

4q duplications



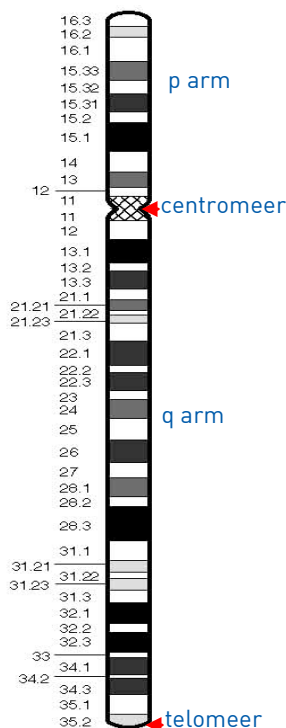
4q duplicaties

Een 4q duplicatie betekent dat er een kleine, maar variabele, hoeveelheid genetisch materiaal te veel is van een van de 46 chromosomen, namelijk van de lange arm van chromosoom 4. Voor een gezonde ontwikkeling moeten chromosomen precies de juiste hoeveelheid materiaal bevatten. Niet te veel en niet te weinig. Bij mensen met een 4q duplicatie is een deel van de informatie verdubbeld (gedupliceerd). Extra materiaal heeft vaak een storende invloed op de ontwikkeling. Hoe ernstig dit is hangt af van de hoeveelheid informatie die dubbel is, de plek op het chromosoom waar dit is gebeurd en welke genen er in betrokken zijn.

Chromosomen bestaan uit erfelijk materiaal (DNA) en bevinden zich in de kern van alle cellen in het lichaam. Ze 'vertellen' het lichaam hoe het moet groeien, ontwikkelen en functioneren. Elke celkern bevat 46 chromosomen die geordend kunnen worden in 23 paren. Van elk paar chromosomen is één chromosoom afkomstig van vader en de ander van moeder. De chromosomenparen zijn genummerd van 1 t/m 22 van groot naar klein, en het 23^e paar, de geslachtschromosomen, als XX bij een meisje en XY bij een jongen. Chromosoom 4 is een relatief groot chromosoom. Ieder chromosoom heeft een korte (p) arm en een lange (q) arm. Mensen met een 4q duplicatie hebben één intact chromosoom 4, maar in het andere chromosoom 4 is een stuk van de lange arm dubbel en dit kan hun leervermogen en lichamelijke ontwikkeling beïnvloeden. De problemen worden veroorzaakt doordat er drie in plaats van de gebruikelijke twee kopieën van de genetische informatie, de genen, van 4q aanwezig zijn. Een duplicatie van 4q wordt daarom soms ook **partiële trisomie 4q** genoemd.

Kijken naar 4q

Een chromosoom is alleen te zien onder de microscoop. Aan de hand van het patroon van donkere en lichte banden zijn ze van elkaar te onderscheiden. De banden zijn naar de uiteinden toe genummerd, beginnend bij het punt waar de korte en de lang arm aan elkaar zitten (de centromeer). Een laag nummer zoals q11 ligt dicht bij de centromeer. Een hoog nummer zoals q35 ligt dicht bij het uiteinde (de telomeer).



Chromosoom 4

Bronnen en referenties

Deze informatie geeft aan wat bekend is over ongeveer 43 mensen met een 4q duplicatie. Dertig mensen met een pure 4q duplicatie (zonder verlies of verdubbeling van materiaal op andere chromosomen) zijn beschreven in de medische vakliteratuur. De eerstgenoemde auteur en de datum van publicatie worden gegeven in de referenties zodat u op internet, PubMed of googlescholar, kunt zoeken naar de originele artikelen. De informatie uit de medische literatuur is aangevuld met gegevens uit de Unique databank. Op het moment van schrijven waren er bij Unique 15 leden met een 4q duplicatie in het bestand.

Het karyotype

Het karyotype geeft de technische omschrijving. U heeft van uw kind – met de diagnose – wellicht ook het karyotype gekregen. Dit is als volgt te lezen:

46,XX,dup[4](q27→q35.1)de novo

- 46 Het totale aantal chromosomen in elke cel.
- XX De geslachtschromosomen: XX voor meisjes, XY voor jongens
- Dup Een duplicatie; materiaal is verdubbeld.
- [4] De duplicatie bestaat uit materiaal van chromosoom 4
- [q27→q35.1] De duplicatie loopt van punt q27 tot q35.1. Dit zijn de uiteinden van het gedupliceerde gedeelte.
- de novo Bij de ouders is geen afwijking gevonden. De duplicatie is bij het kind nieuw ontstaan.

