verstandelijke beperking (Hij heeft een kleine duplicatie van 250.000 basenparen). Vanaf jonge leeftijd is gerichte ondersteuning bij het leren en/of speciaal onderwijs zinvol (Madrigal 2007; Echenne 2009; Unique).

“Hij heeft een goed geheugen en is dol op muziek en televisie” – 4,5 jaar

“Hij moeite om dingen te onthouden” – 16 jaar

Spraak en communicatie

Jongens met een Xq28 duplicatie beginnen laat met praten. Een aantal jongens leert niet praten. De medische literatuur meldt dat 2 jongens een beetje kunnen spreken. Sommige kindereengebruiken gebaren, gezichtsuitdrukkingen en klanken om duidelijk te maken wat ze willen en hoe ze zich voelen. Logopedie kan helpen bij het leren communiceren (Van Esch 2005; Friez 2006; Unique).

bevruchting. De gevolgen kunnen dan milder zijn.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een Xq28 duplicatie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze duplicatie. De kans is niet nul, omdat men niet kan uitsluiten dat de duplicatie in een deel van de zaadcellen van de man of eicellen van de vrouw zit. De kans op een kind met een Xq28 duplicatie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders een verandering in het chromosoompatroon heeft waar Xq28 bij betrokken is. Als een vrouw draagster is van een Xq28 duplicatie heeft zij bij iedere zwangerschap 25% (1 op 4) kans op een jongen met de duplicatie en 25% kans op een meisje met de duplicatie. Omdat het X-chromosoom met de Xq28 duplicatie bij meisjes meestal inactief wordt, hebben ze er meestal geen kenmerken van. Voor zover bekend zijn er geen mannen die de duplicatie doorgaven aan hun kind. Dit komt omdat alle mannen die bekend zijn met de duplicatie zelf het MECP2 duplicatie syndroom hebben.

De ouders van een kind met een Xq28 duplicatie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties, indien gewenst, 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.

Bijlage

Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een Xq28 duplicatie zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

46,XY,dup(X)(q28)dn

Dit betekent het volgende:

46	Het totale aantal chromosomen van uw kind
XY	De twee geslachtschromosomen, XY voor jongens en XX voor meisjes.
dup(X)	Een duplicatie betekent dat er extra stuk chromosoom is.
(q28)	De duplicatie ligt op het X-chromosoom.
	Het chromosoom is gebroken in band q28. Materiaal vanaf dit punt tot en met het einde van het chromosoom is extra aanwezig.
dn	De novo betekent nieuw ontstaan. De deletie is spontaan ontstaan bij het kind en de ouders hebben een normaal chromosomenpatroon. Soms staat er mat bij van maternaal of pat van paternaal. Dit wil zeggen dat of de moeder (maternaal) of de vader (paternaal) de deletie heeft doorgegeven.

Soms ziet de uitslag van het onderzoek er zo uit:

46,XY,dup(X)(q28).ish dup(X)(RP11-119A22++)

Dat betekent het volgende:

46	Het totale aantal chromosomen van uw kind
----	---

zowel uit de informatie van Unique als van de medische literatuur. Het gaat dan om kenmerken zoals minder oogcontact maken, weinig gezichtsuitdrukkingen vertonen, steeds hetzelfde gedrag hebben en steeds dezelfde bewegingen maken zoals met het hoofd schudden of in de handen wringen. Als de diagnose autisme is gesteld kan dat helpen om de juiste zorg te krijgen en om het onderwijs en de therapie goed af te stemmen op de behoeftes van het kind (Meins 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006; Unique). Enkele jongens hebben stemmingsproblemen of vertonen agressief gedrag. Van een man van 26 is bekend dat hij kenmerken van autisme had als 4-jarige. Deze kenmerken verdwenen 2 of 3 jaar later. Tussen 15 en 20 jaar had hij een stemmingsprobleem en was hij dwars. De medische literatuur meldt dat een andere jongen erg verlegen was (Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Echenne 2009; Unique). Jongens met Xq28 duplicatie lijken erg dol op muziek (Unique).

