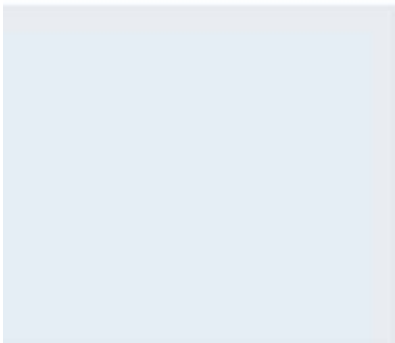


Unique

3p25 deleties (3p-)

Een 3p25 deletie is een zeer zeldzame chromosoomafwijking. Ieder kind heeft 46 chromosomen. Twee met nummer 3. Bij kinderen met een 3p25 deletie mist een van deze chromosomen 3 een stukje van de korte arm. Daarom wordt deze chromosoomafwijking ook 3p- (drie p min, of drie p deletie) syndroom genoemd.



Net als bij andere chromosomale aandoeningen verhoogt een 3p25 deletie de kans op aangeboren afwijkingen, ontwikkelingsachterstand, en leermoeilijkheden.

De kans hierop en de ernst ervan is afhankelijk van de hoeveelheid genetisch materiaal die bij uw kind mist.

Hoe de aandoening zich manifesteert, verschilt van kind tot kind..

Veel voorkomende kenmerken

- Laag geboortegewicht
- De meeste kinderen groeien langzaam en blijven klein
- Klein hoofd (microcephalie)
- Langzamer bereiken van ontwikkelingsmijlpalen)
- Laat gaan praten of niet gaan praten
- Lage spierspanning (hypotonie)
- Problemen met zien
- Overhangende bovenste oogleden (ptosis)
- Problemen met horen
- Extra vingers en/of tenen
- Hartafwijkingen
- Het gezicht is driehoekig van vorm met een kleine kin
- Vrijwel alle kinderen hebben leermoeilijkheden of een verstandelijke beperking
- Het is de ervaring van 'Unique' dat bij 4 van de 10 kinderen epilepsie voorkomt. Op latere leeftijd verdwijnen de aanvallen (Witt 1985; Mowrey 1993; Benini 1999; Green 2000; U

Hoe zeldzaam zijn 3p25 deleties?

In 2005 waren er in de wetenschappelijke literatuur 35 mensen met 3p25 deleties beschreven. Op het moment van publicatie van deze folder waren er binnen Unique 34 familieleden met deze aandoening in het bestand. (Knight 1995; Green 2000; Rohrbach 2005; U).

Levensverwachting

De arts die uw kind in behandeling heeft, is het beste in staat om antwoord te geven op deze moeilijke vraag. De meerderheid van de kinderen met deze zeldzame aandoening blijft in leven. De oudste personen beschreven in de wetenschappelijke literatuur waren vroeg in de 20. Dat oudere mensen niet zijn beschreven komt waarschijnlijk omdat de diagnose eerder niet werd gesteld. Op het moment dat deze folder werd geschreven, was de oudste binnen Unique 15 jaar.

Een klein deel van de kinderen is op jonge leeftijd overleden. Van drie babies beschreven in de medische literatuur had er één (1) aanhoudende ademhalingsproblemen. Hij is op de leeftijd van zes maanden thuis in zijn slaap overleden. Eén kind overleed vlak na de geboorte. En het derde kind na vier weken als gevolg van een ernstige hartafwijking. Twee van de 'Unique-kinderen' zijn overleden. Het ene kind aan een RSV infectie op de leeftijd van 22 maanden, het andere kind

toen ze drie was door een voor ons onbekende oorzaak (Reifen 1986; Nienhaus 1992; Mowrey 1993; U).