46,XX,dup[4](q35q35)(DJ963k6++)

- (q35q35) Er is een extra kopie van band q35
- (DJ963k6++) Het extra materiaal bevat marker DJ963k6. Normaal is er één kopie van deze marker aanwezig, de ++ betekent dat er twee kopieën zijn (dus dat er een duplicatie is).

Kunnen we spreken van 4q duplicatie syndroom?

Men spreekt van een syndroom wanneer er een vast patroon is van kenmerken. Sommige kenmerken, zoals afwijkende duimen en nieren, komen vaker voor bij baby's met een 4q duplicatie. Veel kinderen echter hebben normale duimen en geen nierafwijkingen. De kenmerken van een 4q duplicatie kunnen heel verschillend zijn. Zelfs bij een eenzijdige tweeling met dezelfde 4q duplicatie werden heel verschillende kenmerken gevonden (Celle 2000). Over het algemeen is er niet een voldoende duidelijk patroon in de kenmerken om te kunnen spreken van 4q duplicatie syndroom.

Zijn er mensen met een 4q duplicatie die zich normaal ontwikkelen?

Ja: er zijn mensen beschreven met kleine duplicaties van 4q die weinig effect lijken te hebben. Dit lijkt het vaakst het geval te zijn wanneer de duplicatie alleen gedeeltes van de banden 4q31 en 4q32 betreft. Een moeder met een kleine duplicatie in 4q31.1 tot 4q32.3 had geen leerproblemen. Haar zoon, met dezelfde duplicatie, had een lichte leerachterstand, hypospadie (het gaatje van de plasbuis ligt niet aan het einde van de penis) en een klein gaatje in het hart, wat vanzelf dichtgroeide (Goodman 1997). Een ander kind met een duplicatie van 4q31.22 tot 4q33 had milde moeilijkheden met leren en een licht afwijkende gezichtsvorm (van Dyke 1988). Drie leden van een familie met dezelfde duplicatie van 4q31.3 tot 4q33. De moeder heeft geen klinische problemen en de kinderen hebben geen medische problemen die direct aan de duplicatie te wijten zijn (Maltby 1999). Bij een jongen met een grotere duplicatie van 4q21.2 tot 4q25 was er sprake van impulsief gedrag en een korte aandachtsspanne (Hegmann 1996). Een ander kind met een grote duplicatie van 4q25 tot 4q34 had een lichte verstandelijke beperking, maar was lichamelijk gezond (Elghezel 2004).

Wat is het vooruitzicht?

Ouders willen het liefst hun eigen kind vergelijken met iemand met dezelfde duplicatie in de hoop een beeld te krijgen van de mogelijke toekomst. Het is echter belangrijk om daarbij in gedachten te houden dat zelfs een gelijke duplicatie heel verschillende gevolgen kan hebben. Dit werd heel duidelijk bij een tweeling met precies dezelfde duplicatie van 4q28.3 tot het eind van de lange arm. Het ene kind had een breuk in het middenrif (hernia diafragmatica) en overleed hieraan, het andere kind was lichamelijk gezond en ontwikkelde zich redelijk goed (Celle 2000; Unique).

Het is belangrijk om uw eigen kind als individu te blijven zien. Iedereen is tenslotte uniek.



Opgroeien met een duplicatie van 4q31 tot aan het uiteinde van 4q
6 maanden (links); 10 jaar (midden); 17 jaar (rechts).



Opgroeien met een duplicatie van 4q28 tot 4q28.
8 dagen oud (links); 10 jaar (rechts)

Hoe is dit ontstaan?

Om iets te kunnen zeggen over de oorzaak van de 4q duplicatie, is het nodig om de chromosomen van beide ouders te onderzoeken.

Veel 4q duplicaties zijn het gevolg van een verandering in de chromosomen van een van de ouders [Celle 2000; Shashi 1999]. Meestal gaat het dan om een **gebalanceerde translocatie** waarbij een stukje van chromosoom 4 van plaats is geruild met een stukje van een ander chromosoom. Wanneer daarbij geen genetisch materiaal verloren is gegaan, zal deze ouder over het algemeen geen klinische kenmerken hebben. Gebalanceerde translocaties zijn niet zeldzaam: 1 op de 500 mensen is drager van een gebalanceerde translocatie. Dit staat gelijk aan 13 miljoen mensen wereldwijd.

