

## Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29

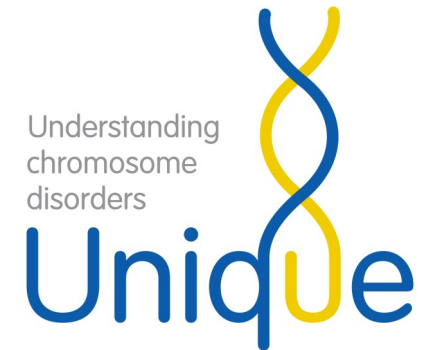
[http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken\\_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx](http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx)  
klin.genetica@umcg.nl

## Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

## Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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



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 2012 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door *Unique* en is op juistheid gecontroleerd door Dr Charlotte von der Lippe, University of Oslo, Norway en door Professor Maj Hultén, Professor of Reproductive Genetics, University of Warwick, UK en chief medical advisor bij Unique. 2012. Version 1 (SW)  
Copyright © *Unique*, 2012

De Nederlandse vertaling is gemaakt door Angeli van der Zwaag, MSc en drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Maaïke Haadsma (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen) en Joyce Schaper (Chromosome Foundation).

# 15q11.2 microdeleties



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



Project management en trainingen



Rare Chromosome Disorder Support Group

## Bronnen

De informatie uit deze folder is voor een deel afkomstig uit de medische wetenschappelijke literatuur. De naam van de eerste auteur en de datum van publicatie zijn genoemd zodat u de samenvattingen van de originele artikelen kunt vinden op internet via de website van PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder is deze folder gebaseerd op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2011. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in 2012 werd gemaakt had Unique 15 leden met een 15q11.2 deletie. De leeftijd van deze leden liep uiteen van een kind van drie jaar tot de volwassen leeftijd. In medische artikelen zijn 189 mensen beschreven met deze deletie. Bij een aantal is weinig informatie over hen beschikbaar (Mefford 2009; de Kovel 2010; Grozeva 2011; Stefansson 2011).

## 15q11.2 deleties

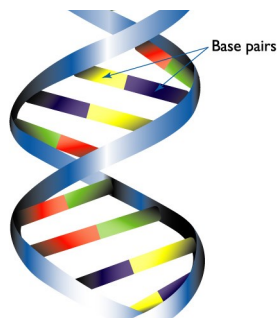
Een 15q11.2 deletie is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening ontbreekt er een klein stukje van chromosoom 15. Er wordt ook wel gesproken van een microdeletie, omdat het missende stukje erg klein is. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeboren kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het ontbrekende stukje chromosoom 15 geeft meer kans op een ontwikkelingsachterstand, leerproblemen en gedragsproblemen.

De informatie die bekend is over 15q11.2 deleties komt van onderzoek bij mensen bij wie de diagnose is gesteld met een genetisch onderzoek. De aanleiding voor dit onderzoek was bijvoorbeeld een ontwikkelingsachterstand, bijzonder gedrag of een gezondheidsprobleem en soms omdat de microdeletie al vastgesteld was bij iemand in de familie. Maar dit zijn niet alle mensen met deze chromosoomafwijking. Als het lukte om de 15q11.2 deleties in de algemene bevolking te onderzoeken, dan konden we echt uitspraken doen over de gevolgen. In werkelijkheid is zulk onderzoek niet mogelijk. Maar omdat dit niet zo is, weten we nog niet alles over de oorzaak en effecten. We leren nog steeds veel. Deze folder (2012) geeft de beste informatie die er tot nu toe is. De kenmerken van de 15q11.2 deletie zijn verschillend, zelfs bij mensen binnen dezelfde familie. Veel mensen hebben zelfs een 15q11.2 deletie zonder hier iets van te merken.

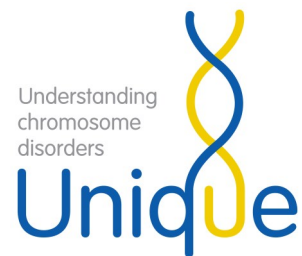
## Wat zijn chromosomen?

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



## 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](mailto:info@rarechromo.org) | [www.rarechromo.org](http://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](http://www.rarechromo.org).  
Help ons alstublieft om u te helpen!



