Understanding chromosome disorders

Unique

15q13.3 microdeletie syndroom

rarechromo.org

Bronnen

De informatie uit deze folder is voor een deel afkomstig uit de medische wetenschappelijke literatuur. De naam van de eerste auteur en de datum van publicatie zijn genoemd zodat u de samenvattingen van de originele artikelen kunt vinden op internet via de website van PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). De meeste artikelen zijn bij Unique op te vragen. Verder is deze folder gebaseerd op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2008, 2009 en 2012. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in januari 2013 geactualiseerd werd had Unique 53 families met een 15q13.3 microdeletie. De leeftijd van deze leden liep uiteen van peuterleeftijd tot middelbare leeftijd (62 jaar).

15q13.3 microdeletie syndroom

Een 15q13.3 microdeletie is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening ontbreekt er een klein stukje van chromosoom nummer 15. 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 ontbreken van het stukje chromosoom 15 kan de normale ontwikkeling verstoren en leermoeilijkheden of gedragsproblemen veroorzaken.

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).

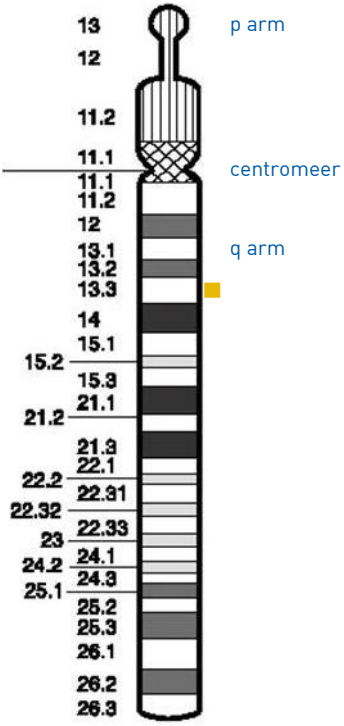
Elk chromosoom heeft een korte (p)arm. In het schema verderop is dat het bovenste deel van het chromosoom. Ook heeft ieder chromosoom een lange (q)arm. In het schema is dat het onderste deel van het chromosoom.

Deleties van chromosomen

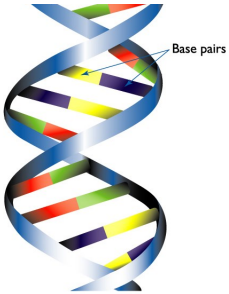
In een zaadcel van de vader zit slechts 1 exemplaar van elk chromosoom. Hetzelfde geldt voor de eicel van de moeder. Als de zaadcel een eicel bevrucht, ontstaat er een bevruchte eicel met 2 exemplaren van elk chromosoom die samen een paar vormen. Deze cel kopieert zichzelf heel vaak en zo groeit een bevruchte eicel uit tot een baby. Soms gaat er iets mis bij de vorming van de zaadcel of eicel, of bij het kopiëren van de cel. Dan kunnen stukjes chromosoom verdwijnen of van plaats verwisselen.

Bij een 15q13.3 microdeletie ontbreekt er op één exemplaar van het chromosoompaar 15 een stukje

chromosoom van de lange arm. Met het andere exemplaar is niets aan de hand. Door het ontbreken van dit stukje chromosoom 15, heeft iemand van de genen in dit stukje slechts één exemplaar, in plaats van de gebruikelijke twee. We denken dat de meeste klinische kenmerken van de 15q13.3 microdeleties hierdoor ontstaan. Over de functie van de genen die in dit gebied liggen, wordt steeds meer bekend. Het is belangrijk dat u zich er ook bewust van bent dat de microdeletie niet alles bepaald. Er zijn nog heel veel andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren die een rol spelen bij hoe het kind groeit en zich ontwikkelt.



Hoe kunnen we kijken naar 15q13.3?



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.

bp= basenpaar
kb= kilo basenpaar of 1000 basenparen
Mb = mega basenpaar of 1 miljoen basenparen

Eén van die banden is bandje 15q13.3. Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een 15q13.3 microdeletie 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.

Varianten

Bij sommige mensen ontbreekt er een stukje chromosoom dichter bij de plek waar de p arm en q arm elkaar raken. Het kan om verschillende varianten gaan. Vaak gaat het om breuken binnen de 15q13.2 band en soms om breuken binnen de 15q1.3.3 band. Bij sommige mensen geeft dit geen problemen en bij anderen verstoort het de normale ontwikkeling. Waarom deze varianten soms geen problemen geven en soms wel, is nog niet bekend (Sharp 2008).

15q13.3 microdeletie syndroom

Wetenschappers beschreven voor het eerst iemand met een 15q13.3 microdeletie in 2008. Vanaf toen zijn er meer dan 150 mensen beschreven in de

medische literatuur. Als een combinatie van verschillende kenmerken bij één aandoening voorkomt, noemen we dat een syndroom. Omdat dit zo is voor de kenmerken van een 15q13.3 microdeletie, wordt deze aandoening ook wel het 15q13.3 microdeletie syndroom genoemd. Deze aandoening komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor (Sharp 2008).

Wat weten we?

Worden verschillende kinderen en volwassenen met een 15q13.3 microdeletie met elkaar vergeleken, dan zien we overeenkomstige kenmerken. In deze folder staan deze beschreven. Wanneer u uw kind vergelijkt met andere kinderen van Unique en met gegevens uit de medische literatuur, kunt u een algemeen beeld krijgen van wat u kunt verwachten. Er zullen ook - soms best grote - verschillen zijn tussen uw kind en andere kinderen met dezelfde 15q13.3 microdeletie. Ook in families waar meerdere familieleden dezelfde microdeletie hebben, kunnen er verschillen zijn in de gevolgen. Het is belangrijk dat u uw kind als persoon blijft zien en niet alleen vergelijkt met anderen met dezelfde microdeletie. Per slot van rekening is ieder van ons uniek.

Hoe vaak komen 15q13.3 microdeleties voor?

De 15q13.3 microdeletie is één van de minder zeldzame chromosoomafwijkingen. Het komt bijna net zo vaak voor als het Prader-Willi syndroom, het Angelman syndroom of het Williams syndroom. (U leest meer over deze syndromen op de website van het Erfocentrum www.erfelijkheid.nl). Men schat dat ongeveer 3 tot 4 op de 120.000 (1 op 30.000 tot 1 op 40.000) personen een 15q13.3 microdeletie heeft, misschien komt het zelfs vaker voor (Sharp 2008; van Bon 2009; LePichon 2010; Liao 2011).

Kenmerken van het 15q13.3 microdeletie syndroom

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 15q13.3 microdeletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 15q13.3 microdeletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze microdeletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Ieder persoon met een 15q13.3 microdeletie is uniek en dus zijn ook de zorgen om de ontwikkeling of de gezondheid per persoon anders. De hier genoemde kenmerken komen het vaakst voor. Maar niet iedereen met een 15q13.3 microdeletie heeft al deze kenmerken.

