

16p13.11 microdeleties



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 2011. Hiernaar verwijzen we als 'Unique'. Toen deze folder in 2013 werd gemaakt had Unique 13 leden met een 16p13.11 microdeletie. De leeftijd van deze leden liep uiteen van een kind van 1 jaar tot een volwassene van 37 jaar. Ook zijn in medische artikelen 52 andere mensen beschreven met deze microdeletie. Bij 36 van deze 52 mensen werd de diagnose gesteld in het kader van enkele grote onderzoeken naar epilepsie en er is meestal weinig informatie over hen bekend (de Kovel 2010; Heinzen 2010; Mefford 2010).

16p13.11 microdeleties

Een 16p13.11 microdeletie is een zeldzame aandoening. Bij deze aandoening ontbreekt een stukje van chromosoom 16. Voor een gezonde ontwikkeling van het ongeborn kind moet er de juiste hoeveelheid van de chromosomen aanwezig zijn, niet te veel en niet te weinig. Het ontbrekende stukje chromosoom 16 geeft meer kans op problemen met de ontwikkeling, de spraak, het gedrag, het leren of de gezondheid. Maar niet iedereen met een microdeletie 16p13.11 merkt hier iets van. Maar als er wel kenmerken zijn, kunnen ze mild tot ernstig zijn.

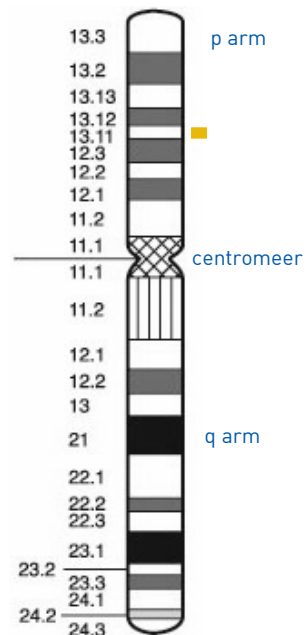
Wat zijn chromosomen?

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.

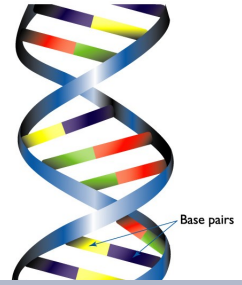
Van de 23 paren zijn er 22 hetzelfde bij mannen en vrouwen. Deze paren zijn genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein. Het 23e paar noemen we de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen (XX) en mannen hebben één X- en één Y-chromosoom (XY).

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



Hoe kunnen we kijken naar 16p13.11?

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 eerdere schema.



Eén van die banden is bandje p13.11

(aangegeven met gele balk). Door een microscoop is te zien hoe breed deze is. Onder de microscoop is echter niet goed te zien of iemand een 16p13.11

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

microdeletie heeft, hiervoor zijn gedetailleerde laboratoriumtechnieken nodig. Met behulp van gedetailleerd onderzoek kan uw klinisch geneticus u vertellen welk stukje van chromosoom 16 uw kind te weinig heeft. In de bijlage van deze folder leest u meer over gedetailleerd chromosomenonderzoek.

Kenmerken van 16p11.13 microdeleties

Er zijn nog maar weinig mensen bekend met een 16p11.13 microdeletie. Daarom zijn nog niet alle gevolgen van deze deleties duidelijk. Bovendien zijn de gevolgen verschillend, zelfs bij leden van dezelfde familie. Bij elk individu kunnen ze meer of minder duidelijk aanwezig zijn. Sommige mensen met deze deletie hebben hier helemaal geen last van.

De kenmerken die in deze folder staan zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 16p13.11 microdeleties worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met de 16p13.11 microdeletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

De meest voorkomende kenmerken zijn:

- Vertraagde motorische ontwikkeling
- Later beginnen met praten en achterstand in de taalontwikkeling
- Leerproblemen
- Meer kans op epileptische aanvallen
- Microcefalie (een kleine hoofdomtrek)

Zijn er mensen met een 16p13.11 microdeletie die geen klachten hebben?

Ja, die zijn er, want een 16q13.11 microdeletie hoeft niet tot problemen te leiden. Sommige ouders hebben kinderen met dezelfde microdeletie als zichzelf. Die ouders hebben lang niet altijd klachten hiervan (Ullmann 2007; Hannes 2009; Unique). Het gevolg van de verschillende deleties verschilt dus. Het varieert van bijna niet zichtbaar, tot erg duidelijk.