**VGnetwerken**  
[www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)



**Erfocentrum**  
[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
[info@erfocentrum.nl](mailto:info@erfocentrum.nl)



**VKGN**  
[www.vkgn.nl](http://www.vkgn.nl)  
[secretariaat@vkgn.org](mailto:secretariaat@vkgn.org)

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 in de bijlage is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q) arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

### Hoe kunnen we kijken naar 15q11.2?

Chromosomen zijn opgebouwd uit basenparen. De grootte van het stukje chromosoom dat ontbreekt bij deleties, meten we in basenparen. Onderzoekers geven het aantal basenparen meestal zo aan: 1.000 basenparen is 1 kilobase (1 kb) en één miljoen basenparen is 1 megabase (1 Mb).

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 schema in de bijlage (p.3).

Eén van die banden is bandje 15q11.2. In deze band zijn gebieden aanwezig die kwetsbaar zijn een makkelijker breken dan andere stukken chromosoom.

Hierover leest u meer bij Breukpunten in de bijlage.

Door een microscoop is te zien hoe breed de 15q11.2 band is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een 15q11.2 deletie heeft, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 15 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

### Kenmerken van de 15q11.2 deleties

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 15q11.2 deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 15q11.2 deleties worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze deletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De meest voorkomende kenmerken zijn:

- Ontwikkelingsachterstand en/of leerproblemen.
- ADHD en/of gedrag dat op autisme lijkt (autismespectrumstoornis).
- Een achterstand in de spraakontwikkeling.
- Epilepsie

## Zijn er mensen met een 15q11.2 deletie die geen ontwikkelingsachterstand hebben of problemen met leren en spraak of de gezondheid?

Ja, er zijn mensen met een 15q11.2 deletie die daar niets van merken. Soms blijkt dat één van de ouders dezelfde deletie heeft als hun kind, zonder dat deze ouder duidelijke kenmerken heeft (Doornbos 2009; Stefansson 2011; von der Lippe 2011; *Unique*).

Bij de 15q11.2 deleties zijn de gevolgen voor de ontwikkeling, de gezondheid en het gedrag heel verschillend. Het varieert van niet of bijna niet merkbaar tot erg duidelijk en ernstig.

## Als iemand met een 15q11.2 deletie milde kenmerken heeft, hebben andere familieleden dan ook milde kenmerken?

Niet altijd, er kan veel verschil zijn tussen familieleden met dezelfde deletie. We weten dat er personen zijn met milde kenmerken, terwijl familieleden ernstigere en duidelijkere kenmerken hebben. Er zijn twee families in de medische literatuur beschreven waarbij de deletie in drie generaties voorkomt (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

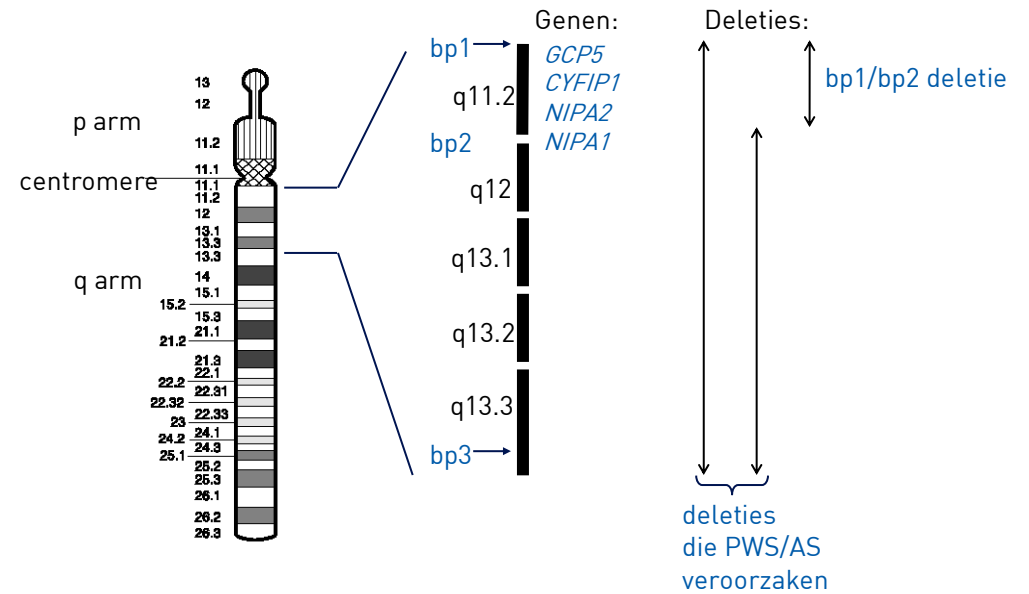
## Wat zijn de vooruitzichten?