- Doorgaans zijn er geen duidelijke aangeboren aandoeningen
- De meeste kinderen hebben leermoeilijkheden. De mate van ondersteuning die nodig is bij het leren is verschillend.
- Epilepsie of bijzonderheden op het EEG (elektro-encefalogram, de hersenfilm waarmee de activiteit van de hersenen gemeten wordt) komt veel voor.
- Bij veel kinderen is er sprake van moeilijk gedrag, zoals een autisme spectrum stoornis of ADHD. Bij sommigen uit zich dit ook in driftaanvallen en agressie.
- Subtiele uiterlijke kenmerken. Veel families zien overeenkomsten tussen hun kind en andere kinderen met deze microdeleties.
- Over het algemeen zijn kinderen en volwassenen gezond.

Zijn er mensen met een 15q13.3 microdeletie die gezond zijn en geen aangeboren aandoeningen en ontwikkelingsachterstand hebben?

Er zijn veel mensen met de microdeletie die geen ontwikkelingsachterstand of grote aangeboren aandoeningen hebben. Bij deze mensen werd de deletie gevonden nadat de diagnose bij hun kind was gesteld. Er zijn zowel vaders als moeders die de microdeletie hebben doorgegeven aan hun kinderen (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Heeft iemand met de 15q13.3 microdeletie milde kenmerken, hebben andere familieleden met deze microdeletie die dan ook?

Niet altijd, er kan veel verschil zijn tussen familieleden met dezelfde microdeletie. We weten dat er mensen zijn met milde kenmerken, terwijl anderen in de familie ernstigere kenmerken hebben (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Le Pichon 2010; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Wat zijn de vooruitzichten?

Mensen met een 15q13.3 microdeletie die lichamelijk gezond zijn, hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting. Er is een aantal volwassenen bekend bij Unique en beschreven in de medische literatuur (zie: Volwassenen met 15q13.3 microdeletie syndroom).

Zwangerschap en geboorte

Meestal verliep de zwangerschap zonder problemen. Moeders hadden een normale bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders was. Soms waren er wel problemen. Drie baby's hadden een intra-uteriene groeivertraging (IUGR). Dat betekent dat de baby tijdens de

zwangerschap niet goed groeide. Verder waren er 2 baby's die in de baarmoeder weinig hadden bewogen. Eén baby werd regelmatig gecontroleerd met echo's omdat er zorgen waren over de groei en weinig bewegen. Daarnaast wees een echo bij 20 weken zwangerschap uit dat één baby van Unique vergrote nieren had. Dit kind werd voor de rest van de zwangerschap regelmatig gecontroleerd met echo's. Met 36 weken werd de bevalling ingeleid, omdat de moeder pre-eclampsie had. Dan neemt de bloeddruk snel toe en zitten er te veel eiwitten in de urine. Als dit niet behandeld wordt, kunnen er ernstige gevolgen voor de moeder en het kind zijn. In de medische literatuur is een baby beschreven bij wie een hartaandoening werd vastgesteld met een echo. De bevalling van een ander kind werd vroeg ingeleid, omdat er problemen met het hartritme waren. Verder hadden drie moeders zwangerschapsdiabetes. Bij één van hen had een deel van de placenta losgelaten (Sharp 2008; van Bon 2009; Endris 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Unique).
In de medische literatuur kregen twee moeders een vruchtwaterpunctie tijdens de zwangerschap. Bij één was de reden dat er bijzonderheden op een echo waren gezien. Er werd standaard chromosomenonderzoek gedaan. De uitslag van dit onderzoek was normaal. Dit kwam omdat de microdeletie te klein was om met een algemeen chromosomenonderzoek op te sporen. Hiervoor is een array-CGH nodig. Later werd bij hun kind wel een 15q13.3 microdeletie vastgesteld (van Bon 2009).

Voeding en groei

Er kunnen gevolgen zijn voor de voeding en groei van kinderen met het 15q13.3 microdeletie syndroom

Sommige baby's zijn klein bij de geboorte. Bij twee was er sprake van IUGR, maar hun geboortegewicht en - lengte lagen uiteindelijk binnen de normale grenzen. Bij de meeste kinderen is niets aan de hand met de groei. De microdeletie heeft waarschijnlijk weinig invloed op de groei. De lengte, het gewicht en de hoofdomtrek worden wellicht meer bepaald door die van de ouders. Er waren drie baby's die 'failure to thrive' hadden. Zij kwamen niet genoeg aan in gewicht (van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012).
Daarnaast zijn er twee kinderen en twee volwassenen beschreven die klein zijn. Verder zijn vier andere personen lang (van Bon 2009; Unique).

Van sommige baby's is bekend hoeveel ze bij de geboorte wogen. Het gemiddelde gewicht was 3.240 gram. De meesten wogen minder dan het gemiddelde en sommigen veel meer (Sharp 2008; van Bon 2009; Unique). De spreiding van het geboortegewicht van baby's die rond de uitgerekende datum geboren werden lag tussen de 2.000 en 4.400 gram.

Twee pasgeboren baby's kregen voeding via een sonde naar de maag, omdat ze een te lage spierspanning hadden. Ze voelden slap aan en gingen achteruit in gewicht. Verder hadden twee andere baby's slikproblemen. De ene eet op 3-jarige leeftijd het liefst zacht voedsel en houdt niet van kauwen. De andere eet als 5-jarige vaak hetzelfde en vindt het moeilijk om te kauwen. Weer een andere

baby van Unique had moeite met borstvoeding en dronk drie maanden afgekolfde melk uit een fles. Hij kon niet tegen flesvoeding die van melk gemaakt was. Daarom kreeg hij flesvoeding die van soja was gemaakt. Twee pasgeborenen uit de medische literatuur en twee bij Unique hadden voedingsproblemen. Eén van deze kinderen krijgt voeding via een sonde naar de maag (Sharp 2008, Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Daarnaast hebben één meisje en haar moeder een grote eetlust ontwikkeld waardoor ze overgewicht kregen. Dit meisje kreeg diabetes type 2. Haar zus met dezelfde microdeletie heeft geen overgewicht. Weer een ander kind voelde waarschijnlijk niet wanneer hij verzadigd was. Verder zijn er in de medische literatuur een 5-jarige en 12-jarige beschreven met hyperfagie. Dan heeft iemand veel meer behoefte aan eten dan gemiddeld. Ook hadden een 17-jarige jongen, een 12-jarig en 14-jarige meisje ernstig overgewicht en twee anderen overgewicht (Sharp 2008; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

“ Hij geeft de voorkeur aan zacht voedsel zoals peren, perziken, mandarijnen, pannenkoeken en yoghurt. Hij houdt er niet van om op harde stukjes te kauwen. ” - 3 jaar

Leren

Sommige kinderen met een 15q13.3 microdeletie hebben leermoeilijkheden. Het gaat meestal om milde problemen.