Als iemand met de 16p13.11 microdeletie milde kenmerken heeft, hebben andere familieleden met deze microdeletie dan ook milde kenmerken?

Niet altijd, er kan veel verschil zijn tussen familieleden met dezelfde microdeletie. We weten dat er mensen met milde kenmerken zijn, terwijl anderen in de familie met dezelfde microdeletie ernstigere kenmerken hebben of juist helemaal geen kenmerken.

Zwangerschap

De zwangerschappen van moeders met baby's met een 16q13.11 microdeletie verliepen over het algemeen zonder problemen. Meestal hadden de moeders een gewone bevalling en merkten pas na de geboorte dat er met hun kind iets bijzonders aan de hand was. Er is informatie beschikbaar over negen zwangerschappen van moeders met een baby met een 16p13.11 microdeletie. Drie hadden geen zwangerschapsproblemen en geen bijzonderheden op de echo's tijdens de zwangerschap. Eén kind had intra-uteriene groeivertraging (IUGR). Dit betekent dat een ongeborn kind in de baarmoeder minder snel groeit. Dan is het kleiner dan verwacht voor het aantal weken zwangerschap. Bij één moeder werd bij een 12 weken echo een verdikte nekplooi gevonden bij haar ongeborn kind. Daarna werd een vlokcentest gedaan. Met het gewone chromosomenonderzoek werd de microdeletie toen niet gevonden, omdat de deletie te klein was. Na de geboorte werd bij de baby een 16p13.11 microdeletie vastgesteld door een array CGH-test.

Bij drie andere kinderen waren bijzonderheden te zien bij echo's tijdens de zwangerschap: één baby had een gespleten lip (schisis), één had klompvoeten (talipes) en een ander had voeten met een bolle voetzool (rocker bottom feet) en bijzondere handen.

Daarnaast kreeg één moeder pre-eclampsie. Dan is er een hoge bloeddruk door de zwangerschap. Verder had één moeder polyhydramnion. Dat betekent dat er te veel vruchtwater in de baarmoeder zat.

Tenslotte werd één baby van Unique te vroeg geboren bij 34 weken (Ullmann 2007; Wet 2008; Hannes 2009; Balasubramanian 2011; Unique).

Pasgeboren baby's

Een pasgeboren baby met een 16p13.11 microdeletie hoeft geen kenmerken te hebben. Bij twee baby's van Unique werd chromosomenonderzoek gedaan, omdat er een vermoeden was van Downsyndroom. Verder huilden twee baby's van Unique baby's niet, zoals verwacht bij een pasgeboren baby. Een andere baby van Unique werd geboren met een afwijkende stand van de voeten met bolle voetzolen (rocker bottom feet), gebalde handen en kon niet zijn vingers strekken.

Er zit veel verschil in het geboortegewicht bij de kinderen



van Unique en uit de medische literatuur. Gemiddeld wogen baby's 3380 gram bij de geboorte. De meeste baby's hebben een normaal geboortegewicht. Eén baby van Unique woog minder dan 2600 gram bij de geboorte (Ullmann 2007; Balasubramanian 2011; Unique).

Voeding

Voedingsproblemen komen soms voor bij een 16p13.11 microdeletie. Een aantal baby's heeft een lage spierspanning (hypotonie). Dit kan moeilijkheden geven met zuigen en slikken.

Bij één baby uit de medische literatuur was een neusmaag sonde nodig. Dan gaat er voeding via de neus naar de maag. Bij Unique was er ook één baby met een tijdelijke neusmaag sonde. Deze werd verwijderd na 6 maanden. Met 18 maanden drinkt hij uit een fles en eet gepureerd voedsel, maar hij kauwt niet goed en eet geen grote stukken voedsel (Balasubramanian 2011; Unique).

De hypotonie kan ook de oorzaak zijn van gastro-oesofageale reflux, waarbij voeding vanuit de maag terug komt naar de slokdarm. Gastro-oesofageale reflux is beschreven bij twee kinderen. Reflux kan over het algemeen goed onder controle blijven door de voeding langzaam te geven en de baby half rechtop te houden bij het voeden. Zo nodig kan het hoofdeinde van het bed iets hoger gezet worden. Voedsel verdickers en medicijnen om maagzuur te remmen kunnen ook helpen bij reflux. Helpt ook dit onvoldoende, dan kan soms een chirurgische ingreep nodig zijn om de afsluiting van de maag naar de slokdarm te verbeteren. Dit noemen we een fundoplicatie. (Balasubramanian 2011; Unique).

