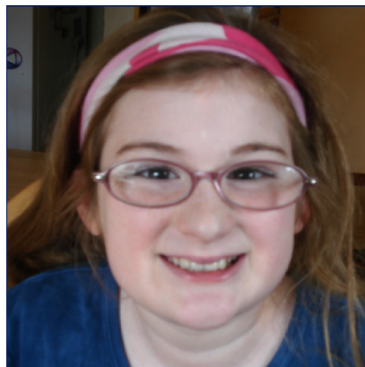
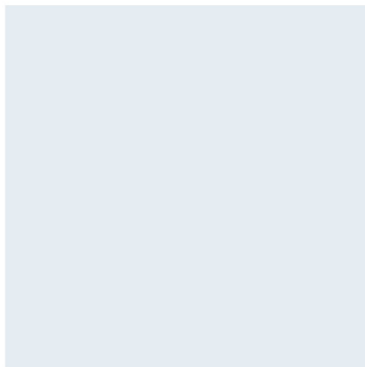


Unique

7q11.23 microduplicatie

Een microduplicatie 7q11.23 is een zeldzame genetische aandoening. De oorzaak is een heel klein extra stukje DNA van één van de 46 lichaamschromosomen, namelijk van de lange arm van chromosoom 7.



De chromosomen zijn de dragers van de genetische informatie die het lichaam 'vertelt' hoe het zich moet ontwikkelen en hoe het kan functioneren.

Voor een gezonde ontwikkeling moet ieder van de chromosomen precies de juiste hoeveelheid informatie bevatten. Zelfs een klein beetje te veel of te weinig informatie kan de ontwikkeling ontregelen. Tegelijk hoeft dat niet altijd het geval te zijn. Soms is er te veel of te weinig materiaal zonder dat dit merkbare gevolgen heeft. Het totale aantal van 46 chromosomen bestaat uit 23 paren. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, ruwweg van het grootste naar het kleinste chromosoom, en daarnaast is er een paar geslachtschromosomen, twee X chromosomen bij een meisje en een X en een Y chromosoom bij een jongen.

Band 7q11.23

Chromosoomanalyse

Chromosomen kun je niet met het blote oog zien. Maar geef ze een kleurtje en bekijk ze onder een microscoop, dan is te zien dat elk chromosoom een kenmerkend patroon van licht en donkere banden heeft.

Hiernaast een schematische tekening van de banden van chromosoom 7.

Bovenaan is de korte (p) arm, en onderaan is de lange (q) arm. De banden zijn van het midden naar de uiteinden toe genummerd. Het punt waar beide armen elkaar raken noemt men het centromeer.

Een laag nummer, zoals q11, zit dichtbij het centromeer en een hoger nummer, zoals q35, zit verder naar het uiteinde. Het bandje q11.23 ligt dichtbij het centromeer.