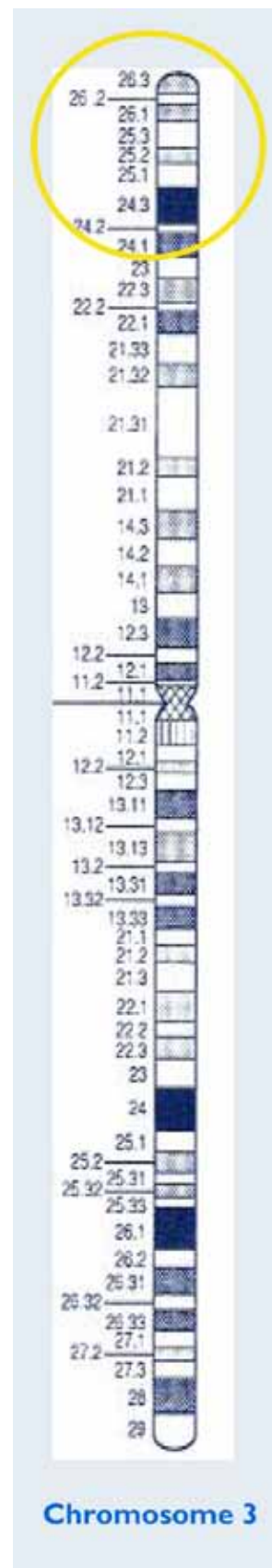
Eerste signalen

De eerste signalen zijn meestal de langzame ontwikkeling in combinatie met gezondheidsproblemen en ongebruikelijke gelaatstrekken. Dat is dan de aanleiding tot verder onderzoek.

Van de 12 personen waarvan de eerste symptomen in de medische literatuur zijn beschreven, was bij slechts twee de diagnose vlak na de geboorte gesteld. Vijf werden gediagnosticeerd in de peuterleeftijd vanwege de achterstand in ontwikkeling. Bij twee kinderen werd de diagnose gesteld toen ze 6 en 12 jaar waren. Eén baby werd gevonden bij een vruchtwaterpunctie vanwege de leeftijd van de moeder.

Bij twee moeders werd de diagnose gesteld nadat bij hun kind een 3p25 deletie was vastgesteld.

Via de Unique-leden hebben we informatie over zeven kinderen. Eén baby werd gediagnosticeerd door een vruchtwaterpunctie. Bij twee baby's werd de diagnose gesteld vanwege uiterlijke afwijkingen bij de geboorte (extra tenen, karakteristieke oogvorm) en andere signalen zoals ademhalingsproblemen en een navelstreng met slechts één in plaats van twee aders. Bij alle andere kinderen uit het Unique ledenbestand werd de diagnose gesteld nadat



de ontwikkelingsachterstand duidelijk werd (Witt 1985; Reifen 1986; Narahara 1990; Tazelaar 1991; Mowrey 1993; Phipps 1994; Knight 1995; Drumheller 1996; Angeloni 1999; Cargile 2002; U).

Diagnose

Chromosoomonderzoek wordt gedaan door de chromosomen onder een microscoop te bekijken. Verder worden moleculaire testen uitgevoerd zoals bijvoorbeeld de FISH (fluorescent in-situ hybridisation)-test die aantoont of bepaalde DNA sequenties aanwezig zijn of niet. De FISH-test en andere moleculaire technieken helpen om een duidelijker beeld te geven – door met grote precisie aan te wijzen waar een chromosoom is afgebroken, door te helpen onbekende stukken DNA te indentificeren, of door de aard van subtiele veranderingen in het DNA aan te tonen.

Het is goed om te bedenken dat de deletie niet alles bepaald. De andere genen van uw kind, verwachtingen die u koestert, de kansen die u biedt en de omgeving waarin uw kind opgroeit zijn ook van grote invloed op de ontwikkeling van uw kind.

De positie van een aantal genen die kenmerken van het 3p25 deletiesyndroom veroorzaken of versterken is bekend. Daarom kan het nuttig zijn te weten welk deel van het chromosoom bij uw kind mist en welk deel het nog wel bezit. Soms kan alleen een moleculaire techniek hierover uitsluitsel geven. Veel mensen met een 3p25 deletie zijn echter niet middels moleculaire technieken onderzocht. Van de 25 mensen die zijn beschreven in de medische literatuur, is bij slechts 13 een moleculaire analyse uitgevoerd. Op het moment van schrijven was er bij slechts 3 Unique-leden moleculair onderzoek gedaan.

Het is goed om te bedenken dat de deletie niet alles bepaald. De andere genen van uw kind, de verwachtingen die u koestert, de kansen die u

biedt en de omgeving waarin uw kind opgroeit zijn ook van grote invloed op de ontwikkeling van uw kind.

Uiterlijk

Een klein postuur is een eigenschap die kinderen doet opvallen. De kinderen zijn over het algemeen klein van stuk en smal gebouwd. Sommige kinderen worden geboren met extra vingers of tenen. Deze worden doorgaans op jonge leeftijd operatief verwijderd. Wanneer er sprake is van ongerustheid over de ontwikkeling van een kind, zal de kinderarts zoeken naar dysmorfe kenmerken

– ongewone gezichtskenmerken die een aanwijzing kunnen zijn voor een onderliggende genetische aandoening.