“Hij is vrolijk, maar heeft wat gedragsproblemen” - 4,5 jaar

“Ze houden erg van muziek” – twee broers van 16 en 30 jaar

Puberteit

Er is bij Unique en in de medische literatuur geen informatie bekend over de puberteit bij jongens met een Xq28 duplicatie.

Volwassenen met een Xq28 duplicatie

Tot nu toe zijn er erg weinig volwassen mannen bekend met deze chromosoomafwijking. Unique heeft één volwassen lid van 30 jaar oud. Hij houdt van muziek, kan niet goed dingen onthouden en heeft een autisme spectrum stoornis. Ook praat hij niet en gebruikt een rolstoel. Hij is voor zijn verzorging afhankelijk van anderen (Unique). In de medische literatuur zijn twee broers van 25 en 33 jaar beschreven. Ze hebben slikproblemen. Eén van hen krijgt sondevoeding. Beide mannen hebben een tracheostoma, vanwege steeds terugkerende longontstekingen. Een andere man van 24 jaar had een ernstige verstandelijke beperking. Een 26-jarige man heeft een laag IQ. Als kind had hij autisme, maar nu niet meer. Hij had ataxie, maar dit werd geleidelijk minder. Hij kan lopen. Verder heeft hij epilepsie. Deze man heeft een 20-jarige neef. Deze neef heeft geen autisme, maar wel milde epilepsie (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).

Hoe ontstaat een Xq28 duplicatie?

In de meeste gevallen heeft een jongen met een Xq28 duplicatie deze van zijn moeder gekregen. De moeder heeft vaak geen of milde kenmerken van de duplicatie. Soms ontstaat de Xq28 duplicatie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent ‘nieuw ontstaan’. *De novo* Xq28 duplicaties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de duplicatie is doorgegeven of nieuw is ontstaan. Soms komt een Xq28 duplicatie samen voor met een andere chromosoomafwijking. Dit kan *de novo* ontstaan. Het kan ook dat er bij één van de ouders een verandering is waarbij dit chromosoom betrokken is. Meestal een gebalanceerde translocatie. Ouders merken hier vaak pas wat van als ze vruchtbaarheidsproblemen hebben. Gebalanceerde translocaties komen relatief vaak voor, bij ongeveer 1 op 560 personen. Heel soms heeft iemand de Xq28 duplicatie alleen in een deel van de lichaamscellen, maar niet in allemaal. Dit noemen we een mozaïek Xq28 duplicatie. Dit ontstaat na de

Voor de achterblijvende spraakontwikkeling zijn verschillende redenen. Hypotonie en de mate waarin een kind kan leren zijn voorbeelden van oorzaken.

“Hij gebruikt geen woorden, maar wijst aan wat hij wil en verheft dan zijn stem” – 4,5 jaar

“Hij praat niet” – 16 jaar

Zitten, bewegen en lopen

Jongens met de Xq28 duplicatie hebben meer tijd nodig om de mijlpalen in de motorische ontwikkeling te bereiken. Eén van de redenen is dat er vaak hypotonie is.

De informatie van de medische literatuur en van Unique laat zien dat zitten lukt tussen 7 maanden en 4 jaar (gemiddeld 19 maanden). Jongens kunnen kruipen tussen 13 maanden en 6 jaar (gemiddeld 31 maanden). Leren lopen gebeurt tussen 14 maanden tot 3 jaar (gemiddeld 26 maanden). Niet alle kinderen leren om zelfstandig te lopen. Soms is ondersteuning nodig, zoals een loopframe, een rolstoel of speciale schoenen. Veel jongens hebben ook ataxie. Dit betekent dat ze bewegingen niet goed kunnen coördineren en wankel lopen (Van Esch 2005; Echenne 2009; Unique).

Fysiotherapie, ergotherapie en ondersteuning en aanpassingen bij dagelijkse en schoolse vaardigheden kunnen helpen. Bij het opgroeien wordt de hypotonie vaak minder. Echter tijdens de tienerjaren ontstaat bij jongens met de Xq28 duplicatie vaak hypertonie (spasticiteit). De spieren in de benen zijn doorgaans stijver dan die in de armen (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009; Unique).

Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

Er is weinig informatie over de fijne motoriek. Door de hypotonie kan er moeite zijn met bewegingen waarvoor de fijne motoriek nodig is. Daarom kan het langer duren voordat kinderen speelgoed en bekertjes vast kunnen houden. Veel kinderen krijgen ergotherapie om de fijne motoriek te verbeteren (Unique).

Medische problemen

■ Afweer

Jongens met een Xq28 duplicatie lijken gevoeliger te zijn voor infecties. Vooral steeds terugkerende infecties van de luchtwegen komen veel voor. Bij een onderzoek hadden bijna alle achttien personen minimaal 1 keer ondersteuning van de ademhaling nodig en 4 van 5 jongens ouder dan 15 jaar hadden een tracheostoma. Dan wordt er met een operatie een opening in de luchtpijp gemaakt via de hals en kan iemand door deze opening ademen als de verbinding tussen de neus- en mondholte en de luchtpijp geblokkeerd is. Een tracheostoma kan ook worden gebruikt om slijm uit de luchtwegen te verwijderen.

Van 5 jongens uit een ander onderzoek had echter niemand steeds terugkerende infecties van de luchtwegen (Friez 2006; Echenne 2009).

Misschien is een oorzaak voor de verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties dat er vaker reflux en slikproblemen zijn. Een andere reden kan zijn dat sommige jongens minder IgA antistof hebben. Maar dit komt ook voor bij kinderen die zich ontwikkelen als ieder ander kind. IgA antistof speelt een belangrijke rol bij de afweer tegen ziekteverwekkers die via de slijmvliezen het lichaam binnen komen. Als je minder IgA antistof hebt, heb je meer kans op infecties. Het is van belang om een infectie snel te ontdekken en te behandelen met antibiotica (del Gaudio 2006; Friez 2006; Unique).

■ Epilepsie

Ongeveer de helft van de jongens heeft epilepsie. De epilepsie begint soms op jonge leeftijd, maar soms ook pas na het 20^{ste} levensjaar. Met medicijnen is de epilepsie meestal goed te behandelen, maar bij sommige jongens werken de medicijnen niet meer (Sanlaville 2009; Unique).

■ Geslachtsdelen

Bij jongens met een chromosoomafwijking komen milde afwijkingen van de geslachtsdelen vaker voor. Een aantal jongens met een Xq28 duplicatie hebben niet-ingedaalde zaadbollen (cryptorchisme). Dit kan met een operatie behandeld worden. Soms zijn er onderontwikkelde geslachtsdelen. Eén jongen had hypospadie. (Bij hypospadie zit de opening van de urinebuis op de penis die normaal aan het einde zit aan de onderkant). Eén jongen had een kleine penis (micropenis) (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Meins 2007; Unique).

■ Hersenen

Soms zijn er bij jongens met een Xq28 duplicatie hersenafwijkingen. Bij sommige jongens was er meer tijd nodig voor de ontwikkeling van de beschermlaag (myeline) om de zenuwen. Bij sommige jongens is lijkt dit op volwassen leeftijd normaal. Twee hadden een waterhoofd (hydrocefalus), maar dit had geen behandeling nodig. Bij één jongen is de hersenbalk voor een deel niet aangelegd (corpus callosum agenesie). De hersenbalk is de brede bundel zenuwen die de linker en rechter hersenhelft met elkaar verbindt. Dan kunnen er bijvoorbeeld problemen zijn met het maken van bewegingen waarvoor beide hersenhelften nodig zijn (Friez 2006; Echenne 2009; Unique).

■ Darmen

De informatie van Unique en de medische literatuur meldt dat een aantal jongens last van verstopping heeft. Aanpassing van het dieet en/of medicijnen helpen soms. Uit één onderzoek bleek dat jongens met een Xq28 duplicatie vanaf de geboorte ernstige problemen met de darmen hadden. Enkele kinderen hadden regelmatige darmspoelingen nodig. Ook hadden ze moeite met ademen, omdat de darmen uitgezet waren (Goodman 1998; Clayton-Smith 2009; Unique).

■ Zien

Over het algemeen zijn er geen oogaandoeningen. Eén jongen van Unique heeft strabismus. Dat betekent dat een kind scheel ziet. Er kan een operatie voor nodig zijn. Een andere jongen van Unique had Horner's syndroom. Dan heeft iemand aan het aangedane oog een hangend ooglid, een nauwe pupil en zweet de huid rondom het oog niet. Dat komt door een probleem met een van de zenuwen naar het oog. In de medische literatuur is een jongen beschreven die wat verziend was (Meins 2007; Unique).