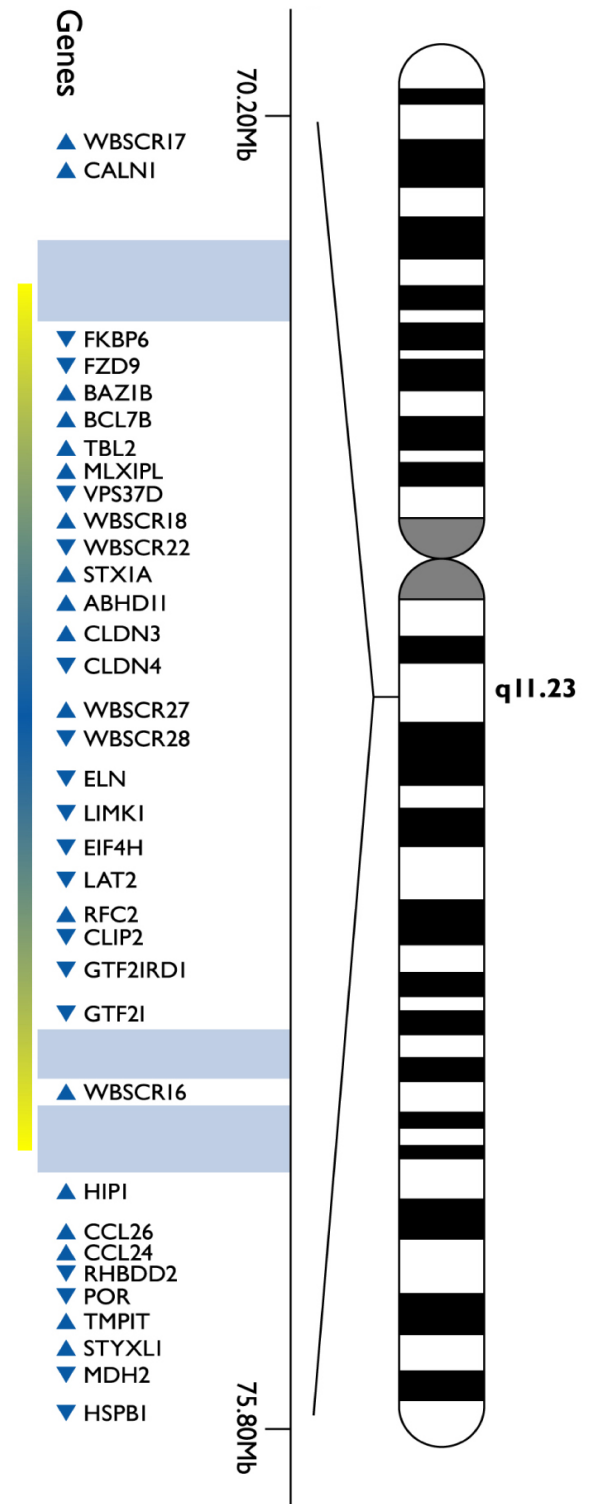
Het extra stukje chromosoommateriaal is zo klein dat het zelfs niet met hoge resolutie microscopen te zien is. De uitslag van een conventionele chromosoomanalyse is dan waarschijnlijk 'normaal'. Sommige kinderen zijn inderdaad meerdere malen onderzocht en steeds weer 'normaal' bevonden. Een extra stukje materiaal op een chromosoom noemt men een duplicatie. Wanneer de hoeveelheid materiaal zo klein is dat het niet met een hoge resolutie microscoop te zien is, noemt men het een microduplicatie.

Moleculaire en DNA technologie

Een microduplicatie is meestal alleen te vinden met gebruik van moleculaire of DNA technologie, in het bijzonder een techniek die bekend staat als de array-CGH of micro arrays. Met deze techniek kan men een te veel of een tekort van een zeer kleine hoeveelheid DNA opsporen. Een andere techniek die wel wordt gebruikt is MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Beide technieken kunnen laten zien welke van de 25 tot 30 genen die zich bevinden in het gebied van band 7q11.23 zijn gedupliceerd.

7q11.23 en Williams syndroom

Mensen die dit deel van chromosoom 7 niet te veel hebben, maar het missen, hebben het Williams syndroom. Dit Williams syndroom dat veroorzaakt wordt door een 7q11.23 *microdeletie* komt veel vaker voor dan de *microduplicatie*. Waarom dat zo is, weten we niet. Omdat het



Williams syndroom minder zeldzaam is, heeft men de genen die er bij zijn betrokken goed in kaart. Dit kan wel helpen om ook de effecten van de microduplicatie te begrijpen.

Hoeveel weten wij?

Vergelijken we verschillende kinderen en volwassenen met een 7q11.23 microduplicatie dan valt de overeenkomst in een aantal kenmerken op. Deze folder geeft informatie over wat er bekend is van deze kenmerken.

Het vergelijken van uw kind met anderen, zowel binnen de medische literatuur als binnen Unique of het netwerk Zeldzaam, kan helpen om een algemeen toekomstbeeld te schetsen. Maar vergeet niet dat er altijd verschillen zijn, soms zelfs vrij grote verschillen, tussen uw kind en andere kinderen met genetisch gezien dezelfde 'afwijking'. Ook hier geldt... iedereen is uniek!