“De spieren in haar mond zijn zwak. Ze heeft de neiging om haar mond te vol te stoppen, omdat ze niet weet wanneer haar mond vol is. Dit kan leiden tot verslikking.

Voedsel en vooral vloeistoffen kan ze niet goed in haar mond houden. Een logopedist begeleidt haar. Ook heeft ze oefeningen voor haar gezichtsspieren. Verder heeft ze een bijtbuisje. Dit is een hulpmiddel waar ze op bijt om haar spieren te versterken.” – 4 jaar

Uiterlijk

Kinderen en volwassenen met 16p13.11 microdeleties lijken soms op elkaar. Ze hebben vaak een kleine hoofdomtrek (microcefalie) met een korte neus en laagstaande oren. Soms is hun mond breed en is de bovenlip dun in de vorm van een Cupido boog.



3 jaar

Zitten, bewegen, lopen

De grove motorische ontwikkeling kan vaak vertraagd verlopen. Dit betekent dat het langer kan duren voor de kinderen omrollen, zitten, kruipen en lopen.

Bij Unique kon één kind lopen bij 13 maanden en een ander bij 19 maanden.

Verder liep een meisje van 15 maanden nog niet, maar ze kon zichzelf optrekken en kruipen vanaf 12 maanden. Ook kon een 3-jarige nog niet omrollen, kruipen of lopen, maar wel zelf zitten.

Verder is van een jongen van 3,5 bekend dat hij niet kan niet zitten, kruipen of zichzelf voortbewegen.

Er is weinig informatie bekend over de motorische ontwikkeling van kinderen in de medische literatuur. Een kind van 19 maanden één van 5 jaar hadden een motorische ontwikkeling zoals ieder ander kind. Daarnaast had een 9-maanden oud kind en een 9-jarige wel een achterstand in deze ontwikkeling. Bij een kind van 4 jaar is de motorische ontwikkeling zoals die van een kind van 3 jaar. Een volwassene heeft een bijzondere manier van lopen. Kinderen hebben soms veel ondersteuning en hulpmiddelen nodig bij het leren zitten, staan en/of lopen (Hannes 2009; Nagamani 2011; Unique).

Soms is de oorzaak van de achterstand in de motorische ontwikkeling de lage spierspanning (hypotonie). Twee kinderen hadden juist een verhoogde spierspanning (hypertonie). Daarom heeft één van deze kinderen, een meisje, veel moeite met het strekken van haar armen en benen. Ze krijgt injecties Botox in haar Achilles pezen en hamstrings om de spieren losser te maken. Ook hebben drie andere kinderen hypermobiele (losse) gewrichten. Lossere gewrichten in de voeten en enkels maakt het leren lopen soms moeilijker. Sommige kinderen dragen speciale schoenen met steunzolen (Ullmann 2007; Hannes 2009; Nagamani 2011; Unique).

“ Ze heeft een speciale driewieler. Hierop zitten beenbeugels en ondersteuning voor de romp. Als we de driewieler duwen, bewegen haar benen. Zo krijgt ze de beweging die ze nodig heeft. Ze is ook dol op de trampoline. ” - 4 jaar

Fijne motorische vaardigheden en zelfstandigheid

Hypotonie kan de fijne motorische vaardigheden beïnvloeden bij kinderen met een 16p13.11 microdeletie. Ze kunnen er langer over doen om te leren speelgoed vast te pakken en een beker of fles vast te houden (Ullmann 2007; Nagamani 2011; Unique).

Kinderen kunnen waarschijnlijk ook moeilijker zindelijk worden. Maar daarover is weinig informatie beschikbaar. Een jongen was 's nachts niet zindelijk tot 9,5 jaar en kon zijn ontlasting niet ophouden tot 5 jaar. Verder was één persoon pas zindelijk op jong volwassen leeftijd (Unique).