Mensen met een 15q11.2 deletie die lichamelijk gezond zijn hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting. Er zijn 7 volwassenen bekend in de medische literatuur en *Unique* heeft 2 volwassen leden (zie Volwassenen met een 15q11.2 deletie).

## Zwangerschap

Bij de meeste moeders van een baby met 15q11.2 deletie verliep de zwangerschap zonder problemen. Meestal hadden ze een gewone bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was. We hebben informatie over 17 zwangerschappen. Bij 12 waren er geen problemen. Ook op de echo's die tijdens deze zwangerschappen gedaan werden, waren geen bijzonderheden te zien. Drie ongeboren kinderen hadden intra-uteriene groeivertraging. Dit betekent dat het kind in de baarmoeder langzamer groeit. Ze zijn dan kleiner dan we verwachten op grond van het aantal zwangerschapsweken. Verder had één moeder hoge bloeddruk (hypertensie). Bij een andere moeder liet een screeningsecho in de eerste maanden van de zwangerschap een verdikte nekplooi zien. De nekplooi is een dunne laag vocht onder de huid in de nek. Dit laagje vocht is er altijd, ook bij gezonde kinderen. Hoe dikker de nekplooi, hoe groter de kans dat het kind een chromosoomafwijking heeft. Bij de vlokcentest die daarop volgde werd de deletie niet vastgesteld. (Er werd gewoon chromosomenonderzoek gedaan en de 15q11.2 deletie kan alleen worden gevonden met speciale nauwkeurige technieken). Maar uit de 20-weeken echo bleek dat het kind een hartafwijking had. Nog een andere baby werd 2 weken eerder gehaald, omdat de moederkoek

de Prader-Willi/Angelman Vereniging. Welke aandoening het kind krijgt, is afhankelijk van welke ouder de deletie doorgeeft.



## Onderzoek van 15q11.2

Een 15q11.2 deletie is klein. Daarom kan het alleen gevonden worden met gedetailleerd chromosomenonderzoek zoals array CGH. Dit onderzoek toont aan welk stukje van chromosoom 15 precies ontbreekt. De kenmerken van 15q11.2 deleties komen waarschijnlijk door het ontbreken van een aantal genen die op het missend stukje chromosoom liggen.

De 15q11.2 deletie die meestal voorkomt, is 500 kb groot. Er liggen 4 genen op: *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1* en *TUBGCP5*. We weten nog niet hoe het ontbreken van deze genen leidt tot de kenmerken van een 15q11.2 deletie. Het *CYFIP1* is misschien betrokken bij de verhoogde kans op schizofrenie. Een deletie van *TUBGCP5* leidt mogelijk tot meer kans op gedragsproblemen (Doornbos 2009). Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een 15q11.2 deletie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen. Daarnaast betekent het afwezig zijn van een gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.

## Bijlage

### Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 15q11.2 deletie, zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

#### arr cgh 15q11.2 (22765637-23217454)x1 (hg19)(bp1bp2)

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

**arr cgh** De analyse is gedaan met array (arr) techniek: array CGH.  
**15q11.2** Het chromosoom dat erbij betrokken is, is nummer 15 en de band heeft nummer q11.2.

**(22765637-23217454)x1** De basenparen tussen 22.765.637 (22,7 Mb) en 23.217.454 (23,2 Mb) ontbreken. Trekt u het grootste getal van het kleinste geval af, dan krijgt u 451.894 (ongeveer 452 duizend basenparen, afgekort 452 kb). Dit is dus de deletie. De betekenis van x1 is dat er één exemplaar van deze basenparen aanwezig in plaats van twee, zoals we zouden verwachten.

**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.

**bp1bp2** bp1 verwijst naar breukpunt 1 en bp2 naar breukpunt 2 (zie het plaatje verderop in deze folder). Het stuk tussen de breukpunten bp1 en bp2 ontbreekt.

Samengevat noemen dokters dit een 15q11.2 deletie, die zich bevindt op 22,7 Mb tot 23,2 Mb op chromosoom 15 en een grootte heeft van 452 kb.

### Breukpunten

Eén van die banden is bandje 15q11.2. In band 15q11.2 zijn gebieden aanwezig die kwetsbaar zijn een makkelijker breken dan andere stukken chromosoom.