Wat is te verwachten

Omdat slechts weinig mensen geïdentificeerd zijn met de microduplicatie, kunnen we niet zeker zijn over het hele spectrum van mogelijke effecten. Er zijn tenminste 4 volwassenen met deze microduplicatie die geen kenmerken vertonen. Van de kinderen die wel kenmerken vertonen zijn de meest opmerkelijke en meest voorkomende:

- moeilijkheden met spraak en taal;
- over het algemeen lichte tot matige leerproblemen;
- begrijpen van patronen en ruimtelijke relaties kan onaangetast zijn;
- gedrag vergelijkbaar met dat van kinderen met een autistische spectrumstoornis, inclusief weinig oogcontact, weinig sociale interactie, en veel interesse in herhaling;
- kwetsbaar in onverwachte situaties;
- over het algemeen een normale groei voor en na de geboorte
- over het algemeen geen zichtbare afwijkingen bij de geboorte.
- over het algemeen gezond.

Een lipspleet of gehemeltpleet kan voorkomen en sommige kinderen hebben last van epilepsie. Over het algemeen zien de kinderen er gewoon uit. Toch kunnen ouders subtiele gelijkenissen zien tussen hun kind en andere kinderen met een 7q11.23 microduplicatie

Zijn er mensen met een 7q11.23 microduplicatie die gezond zijn, geen ernstige aangeboren afwijkingen hebben en zich normaal ontwikkelen?

Ja, die zijn er zeker. In minstens 4 van de 16 bestudeerde gezinnen heeft de moeder of de vader een zelfde 7q11.23 microduplicatie als het kind zonder dat deze ouder merkbare kenmerken heeft. Dat maakt het moeilijk om er zeker van te zijn wat het effect is van het hebben van een 7q11.23 microduplicatie.

Hoe gebeurde het?

7q11.23 microduplicaties ontstaan gewoonlijk spontaan zonder een voor de hand liggende reden. De genetische term voor dit is de novo(dn). Beide ouders hebben normale chromosomen. De novo 7q11.23 microduplicatie ontstaat door een fout bij het vormen van eicel of zaadcel van de ouders.

Tijdens deze celvorming liggen alle chromosomen, inclusief de twee chromosomen 7, in paren bij elkaar en wisselen segmenten uit. Om dit proces goed te laten verlopen moet elk chromosoom gelijke of bijna gelijke DNA-reeksen van het partner chromosoom herkennen. Door het hele chromosomen zitten veel blokjes DNA die zo op elkaar lijken dat men denkt dat daardoor fouten kunnen ontstaan.

Het proces van chromosomen die elkaar opzoeken, paren maken en segmenten uitwisselen is een natuurlijk proces, en als ouder kan je er niets aan doen om dit proces te veranderen of te sturen. Kinderen van over de hele wereld en met verschillende achtergronden hebben 7q11.23 microduplicaties. Er is niets dat de ouders kunnen doen of laten om dit te voorkomen.

In sommige gezinnen echter is de microduplicatie van ouder naar het kind overgedragen. Soms zijn noch bij de ouder, noch bij het kind kenmerken van de aandoening zichtbaar. In andere gezinnen hebben de ouders geen afwijking, maar de kinderen wel (Berg 2007, Kriek 2006).

Kan het weer gebeuren?