Deze kenmerken zijn vaak heel subtiel.

Voorbeelden bij een 3p25 deletie zijn bovenste oogleden die over het oog hangen (ptosis), ogen die ver uit elkaar staan, een kleine kin, laagstaande en/of afwijkend gevormde oren, een dunne bovenlip, mondhoeken die omlaag wijzen, een korte neus met een brede punt en een lang filtrum (het gleufje tussen mond en neus). Een deel van de kinderen heeft een klein hoofd. Ook doorlopende borstelige wenkbrauwen, kleine huidplooiën in de binnenste ooghoek, of kleine kuiltjes in de wang vlak voor de oren komen voor (Narahara 1990; Tazelaar 1991; Drumheller 1996; Green 2000; Cargile 2002).



Groei

De medische literatuur wijst uit dat groeiachterstand tijdens de zwangerschap zeer vaak voorkomt. De ervaring van Unique is dat alle families vertraagde groei tijdens de zwangerschap aangeven en dat hun baby een laag geboortegewicht had. Het patroon van de postnatale groei kan meer verschillen. De spreiding van het geboortegewicht bij 16 Unique-leden varieert tussen 1959g en 2953g, met twee baby's met een extreem laag gewicht van 595g en 1361g. Van de 14 families die Unique informatie konden geven over het groeipatroon van hun kind, gaven er negen aan dat de groei opvallend langzaam was. Kenmerkende opmerkingen van ouders:

“Hij is altijd te licht geweest voor zijn leeftijd en zijn lengte”, “De groei was langzaam en grillig, periodes van ziekte zoals longontstekingen hebben er voor gezorgd dat hij ernstig afviel”, “Nu hij 18 maanden is draagt hij kleding voor kinderen van 12 maanden”.

Binnen deze groep was de verwachte lengte van een van de kinderen 150cm. Vier andere kinderen hadden echter een gemiddelde of bovengemiddelde lengte, ondanks hun lage geboortegewicht.

Voeding

Vijf van twaalf Unique-families gaven aan serieuze voedingsproblemen met hun kinderen te hebben gehad. Zwakke zuigkracht, weinig honger en in sommige gevallen gastro-oesofageale reflux – voeding die vanuit de maag weer door de slokdarm naar boven komt – leidde tot een vertraagde gewichtsgroei. Veel baby's hadden 'verdikte' melk nodig met extra calorieën. Negen baby's hadden ernstige reflux. Drie van hen kregen sondevoeding. Daar staat tegenover dat vijf baby's zonder problemen borstvoeding kregen en dat twee moeders alleen stopten met borstvoeding, omdat het kind na de voeding hongerig bleef. Soms was de baby moeilijk aan te leggen in de eerste dagen na geboorte. Een moeder vertelde dat ze een fles gebruikte met een vergroot gat in de speen om haar slaperige en moeilijk etende kind te voeden.

De overgang naar vast voedsel lijkt relatief laat te komen. Veel peuters aten gepureerd voedsel of babyvoedsel tot hun derde levensjaar. Zeven uit negen families met een kind van schoolgaande leeftijd, zeiden dat hun kind vaak weigerde te kauwen. Van de vier families die meldden dat hun kind een gemiddelde of bovengemiddelde lengte had, was er geen met uitgesproken voedingsproblemen.

Leren

Sommige mensen met een 3p25 deletie hebben geen leerproblemen, maar de meeste kinderen hebben extra aandacht nodig in het leerproces. Van de 11 families die informatie over hun school gaven, was er één kind dat naar een reguliere basisschool ging. Aan de behoefte van andere kinderen kon beter worden voldaan in het speciaal onderwijs. De opmerkingen en ervaringen hieronder geven een indruk van individuele prestaties. Niet alle kinderen zullen dit niveau kunnen halen.

M kan gezichten tekenen, ze leest ongeveer 75 woorden en kan de meeste getallen lezen. Ze kan alle letters, en de lage cijfers, schrijven en kan een toetsenbord gebruiken. Haar geheugen is heel goed. In de dagelijkse routine thuis is zij vaak degene die nuttige informatie onthoudt. Ze moet iets echter wel kunnen begrijpen als ze het wil onthouden. Ze verbeterd zich in bepaalde gebieden, maar op andere gebieden bereikt ze vrij snel haar plateau. De laatste tijd heeft zij op bepaalde gebieden grote stappen kunnen zetten. Door haar motivatie en vasthoudendheid, blijft ze zichzelf verbeteren - M, 8 jaar.