Deze gebieden bestaan uit stukken DNA die zich steeds herhalen en heten 'low copy repeats'. Op band 15q11.2 zijn 5 van deze stukken aanwezig. We noemen ze bp1(breukpunt 1), bp2, bp3, bp4 en bp5. Soms verdwijnt een stuk chromosoom dat tussen deze breukpunten ligt. Als er een stuk ontbreekt tussen bp1 en bp2, dan is er een 15q11.2 deletie. Vaak gaat het om een stuk van ongeveer 500 kb (of 0,5 Mb) groot. Over deze deletie gaat deze folder. Als er een groter stuk ontbreekt waarbij ook bp3 betrokken is, dan ontstaat Prader-Willi syndroom (PWS) of Angelman syndroom (AS). Personen met de deletie tussen bp1 en bp2 krijgen deze aandoeningen dus niet. U leest meer over PWS

([www.praderwillisyndroom.nl/het-prader-willi-syndroom.html](http://www.praderwillisyndroom.nl/het-prader-willi-syndroom.html)) of AS

([www.angelmansyndroom.nl/over-angelman-syndroom.html](http://www.angelmansyndroom.nl/over-angelman-syndroom.html)) op de websites van

niet meer genoeg voeding gaf. Bij een andere moeder was er te weinig vruchtwater (oligohydramnion) (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

### Voeding en groei

Vaak zijn er geen voedingsproblemen, maar 5 baby's hadden ze wel. Twee kregen voeding via een maagsonde tot een leeftijd van 12 en 18 maanden. Een ander kind had slikproblemen. Deze werden verholpen met gerichte logopedie toen het kind 1 jaar was (Doornbos 2009; *Unique*).

De meeste kinderen hebben geen problemen met de groei. Ze hebben een gemiddelde lengte en gemiddeld gewicht, al zijn er 3 kinderen die erg klein zijn (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

### Zitten, bewegen, lopen

Met de grove motoriek van de meeste kinderen met een 15q11.2 deletie is niets aan de hand. Bij 29 van 66 (44%) van de kinderen uit de medische literatuur en 2 kinderen van *Unique* is er een lichte achterstand in de motorische ontwikkeling. Dat betekent dat het wat langer duurt voordat het kind kan omrollen, zitten, kruipen en lopen. Vaak helpt kinderfysiotherapie dan goed. Sommige kinderen lopen op een bijzondere manier of hebben problemen met het coördineren van bewegingen (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; *Unique*).

Dertien van 67 (20%) kinderen hebben een lage spierspanning (hypotonie) (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; *Unique*).

“Hij zit, loopt, klimt trappen op, rent en springt. Het leukste vindt hij om op de trampoline te springen.” - 4,5 jaar

“Hij heeft last van spierzwakte aan de linkerkant van zijn lichaam. Hij loopt onhandig. Traplopen is moeilijk maar lukt wel. Hij kan niet goed springen en fietst op een driewieler. Hij krijgt één keer per week fysiotherapie op school en doet oefeningen thuis.” - 5 jaar

### Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

De ontwikkeling van de fijne motoriek kan bij een deel van de kinderen langzamer verlopen. Dan duurt het langer voor ze speelgoed, een fles of beker goed kunnen vastpakken. Sommige kinderen krijgen ergotherapie (therapie die mensen helpt bij de dagelijkse vaardigheden) om hier bij te helpen (von der Lippe 2011; *Unique*).

“Hij kon zijn fles pas na zijn eerste verjaardag zelf vasthouden. Met 15 maanden hield hij een antilekbeker vast en kon hij er uit drinken. Hij had ook moeite met het gebruiken van bestek – dat kon hij na zijn derde verjaardag. Hij is nog niet helemaal zindelijk en heeft moeite met zichzelf aankleden.” - 4,5 jaar

“Hij is overdag en 's nachts zindelijk. Hij poetst zijn tanden zelf. Ook doet hij zelf zijn schoenen aan. Verder kan hij nog niet zo goed een pen vasthouden, maar het is wel beter geworden nu hij op school zit.” - 5 jaar

## Spraak en communicatie

Een deel van de kinderen met 15q11.2 deletie gaat later praten en heeft een vertraagde taalontwikkeling. Eén van de *Unique* leden is 3,5 jaar oud en loopt ongeveer 1 jaar achter in de taalontwikkeling. Een jongen van 4,5 had moeite zich in woorden uit te drukken. Nu kan hij goed praten en gebruikt hele zinnen. Weer een ander kind van 4,5 praat niet. Daarnaast kan een vijfjarige praten, maar doet dit niet zo goed als leeftijdsgenoten. Een kind van 6 heeft een vertraagde spraakontwikkeling en krijgt logopedie. Een negenjarige spreekt 2 talen vloeiend.