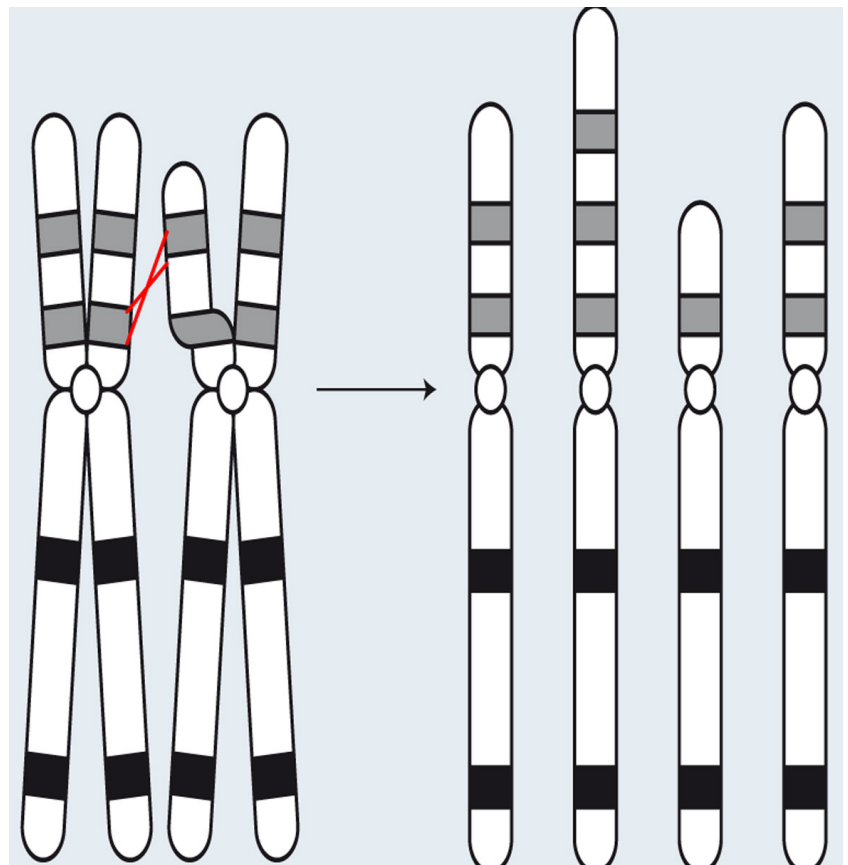
Hebben beide ouders normale chromosomen dan is het onwaarschijnlijk dat er nog een kind met een 7q11.23 microduplicatie, of een andere chromosoom afwijking, geboren wordt. Maar als een van de ouders dezelfde duplicatie heeft als het kind, dan is er een 50% kans dat een volgend kind de duplicatie heeft.

Kan een kind met een 7q11.23 microduplicatie kinderen krijgen met dezelfde afwijking?

Ja, dat is zeker mogelijk. Men kent deze afwijking te kort om te weten of de vruchtbaarheid wordt beïnvloed, maar waarschijnlijk is de vruchtbaarheid normaal.

Bij elke zwangerschap heeft iemand met een duplicatie een theoretische kans van 50% om deze duplicatie wel of niet over te dragen aan zijn kind.

De chromosomen van hetzelfde paar - in dit geval chromosoom 7 - liggen bij elkaar. Bij het uitwisselen van overeenkomstige segmenten kan er een fout optreden. In dit voorbeeld is te zien hoe één chromosoom met te veel en één chromosoom met te weinig informatie kan ontstaan.



Een kind met een 7q11.23 duplicatie

Spraak- en communicatieachterstand

De spraak- en taalontwikkeling is meestal opvallend vertraagd.

De kinderen lopen al vroeg een vertraging op in het leren zichzelf uit te drukken in begrijpelijke taal met de juiste woorden en korte zinnen.

Hoe dan ook, alle oudere kinderen en volwassenen die beschreven zijn, kunnen praten, en de meeste van hen kunnen in korte zinnen spreken. Ook al is alleen een kleine groep kinderen uitvoerig beschreven, het is duidelijk dat de ernst en de permanentie van de problemen met taal kan variëren per individu.

De kinderen zeggen hun eerste verstaanbare woorden tussen de 18 maanden en 4 jaar, terwijl het taalbegrip over het algemeen daarop voor is. Sommige kinderen hebben gebarentaal geleerd of maken gebruik van pictogrammen, terwijl andere een repertoire van gebaren gebruiken. Door gebruik van deze methodes kunnen ze redelijk vloeiend communiceren.