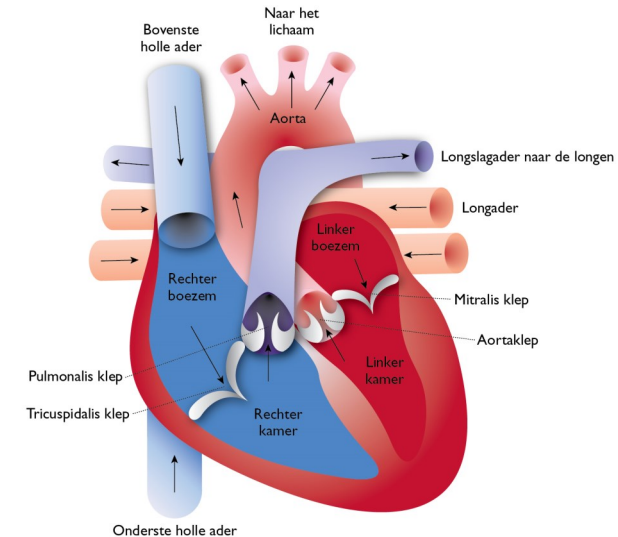
■ Horen

Met het gehoor van jongens met een Xq28 duplicatie is meestal niets aan de hand. In de medische literatuur is één jongen bekend die doof was aan beide oren. Nog een andere jongen had een lijmoor. Bij een lijmoor worden de geluiden niet goed van buiten via het middenoor naar het binnenoor geleid, omdat er vocht in het middenoor zit. Een lijmoor geneest meestal als kinderen ouder worden. Dit komt omdat als ze opgroeien, de gehoorgangen wijder worden en meer verticaal lopen waardoor vloeistof makkelijker weg kan.

Als het lijmoor niet over gaat, is het vaak nodig om buisjes in het trommelvlies te plaatsen totdat het lijmoor over is (Van Esch 2005; Friez 2006; Unique).

■ Hart

Aangeboren hartafwijkingen zijn niet vaak aanwezig bij jongens met een Xq28 duplicatie, zo blijkt uit de medische literatuur. Eén jongen had een verwijde aortawortel (dan kan bloed terug naar het hart lekken) en een ander een vernauwing van de aorta (grote lichaamsslagader). (Zie ook de afbeelding.) Geen van de leden van Unique heeft een aangeboren hartafwijking (Madrigal 2007; Unique).



■ Voeten

Meestal is er niets aan de hand met de voeten, maar soms wel. Unique en de medische literatuur melden de volgende aandoeningen: voeten met een hoge wreef, platvoeten, uitgezette voeten of voeten die naar binnen staan. Het helpt veel kinderen om steunzolen, speciale inlegzolen of speciale schoenen te dragen (Friez 2006; Unique).

■ Tandem

Er zijn vaker tandproblemen bij kinderen met een chromosoomafwijking. Het wordt aangeraden om jongens met een Xq28 duplicatie regelmatig te laten controleren - en waar nodig te behandelen - door een (kinder)tandarts (del Gaudio 2006; Unique).

■ Overige problemen

Bij één lid van Unique is er een verkromping van de wervelkolom (scoliose). Drie jongens die beschreven zijn in de medische literatuur hadden liesbreuken. Soms moet een liesbreuk met een operatie behandeld worden. Een andere jongen van Unique had vesico-ureterale reflux (dan stroomt urine van de blaas terug naar de nieren). Er zijn twee jongens in de medische literatuur beschreven die vaak urineweginfecties hadden (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Friez 2006; Unique).

Gedrag

Over het algemeen zijn jongens met een Xq28 duplicatie rustig, vrolijk en sociaal. Maar ze kunnen net als andere kinderen met communicatieproblemen gevoelig zijn voor frustratie. Drijfbuien en agressie zijn voor ouders soms moeilijk te hanteren (Unique). Sommige kinderen hebben gedrag dat bij een autisme spectrum stoornis past. Dit blijkt