In de medische literatuur hebben bijna alle beschreven personen een spraakachterstand. Het gaat om 92% (92 op 100). Kinderen gebruiken pas vanaf 6 tot 8 jaar hele zinnen. Een 11-jarige jongen had problemen met het duidelijk uitspreken van woorden en had logopedie nodig. Voor hij leerde praten gebruikte hij PECS (een communicatiesysteem met plaatjes) en gebaren om te communiceren (Doornbos 2009; Burnside 2011; von der Lippe 2011; *Unique*).

“Hij sprak niet tot hij bijna 3 jaar oud was, maar sinds hij logopedie krijgt, gaat het een stuk beter. Voordat hij in woorden kon zeggen wat hij wilde, gebruikte hij PECS en gebaren. Dit werkte goed. Nu gebruikt hij hele zinnen.” – 4,5 jaar

## Leren

Minstens 38 mensen uit de medische literatuur of die lid zijn van *Unique* hebben geen leerproblemen. Maar er zijn ook leermoeilijkheden beschreven bij een aantal mensen in de medische literatuur en van *Unique*. Er is veel verschil in hoeveel ondersteuning er bij het leren nodig is en bij welk onderdeel van leren. Er zijn problemen beschreven met onthouden, met lezen en schrijven en met rekenen (Cox 2015; Stefansson 2014). Twee personen hebben moeite met leren en bij vier komen milde leerproblemen voor. Van één persoon is bekend dat die matige leerproblemen heeft. Verder hebben 15 mensen leerproblemen, maar de mate waarin is niet beschreven. Bij leerproblemen is een goede ondersteuning van de school van groot belang. Deze loopt uiteen van gerichte aandacht in de klas tot en met speciaal onderwijs (*Unique*).

Een vader die de deletie aan zijn zoon door gaf, had op school vooral problemen met lezen. Bij zijn 11-jarige zoon werd de diagnose gesteld, nadat bleek dat er problemen waren met lezen en schrijven. Ook een moeder had hier moeite mee. Twee mensen vinden het moeilijk om dingen te onthouden (Murthy 2007; Doornbos 2008; de Kovel 2010; von der Lippe 2011).

“Hij is erg intelligent. Het lijkt er op dat hij slimmer is dan zijn leeftijdsgenoten. Hij heeft een geweldig geheugen. Verder is hij meestal erg lief en blij.” – 4,5 jaar

“Hij heeft een leerachterstand, maar hij onthoudt waarschijnlijk wel goed dingen. Hij kan niet lezen, maar hij kan wel een simpel gezicht tekenen. Hij houdt van puzzels, door boeken bladeren, tekenen, knutselen en bordspelletjes.” – 5 jaar

Hamer HM, Rosenow F, Brilstra EH, Trenité DK, Swinkels ME, Weber YG, Unterberger I, Zimprich F, Urak L, Feucht M, Fuchs K, Møller RS, Hjalgrim H, De Jonghe P, Suls A, Rückert IM, Wichmann HE, Franke A, Schreiber S, Nürnberg P, Elger CE, Lerche H, Stephani U, Koeleman BP, Lindhout D, Eichler EE, Sander T. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):23-32. Epub 2009 Oct 20. PMID:19843651

**Doornbos M**, Sikkema-Raddatz B, Ruijvenkamp CA, Dijkhuizen T, Bijlsma EK, Gijsbers AC, Hilhorst-Hofstee Y, Hordijk R, Verbruggen KT, Kerstjens-Frederikse WS, van Essen T, Kok K, van Silfhout AT, Breuning M, van Ravenswaaij-Arts CM. Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader-Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances. *Eur J Med Genet*. 2009 MarJun;52(2-3):108-15. Epub 2009 Mar 27. PMID:19328872

**Grozeva D**, Conrad DF, Barnes CP, Hurler M, Owen MJ, O'Donovan MC, Craddock N, Kirov G, WTCCC. Independent estimation of the frequency of rare CNVs in the UK population confirms their role in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Nov 28. [Epub ahead of print] PMID:22130109