“ Het duurt langer voordat ze fijne motorische vaardigheden leert. Ze houdt een lepel of vork vast en doet die in haar mond, maar ze kan er niet zelf eten op doen. Ze drinkt zelf uit een beker met handgrepen. Ze gebruikt haar duim en wijsvinger (pincetgreep) om kleine dingen zoals rozijnen te pakken. Krijtjes kan ze nog niet op de juiste manier vasthouden. Soms probeert ze om iets op te

rapen, maar dan beseft ze niet dat ze het niet vast heeft. ” – 4 jaar

“ Ze draagt 's nachts een luier. Ze kan haar haar borstelen, haar tanden poetsen en zichzelf aankleden. ” – 5 jaar

Spraak en communicatie

Een vertraagde spraak- en taalontwikkeling komt vaak voor bij de 16p13.11 microdeleties, maar niet altijd. Bij Unique hielden twee baby's niet. Ook brabbelden ze niet zoals pasgeboren baby's normaal gesproken doen.

In de medische literatuur zijn veel personen beschreven met een achterstand in de spraakontwikkeling. Een 4-jarige heeft de taalontwikkeling die overeenkomt met een kind van 18 maanden. Verder gebruikt een kind van 12 alleen losse woorden en geen zinnen. Een 19-jarig persoon heeft echolalie. Dit betekent dat iemand de woorden van iemand anders herhaalt zonder ze te begrijpen. Bij een andere volwassene waren er wat spraakproblemen tijdens de jeugd. Deze persoon haalt soms nog woorden door elkaar. Een andere volwassene heeft moeite om zich in taal uit te drukken, maar nog een andere volwassene wordt juist beschreven als 'zeer spraakzaam' (Ullmann 2007; Hannes 2009; Nagamani 2011; Unique).

Er zijn veel mogelijke oorzaken voor de tragere spraakontwikkeling en de verstandelijke ontwikkeling is natuurlijk ook van invloed op het leren spreken.

“ Ze communiceert met haar ogen, door te wijzen en te reiken en met klanken. Met Makaton plaatjes (hulpmiddel om te communiceren) maakt ze keuzes tussen twee items. Ze kan het Makaton gebaar voor 'meer' maken. Ook kan ze zwaaien. Wanneer ze iets of iemand ziet waarmee ze wil communiceren, zegt ze een woord dat op hallo lijkt. Ze zal voor je gaan staan als ze je aandacht wil. Of ze trekt aan je mouw, aait over je arm of knijpt in je neus! ” – 4 jaar

“ Ze probeert te praten en we krijgen binnenkort een spraakcomputer om mee te communiceren. De iPad is fantastisch voor haar, omdat ze zo veel makkelijker kan communiceren. ” – 5 jaar

Leren

Veel mensen uit de medische literatuur (23 van de 32) hebben geen moeite met leren. Unique heeft ook een aantal leden die geen leerproblemen hebben. Een jongen van 10 doet het goed op school en heeft geen leerproblemen. Verder is er een elfjarige die gemiddeld intelligent is. Een volwassene had op school moeite met leren, maar heeft door hard te werken een masterdiploma gehaald. Er zijn echter ook mensen met een 16p13.11 microdeletie in de medische literatuur en bij Unique die wel moeite met leren hebben. Hoeveel ondersteuning nodig is, verschilt. Eén kind heeft milde leerproblemen. Bij een ander kind gaat het om matige leermoeilijkheden. Drie kinderen hebben ernstige en één kind zeer ernstige moeite met leren. Veel kinderen met leerproblemen hebben baat bij het volgen van speciaal onderwijs (Ullmann 2007; Hannes 2009; Law 2009; de Kovel 2010; Heinzen 2010; Unique).

“ Ze kijkt graag lang in boeken. Ze heeft een goed geheugen voor mensen en gezichten en lijkt bekende plekken te herkennen. Ze leert het best met één-op-één begeleiding of in een kleine groep. Muziek en eten stimuleren haar. Daarom gebruiken we dat bij het leren. ” – 4 jaar

“ Ze heeft een heel goed geheugen. Ze kan haar eigen naam en het halve alfabet schrijven. Ze leert door te kijken hoe andere mensen dingen doen. ” – 5 jaar