Een 4q duplicatie kan ook spontaan ontstaan. In dat geval hebben beide ouders normale chromosomen.

De term die genetici hiervoor gebruiken is **de novo (dn)**. Een de novo duplicatie van 4q kan ontstaan

wanneer er iets misgaat bij het vormen van de eicel of de zaadcel.

Een derde mogelijkheid is dat een van de ouders zelf een kleine 4q duplicatie heeft en deze doorgeeft aan zijn of haar kind. Bij elke zwangerschap is er een kans van 50 procent dat de ouder het chromosoom met de duplicatie doorgeeft [Maltby 1999; Goodman 1997]. Wat zeker is, is dat je als ouders niets hebt gedaan wat de duplicatie heeft veroorzaakt en dat je niets had kunnen doen om het doorgeven van de duplicatie te voorkomen. Het is de natuur en niemands fout.



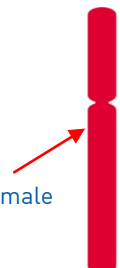
Een gebalanceerde translocatie



Moeder en
dochter
met
dezelfde
duplicatie
4q31 tot
4q33

Proximale duplicaties

Wanneer het gedupliceerde materiaal afkomstig is uit de omgeving van de centromeer dan spreekt men van een proximale duplicatie. Deze is weinig beschreven in de medische literatuur of binnen Unique. Het lijkt erop dat kinderen met een proximale duplicatie van 4q11 tot 4q13 meestal lichamelijk gezond zijn, een normale lengte hebben en doorgaans lichte verstandelijke beperkingen. Is de duplicatie groter en omvat deze ook de banden 4q21 of 4q22 dan komen vaker gezondheidsproblemen voor [Shashi 1999; Zollino 1995; Estop 1993; Mattei 1979; Unique].



Proximale

Distale duplicaties

Wanneer de duplicatie afkomstig is van de uiteinden van het chromosoom noemt men het een distale duplicatie. Er zijn een aantal overeenkomsten tussen kinderen met een distale duplicatie waarbij banden 4q21 tot en met 4q35 betrokken zijn: duim- en nierafwijkingen, ontwikkelingsachterstand, en bepaalde gelaatstrekken zoals een hoge neusbrug, kleine huidplooiën over de binnenste oogleden, ongewone oren en een klein neusgootje (Shashi 1999).

Distale



Bij de geboorte

De gezondheid van pasgeboren baby's met een 4q duplicatie verschilt sterk. Sommige baby's hebben een redelijk goede Apgar-score, maar er zijn ook baby's die intensieve zorg nodig hebben. Bij de meeste baby's zijn er problemen met het drinken en sommige kinderen hebben moeite hun adem te controleren tijdens de voeding. Sommige baby's zijn erg slaperig en weinig actief. Soms zijn er al snel na de geboorte vermoedens van een chromosoomafwijking vanwege uiterlijke kenmerken in combinatie met lichamelijke problemen. Dan is het een angstige tijd voor de ouders.

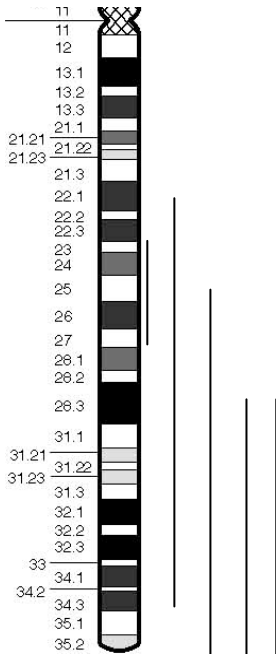
Het geboortegewicht van de baby's met een proximale duplicatie lag binnen de normale spreiding. Van de vier baby's was er geen met een laag geboortegewicht (beneden de 2,6 kilo).

Het geboortegewicht van de baby's met een distale duplicatie was relatief laag. Acht van deze 22 baby's hadden een laag geboortegewicht (minder dan 2,6 kilo à terme).

Een maand oud, na de geboorte bij 35 weken.