Bij ongeveer de helft van de kinderen met een 15q13.3 microdeletie komen geen leerproblemen voor. Zestien van 26 onderzochte mensen hebben milde leerproblemen, 7 matige en 3 ernstige. Bij 4 personen was sprake van een IQ van meer dan 70 (die hebben geen tot geringe moeite met leren). Zes hadden een IQ tussen de 50 en 70 (dan is er een lichte verstandelijke beperking), 1 had een IQ tussen de 35 en 50 (dan is er een matige verstandelijke beperking) en 1 een IQ van 27 (een ernstige verstandelijke beperking). Soms is er sprake van een achteruitgang van het IQ. Een 4-jarig kind had een IQ van 62, maar op 15-jarige leeftijd was dit 44. Bij een 5-jarige jongen was het 74 en op 15-jarige leeftijd 64. Ook van enkele volwassenen is het IQ bekend: 34 bij een 23-jarige persoon, 46 bij een 28-jarige persoon en 52 bij een 33-jarige persoon.

Daarnaast is er een aantal kinderen die hyperactief zijn of snel afgeleid. Ook heeft één kind dyslexie. Dit kan eraan bijdragen dat een kind minder goed kan leren (zie Gedrag). Veel kinderen hebben baat bij het volgen van speciaal onderwijs of speciale ondersteuning in de klas (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

“ Hij is gemakkelijk afgeleid. ” - 3 jaar

“ Hij kan leren zoals ieder ander. Maar hij vindt het moeilijk om datgene dat hij ziet om te zetten in een beweging. Hij vindt het moeilijk om zelf te werken. Ook is hij snel afgeleid. Als hij geconcentreerd is, kan hij rekenen en zijn naam spellen. Als hij niet geconcentreerd is, telt hij zo: 1,2,3,17,17, 20 ” – 5,5 jaar

“ Onze zoon heeft dyslexie en dysgrafie (moeite met schrijven). Hij vindt het vak science leuk. Verder heeft hij concentratieproblemen. Wanneer hij huiswerk maakt, kan hij zich steeds maar 45 seconden concentreren. Hij moet steeds bij de les gehouden worden. Lezen doet hij niet voor zijn plezier. ” - 10 jaar

“ Op school is hij goed in wiskunde. Hij kan gesprekken die langer dan 25 tot 30 minuten duren niet volgen. Het lukt hem niet om lange stukken tekst te begrijpen. Dit gaat wel goed met kleinere stukken tekst. Ook leest hij stripboeken, boeken over superhelden en maandbladen voor kinderen. ” - 15 jaar

“ Hij heeft matige leerproblemen. Hij ging naar een gewone school met hulp bij Engels en wiskunde. Op het vervolgonderwijs krijgt hij ook extra ondersteuning. Hij leest boeken van bijvoorbeeld Harry Potter. ” - 20 jaar

“ Onze zoon ging naar een gewone school. Daar kreeg hij ondersteuning bij wiskunde en Engels. Hij vindt het leuk om boeken over het leger te lezen. ” - 22 jaar

“ Hij heeft ernstige moeite met leren en zat op een school voor speciaal onderwijs. Hij kan niet lezen, maar vindt het leuk om door boeken te bladeren. ” - 24 jaar

Spraak en communicatie

De meeste kinderen hebben een vertraagde spraak- en taalontwikkeling

Vaak is er een vertraging in de spraak- en taalontwikkeling bij de 15q13.3 microdeleties. Het is niet bekend of dit overeenkomt met hoe goed het kind kan leren. Twee kinderen spreken niet. Een kind begrijpt meestal meer van taal dan dat het zich met woorden kan uitdrukken. Vaak zijn er ook problemen met de uitspraak van woorden. Van twee tieners en een kind van 11 jaar is bekend dat ze door hun neus praten. Een vrouw praat op volwassen leeftijd goed, terwijl ze daar als kind problemen mee had. Met logopedie verbetert de spraak van kinderen meestal (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

“ Hij communiceert prima. Hij kent ongeveer 50 woorden. Voor sommige woorden zoals eten, beneden, koekje en vieze luier gebruikt hij gebaren. Ook wijst hij veel dingen aan. ” - 20 maanden

“ Hij kan goed zeggen wat hij wil, maar hij heeft wel moeite met het uitspreken van woorden. Vooral het uitspreken van de l en s vindt hij lastig. Bij het praten

gebruikt hij ook gebaren en tekens om zijn gedachten duidelijker te maken. Hij laat uit zijn zinnen vaak het woord 'is' weg." – 5,5 jaar

"Hij praat met een hogere stem dan andere kinderen. Ook praat hij minder vloeiend." - 7 jaar

"Ons kind communiceert als ieder ander kind." - 10 jaar

"Hij kan zich goed uiten en zijn spraak is vloeiend. Maar soms is hij moeilijk te verstaan." - 15 jaar

"Hij heeft geen problemen met communiceren." - 22 jaar

Gedrag

Een aantal kinderen met een 15q13.3 microdeletie heeft een autisme spectrum stoornis of ADHD

In de medische literatuur is het gedrag van 74 kinderen beschreven. Tweeëntwintig hadden een autisme spectrum stoornis en 20 hadden ADHD, waren hyperactief of hadden concentratieproblemen. Uit twee andere onderzoeken bleek dat 8 van 25 personen met deze microdeletie stemmingsproblemen en impulsief gedrag hadden. Volgens een ander onderzoek vertoonden 3 kinderen zelfverwondend gedrag en waren 7 personen angstig. Van een jongen met autisme is bekend dat hij makkelijk in de omgang en hartelijk is. Er zijn 8 mensen beschreven die soms agressief zijn en driftbuien hebben. Eén van hen is een jongen met een milde vorm van autisme. Een 38-jarige man met ADHD is soms erg agressief en driftig. Bij hem is ook schizofrenie vastgesteld. 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). Er zijn ook mensen in de medische literatuur beschreven met schizofrenie. Daarnaast hadden twee mannen een bipolaire stoornis (manische depressiviteit). Bij bipolaire stoornis worden extreem uitgelaten periodes afgewisseld met periodes van depressie (International Schizophrenia Consortium 2008; Miller 2008; Sharp 2008; Stefansson 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-

Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

“ Hij is een peuter. Net als andere peuters heeft hij veel energie. Ook is hij altijd bezig. Het ene moment speelt hij met het ene speelgoed en dan weer met het andere. Hij is een vrolijke en lieve jongen. Met andere kinderen in de buurt vindt hij het fijn als ik in de buurt ben. Als hij samen met mij alleen in de speeltuin is, durft hij wat verder weg te gaan spelen. Maar zodra er een ander kind komt, rent hij weer naar mij terug en kijkt wat het doet. Hij kijkt liever toe dan dat hij zelf dingen doet. ” - 20 maanden