C leest simpele boekjes en kan haar naam schrijven sinds ze 8 is - C, 9 jaar.

E Probeert veel dingen te tekenen en doet alsof ze haar naam schrijft en boeken leest. Ze leest op school simpele boekjes sinds ze zeven jaar is, maar ze heeft hierin wel aanmoediging nodig. Ze kan haar naam kopiëren en gebruikt op school een keyboard. Haar kortetermijngeheugen is goed, maar haar langetermijngeheugen is niet zo goed. Ze is het best in praktische dingen die ze leuk vind - E, 10 jaar.

Communicatie en spraak

De wetenschappelijke literatuur geeft aan dat de meeste mensen met een 3p25 deletie niet gaan praten, maar dat is niet de ervaring van Unique. Van de elf kinderen boven de drie, gebruiken er zes gesproken woorden. Eén kind heeft een vocabulaire van honderden woorden, maar dat is waarschijnlijk zeer uitzonderlijk. De spraak was bij alle kinderen vertraagd. Bij de peuters en kleuters waren er geen aanwijzingen van een belemmerde sociale interactie. De kinderen communiceerden hun gevoelens door te gebaren, te brabbelen, via geluiden en door lachen en huilen. Sommige kinderen leerden woorden in gebarentaal vanaf 18 maanden en één kind had op zijn derde een goede beheersing van gebarentaal, met een vocabulaire van 30 woorden en korte zinnen toen het vier was. Uit de informatie van Unique lijkt er geen verband te zijn tussen de grootte van de deletie en het vermogen om via taal te kunnen communiceren.

De volgende impressies geven de verschillen tussen de kinderen duidelijk aan:

K maakt vocale geluiden, maar begrijpt wellicht meer dan ze duidelijk kan maken – K, 5 jaar.

M heeft een goede woordenschat. Ze sprak haar eerste woordjes toen ze twee was en bouwde dat langzaam uit. Ze is nu acht. Ze maakt zinnen die typisch zijn voor een drie- tot vierjarige. Haar begrip is altijd groter geweest dan haar mogelijkheid tot expressie, maar de kloof hiertussen is over de jaren duidelijk kleiner geworden. Als ze moe is praat ze onduidelijk en gebruikt ze vooral klinkers, omdat ze moeite heeft met de uitspraak van medeklinkers. Ze zegt dan bijvoorbeeld 'cholate' in plaats van chocolate - M, 8 jaar.

E praat slecht, maar ze begrijpt het meeste van wat er tegen haar gezegd wordt. Toen ze drie was gebruikte ze haar eerste babywoordjes. Nu ze 10 is wordt haar taal steeds beter te begrijpen en gebruikt ze soms ook zinnen van 2-3 woorden. Sommige klanken kan ze niet uitspreken (Sh, t, f, j, l, qu, z). Ze heeft op school logopedie en thuis proberen we haar aan te moedigen met de klanken die ze probeert te maken – E, 10 jaar.

A maakt vocale geluiden, geen woorden of gebaren. Hij kan ontevredenheid alleen uiten door te huilen. Het is erg moeilijk te begrijpen wat hij bedoelt – A, 14 jaar.

Zitten, bewegen en lopen

De kinderen zijn meestal laat in het bereiken van de motorische mijlpalen en sommige hebben hier veel extra hulp bij nodig. Hoewel sommige kinderen een goede mobiliteit ontwikkelen en zelfs kunnen zwemmen, dansen, of op het schoolplein spelen, kunnen andere kinderen geen van deze dingen.

De informatie van de leden van Unique laat zien dat baby's voor het eerst gaan omrollen tussen 9 en 24 maanden en dat ze kunnen zitten vanaf maand 9 tot 36. De eerste stapjes werden gezet vanaf twee jaar, maar lopen bleef meestal moeilijk en de meeste kinderen hebben hulpmiddelen

nodig (spalken, loopstoeltje, krukken, rolstoel). Buiten hebben ze vaak minder besef van gevaar. De verminderde spierspanning (hypotonie) ligt ten grondslag aan een deel van deze problemen. Met fysiotherapie en goed inzetten van hulpmiddelen verbetert dit doorgaans, maar bij sommige kinderen blijft het een probleem.