Ruggengraat

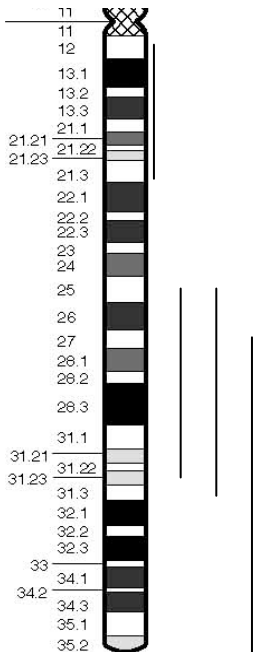


Bij vijf van de 43 baby's waren er kleine problemen aan de ruggengraat. Bij vier kinderen was er een kloofje aan de onderkant van de rug, ook wel sacrale of pilonidale kloof genoemd (Celle 2000; Halal 1991; Dutrillaux 1975; Unique). Bevindt dit kloofje zich in de bilspleet en is het oppervlakkig dan wijst dit meestal niet op onderliggende problemen. Desondanks kan het problemen geven wanneer poep uit een vieze luier er in terecht komt. Daarom moet het regelmatig worden schoongemaakt en moet het worden beschermd met een zogenaamde 'barrier cream'. Een echo kan uitwijzen of de kloof zo diep is dat deze een opening naar het ruggenmergkanaal geeft.

Een baby werd geboren met een spina bifida occulta (een open ruggetje) (Mikselaar 1996). De ruggengraat is dan niet gesloten, er is een opening waar huid overheen is gegroeid. Wanneer hierbij ook de zenuwen in de ruggengraat zijn betrokken kan de huid er vreemd uitzien, of is er soms lokale haargroei.

Duplicaties van de kinderen met een ruggengraatafwijking

Schisis (lipspleet)



Bij de meeste baby's is het gehemelte intact en is er een normaal gevormde bovenlip. Vijf van de 43 baby's werden geboren met een lipspleet of gespleten gehemelte (Lundin 2002; Muraki 1997; Bueno Martinez 1991; Unique). Bij vier van deze baby's was er een duplicatie tussen 4q27 en 4q31. Een schisis ontstaat door een fout in het samengroeien van de weefsels tijdens de ontwikkeling. De lip groeit meestal samen wanneer de foetus 6-7 weken oud is en het gehemelte rond week 12. Een schisis kan problemen met de voeding of de spraak veroorzaken. Kinderen met een schisis worden behandeld en gevolgd door een schisis team.

Duplicaties van de kinderen met een schisis

Andere problemen bij de geboorte

Er zijn baby's met een 4q duplicatie met heel specifieke afwijkingen. Wanneer er maar één kind mee bekend is kan men geen verband leggen met de chromosoomafwijking. We noemen ze hier wel, want in de toekomst kan dit verband misschien wel worden gelegd.

Een kind met een 4q28q35 duplicatie is geboren met een missende rib.

Een baby met een 4q28.1q35.1 duplicatie is geboren met dichte neusgangen (choane atresie). Dit is succesvol behandeld middels chirurgie.

Eén kind van een eeneiige tweeling had een breuk in het middenrif (hernia diafragmatica); de ander een opvallende baarmoeder (prominente uterus) (Lin 2004; Celle 2000; Unique).



drie weken
oud: één
week na de
succesvolle
operatie aan
de
neusgangen

Gelaat

Er zijn diverse gelaatstreken beschreven bij kinderen met een 4q duplicatie. Deze zijn: een klein hoofd (microcefalie); dichte samengegroeide wenkbrauwen; haargroei op het voorhoofd; naar boven of beneden wijzende ooglidspeten; ver uiteen staande of juist dicht bij elkaar staande ogen; een huidplooi over de binnenste ooghoeken; een hoge neusbrug; een uitstekende bovenlip met een klein neusgootje; soms een zeer kleine mond; slappe spieren rond de mond; laagstaande oren die soms ook ongebruikelijk van vorm zijn; een asymmetrisch gezicht; een kleine onderkaak (soms met overbeet); een korte nek. De meeste van deze kenmerken hebben geen directe invloed op de gezondheid van het kind. Ptosis (overhangende oogleden) kan ook voorkomen. Dit kan het zicht belemmeren en moet daarom soms chirurgisch behandeld worden.