“ Hij vindt spelen met kinderen en volwassenen erg leuk. Hij kan goed fantasiespelletjes doen. Ook is hij dol op alle soorten sport, muziek en dieren. Auto’s nadoen is zijn grote hobby. Verder heeft hij veel energie en heeft veel beweging nodig. Hij volgt onze aanwijzingen meestal goed op. Ook kunnen we hem makkelijk bijsturen. Maar soms is hij erg impulsief en doet steeds dingen verkeerd (dan zegt hij altijd dat hij er spijt van heeft). Soms is hij erg emotioneel en soms lacht hij wanneer het niet gepast is. Hij heeft ADHD en krijgt medicijnen en therapie. Ook is hij erg vriendelijk en wil mensen graag helpen. Hij vindt het heerlijk om complimenten te krijgen. ” - 5,5 jaar

“ Hij is dol op dieren en buiten in de natuur zijn. Onze zoon is erg actief. Wanneer hij zijn zinnen op iets heeft gezet, dan wil hij het meteen. Ook is hij ongeduldig. Soms wordt hij boos en agressief wanneer hij zijn zin niet krijgt. ” - 10 jaar

“ Hij vindt het leuk om bij zijn vrienden te zijn. Ook is hij dol op kamperen. Hij heeft veel humor en vindt het leuk om mensen te vermaken. Eén keer per week zit hij op drama les. Maar soms onderbreekt hij ons, is hij grof en zegt hij onaardig dingen. Hij krijgt hiervoor therapie van een gedragsdeskundige. Ook gaat hij iedere week naar een groep voor sociale vaardigheden. ” - 15 jaar

“ In het algemeen gedraagt hij zich als ieder ander, maar wordt ook makkelijk driftig. ” - 20 jaar

“ Onze zoon gedraagt zich als ieder ander. ” – 22 jaar

“ Zijn gedrag is veranderlijk. Het ene moment is hij kalm, het andere moment is hij agressief en boos. ” - 24 jaar

Zitten, bewegen en lopen

Kinderen met een 15q13.3 microdeletie doen er vaak langer over om te leren zitten en lopen

Eén van de reden voor het vertraagd verlopen van de grove motorische ontwikkeling is een lage spierspanning (hypotonie). Een aantal kinderen heeft hypotonie. Dan voelen ze slap aan. Vaak verbetert dit met fysiotherapie en oefeningen. Door de lage spierspanning kan het wat langer duren voordat kinderen omrollen, zitten, kruipen en lopen. Op basis van de informatie die er is, weten we dat kinderen los kunnen zitten op een leeftijd tussen 4 en 18 maanden (gemiddeld 8,5 maanden). Lopen lukte tussen 12 maanden en 3 jaar (gemiddeld 21,5 maanden) (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique). Twee kinderen uit de medische literatuur hadden problemen met het coördineren van bewegingen en 3 leden van Unique zijn omschreven als onhandig (Pagnamenta 2009; Unique).

“ Sinds een maand is hij begonnen met lopen. Toen hij 1 jaar was, begon hij met bilschuiven. Hij gebruikte dan zijn linkerhand om vooruit te komen. ” - 20 maanden

“ Hij heeft problemen met zijn coördinatie en evenwicht. Buiten lopen vindt hij heerlijk. Maar soms valt hij omdat de grond oneven is en hij niet oplet. Hij kan zonder hulp drie treden van een trap op kruipen. Maar hij kan niet traplopen zonder hulp. ” - 3 jaar

“ Zijn motoriek is prima. Maar hij is onhandig. Hij loopt, rent en kan springen waarbij zijn voeten van de grond komen. Ook kan hij klimmen als hij iemand of een reling vast houdt. Verder leert hij nu fietsen. ” - 5,5 jaar

“ Hij is erg actief. Toen hij 2 jaar was, kon hij fietsen. Nu kan hij steppen en skateboarden. Ook kan hij hard en snel gooien. ” - 10 jaar

“ Zijn motoriek is goed. Maar hij is onhandig en staat wankel op zijn benen. Hij valt gemakkelijk. ” - 24 jaar

Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

De fijne motorische vaardigheden zijn soms aangedaan bij kinderen met een 15q13.3 microdeletie

Er is heel weinig informatie beschikbaar over de fijne motoriek bij 15q13.3 microdeleties. Van twee kinderen is bekend dat ze met 3 en 4 jaar helemaal zindelijk waren. Een kind van 5,5 jaar heeft ’s nachts een luier om, maar is bezig om overdag zindelijk te worden. Verder draagt een 3-jarige jongen luiers, maar hij kan met hulp zijn tanden poetsen. Ook doet hij zijn armen door de mouwen bij het aankleden. Van een kind van Unique is bekend dat hij een goede fijne motoriek had. Toen hij als 10-jarige epilepsie kreeg die niet goed onder controle te krijgen was, gingen sommige fijne motorische vaardigheden verloren. Hij kon niet meer schrijven en tekenen en was niet meer zindelijk. Nu krijgt hij ergotherapie (therapie die mensen helpt bij de dagelijkse vaardigheden) om

deze vaardigheden opnieuw te leren. Zijn fijne motorische vaardigheden gaan goed vooruit (Sharp 2008; Unique).

“ De ontwikkeling van de fijne motoriek van zijn rechter hand kost meer tijd. Hij krijgt hiervoor ondersteuning van een ergotherapeut. Sinds een maand kan hij met een lepel eten. ” - 20 maanden

“ Hij kan zichzelf verzorgen. Maar hij wil graag geholpen worden met aankleden als hij naar school gaat. ” – 10 jaar

“ Hij kan zichzelf wassen, zijn tanden poetsen en zichzelf aankleden. Hij heeft hulp nodig om de juiste kleren te kiezen. ” - 24 jaar

Uiterlijk

Bij kinderen met deze microdeletie komen soms subtiele gezichtskenmerken voor. Maar het kind valt niet op tussen andere kinderen. Klinisch genetici (erfelijkheidsartsen) vinden bij sommige kinderen bijzondere kenmerken, zoals diepliggende en wijd uiteen staande ogen. Bij sommige kinderen staan de buitenste ooghoeken hoger dan de binnenste, waardoor de ogen scheef naar boven staan. Soms is er een extra huidplooi in de binnenhoek van het oog (epicanthus). Ook is er soms een opvallende groef in de bovenlip, hebben mensen volle lippen of is de bovenlip prominent. In één familie hebben mensen met de microdeletie een slanker postuur dan mensen zonder de microdeletie (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Unique).