Deze passage beschrijft een meisje van 10 jaar.

Ze heeft een vertraagde ontwikkeling gehad, maar uiteindelijk komt ze er wel. Ze was in het begin heel onzeker in haar balans als ze stond, maar toen ze 8 jaar was kon ze rennen. Behalve dat ze geen goede inschatting van gevaar kan maken, heeft ze geen hulp nodig bij het lopen. Op school zwemt ze, dansen vindt ze geweldig en ze gaat thuis zelf op haar billen de trap af.

Medische problemen

De kans dat uw kind – naast de ontwikkelingsproblemen – een medische aandoening heeft, hangt ten minste gedeeltelijk af van welke genen er op chromosoom 3p missen. Uw klinisch geneticus kan u inlichten over het breekpunt bij uw kind en welke implicaties dit kan hebben.

Hartaandoeningen

Ongeveer eénderde van de baby's wordt geboren met een hartafwijking. Meestal een atrioventriculair septumdefect (AVSD). Het gaat hier om een afwijking in de ontwikkeling van de wanden die de bovenste en onderste hartkamer (atria en ventrikels) van elkaar scheiden, en van de kleppen die de bloedstroom hiertussen controleren. Bij de Unique-leden was er een baby met een ductus arteriosus (hierbij is een gaatje tussen de aorta en de longader, dat normaal snel na de geboorte dichtgroeit, niet goed gesloten). Hierdoor wordt te veel bloed naar de longen gepompt en moet het hart te hard werken). Er waren twee kinderen met een pulmonalisstenose (dit betekent dat de longslagader is vernauwd met als gevolg dat er te weinig bloed naar de longen komt). Bij één kind ging dit over zonder chirurgie. Drie kinderen hadden een succesvolle open-hartoperatie achter de rug na hun eerste levensjaar en één kind was nog onder surveillance (Green 2000; U).

Epileptische aanvallen

Epilepsie komt voor bij een minderheid van de kinderen met 3p25 syndroom. Zeven van 18 (39 procent) Unique-kinderen hebben ooit een epileptische aanval gehad. Bij sommige kinderen waren deze heel zeldzaam en bij één kind betrof het koortsstuipjes (Reifen 1986; Narahara 1990; Tazelaar 1991; Phipps 1994; Drumheller 1996; Schinzel 2001; U).

Ptoxis

Ptoxis komt veel voor. Ptoxis is een hangend bovenste ooglid, dat volledige opening van het oog verhindert. Bij 7 van de 18 Unique-kinderen werd dit gevonden. Lichte ptoxis hoeft niet behandeld te worden. Wordt het zicht beperkt, kan een operatie nodig zijn (Drumheller 1996; Green 2000; Cargile 2002; U).

Hersenen

Bij vijf kinderen uit het Unique bestand was er een ongebruikelijke grootte, structuur, of functie van de hersenen. Twee kinderen hadden een erg klein hoofd (dit wordt vaker genoemd als kenmerk van een 3p25 deletie) en één kind had een opvallend groot hoofd. Twee kinderen hadden craniosynostose (het vroegtijdig samengroeien van de schedelnaden).

Bij één kind leidde dit tot een verhoogde druk in de hersenen, die de optische zenuwen heeft beschadigd. Een chirurgische ingreep op de leeftijd van zeven maanden was hier succesvol. Op een MRI(magnetic resonance imaging)-scan waren kleine ventriculaire vergrotingen te zien bij twee kinderen en asymetrie van de hersenen in een ander kind (Rohrbach 2005; U).

Genitale kenmerken, nieren en urinewegen

Bij jongens kan de penis of het scrotum klein zijn. Soms is er sprake van hypospadie (het plasgaatje aan het eind van de penis zit aan de onderkant). Is dit mild, waarbij het gaatje op de eikel zit en de penis recht is, vergt dit meestal geen behandeling. Soms is operatieve correctie nodig. Bij twee kinderen waren de zaadballen niet ingedaald.

In een minderheid van de kinderen was een of beide van de nieren vreemd gevormd, of te klein (Witt 1985; Reifen 1986; U).

Hernia's

Soms wordt een hernia gevonden. Bij de Unique-kinderen was er bij 4 van de 18 kinderen

sprake van een navelbrek (umbilicale hernia) of een liesbrek (inguinale hernia).