Latere stadia van de taalontwikkeling zijn ook vertraagd, de woordenschat neemt toe, maar niet op hetzelfde nivo als bij andere kinderen, met vooruitgang tot tweewoord zinnen op een leeftijd ouder dan 6 jaar.

Er waren duidelijk uitspraakproblemen, met kinderen die alleen de eerste lettergreep van een woord duidelijk uitspraken, of niet verder kwamen dan twee lettergreep woorden. Het gehoor was normaal maar er zijn specifieke problemen met het maken van bepaalde spreekgeluiden (zoals l , r) beschreven bij zowel kinderen als volwassenen.

Een kleine minderheid van de baby's is met een open gehemelte geboren. Ook na een medische behandeling blijft de kwaliteit van de spraak beïnvloed en dat vergroot de problemen waarmee dit kind wordt geconfronteerd.

Het geluid van de stem is vaak wat hoger dan bij een ander kind en de spraak klinkt meer staccato.

Gedrag

Onderzoekers attenderen op een overeenkomst in gedrag van jonge kinderen met een 7q11.23 duplicatie en kinderen met een afwijking in het autistisch spectrum. Maar specifiek gedrag en de ernst ervan varieert per kind (Berg 2007). Herhalende bewegingen, een andermand hand gebruiken als 'gereedschap', beperkte gezichtsuitdrukking, buitensporige geordendheid (opstellen van speelgoed), gebrek aan het uiten van en omgaan met emoties, moeite met veranderen van routines en vermijden van sociale contacten zijn bij individuele kinderen geconstateerd. Het is mogelijk dat een aantal van deze autisme kenmerken kunnen verminderen of misschien verdwijnen als de spraak zich ontwikkelt. Dit gaat bijvoorbeeld op bij een 13-jarig meisje dat beschreven wordt als sociaal normaal, kinderlijk, lief en rustig (Torniero 2007). Niet sociaal gedrag, angst voor vreemden en scheidingsangst kunnen soms hevig zijn en dit scoorde hoog bij families binnen Unique. Een 19 jarig meisje leed aan paniek aanvallen (Berg 2007).

Sommige kinderen, mogelijk vooral jongens, scoren hoog op agressief gedrag zoals slaan en knijpen, maar de kinderen uit het Unique bestand scoren niet hoog als het gaat om zelfverwonding zoals arm bijten.

"Ze is zich niet bewust van anderen in het publiek, ze zegt of doet dingen waar andere kinderen zich voor zouden schamen. Ze is verlegen als ze nieuwe mensen ontmoet maar vriendelijk als ze ze eenmaal kent en ze houdt ervan om ze te knuffelen. Ze praat tegen zichzelf als ze boos of gefrustreerd is en dat is ze gemakkelijk."

"Een lieve jongen, maar hij kan irritant, temperamentvol en prikkelbaar zijn".

Sommige kinderen hebben problemen hun stemming onder controle te houden. Ze worden hyperactief in plaats van gewoon opgewonden, en verliezen snel hun geduld of worden driftig als ze gefrustreerd zijn.

In de medische literatuur worden ook problemen met concentratie en onrustig gedrag genoemd

en bij één volwassene is een diagnose Asperger syndroom gesteld.

De gezinnen uit het Unique-bestand die concentratieproblemen noemden, nuanceren dit met opmerkingen als: "als we proberen hem nieuwe dingen te leren wordt hij gefrustreerd, of het lijkt of het hem niet interesseert. Zijn concentratie is op zijn best als hij degene is met het idee of als hij zin heeft om iets te leren."

Leerbaarheid

De tot nu toe in de medische literatuur beschreven personen hadden geen of milde leerproblemen. In twee gevallen waar een IQ was bepaald was het in de 80, en in een ander geval in de 50. Bij zo weinig gegevens is het niet mogelijk een conclusie te trekken. Hooguit kan men zeggen dat de variatie groot is en dat het cognitieve niveau uiteen loopt van matige verstandelijke beperkingen tot lichte leermoeilijkheden.