Meer kans op epileptische aanvallen

Er is waarschijnlijk vaker sprake van epilepsie bij mensen met een 16p13.11 microdeletie. Uit drie grote onderzoeken naar erfelijke oorzaken van epilepsie blijkt dat meerdere mensen met epilepsie een 16p13.11 microdeletie hebben; dat is meer dan op grond van toeval kan worden verwacht. De 16p13.11 microdeletie wordt daarom beschouwd als een belangrijke risicofactor voor het krijgen van epilepsie. Daarnaast hebben drie mensen uit de medische literatuur en twee leden van Unique epileptische aanvallen. Er zit verschil in de ernst en het type epilepsie. Twee kinderen hadden West syndroom, ook bekend als infantiele spasmen bij kinderen onder de leeftijd van één jaar. Bij het West syndroom heeft het kind epileptische aanvallen waarbij het hoofd, armen en benen plotseling een aantal keer uit zichzelf gaan buigen en zich soms strekken. In het algemeen kunnen epileptische aanvallen goed behandeld worden met medicijnen. Een volwassene uit de medische literatuur heeft echter epilepsie waarbij medicijnen niet werken (Hannes 2009; de Kovel 2010; Heinzen 2010; Mefford 2010; Balasubramanian 2011; Unique).

Aangeboren aandoeningen

Veel baby's met een 16p13.11 microdeletie zijn bij de geboorte gezond. Anderen hebben een aangeboren aandoening die mild tot ernstig kan zijn. De aandoeningen kunnen in elk orgaan voorkomen, maar er is geen vast patroon. De meeste aandoeningen die beschreven zijn komen maar bij enkele baby's voor. Het kan toeval zijn en het is onduidelijk of ze ook echt veroorzaakt zijn door de 16p13.11 microdeletie.

Er is bij 7 mensen met deze microdeletie beschreven dat ze een afwijking van de structuur van de hersenen hebben. Deze was te zien op een MRI scan. Met een MRI scan kan een afbeelding van de binnenkant van het lichaam worden gemaakt. Er zijn verschillende afwijkingen gevonden, maar er lijkt geen specifieke MRI-afwijking te zijn die kenmerkend is voor 16p13.11 microdeleties (Ullmann 2007; Hannes 2009; Heinzen 2010; Balasubramanian 2011; Nagamani 2011; Unique).



5 jaar

Bij deze microdeleties zijn er soms aandoeningen van de handen . Eén kind heeft vingers die aan elkaar vastzitten. Dit noemen we syndactylie. Twee kinderen hebben vingers die niet helemaal kunnen strekken. Deze kenmerken leiden meestal niet tot ernstige problemen, maar ze kunnen er soms wel voor zorgen dat de handen minder goed gebruikt kunnen worden (Balasubramanian 2011; Heinzen 2011; Unique).

Ook is er soms iets aan de hand met de voeten van kinderen met een 16p13.11 microdeletie. Eén jongen had een afwijkende stand van de voeten met een bolle voetzool (rocker bottom feet). Om zijn voeten in de juiste positie te brengen, zaten ze 6 weken in het gips vanaf de geboorte. Hij droeg 4 maanden lang 23 uur per dag speciale schoenen om de voeten in juiste positie te houden. Nu hij 3,5 jaar oud is, moet hij deze schoenen 's nachts dragen tot 4- jarige leeftijd. Een meisje heeft voeten die te veel naar binnen kantelen. Ze heeft ondersteuning van haar voeten en enkels om de positie van de voeten te verbeteren. Deze ondersteuning helpt haar ook om haar gewicht te dragen (Unique).

Bij vijf baby's waren er aangeboren hartproblemen: drie baby's hadden kleine gaatjes in het hart die spontaan zonder behandeling dichtgroeiden. Een ander kind had cardiomegalie, dat is een vergroot hart, bij de geboorte, maar 3 maanden later was het hart niet meer vergroot. Weer een ander had hypertrofische cardiomyopathie. Dan is de hartspier verdikt. Maar er was geen behandeling voor nodig (Ullmann 2007; Wet 2009; Balasubramanian 2011; Unique).

Twee jongens werden geboren met niet-ingedaalde teelballen en één had een te kleine penis (micropenis). Bij een andere jongen was er een hypospadie. Dan zit de opening van de urinebuis aan de onderkant van de penis in plaats van op de top. Meestal is een operatie nodig om dit te corrigeren (Balasubramanian 2011; Unique).

Ook hadden twee baby's brachycefalie. Dat is een korte afgeplatte schedelvorm. De behandeling bestond uit het dragen van een speciale helm(Unique).

Eén baby werd geboren met een gespleten gehemelte (schisis, een opening in het gehemelte). Meestal wordt dit operatief gesloten (Hannes 2009).

Bij één baby waren de nieren en urinewegen aangedaan (Balasubramanian 2011).

ook had een kind een schoenmakersborst (pectus excavatum) (Hannes 2009).