Ademhalingsproblemen

Bij een klein deel van de kinderen zijn er ademhalingsproblemen en longproblemen die kunnen uitmonden in hardnekkige longontstekingen. (Mowrey 1993; U).

Extra vingers of tenen

Extra vingers en tenen zijn in 5/18 Unique-kinderen gevonden. Ze zijn simpel te verwijderen en veroorzaken geen problemen op de lange termijn.

Andere kenmerken

De hier genoemde 'andere kenmerken' zijn beschreven in de medische literatuur. Aangezien de aantallen zeer klein zijn, is het onzeker of deze kenmerkend zijn voor een 3p25 deletie. Hieronder vallen: palatoschisis (gespleten gehemelte), scoliose, overstrekbaarheid van de gewrichten, een kuiltje (dimple) onderaan de wervelkolom, anus imperforatus (waarbij er huidgroei over de anus is), aan elkaar gegroeide ribben, wigvormige incomplete vertebrae (ruggewervelschijven) en sterke beharing (Witt 1985; Reifen 1986; Narahara 1990; Tazelaar 1991; Mowrey 1993; Angeloni 1999; Green 2000; Cargile 2002).

Gehoor

Veel kinderen hebben een tijdelijk of permanent gehoorverlies hebben. Vijf Unique-kinderen hebben een permanent gehoorverlies en één kind is doof. Zes kinderen hadden zo veel last van een lijmoor (vocht na een infectie), dat behandeling nodig was.

Gezicht

Afwijkingen aan het glasachtig lichaam (corpus vitreum), het transparante binnengedeelte van de oogbol, waarbij de oogzenuw niet goed functioneerde, zijn gevonden bij twee kinderen. Problemen met zien komen veel voor. Tien van de 18 Unique kinderen had problemen met zien. Dit varieerde van een operatief gecorrigeerde scheelheid (strabismus) bij twee kinderen, drie kinderen met bijziendheid (gecorrigeerd met een bril) en een kind dat blind is. Bij een kind was er optische atrofie (schade aan de oogzenuw) ten gevolge van craniosynostose, het vroegtijdig samengroeien van de schedelnaden (Schinzel 2001; U).

Gedrag

Over het algemeen geven families aan dat hun kind een prettig karakter heeft. Een aantal families noemde autistische kenmerken, maar het is onzeker of deze kenmerken op latere leeftijd verdwijnen. Sommige kinderen van schoolgaande leeftijd zijn hyperactief en hebben moeite met het focussen van de aandacht. Deze problemen, werden, waar nodig, met medicatie opgelost.

Zij leidt een fijn en gelukkig leven. Haar ernstigste gedragsprobleem was dat ze dingen die haar niet bevielen door het toilet spoelde.

Als ze zich verveelt huilt ze en slaat ze haar hoofd op tafel, maar dat duurt nooit lang.

Zal het kind zelfstandig kunnen leven?

De grote verschillen tussen kinderen maken dit een moeilijke vraag om te beantwoorden. Het is makkelijker om hier een uitspraak over te doen wanneer de mogelijkheden van het kind duidelijker worden.

De meeste kinderen hebben veel hulp nodig bij persoonlijke verzorging, zoals wassen en aankleden. En ook zindelijkheid kan lang een probleem blijven. De medische literatuur en de ervaringen van ouders binnen Unique wijzen er beide op dat kinderen hun hele volwassen leven ondersteuning nodig hebben. Maar er zijn ook mensen die een normaal en gezond leven leiden en bij wie deze chromosoomafwijking bij toeval is vastgesteld.

Wat vinden kinderen leuk?

Er is geen duidelijk patroon in de interesses van de kinderen. De volgende fragmenten geven een idee van het ontwikkelingsstadium van het kind en kunnen een leidraad zijn voor andere families.

18 maanden: Vindt het leuk dingen van de tafel op de grond te gooien en ze dan te zoeken, tegen hangende dingen boven zijn bed te slaan, aan mensen hun haar te trekken en aan de haren van de kat te trekken.

5 jaar: Houdt van speelgoed dat licht en geluid maakt. Is beter in de omgang met volwassenen dan met kinderen, maar vindt het leuk als er andere kinderen in de buurt zijn ook al speelt ze niet met hen.