Leerkrachten

De uitdrukkelijke taal achterstand lijkt niet een vergelijkbare vertraging in het lees proces te geven.

De ervaring van de Unique ouders is dat kinderen op hun 8^e jaar goed kunnen lezen.

Gezinnen melden ook dat de kinderen een sterk geheugen hebben. Men gelooft dat het visuospatial beredeneren (herkennen van visuele patronen en daaruit gevolgen trekken) aardig beschermd is bij kinderen met 7q11.23 duplicaties, maar dit is niet voor alle kinderen het geval. Gezinnen van Unique melden dat hun kinderen redelijk tekenen.

"Ze houdt van tekenen en verhalen schrijven, meestal met veel detail".

"Hij kan tekenen met typische details zoals gewone mensen dat niet doen".

Leerproblemen

Schrijfvaardigheid en wiskunde kunnen zwakke gebieden zijn, evenals andere vakken waarbij kinderen worden geacht om snel hun gedachten te kunnen uitspreken. De indruk bestaat dat het kind het juiste antwoord wel 'weet', maar het niet spontaan kan geven.

De leeromgeving

De ervaring van Unique-ouders is dat de kinderen doorgaans op een gewone school onderwijs kunnen volgen met - waar nodig - extra ondersteuning. De meeste kinderen hebben extra ondersteuning nodig met rekenen, sociale vaardigheden en schrijven.

"Hij heeft een geduldige leerkracht nodig, want hij leert meer van een leerkracht die het geduld heeft de stof op te delen in kleine stapjes, en die het leren gezellig maakt."

"Ze leert het beste als iemand haar onderwijst, ze kan niet zelf lezen en begrijpen wat ze leest maar ze kan soms korte, makkelijke instructies volgen".

Ontwikkeling: zitten, bewegen, lopen (grote motoriek)

Veelal is er een echte vertraging in het halen van ontwikkelingsmijlpalen als zitten, staan en lopen. De meeste kinderen hebben deze achterstand weer ingehaald voordat ze naar school gaan.

Sommige oudere kinderen hielden lichte problemen met de balans tijdens het lopen.

Individuele baby's gingen tussen 6 en 15 maanden zitten; rollen, kruipen en schuiven tussen de 7 en 14 maanden, en lopen tussen de 15 en 26 maanden.

In sommige gevallen waren er problemen met de coördinatie tussen de beide kanten van het lichaam en de balans. Dit uit zich in moeite hebben met op één been staan, hinkelen, touwtje springen/huppelen en fietsen.

Één van de oorzaken van de vertraging in de mobiliteit is de lage spierspanning die bij 5 kinderen wordt vermeld. Door fysiotherapie en oefenen kan de conditie verbeteren en soms kan de spierslakte ook weer verdwijnen.

Ontwikkeling: handgebruik en coördinatie (fijne motoriek)

Sommige kinderen hebben een vertraging in handgebruik terwijl andere een normale ontwikkeling doorlopen. Unique heeft gezien dat ook de kinderen die zich langzaam ontwikkelen ge-

leerd hebben om zelf te eten, zich aan te kleden en zichzelf te verzorgen voor dat ze naar school gaan.

Het kan zijn dat het wat langer duurt voor deze kinderen om te leren knippen, tekenen en schrijven dan andere kinderen, maar in de meeste gevallen is het nog redelijk binnen de normale tijd. Een jongen van 12 werd omschreven als 'impulsief' als hij fijne motorische handelingen uitvoert, maar meer beheerst als hij aangespoord werd. Over zelfredzaamheid gesproken: data van Unique suggereren dat kinderen over het algemeen langzamer zijn met het zindelijk worden overdag (gemiddeld 4 jaar) en 's nachts.

Gelaatsuitdrukking

Baby's en kinderen met deze duplicatie zien er gewoon normaal uit: ze vallen niet op in een groep met andere kinderen.