**Mefford HC**, Cooper GM, Zerr T, Smith JD, Baker C, Shafer N, Thorland EC, Skinner C, Schwartz CE, Nickerson DA, Eichler EE. A method for rapid, targeted CNV genotyping identifies rare variants associated with neurocognitive disease. *Genome Res*. 2009 Sep;19(9):1579-85. Epub 2009 Jun 8. PMID:19506092

**Murthy SK**, Nygren AO, El Shakankiry HM, Schouten JP, Al Khayat AI, Ridha A, Al Ali MT. Detection of a novel familial deletion of four genes between BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndrome critical region by oligo-array CGH in a child with neurological disorder and speech impairment. *Cytogenet Genome Res*. 2007;116(1-2):135-40. PMID:17268193

**Stefansson H**, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, Bjornsdottir G, Walters GB, Jonsdottir GA, Doyle OM, Tost H, Grimm O, Kristjansdottir S, Snorrason H, Davidsdottir SR, Gudmundsson LJ, Jonsson GF, Stefansdottir B, Helgadottir I, Haraldsson M, Jonsdottir B, Thygesen JH, Schwarz AJ, Didriksen M, Stensbøl TB, Brammer M, Kapur S, Halldorsson JG, Hreidarsson S, Saemundsen E, Sigurdsson E, Stefansson K. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature*. 2014 Jan 16;505(7483):361-6.

**Stefansson H**, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Touloupoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemenev LA, Franke B; GROUP, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008 Sep 11;455(7210):232-6. PMID:18668039

**von der Lippe C**, Rustad C, Heimdal K, Rødningen OK. 15q11.2 microdeletion – seven new patients with delayed development and/or behavioural problems. *Eur J Med Genet*. 2011 May-Jun;54(3):357-60. Epub 2010 Dec 25. PMID:21187176

## Hoe ontstaat een 15q11.2 deletie?

Soms ontstaat de 15q11.2 deletie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. *De novo* 15q11.2 deleties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.

Er is een aantal ouders bekend die de 15q11.2 deletie hebben doorgegeven aan hun kind (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*). Deze ouders hadden zelf vaak geen kenmerken van de deletie. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de deletie nieuw is ontstaan of niet.

Of de deletie nu doorgegeven werd of nieuw is, als ouder kunt u er niets aan doen. Niemand kan voorkomen dat zijn of haar baby dit krijgt. Er zijn geen factoren bekend zoals bijvoorbeeld leefstijl of voeding die deze deletie kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld.

## Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 15q11.2 deletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze deletie.

De kans op een kind met een 15q11.2 deletie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf een 15q11.2 deletie heeft. Iemand met de 15q11.2 deletie heeft bij elke zwangerschap 50% (1 op 2) kans om deze door te geven en 50% (1 op 2) kans op een kind met een normaal chromosomenpatroon.

De ouders van een kind met een 15q11.2 deletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op [www.pgdnederland.nl](http://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](http://www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest) en voor de vruchtwaterpunctie op [www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie](http://www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie).

## Wetenschappelijke artikelen

**Burnside** RD, Pasion R, Mikhail FM, Carroll AJ, Robin NH, Youngs EL, Gadi IK, Keitges E, Jaswaney VL, Papenhausen PR, Potluri VR, Risheg H, Rush B, Smith JL, Schwartz S, Tepperberg JH, Butler MG. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay. *HumGenet.* 2011 Oct;130(4):517-28. Epub 2011 Feb 27. PMID:21359847  
Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: a review. *Int J Mol Sci.* 2015 Feb 13;16(2):4068-82.

**de Kovel** CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, Kluck C, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, Obermeier T, Kleefuss-Lie AA, Hallmann K, Steffens M, Gaus V, Klein KM,

## Epilepsie

Epilepsie komt naar schatting voor bij 24 van 90 (27%) mensen met een 15q11.2 deletie. Eén studie toonde aan dat 12 van 18 mensen uit vijf families epilepsie hadden. Bij vier van deze families had de persoon met de epileptische aanvallen de deletie geërfd van een ouder zonder epilepsie. Verder waren er drie families waarin een ouder zonder de deletie wel epilepsie had. Dit wijst erop dat een 15q11.2 deletie alleen niet genoeg is om epilepsie te veroorzaken, zelfs niet binnen dezelfde familie. De deletie moet worden gezien als een risicofactor, die zorgt wel voor meer kans op epileptische aanvallen (Doornbos 2009; de Kovel 2010; Burnside 2011; *Unique*).