10 jaar: TV, Videos, muziek, computeren, tekenen en met haar poppen spelen.

10 jaar: Helpt graag in het huishouden en bij het koken. Laat graag de honden uit. Kijkt naar de videofilm Mathilda. Muziek, dansen en zingen op haar favoriete liedjes.

14 jaar: Muziek, TV, kijken naar de vissen in het aquarium, bellen blazen, luidruchtig speelgoed, bijtringen.

Hoe komt het dat mijn kind deze chromosoomdeletie heeft?

Een 3p25 chromosoomdeletie bij een kind kan het gevolg zijn van een verandering (translocatie) in het DNA van een van de ouders, of het kan spontaan ontstaan. Meestal is dat laatste het geval. Dan is het kind de enige in de familie met een afwijkend chromosoompatroon. Wanneer de chromosomen van de ouders normaal zijn en er bij het kind een verandering is, noemt men dit met een technische term een *de novo* mutatie.

Wanneer het genetisch onderzoek bij een van de ouders een verandering aantoonde, gaat dit doorgaans om een *gebalanceerde* verandering. Bij de ouder mist er geen genetische informatie, alleen de plaats is veranderd. De ouder is dan gewoon gezond. In een aantal zeldzame situaties is, na genetisch onderzoek, bij een van de ouders precies dezelfde 3p25 mutatie gevonden als bij het kind. Twee van deze situaties zijn beschreven in de medische literatuur. In één geval waren zowel moeder als kind volledig gezond; in het andere geval had de mutatie op het kind een sterker effect dan op de moeder (Tazelaar 1991; Knight 1995).

Hoe vindt een 'de novo' mutatie plaats

Veranderingen in de structuur van een chromosoom, zoals bij 3p25 vinden meestal plaats in de celdelingen die leiden tot het ontstaan van zaadcellen of eicellen. Tijdens dit proces zitten alle

46 chromosomen dubbelgevouwen in de celkern, aan het punt waar de korte en de lange arm van het chromosoom verbonden zijn – dit punt noemt men de centromeer. De chromosomen sorteren zichzelf dan in 23 paren, waarbij de paren steeds naast elkaar liggen. De twee delen van het chromosoompaar 'herkennen' elkaar, omdat de DNA volgorde binnen de twee chromosomen ongeveer hetzelfde is. Wanneer een gedeelte van het chromosoom echter gelijk is van structuur aan een stukje DNA verderop in het chromosoom, kunnen er fouten in deze herkenning plaatsvinden en komen de chromosomen scheef naast elkaar te liggen. Wanneer de chromosomen naast elkaar liggen, vindt er uitwisseling van DNA plaats tussen de twee chromosomen. Deze uitwisseling noemt men recombinatie. Hierna gaan de chromosoomparen uit elkaar.

Wanneer de chromosomen elkaar verkeerd hebben 'herkend', kunnen er in dit stadium deleties ontstaan. Wanneer de recombinatie tussen de twee chromosomen niet correct verloopt, liggen de twee chromosomen scheef naast elkaar. Een gedeelte uit het midden van het chromosoom kan verdwijnen, doordat het chromosoom dubbelvouwt en het gedeelte wat in de weg zit wordt weggeknipt. Dit heet een interstitiële deletie. Het kan ook gebeuren dat er van een van de twee chromosomen een stuk 'uitsteekt' en dit wordt weggeknipt, dat heet een terminale deletie.

Wanneer beide ouders normale chromosomen hebben is het onwaarschijnlijk dat een volgend kind weer een 3p25 deletie zal hebben. Als er echter een verandering in het DNA van een van de ouders aanwezig is, is er wel een kans een tweede kind met dezelfde aandoening te krijgen.

Recombinaties, deleties en andere DNA veranderingen zijn deel van de evolutie. Zij treffen kinderen over de hele wereld van alle afkomsten en culturen. Ook in de natuur komen zij voortdurend voor.

Kan het nog een keer gebeuren?

Wanneer beide ouders normale chromosomen hebben, is het onwaarschijnlijk dat een volgend kind weer een 3p25 deletie zal hebben. Als er echter een verandering in het DNA van een van de ouders aanwezig is, is er wel een kans een tweede kind met dezelfde aandoening te krijgen. Wanneer een van de ouders dezelfde 3p25 deletie heeft als het kind, is de kans om het een tweede keer door te geven 50 procent.

Helpt het om een exact DNA-profiel te hebben?