Een meisje had een caruncula urethrae, die vanzelf verdween. Een caruncula urethrae is een verdikking van weefsel die in de urinebuis uitsteekt (Unique).

Eén kind had een gedraaide nek (torticollis) (Unique).

Andere problemen

■ Verstopping

Een aantal mensen met de microdeletie heeft last van verstopping. Een ander dieet en/of medicatie kan hierbij helpen (Balasubramanian 2011; Unique).

■ Zien

Oogaandoeningen komen bij vrij veel kinderen voor. Twee kinderen hebben **strabismus**. Dat betekent dat een kind scheel ziet. Een kind had een **lui oog** en draagt een bifocale bril. Een kind had **staar**. Dan is er vertroebeling van de ooglenzen. Dit werd na de geboorte vastgesteld en op een leeftijd van 18 maanden met een operatie gecorrigeerd. De andere problemen die steeds bij 1 kind met de microdeletie zijn beschreven bespreken we hieronder kort:

Nystagmus is dat de ogen uit zichzelf snelle heen en weer bewegingen maken.

Corticale visuele beperking is een visuele handicap die wordt veroorzaakt door een hersenprobleem in plaats van een oogprobleem.

Astigmatisme is 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.

(Ullmann 2007; Nagamani 2011; Unique).

■ Horen

Sommige kinderen met 16p13.11 microdeletie horen minder goed. Bij gehoorverlies kan het om zenuwdoofheid of geleidingsdoofheid gaan.

Bij **zenuwdoofheid** werkt het binnenoor of de gehoorzenuw niet goed.

Zenuwdoofheid is blijvend. Meestal wordt dit behandeld met hoorapparaten en soms met cochleaire implantaten (dit is een apparaatje dat geluiden omzet in prikkels die direct doorgegeven worden aan de gehoorszenuw).

Bij **geleidingsdoofheid** worden de geluiden niet goed van buiten via het middenoor naar het binnenoor geleid, bijvoorbeeld doordat er vocht in het middenoor zit. Geleidingsdoofheid is tijdelijke doofheid en dit krijgt iemand door vloeistof in het middenoor. 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 of om hoorapparaten te gebruiken totdat het lijmoor over is.

Zenuwdoofheid is gemeld bij twee kinderen in de gepubliceerde medische literatuur en in het linker oor van een kind van Unique. Een ander kind heeft geleidingsdoofheid. Verder hoort één kind hoge tonen wat minder goed.

Daarnaast eindigt de gehoorgang bij één kind voordat het trommelvlies bereikt is. Dit noemen we atretische gehoorgang (Hannes 2009; Balasubramanian 2011; Nagamani 2011; Unique).

Gedrag

Over het algemeen zijn kinderen met een 16p13.11 microdeletie opgewekt, lief, aanhankelijk en sociaal. Maar ze kunnen net als andere kinderen met communicatieproblemen gevoelig zijn voor frustratie. Een kleine groep heeft driftbuien en agressie. Eén volwassene uit de medische literatuur had momenten waarop hij verbaal agressief was. Ook verwondde hij zichzelf (Ullmann 2007; Hannes 2009; Nagamani 2011; Unique).

Verschillende mensen met een 16p13.11 microdeletie hebben kenmerken uit het autisme spectrum. De diagnose autisme kan handig zijn voor het afstemmen van hulp, behandeling en onderwijs. Leerkrachten en andere hulpverleners weten vaak wel wat te doen bij een kind met autisme, terwijl de diagnose 16p13.11 voor hen totaal onbekend is. Twee kinderen hebben moeite met de sociale omgang en één van hen heeft een angststoornis. Verder hebben vier kinderen een obsessief-compulsieve stoornis. Dan heeft iemand obsessieve gedachten en dwangmatig gedrag. Ook hebben vier kinderen problemen met het verwerken van prikkels. Weer een ander persoon heeft Gilles de la Tourette syndroom. Dit is een aandoening waarbij iemand tics, onwillekeurige bewegingen en/of geluiden maakt.

In de medische literatuur is bij een persoon een psychotische depressie na het ontstaan van epilepsie. (Een psychotische depressie betekent dat iemand hallucinaties (horen van stemmen of zien van dingen die er niet zijn) en/of wanen (geloven in dingen die niet waar zijn) heeft). Bij weer een ander was sprake van een psychose. Bij een psychose raakt iemand het contact met de werkelijkheid kwijt. Een psychose kan worden behandeld met medicijnen (Ullmann 2007; Heinzen 2010; Unique).