Specifieke gezichtskenmerken bij een 7q11.23 microduplicatie zijn; een hoge brede neus, mogelijk diep liggende ogen, laag ingezette oren, een kort gootje tussen neus en bovenlip, en dunne lippen. Twee auteurs hebben een geringe asymmetrie van het gezicht beschreven.

"Hij ziet er anders uit dan de rest van de familie".

Voeding

De meeste baby's en kinderen hebben geen voedingproblemen gehad. Veel van hen hebben van minstens 6 maanden borstvoeding kunnen profiteren, één of twee hadden eerst sondevoeding nodig.

Sommige baby's hadden last van reflux (eten dat uit de maag terugkomt in de slokdarm). Dit kan onder controle worden gehouden door het eten langzamer te geven, een baby half zittend te houden om te eten en het hoofdeinde van het bed iets omhoog te zetten tijdens het slapen. Als dit niet voldoende is, blijkt medicatie of anti reflux melk over het algemeen genoeg om de voeding binnen te houden. Één geval van reflux was ernstig genoeg voor behandeling in het ziekenhuis.

Bij 3 kinderen was obstipatie een ernstig probleem, en bij één gezin ging men onderzoeken of er sprake was van 'low tone' in de dikke darm.

Groei

De meeste baby's en kinderen die tot nu toe gezien zijn, hebben een normale groei voor en na de geboorte. Alhoewel sommige klein van stuk waren en klein bleven, waren anderen lang en stevig.

Over het algemeen is er geen eenduidig effect op de groei gevonden.

Gezondheidszaken

Over het algemeen goede gezondheid.

Rapporten tot de leeftijd van 23 jaar laten zien dat de meeste mensen met een 7q11.23 duplicatie een goede gezondheid genieten.

Als kinderen hebben ze regelmatig dezelfde luchtweginfectie als andere kinderen maar in de leeftijd tussen 6 en 9 jaar ontgroeien ze deze. Bij twee kinderen zijn de keel- en neus amandelen verwijderd in een poging slaapapnoe op te lossen. Bij één kind is een reflux van de urine-wegen operatief verholpen.

Open gehemelte / Lipspleet

Vier van de in totaal 21 baby's zijn met een open gehemelte of lipspleet of beiden geboren. Een andere baby was met een ongewoon hoog gehemelte geboren.

Afwijkingen in de bovenkant van de mond komen vaak voor bij kinderen met en zonder een chromosoomafwijking. Het harde gehemelte aan de voorkant van de mond kan open zijn, of er kan een spleet voorkomen in het achterste zachte weefsel van het gehemelte in de mond.

In incidentele gevallen is de spleet beperkt tot het weefsel achter in de mond (huig).

Een open gehemelte kan problemen veroorzaken met de voeding en de spraakproductie. Chirurgisch herstel van het gehemelte helpt deze moeilijkheden te verminderen en kan soms het probleem compleet oplossen.

Aanvallen en aanvalachtige verschijnselen

Vijf van de 21 kinderen hebben epilepsie.

De eerste aanvallen traden op tussen het 7e en 12e jaar, en waren over het algemeen goed te behandelen met medicatie. Bij sommige kinderen was het mogelijk de medicatie te beëindigen en ze bleven aanvalvrij. Bij één kind kwamen nog steeds hevige aanvallen voor, vooraf gegaan door een periode van intens lachen, daarna zag het kind wit bleek, ging voor zich uit staren en viel zonder zichzelf pijn te doen.

Zeven kinderen hebben een hersenscan gehad (MRI) met in het algemeen geen specifieke resultaten.

Slechts bij één kind is een structurele afwijking in de hersenen gevonden. Dit suggereert dat het geen onderdeel uitmaakt van het 7q11.23 duplicatie syndroom.