Handen

Er zijn soms verschillende milde afwijkingen van de handen en armen.

Personen uit twee families en een aantal personen die geen familie van elkaar zijn, zijn beschreven in de medische literatuur. Bijzondere kenmerken van de handen komen in deze families voor, maar niet vaak bij andere mensen met de microdeletie. In de ene familie zijn de gewrichten van de duimen overstrekbaar. In de andere familie is het bot dat de pols met de ringvinger verbindt bijzonder kort. Dit kenmerk kwam ook voor bij iemand die geen familie was. Bij deze familie hebben twee leden ook stijve vingers. Eén heeft een korte pink en een ander kan de ellenbogen niet helemaal strekken. Bij 16 kinderen die geen familie van elkaar zijn, was sprake van gebogen pinken (clinodactylie van de pink). Dit kenmerk komt heel vaak voor bij mensen met chromosoomafwijkingen, maar ook bij mensen uit de algemene bevolking. Weer 2 andere hadden korte vingers (brachydactylie). Verder hadden 5 kinderen spits toelopende vingers en één ander kind had erg slappe handen. Weer een ander had opvallende kussentjes op de uiteinden van de vingers en tenen (fetal finger-pads). Deze zijn in de baarmoeder op de vingers en tenen aanwezig, maar ze vervagen meestal voor de geboorte (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Voeten

Er zijn weinig problemen met de voeten bij het 15q13.3 microdeletie syndroom. Er zijn 3 mensen met platvoeten. Een ander kind heeft grote tenen. Weer een ander heeft een zwelling aan de grote tenen (bunion). Bij nog een ander raken de kleine tenen de grond niet. Verder heeft een 2,5-jarige korte tenen (brachydactylie) en een 5,5-jarige tenen die naar de grote teen buigen en zwakke enkels. Sommige kinderen hebben baat bij speciale schoenen en inlegzolen (Sharp 2008; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Medische problemen

Epilepsie

Bij kinderen met de 15q13.3. microdeletie is er een grotere kans op epilepsie

Ongeveer een kwart (20 van 86) kinderen en volwassenen met een 15q13.3 microdeletie hebben epilepsieaanvallen gehad. Bij twee personen was sprake van één aanval. De leeftijd waarop de epilepsie begint, is verschillend. Soms beginnen de aanvallen als baby, soms als kind en bij twee personen toen ze 40 jaar waren. Ook kan er sprake zijn van verschillende soorten epilepsie. Bij drie personen waren de aanvallen niet goed onder controle te krijgen met medicijnen.

Een jongen van Unique had epilepsie vanaf 34 maanden. Eerst konden deze goed onder controle gehouden worden, maar toen hij 10 jaar was niet meer. Bij hem werd met een operatie een apparaat onder de huid geplaatst. Dit apparaat geeft milde elektrische prikkels aan de hersenen via de nervus vagus (linker hersenzenuw). Hiermee kan de ernst en het optreden van aanvallen bij sommige mensen minder worden. Dit wordt ook wel nervus vagus stimulatie genoemd. Zijn familie gebruikte ook het volgende om de epilepsie van de jongen te behandelen: veelvuldige tussendoortjes, een dieet met veel suikers, veel rust en het vermijden van eten met zoetstoffen of kunstmatige kleurstoffen. Zijn epilepsie is nu onder controle (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Bij 11 van 16 mensen bleek na het maken van een hersenfilm dat deze afwijkend was. Vijf van deze 11 mensen had epilepsie. Een 19-jarige vrouw had vanaf de leeftijd van 5 jaar absences (aanvallen waarbij iemand voor zich uit staart en niet op zijn/haar omgeving reageert). Deze waren goed te behandelen met medicijnen. Toen ze 8 was, stopte ze met de medicijnen. Maar in de puberteit kwamen de aanvallen terug. Als 14-jarige had ze een afwijkende hersenfilm. Nu ze 19 is, is de epilepsie weg en heeft ze een normale EEG. Een ander kind zonder epilepsie had een normale hersenfilm. Maar dit kind heeft één aanval gehad

waarbij het in de ruimte staarde. Op dit moment wordt dit kind goed in de gaten gehouden (Miller 2008; Sharp 2008; Mulley 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Unique).

Het *CHRNA7* gen ligt in het gebied dat ontbreekt bij 15q13.3 microdeleties. Dit gen is misschien betrokken bij de veelvuldige epilepsieaanvallen (zie Onderzoek van 15q13.3). Een recent onderzoek suggereert dat 1 op 100 (1%) mensen met epilepsie een 15q13.3 microdeletie heeft waarbij dit gen ontbreekt. Het vaststellen welk gen de epilepsie van het 15q13.3 microdeletie syndroom verklaart is belangrijk, al leidt dit niet direct tot betere behandeling van de epilepsie. Het kan wel helpen om te weten of het *CHRNA7* gen afwezig is. Wanneer dit gen ontbreekt, is er waarschijnlijk meer kans op epilepsie (Sharp 2008; Unique).

Hersenen

Na onderzoek werden bij zeven mensen hersenafwijkingen gevonden. Bij één kind was sprake van een verandering in de witte stof bij het linker ventrikel. (De linker ventrikel is een holte in de hersenen gevuld met vloeistof. De witte stof zit in de hersenen en het ruggenmerg. De witte stof bestaat uit zenuwen en de beschermlaag die daar om heen zit). Bij een tweede kind was in bepaalde delen van de hersenen de laag witte stof minder dik. Bij een derde kind was de beschermlaag (myeline) om de zenuwen niet helemaal aangelegd toen het 5 jaar oud was. Maar op 13-jarige leeftijd was deze laag om de zenuwen goed. Verder hadden twee personen een waterhoofd (hydrocefalus). Bij twee anderen was sprake van een holte met vocht in de hersenen (arachnoïdale cyste) (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Hart

Aangeboren hartafwijkingen komen weinig voor. Uit één onderzoek komt naar voren dat 3 van 18 kinderen een aangeboren hartafwijkingen hadden. Een kind had een tetralogie van Fallot. Dit is een meer complexe combinatie van verschillende hartafwijkingen. (Meer informatie hierover vindt u op de website van de Hart&Vaatgroep www.hartenvaatgroep.nl.) Verder had een kind een mitralis klep prolaps. Dit is dat de mitralisklep, die tussen de linker boezem en linker kamer van het hart zit, doorbuigt en niet meer goed sluit. Bij één baby was de rechterkant van het hart niet goed ontwikkeld. Bij deze drie kinderen ontbrak het *KLF13* (Kruppel-like transcription factor 13) gen. Dit gen speelt misschien

Broer met het 15q13.3 microdeletie syndroom

een rol bij de ontwikkeling van het hart (van Bon 2009).
Eén lid van Unique heeft een lekkende hartklep en een hoge bloeddruk. Ook is deze persoon snel buiten adem (Unique).