“ Hij vindt interactie met andere mensen leuk. Ook wordt hij graag door hen aan het lachen gemaakt. Hij vindt het heerlijk om gekieteld en geaaid te worden. Daarnaast is hij dol op mensen die voor hem zingen. ” – 3½ jaar

“ Ze houdt van muziek, dansen en klappen. Ze heeft een heel lief karakter, een goed gevoel voor humor en is erg gezellig. Ze is over het algemeen blij en is makkelijk in de omgang. Ook luistert ze meestal goed. Soms is ze een beetje chagrijnig als ze hongerig of moe is. Ze houdt er niet van om aangekleed te worden of om haar haren te laten borstelen. Ze probeert dan weg te komen. Plotselinge, harde geluiden vindt ze niet fijn. Maar dat gaat steeds beter. Ze heeft ook moeite met koud eten, ze eet bijvoorbeeld niet graag ijs. ” – 4 jaar

“ Een speciale schommel heeft goed geholpen voor haar problemen met het verwerken van prikkels. Op school en thuis zijn er weinig prikkels. Ook gedraagt ze zich goed, volgt aanwijzingen op en luistert. Ze is 99,9% van de tijd een geweldige meid. ” – 5 jaar

Volwassenen met een 16p13.11 microdeletie

In de medische literatuur is een aantal volwassenen beschreven en bij Unique zijn drie volwassen leden met de microdeletie. Bij veel van hen zijn er geen ontwikkelingsachterstand of gezondheidsproblemen. Een man ontdekte zelf dat hij de 16p13.11 microdeletie had toen die bij zijn zoon was vastgesteld. Hij kon niet zo goed leren en ging vroeg van school af om visser te worden. Een moeder ontdekte dat ze de 16p13.11 microdeletie had, omdat deze bij haar zoon werd vastgesteld. Ze had dezelfde uiterlijke kenmerken als haar zoon, haar zoon had leerproblemen en daar had zij nooit last van gehad. Twee andere moeders hadden altijd moeite met leren. Bij deze moeders werd de microdeletie ontdekt nadat bleek dat hun kinderen die hadden (Ullmann 2007; Hannes 2009; Unique).

Hoe ontstaat een 16p13.11 microdeletie?

In een aantal gevallen ontstaat de 16p13.11 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* 16p13.11 microdeleties worden veroorzaakt door een verandering die zich voordeed bij de vorming van de zaadcel of eicel.

Er zijn minstens 6 ouders bekend die de 16p13.11 microdeletie hebben doorgegeven aan hun kind (Ullmann 2007; Hannes 2009; Unique). Een bloedtest om de chromosomen van beide ouders te controleren is daarom altijd nodig om na te gaan of de 16p13.11 microdeletie nieuw is ontstaan of niet.

Of de microdeletie nu doorgegeven werd of nieuw is, als ouder kunt u er niets aan doen. Niemand kan voorkomen dat zijn of haar baby dit krijgt. Er zijn geen factoren bekend zoals bijvoorbeeld leefstijl of voeding die een 16p13.11 microdeletie kunnen veroorzaken. Dat het gebeurde, is niemands schuld.

Kan het weer gebeuren?

Als de ouders van een kind met een 16p13.11 microdeletie zelf een normaal chromosomenpatroon hebben, is het heel onwaarschijnlijk dat ze nog een kind krijgen met deze duplicatie. Heel soms hebben beide ouders een normaal chromosomenpatroon, maar heeft een klein deel van hun eicellen of zaadcellen wel de 16p13.11 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 16p13.11 microdeletie is een stuk groter, als blijkt dat een van de ouders zelf een 16p13.11 microdeletie heeft. Iemand met deze 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 16p13.11 microdeletie kunnen met een klinisch geneticus bespreken hoe groot de kans is dat het weer gebeurt en wat de opties zijn voor preimplantatie genetische diagnostiek (PGD of embryoselectie) en prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie). PGD is mogelijk na reageerbuisbevruchting. Dan wordt een embryo met een normaal chromosomenpatroon geselecteerd en in de baarmoeder ingebracht. Voor meer informatie over PGD kijkt u op www.pgdnederland.nl. 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 <http://www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest> en voor de vruchtwaterpunctie op <http://www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie>.