## Aangeboren aandoeningen

De meeste baby's met een 15q11.2 deletie worden gezond geboren. Anderen hebben milde tot ernstige aangeboren aandoeningen. De aandoeningen waarover het meeste gerapporteerd is, komen maar bij enkelen voor. Het is onduidelijk of deze aandoeningen ook echt veroorzaakt worden door de 15q11.2 deletie.

Twee baby's uit de medische literatuur hadden aangeboren hartproblemen. Eén kind had een ventrikel septum defect, dat is een gaatje tussen het tussenschot tussen de kamers van het hart. Een ander kind heeft pulmonalis atresie. Dan is er een afwijkende hartklep die tussen de rechter hartkamer en de longslagader zit. Er zijn geen leden van *Unique* die hartproblemen hebben gemeld (Doornbos 2009).

Soms zijn er afwijkingen aan de handen en/of voeten. Twee kinderen werden geboren met klompvoeten. Verder heeft één kind lange tenen. Bij één kind komen zwanenhals misvormingen in verschillende vingers voor. Dan buigt het gewricht in de vingertop naar de handpalm toe en het gewricht het dichtste bij de palm buigt er juist vanaf. Dit kind kan de gewrichten in de ellebogen, polsen en vingers ook minder bewegen (contracturen). Daarnaast heeft het juveniele artritis (gewrichtsontsteking). Weer een ander heeft een zijwaarts gebogen pink (clinodactylie). Verder is bij een ander kind sprake van overstreekbare gewrichten (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Een kleine hoofdomtrek (microcefalie) is aanwezig bij één baby. Weer een andere baby heeft plagiocefalie. Dan is de achterkant of zijkant van het hoofd plat. (Doornbos 2009).

Daarnaast werden drie baby's geboren met een spleet in het gehemelte en één van deze baby's had ook tracheolaryngomalacie. Dit betekent dat het strottenhoofd en/of de luchtpijp minder stevig zijn (Murthy 2007; Doornbos 2009).

Bij één kind kwam een multicysteuze dysplastische nier voor. Dit is een aandoening waarbij de nier uit meerdere cysten (holtes gevuld met vocht) bestaat. Het komt doordat de nier zich niet goed ontwikkeld heeft tijdens de zwangerschap. Dan functioneert deze niet of nauwelijks. Verder had één tiener als kind nierreflux (ureterale reflux). Urine stroomt dan van de blaas terug naar

de nier, dit kan de nier beschadigen (von der Lippe 2011; *Unique*). Een brede nek en pectus excavatum (een ingedeukte borstkas) waren aanwezig bij één kind (Doornbos 2009). Een ander kind had 13 ribben en hypospadië. Bij een hypospadië zit de plasbuis aan de onderzijde van de penis in plaats van aan het uiteinde. (Doornbos 2009). Weer een ander had cryptorchisme (niet-ingedaalde zaadbal). Als de zaadbal niet vanzelf indaalt kan dat met een operatie behandeld worden (Doornbos 2009). Tenslotte had één kind een navelbreuk (Doornbos 2009).

## Andere problemen die kunnen voorkomen

### ■ Ademhaling

Drie kinderen hadden vaak luchtweginfecties en één had astma (Doornbos 2009; *Unique*).

### ■ Zien

Verschillende mensen met de deletie hebben oogaandoeningen. Drie kinderen hebben strabismus. Dat betekent dat het kind scheel ziet. De andere problemen die kunnen voorkomen zijn: bijziendheid, verziendheid en entropion van de onderste oogleden (de onderste oogleden zijn naar binnen gedraaid) (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

### ■ Horen

Drie kinderen hebben een mild gehoorverlies door terugkomende oorinfecties. Bij hen werden buisjes in het trommelvlies geplaatst. Verder hebben een tiener en een volwassene een gehoorbeperking en hebben hoorapparaten (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

## Gedrag

Over het algemeen zijn kinderen met een 15q11.2 deletie blij en aanhankelijk. Tegelijk hebben ze waarschijnlijk vaker ADHD. In de medische literatuur heeft ongeveer een derde (21 van de 59) met de deletie ADHD. Het komt ook voor bij leden van *Unique*.