Overige kenmerken

Andere kenmerken die wel of niet door de microdeletie veroorzaakt worden zijn een verwijding van de rechter urineleider (ureter dilatatie), vollopen van een nier met urine (hydronefrose van een nier), ongewild ontlastingsverlies dat werd verholpen met een operatie, een middenrifbreuk (het bovenste deel van de maag steekt door een gat in het middenrif in de borstholte (hernia diafragmatica) dit werd behandeld met een operatieen ontsteking van de dunne darm (enteritis). Verder hadden twee jongens wat borstontwikkeling. Twee kinderen hadden overmatige haargroei. Ook had een vrouw hypothyreoïdie (dan werkt de schildklier te langzaam) (Sharp 2008; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Zien

Strabismus komt veel voor. Dit betekent dat een kind scheel ziet. Vaak is een operatie nodig om de stand van de ogen te corrigeren.
Verder hebben 3 personen astigmatisme, dat wil zeggen dat het hoornvlies een andere kromming heeft dan normaal. Hierdoor ziet iemand dingen vaag. Bij mild astigmatisme kunnen de hersenen dit corrigeren. Dan ziet iemand toch scherp. Maar bij ernstiger astigmatisme is een bril nodig. Andere problemen met zien die minder vaak voor komen bespreken we hieronder: Eén kind had een klein linker oog. Twee kinderen hadden een coloboom (sluitingsdefect in het oog waardoor het gezichtsveld wordt beperkt) en één kind heeft dit mogelijk. Weer 2 anderen hebben nystagmus. Nystagmus is dat de ogen uit zichzelf snelle heen en weer bewegingen maken. Daarnaast zijn er 2 volwassenen verziend. Verder ziet een man van 38 jaar wazig en dubbel (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Horen

Over het algemeen is er niets aan de hand met het gehoor bij het 15q13.3 microdeletie syndroom. Jonge kinderen hebben wel vaak tijdelijk geleidingsdoofheid. Dan worden de geluiden niet goed van buiten via het middenoor naar het binnenoor geleid, bijvoorbeeld doordat er vocht in het middenoor zit. We noemen dit ook wel een lijmoor. Een lijmoor geneest meestal als kinderen ouder worden. Dit komt omdat als ze opgroeien, er meer lucht in het middenoor komt.
Als het lijmoor niet over gaat, is het vaak nodig om buisjes in het trommelvlies te plaatsen. Eén kind van Unique heeft gehoorapparaten.

Tanden

Over het algemeen hebben kinderen met chromosoomafwijkingen vaker problemen met het gebit dan anderen. Bij de 15q13.3 microdeleties komen weinig problemen voor. Bij vier kinderen raakten de tanden en kiezen uit de

boven- en onderkant van de mond elkaar niet helemaal bij het sluiten van de mond (malocclusie) (Sharp 2008; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Geslachtsdelen

Milde afwijkingen van de geslachtsdelen kunnen vaker voorkomen bij kinderen, vooral bij jongens, met een chromosoomafwijking. Drie jongens van Unique hebben een grote penis en een jongen uit de medische literatuur had een sjaal scrotum. Dan ligt de balzak om de penis heen als een soort sjaal (van Bon 2009; Unique).

Puberteit

Er is weinig informatie over de puberteit van mannen en vrouwen met het 15q13.3 microdeletie syndroom. Waarschijnlijk begint de puberteit op de normale leeftijd en verloopt die zoals bij ieder ander. Van één vrouw is bekend dat haar puberteit laat begon, maar dat die normaal verliep. Eén kind van Unique kreeg al op 9-jarige leeftijd schaamhaar. Verder begon bij één jongen de puberteit te vroeg, omdat hij te veel testosteron had (van Bon 2009; Unique).

Volwassenen met het 15q13.3 microdeletie syndroom

Er zijn verschillende volwassenen beschreven in de medische literatuur en bij Unique zijn ook volwassen leden. Er zijn minstens 36 mensen bekend zonder ernstige aangeboren aandoeningen. Zij zijn normaal gezond. Ze kwamen er pas achter dat ze een 15q13.3 microdeletie hadden nadat dit bij hun kind werd vastgesteld. Eén vrouw gaf de microdeletie door aan 5 van haar 6 kinderen. Een andere 35-jarige vrouw gaf de microdeletie door aan haar zoon. Ze voedde twee kinderen op. Als kind had ze moeite met lezen en schrijven, daarom ging ze naar speciaal onderwijs. Van een vrouw van 33 jaar is bekend dat ze leerproblemen en epilepsie heeft. Haar epilepsie is goed onder controle. Een vrouw van 42 heeft subtiele gezichtskenmerken, heeft wat moeite met leren en kreeg recent epilepsie. Drie kinderen kregen de microdeletie van een 44-jarige ouder. Bij deze ouder werd op 43-jarige leeftijd epilepsie vastgesteld. Ook krijgt deze persoon medicijnen voor depressie. Twee vaders waren lichamelijk gezond en hadden geen problemen met leren, maar ze hebben manische depressiviteit. Een andere vader met een 15q13.3 microdeletie kwam daar achter toen deze ook bij zijn dochter werd vastgesteld. Hij heeft een ontwikkelingsachterstand en psychiatrische problemen (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masural-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

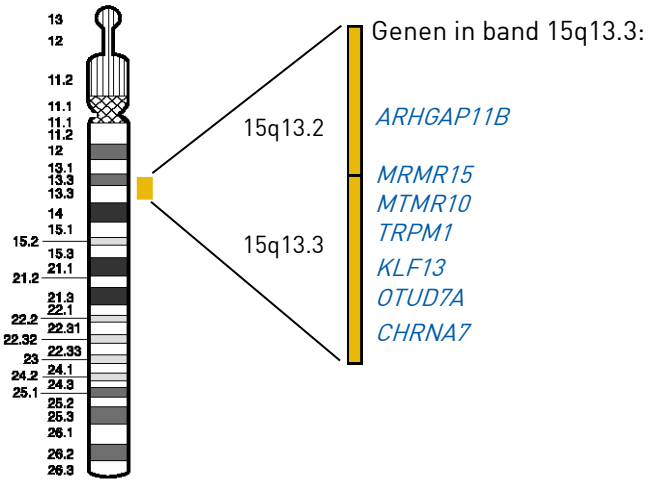
Soms is er een 15q13.3 microdeletie op beide exemplaren van chromosoom 15

De meeste mensen met het 15q13.3 microdeletie syndroom hebben één chromosoom 15 waar niets mee aan de hand is, terwijl op het andere exemplaar een stukje chromosoom ontbreekt (zie eerder). Er zijn in de medische literatuur echter 7 kinderen beschreven bij wie het 15q13.3 gebied op beide chromosomen 15 ontbreekt. Dit noemen we een homozygote deletie. Minimaal 4 kinderen

hebben de microdeletie zowel van vader als van moeder doorgegeven gekregen. Deze ouders hadden ieder een microdeletie op één exemplaar van chromosoom 15. Deze kinderen hebben ernstigere kenmerken dan kinderen bij wie het 15q13.3 gebied slechts op één chromosoom 15 ontbreekt. Ze hebben een flinke ontwikkelingsachterstand, een aanzienlijke lage spierspanning en epilepsie. Ook kunnen deze kinderen niet lopen en praten. Drie kinderen zijn erg slechtziend (Endris 2010; LePichon 2010; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Spielman 2011).