Families die dit willen kunnen een technische beschrijving (karyotype) van het chromosoom van hun kind krijgen. Hieraan is te zien welk genetisch materiaal een kind mist. Bij de meeste kinderen met een 3p25 deletie mist het eind van het chromosoom (terminale deletie). Bij sommige kinderen mist alleen een segment, in de buurt van het uiteinde van het chromosoom (interstitiële deletie).

Het lijkt logisch dat een grotere deletie betekent dat dit een ernstiger invloed heeft. In de ervaring van Unique is dit echter niet altijd het geval. Er zijn kinderen met weinig kenmerken en toch een grote deletie en omgekeerd ook kinderen met een kleine deletie en ernstige kenmerken. Het lijkt er echter wel op dat wanneer een specifiek stukje van chromosoom 3 mist, het zeer waarschijnlijk is dat het kind 3p-syndroom kenmerken vertoont. Dit zogenoemde 'kritieke segment' ligt binnen de 3p25.3-p26.2 regio en de klinisch geneticus of kinderarts van uw kind, zal u kunnen vertellen of dit segment (gedeeltelijk) mist. Onderzoekers zijn op zoek naar genen op de korte arm van chromosoom 3, die bijdragen aan de typische symptomen zoals hartproblemen, gehoorproblemen, en leerproblemen. In 2005 waren specifieke genen nog niet gevonden, behalve het gen voor de 'ziekte von Hippel-Landau' (Phipps 1994; Green 2000; Cargile 2002; U).



Ziekte von Hippel-Lindau

De ziekte von Hippel-Lindau kan abnormale groei van bloedvaten en tumoren veroorzaken. Het gen dat de von Hippel-Lindau ziekte onder controle houdt ligt in de regio 3p25.3 aan het eind van de korte arm van chromosoom 3. Sommige mensen met een 3p25 deletie hebben maar één kopie van dit gen (op het chromosoom 3 zonder deletie) en hebben daarom een verhoogd risico op het ontwikkelen van deze ziekte. Hoewel, zo ver bekend, nog niemand met een 3p25 deletie von Hippel-Lindau ziekte ontwikkeld heeft, kan het vele jaren en soms decennia duren voordat de eerste symptomen hiervan zich uiten. Om de ziekte zo vroeg als mogelijk op te sporen en zo goed als mogelijk te kunnen behandelen, moet u uw kind regelmatig laten controleren. Een DNA test, die bepaald of uw kind een verhoogd risico op von Hippel-Lindau ziekte heeft (en dus regelmatig gecontroleerd moet worden), is beschikbaar (Knight 1995; Drumheller 1996; Angeloni 1999; Rohrbach 2005).

Voor de controle moet er regelmatig neurologisch onderzoek worden uitgevoerd en worden de ogen onderzocht op angioma's op het retina

(groei van overtollige bloedvaatjes op het netvlies). Wanneer het kind de puberteit bereikt zal er ook regelmatig een MRI-scan op de hersenen moeten worden uitgevoerd. Vanaf zestien jaar moet er jaarlijks een echogram van de buikholte worden gemaakt.

Het doel van deze testen is om zo vroeg mogelijk de vorming van tumoren, of wildgroei van bloedvaten te vinden die karakteristiek zijn voor het Von Hippel-Landau syndroom. Kleine knooppjes van wildgroeiende bloedvaatjes (hemangioblastoma's of angioma's) kunnen ontstaan in het netvlies, achterin de oogbal, in het ruggenmerg, of in de hersenen. Andere tumoren kunnen ontstaan op de nieren, de alvleesklier (pancreas), de lever, of de bijnieren. Rond de wildgroeiende bloedvaten kunnen cystes (ingesloten kapsels met vocht) en goedaardige of kwaadaardige tumoren ontstaan. Hierdoor hebben mensen met deze aandoening een verhoogde kans om bepaalde vormen van kanker te krijgen, vooral nierkanker.

De reden van de regelmatige controle is om vroegtijdig tumoren of wildgroeiende bloedvaten te kunnen vinden en deze, operatief of via andere manieren, te behandelen.

Voor ondersteuning, contact met andere families en verdere informatie:

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

Netwerk Zeldzaam – VG Netwerken
Postbus 85278, 3508 AG UTRECHT
T 030 2363783
E m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl
www.vgnetwerken.nl
www.zeldzame-syndromen.nl

Unique