Autistisch gedrag of een autisme spectrum stoornis wordt in de medische literatuur bij bijna een derde (19 van de 59) gemeld en ook bij leden van *Unique*. De diagnose autisme helpt bij het krijgen van hulp in het onderwijs en therapie die past bij de behoeftes van het kind met autisme. Een derde (20 van de 59) van de mensen uit de medische literatuur heeft last van woedeaanvallen, zelfverwondend gedrag of obsessieve-compulsieve stoornis (OCD; obsessive-compulsive disorder). Dit is een angststoornis waarbij mensen vaak last hebben van dwangmatige gedachten en dwanghandelingen (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; von der Lippe 2011; *Unique*). Een 24-jarige in de medische literatuur heeft Asperger syndroom. Dan heeft iemand een hoge intelligentie en problemen met sociale communicatie, specifieke interesses en herhalend gedrag. Ook heeft deze man psychoses. Iemand met een psychose is het normale contact met de werkelijkheid kwijtgeraakt. Een duidelijke structuur en ondersteuning bij het omgaan met dagelijkse gebeurtenissen helpen hem. Zijn

12-jarige broer heeft ook een 15q11.2 deletie. Hij heeft vergelijkbare problemen als zijn oudere broer. Hij heeft last van extreme angst, maar heeft geen psychoses (von der Lippe 2011).

Achttien van de 69 mensen met een 15q11.2 deletie in de medische literatuur hebben ook schizofrenie. Schizofrenie is een psychische aandoening met hallucinaties (horen van stemmen of zien van dingen die er niet zijn) en/of wanen (geloven in dingen die niet waar zijn). Schizofrenie kan worden behandeld met een combinatie van medicijnen (antipsychotica) en gedragstherapie. De 15q11.2 deletie werd bij deze mensen vastgesteld toen ze deelnamen aan onderzoek waarbij personen met schizofrenie werden vergeleken met personen zonder schizofrenie. De 15q11.2 deletie werd in sommige gevallen echter ook gevonden bij personen zonder schizofrenie. Dit betekent dat alleen een 15q11.2 deletie niet genoeg is om schizofrenie te veroorzaken, maar de deletie kan de kans op schizofrenie wel vergroten (Mefford 2009; Stefansson 2011).

“Hij speelt het liefst muziek af op zijn cd-speler en koppelt verlengsnoeren aan elkaar om dingen in te pluggen. Ook vindt hij het leuk om naar tekenfilms te kijken en te helpen met koken. Bij hem werd autisme vastgesteld toen hij 27 maanden oud was. Bij routine en een vaste volgorde gedraagt hij zich normaal. Hij heeft obsessief-compulsieve neigingen (dwangmatige handelingen). Dit kan problemen geven wanneer activiteiten niet in de juiste volgorde worden gedaan. Soms is hij erg agressief. Ook is hij hyperactief. Hij heeft niet dezelfde sociale vaardigheden als leeftijdsgenoten. Hij gaat het liefste om met volwassenen. Verder vindt hij het prettig om met één persoon tegelijk te praten, maar is angstig in groepen. Hij krijgt dagelijks toegepaste gedragsanalyse. Door deze behandeling praat hij nu meer en maakt hij deel uit van zijn klas.” – 4,5 jaar

“Hij is vriendelijk, maar hij kan niet zo goed met leeftijdsgenoten overweg. Ook is hij makkelijk in de omgang, tenzij er iets niet op zijn manier gaat. Dan krijgt hij een driftbui en het is niet gemakkelijk om hem te kalmeren. Zijn emotionele ontwikkeling duurt wat langer. Hij heeft een paar keer per week een driftbui.” – 5 jaar

## Volwassenen met een 15q11.2 deletie

Verschillende volwassenen zijn beschreven in de medische literatuur en *Unique* heeft twee volwassen leden met de deletie. Zowel *Unique* leden als een aantal volwassenen in de medische literatuur hebben geen kenmerken en merkten pas dat ze de deletie hadden nadat deze bij hun kind was vastgesteld. Een aantal ouders in de medische literatuur had de deletie aan hun kinderen doorgegeven. Van deze personen hadden er drie leerproblemen en was er één goed opgeleid. Maar de laatste persoon vond het moeilijk om met andere mensen om te gaan vanaf jonge leeftijd. Verder ontdekten 2 grootmoeders dat zij de deletie hadden nadat dit bij hun kleinkind werd vastgesteld (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).