Onderzoek van 15q13.3

Doorgaans is de microdeletie ongeveer 1,5 tot 2 miljoen basenparen groot (chromosomen zijn opgebouwd uit basenparen). Hier liggen 7 bekende genen: *ARHGAP11B*, *MRMR15*, *MTMR10*, *TRPM1*, *KLF13*, *OTUD7A* en *CHRNA7*. Maar het is nog niet helemaal duidelijk welke genen de kenmerken van het 15q13.3 microdeletie syndroom veroorzaken. Uit recent onderzoek blijkt dat mensen met een kleine microdeletie, waarbij alleen het *CHRNA7* gen afwezig is, dezelfde kenmerken hebben als mensen met een grotere microdeletie. Dit doet vermoeden dat het *CHRNA7* gen waarschijnlijk voor alle kenmerken van de 15q13.3 microdeletie zorgt (Shinawi 2009; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Mikhal 2011; Hoppman-Chaney 2012). Het *TRPM1* gen is mogelijk betrokken bij ernstige slechtziendheid (LePichon 2010; Spielman 2011). Verder speelt het *KLF13* (Krupper-like transcription factor 13) gen misschien een rol bij de ontwikkeling van het hart (van Bon 2009).



Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van het 15q13.3 microdeletie syndroom 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 bepaald 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 bepaalde kenmerken.

Hoe ontstaat een 15q13.3 microdeletie?

Soms ontstaat een 15q13.3 microdeletie spontaan en hebben de ouders een normaal chromosomenpatroon. De term die dokters hiervoor gebruiken is *de novo* (dn). Dit betekent 'nieuw ontstaan'. *De novo* 15q13.3 microdeleties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.
Bij de vorming van de zaadcel of eicel verdelen de chromosomen zich op een unieke manier over deze cel en wisselen ze onderling ook stukken uit. Dit noemen we ook wel 'crossing over'. Op de chromosomen zitten delen die erg op elkaar lijken. Waarschijnlijk zorgen deze gebieden er soms voor dat het ene chromosoom een verkeerd stuk 'herkent' van het andere chromosoom. Mogelijk verdwijnt zo soms een stuk chromosoom waardoor een microdeletie kan ontstaan.
Vaak hebben ouders de 15q13.3 microdeletie doorgegeven aan hun kind. Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de microdeletie nieuw is ontstaan of niet.
Of de 15q13.3 microdeletie nu doorgegeven werd of nieuw is, als ouder kunt u er niets aan doen.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 15q13.3 microdeletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze microdeletie. Heel soms hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen wel de microdeletie. Klinisch genetici noemen dit kiembaan mozaïcisme. Dit betekent dat ouders met een normaal chromosomenpatroon toch een heel kleine kans hebben op weer een kind met de microdeletie.
De kans op een kind met een 15q13.3 microdeletie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf zo´n microdeletie heeft. Iemand met de 15q13.3 microdeletie 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 15q13.3 microdeletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preïmplantatie 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.

Kan mijn kind met een 15q13.3 microdeletie deze zelf doorgeven aan een kind?

Ja, dat komt vaker voor. Er zijn in de medische literatuur veel ouders beschreven die de microdeletie doorgaven aan hun kind. Waarschijnlijk is de vruchtbaarheid van mensen met deze microdeletie hetzelfde als die van ieder ander. Een ouder met een 15q13.3 microdeletie 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 mogelijkheid van deze ouders om voor een kind te zorgen is erg afhankelijk van hun eigen mate van zelfstandigheid.

Bijlage
Moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 15q13.3 microdeletie zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

46,XY.arr cgh 15q13.3q13.3 (RP11-126J1-)de novo

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

46	Het aantal chromosomen in de cellen van uw kind.
XY	De geslachtschromosomen, XY voor jongens en XX voor meisjes
.arr cgh	De analyse is gedaan met een array (arr) techniek: array CGH
15q13.3q13.3	De deletie is op chromosoom 15. Dit chromosoom is op twee punten gebroken in band 15q13.3. Daarom gaat het waarschijnlijk om een kleine deletie, dit noemen we ook wel een microdeletie.
(RP11-126J1-)	RP11-126JI is een stuk DNA waarvan bekend is waar het op het chromosoom ligt. Dit stuk DNA ontbreekt.
de novo	De novo (dn) betekent nieuw ontstaan. De microdeletie is spontaan ontstaan bij het kind en niet van een van de ouders afkomstig. Soms is de uitslag van het chromosomenonderzoek het volgende:

arr[hg19]15q13.2q13.3 (30,971,330-32,439,084)x1

De betekenis hiervan staat hieronder:

arr	De analyse is gedaan met een array (arr) techniek: array CGH
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).
15q13.2q13.3	De deletie is op chromosoom 15. Dit chromosoom is op twee punten gebroken, namelijk in band 15q13.2 en in band 15q13.3.

Materiaal tussen deze breuken ontbreekt.

30,971,330-32,439,084 Het DNA is opgebouwd uit basenparen. Alle basenparen van een chromosoom zijn genummerd vanaf de top van het chromosoom, ofwel het uiteinde van de p arm. Hier is het DNA tussen de basenparen 30.971.330 (ongeveer 31 miljoen basenparen; afgekort 31 Mb) en 32.439.084 (ongeveer 32 miljoen basenparen; afgekort 32 Mb) afwezig. Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 1.467.754 (ongeveer 1,5 miljoen basenparen; afgekort 1,5 Mb). Dit is het aantal basenparen dat ontbreekt.

x1 Dit betekent dat het DNA tussen de punten waarop het chromosoom 15 gebroken is, eenmaal aanwezig is in plaats van het normale twee maal.