Andere gezondheidsproblemen die wel of niet verband houden met de duplicatie zijn: platvoeten, cubitus valgus - een vergrote hoek van de elleboog waardoor de onderarm meer naar buiten draait -, heupdysplasie te corrigeren met spalken of operatief, talipes (klompvoeten) te corrigeren met steunzolen / schoenen en café au lait vlekken op de huid.

Zien

Vijf van de 21 kinderen hebben een afwijking aan de visus of bij het scherpstellen. Problemen zijn meestal corrigeerbaar door het gebruik van een bril. Het gaat vooral om scheelzien en astigmatisme. Het gevolg voor het zicht is dat voorwerpen vaag zijn. Soms kunnen de hersenen een astigmatisme corrigeren, maar het kan zo sterk zijn dat het niet zonder hulp van een bril kan.

Horen

Deze kinderen hebben doorgaans een normaal gehoor. Jonge kinderen hebben vaker te maken met een tijdelijk gehoorverlies vanwege vocht achter het trommelvlies (glue ear), maar hier groeien ze op een natuurlijke wijze overheen. Als het veel of hardnekkig is, kunnen er buisjes worden geplaatst om de ruimte achter het middenoor te ontlichten en het gehoor te verbeteren.

Twee van de Unique kinderen haalden de gehoorstest niet, al hadden ze een goed gehoor, omdat ze niet begrepen hoe ze op het geluid moesten reageren. Ouders worden geadviseerd dit van te voren te melden bij de persoon die de test afneemt.

Tanden

Over het algemeen hebben kinderen met een chromosoomafwijking iets meer problemen met hun tanden dan anderen. Bij twee kinderen stonden de tanden erg onregelmatig (malocclusion), een volwassene had de tanden te dicht op elkaar staan, en een gezin vertelde dat de tanden van hun kind klein waren en uit elkaar stonden.



Support and Information

7q11.23 Duplication Group
Louie & Cherie Ruffino
2402 Brookmere
Houston
TX 77008, USA
lruffino@sbglobal.net

www.bcm.edu/genetics/dup7q11.23/index.html

Rare Chromosome Disorder Support Group,
PO Box 2189
Caterham
Surrey CR3 5GN, UK
Tel/Fax: +44 (0) 1883 330766
info@rarechromo.org, www.rarechromo.org

This leaflet is not a substitute for personal medical advice. Families should consult a medically qualified clinician in all matters relating to genetic diagnosis, management and health. The information is believed to be the best available at the time of publication. It was compiled by Unique and reviewed by Dr Jonathan Berg, Baylor College of Medicine, Texas and by Professor Maj Hulten BSc PhD MD FRCPath, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, UK 2007.

Copyright © Unique 2007

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413

Bronnen en referenties

Deze informatie is gebaseerd op wat bekend is over een klein aantal mensen – 19 om precies te zijn – met een 7q11.23 microduplicatie. Elf van deze mensen zijn in detail beschreven in de medische literatuur en andere zijn genoemd in overzichtstudies.

Met de eerst genoemde auteur en de publicatiedatum is het mogelijk om de samenvattingen en de artikelen te vinden op internet bij PubMed.

Verder is de databank van Unique gebruikt als informatiebron. Op het moment van het maken van deze folder waren er

bij Unique 5 leden met een 7q11.23 microduplicatie en enkele meer met een iets grotere duplicatie (Berg 2007; Depienne 2007; Kirchhoff 2007; Torniero 2007; Kriek 2006; Somerville 2005; Unique).

Vertaling en bewerking

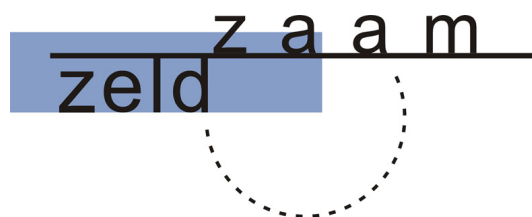
Sandra en Jim Johnson, mei 2009.

VG netwerken – Zeldzaam
Postbus 1223
3500 BE Utrecht



VGnetwerken

www.vgnetwerken.nl



www.zeldzame-syndromen.nl