Bijlage

Uitslag moleculair chromosomenonderzoek

Bij een 16p13.11 microdeletie zal de uitslag van dit onderzoek er ongeveer als volgt uit zien:

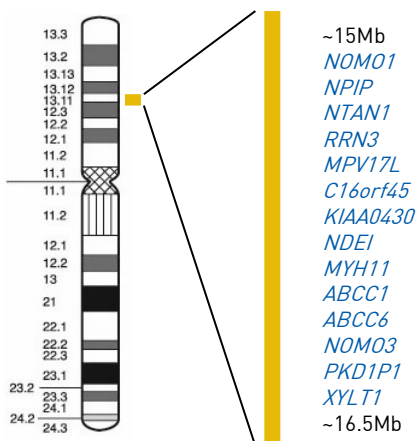
arr cgh 16p13.11 (15154687-16292235)x1 (hg19)

Hieronder leggen we uit wat dat betekent:

- arr** De analyse is gedaan met 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. 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).
- 16p13.11** Het chromosoom waar het om gaat is chromosoom 16, band p13.11.
- 15154687-16292235** Het DNA is opgebouwd uit basenparen. De basenparen zijn genummerd. Bij deze microdeletie ontbreken de basenparen tussen basenpaar nummer 15.154.687 (ruim 15 miljoen of 15 Mb) en 16.292.235 (ruim 16 miljoen of 16Mb). Trekt u het grootste getal van het kleinste getal af dan krijgt u 1146048 (1.14Mb). Dit is dus de grootte van de deletie.
- x1** Dit betekent dat het DNA tussen de punten waarop bij het chromosoom 16 materiaal ontbreekt, slechts eenmaal aanwezig is in plaats van het normale twee maal.

Onderzoek van 16p13.11

Een 16p13.11 microdeletie is zo klein dat nauwkeurige technieken nodig zijn zoals array CGH, SNP array of next generation sequencing (NGS). Het lijkt erop dat de verschillende kenmerken van de 16p13.11 microdeletie veroorzaakt worden door het ontbreken van een aantal genen die dat specifieke stuk van chromosoom 16 liggen. De meest voorkomende 16p13.11 microdeletie is 1,65 miljoen basen (1,65 Mb) lang en bevat ongeveer 15 genen. Sommige mensen hebben een iets grotere deletie, al lijkt er geen verschil te zijn in de kenmerken.



Hieronder bespreken we welke genen mogelijk een rol spelen bij de kenmerken van 16p13.11 microdeleties.

NDE1 is actief in de hersenen en is mogelijk verantwoordelijk voor de kleine hoofdomtrek (microcefalie) die vaak gezien wordt bij mensen met een 16p13.11 microdeletie. Aangetoond is dat mutaties in *NDE1* bij de mens microcefalie kan veroorzaken. Muizen waarbij dit gen ontbreekt hebben kleine hersenen (Alkuraya 2011; Balasubramanian 2011; Nagamani 2011).

NTAN1 is misschien de oorzaak voor een aantal andere kenmerken van de microdeletie. Bij muizen die dit gen missen is het sociale gedrag anders. Ook hebben deze muizen geheugenproblemen (Balasubramanian 2011).

Het vaststellen van welke genen bepaalde kenmerken van een 16p13.11 microdeletie verklaren is belangrijk en het kan helpen bij toekomstig onderzoek. Maar dit leidt meestal niet direct tot betere behandelingen.

Daarnaast betekent het afwezig zijn van een gen, niet dat het bijbehorende kenmerk er altijd is. Ook andere erfelijke factoren en omgevingsfactoren spelen een rol bij het tot uiting komen van kenmerken.

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!



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](http://www.umcg.nl/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](mailto:polikliniek-dysmorfologie@lumc.nl)

secretariaat.kg@lumc.nl

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

In deze folder staat de beste informatie die er in 2013 bekend was. De informatie is bij elkaar gebracht door *Unique* en is op juistheid gecontroleerd door Dr Meena Balasubramanian, Sheffield Clinical Genetics Service, UK; Dr Heather Mefford, University of Washington, USA en door Professor Maj Hultén, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, UK

Versie 1 (SW) 2012

Versie 1.1 (SW) 2013

Copyright © Unique 2013

De Nederlandse vertaling is gemaakt door Angeli van der Zwaag, MSc en drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door 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).



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



Projectmanagement en trainingen