Bronnen

Ben-Shachar S, Lanpher B, German JR, Qasaymeh M, Potocki L, Nagamani SC, Franco LM, Malphrus A, Bottenfield GW, Spence JE, Amato S, Rousseau JA, Moghaddam B, Skinner C, Skinner SA, Bernes S, Armstrong N, Shinawi M, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW, Lupski JR, Beaudet AL, Sahoo T.
Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. J Med Genet. 2009 Jun;46(6):382-8. PMID: 19289393

Endris V, Hackmann K, Neuhann TM, Grasshoff U, Bonin M, Haug U, Hahn G, Schallner JC, Schröck E, Tinschert S, Rappold G, Moog U.
Homozygous loss of CHRNA7 on chromosome 15q13.3 causes severe encephalopathy with seizures and hypotonia. Am J Med Genet A. 2010 Nov;152A(11):2908-11. doi: 10.1002/ajmg.a.33692. PMID:20979196

International Schizophrenia Consortium.
Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia.
Nature. 2008 Sep 11;455(7210):237-41. PMID: 18668038 Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M,

Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T.
15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy.Nat Genet. 2009 Feb;41 (2):160-2. PMID: 19136953

Hoppman-Chaney N, Wain K, Seger P, Superneau D, Hodge J.
Identification of single gene deletions at 15q13.3: further evidence that CHRNA7 causes the 15q13.3microdeletion syndrome phenotype.
Clin Genet. 2012 Jul 9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01925.x. [Epub ahead of print] PMID: 22775350

Liao J, DeWard SJ, Madan-Khetarpal S, Surti U, Hu J.
A small homozygous microdeletion of 15q13.3 including the CHRNA7 gene in a girl with a spectrum of severe neurodevelopmental features. Am J Med Genet A. 2011 Nov;155A(11):2795-800. doi: 10.1002/ajmg.a.34237. Epub 2011 Oct 11. PMID:21990074

Masurel-Paulet A, Andrieux J, Callier P, Cuisset JM, Le Caignec C, Holder M, Thauvin-Robinet C, Doray B, Flori E, Alex-Cordier MP, Beri M, Boute O, Delobel B, Dieux A, Vallee L, Jaillard S, Odent S, Isidor B, Beneteau C, Vigneron J, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Dubourg C, Labalme A, Bidon C, Gautier A, Pernes P, Pinoit JM, Huet F, Mugneret F, Aral B, Jonveaux P, Sanlaville D, Faivre L.
Delineation of 15q13.3 microdeletions. Clin Genet. 2010 Aug;78(2):149-61. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01374.x. Epub 2010 Feb 9. PMID:20236110

Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, Cox GF, Dickinson H, Gentile J, Harris DJ, Hegde V, Hundley R, Khwaja O, Kothare S, Luedke C, Nasir R, Poduri A, Prasad K, Raffalli P, Reinhard A, Smith SE, Sobeih MM, Soul JS, Stoler J, Takeoka M, Tan WH, Thakuria J, Wolff R, Yusupov R, Gusella JF, Daly MJ, Wu BL.
Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. J Med Genet. 2009 Apr;46(4):242-8. PMID: 18805830

Muhle H, Mefford HC, Obermeier T, von Spiczak S, Eichler EE, Stephani U, Sander T, Helbig I. Absence seizures with intellectual disability as a phenotype of the 15q13.3 microdeletion syndrome. Epilepsia. 2011 Dec;52(12):e194-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03301.x. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22050399

Mulley JC, Dibbens LM.
Chipping away at the common epilepsies with complex genetics: the 15q13.3 microdeletion shows the way. Genome Med. 2009 Mar 25;1(3):33. PMID: 19341504

Pagnamenta AT, Wing K, Akha ES, Knight SJ, Bölte S, Schmötzer G, Duketis E, Poustka F, Klauck SM, Poustka A, Ragoussis J, Bailey AJ, Monaco AP; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium.
A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. Eur J Hum Genet. 2009 May;17(5):687-92. PMID: 19050728

Sharp AJ, Mefford HC, Li K, Baker C, Skinner C, Stevenson RE, Schroer RJ, Novara F, De Gregori M, Ciccone R, Broomer A, Casuga I, Wang Y, Xiao C, Barbacioru C, Gimelli G, Bernardina BD, Torniero C, Giorda R, Regan R, Murday V, Mansour S, Fichera M, Castiglia L, Failla P, Ventura M, Jiang Z, Cooper GM, Knight SJ, Romano C, Zuffardi O, Chen C, Schwartz CE, Eichler EE.
A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):322-8. PMID: 18278044

Spielmann M, Reichelt G, Hertzberg C, Trimborn M, Mundlos S, Horn D, Klopocki E. Homozygous deletion of chromosome 15q13.3 including CHRNA7 causes severe mental retardation, seizures, muscular hypotonia, and the loss of KLF13 and TRPM1 potentially cause macrocytosis and congenital retinal dysfunction in siblings. Eur J Med Genet. 2011 Jul-Aug;54(4):e441-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.04.004. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21596161

van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM, Innis JW, de Ravel TJ, Mercer CL, Fichera M, Stewart H, Connell LE, Ounap K, Lachlan K, Castle B, Van der Aa N, van Ravenswaaij C, Nobrega MA, Serra-Juhé C, Simonic I, de Leeuw N, Pfundt R, Bongers EM, Baker C, Finnemore P, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, van Kalmthout M, Elia M, Vandeweyer G, Fryns JP, Janssens S, Foulds N, Reitano S, Smith K, Parkel S, Loeys B, Woods CG, Oostra A, Speleman F, Pereira AC, Kurg A, Willatt L, Knight SJ, Vermeesch JR, Romano C, Barber JC, Mortier G, Perez-Jurado LA, Kooy F, Brunner HG, Eichler EE, Kleefstra T, de Vries BB.
Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: A clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. J Med Genet. 2009 Apr 21. PMID: 19372089

Aantekeningen

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!

Er is een Facebook groep voor families die betrokken zijn bij het 15q13.3 microdeletion syndroom op www.facebook.com.

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

Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

Telefoon (050) 361 72 29
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

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

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

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

Unique noemt organisaties en websites om families te helpen bij het vinden van informatie en steun. Dit wil niet zeggen dat Unique het eens is met de inhoud van hun informatie of dat Unique er verantwoordelijk voor is.

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat ouders zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose, behandeling en gezondheid van hun kind.

In deze folder staat de beste informatie die er in 2013 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is op juistheid gecontroleerd door Dr Evan Eichler, Department of Genome Sciences, University of Washington, USA and by Professor Maj Hultén, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, UK

2008 Version 1 (SW)
2009 Version 2 .0 (SW)
2013 Version 2.1 (SW)
Copyright © Unique 2008, 2013

De Nederlandse vertaling is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Saskia van der Crabben (klinisch geneticus), dr. Maaike Haadsma (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc (Hons) PhD DIC (Unique).

VanBetuwAdvies

PrOK
Projectmanagement en trainingen

Chromosome Foundation
ONAFHANKELIJKE STICHTING VOOR ZELDZAME CHROMOSOOMAFWIJKINGEN

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

fonds NutsOhra
VOOR MENS & ZORG

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