“ Zijn glimlach hangt een beetje naar beneden, maar de meeste mensen zien niets aan hem tot hij begint te praten en ze doorhebben dat hij uniek is ” – 4q27qter duplicatie

“ Een ongebruikelijk gezicht. Vanwege haar gelaatstreken en huidskleur denken sommige mensen dat ze een Amerikaanse Eskimo of Aziatisch is ” – 4q28q35 duplicatie



“ Er zijn duidelijke overeenkomsten tussen onze beide zonen, maar toch kun je verschillen zien – hij heeft een plattere neus met een bredere neusbrug ” – twee broers, de linker met een 4q28q35 duplicatie, op tweejarige leeftijd

Handen

De handen kunnen er ongebruikelijk uitzien. Ze kunnen klein en stompig zijn, of juist lang en dun. Soms is er een naar binnen gebogen pink, een grote groef in de handpalm, of vingers die dunner worden bij de topjes. De ene duim kan er anders uitzien dan de andere, of ze zijn beide vreemd van vorm – meer als een vinger dan een duim, gebogen, of het gebied aan de onderkant van de duim is minder goed ontwikkeld. Soms mist er een duim of is deze heel klein; en soms is er een extra vinger, of is een van de vingers gespleten aan het uiteinde (Otsuka 2005; Rinaldi 2003; Navarro 1996; Jeziorowska 1993; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique). Het is niet duidelijk of dit samenhangt met specifieke chromosoomlocaties. Wanneer band 4q28.2q28.3 is gedupliceerd, is de duim vaak niet volledig ontwikkeld. Duplicatie van band 4q31.22q32 lijkt de aanleg voor extra vingers of tenen te vergroten (Lurie 2005). De ervaring van Unique leert dat kinderen hier meestal niet veel last van hebben en een extra vinger kan ook relatief eenvoudig operatief worden verwijderd.

Voeten

Soms is er een afwijkende vorm of positie van de voeten. De voeten kunnen (net als de handen) ofwel kort en stompig zijn, of juist lang en dun. Ze zijn soms niet even groot en er kunnen afwijkende kenmerken zijn zoals een grote hiel, platvoeten, samengegroeide tenen, of juist een extra diepe afscheiding tussen de tenen. De meeste kinderen hebben geen moeite met lopen. Kinderen met platvoeten kunnen baat hebben bij steunzolen of orthopedische schoenen.

Vier van de 43 baby's werden geboren met de voet in een afwijkende hoek (klompvoetje). De behandeling hiervan is erop gericht de voet weer recht te laten staan en zich normaal te laten ontwikkelen. De eerste behandeling bestaat uit tappen, gips, spalken en fysiotherapie, gevolgd door een voetbrace om terugval te voorkomen. Enkel- en voetsteunen worden vaak voorgeschreven, evenals orthopedische schoenen. Operaties en spalken kunnen in overweging worden genomen wanneer de niet-chirurgische ingrepen niet succesvol zijn. De positie van de voet kan terugbuigen naarmate het kind zich verder ontwikkelt, waardoor dan vaak alsnog chirurgie nodig is.

Voeding

Bij de meeste baby's zijn er problemen met de voeding. Unique heeft informatie over het voedingspatroon van 10 kinderen uit de periode als pasgeborene. Deze data laten een breed scala van problemen zien. Van problemen met zuigen tijdens borstvoeding, tot algehele ondervoeding, die behandeld moest worden door het aanleggen van een maagsonde (gastrostomie). Veel baby's hebben een lage spierspanning (hypotonie), wat zuigen moeilijk maakt. Borstvoeding is soms mogelijk, maar kost veel tijd en energie. Bij veel kinderen gaat het drinken beter met een fles met speciale speen voor premature baby's. Andere baby's kregen afgekolfd moedermelk via een neussonde. De overgang van zuigen naar kauwen en vast voedsel is vaak vertraagd.

“ Het duurde een paar weken voordat zijn zuigkracht voldoende was, maar daarna heeft hij 18 maanden lang borstvoeding gekregen. Hij heeft altijd een liefde voor eten gehad! Maar, dat gezegd hebbende, is alles waarbij hij veel moet kauwen nog steeds een grote uitdaging – Vlees snij ik in hele kleine stukjes en hij is niet de grootste fan van broodjes omdat die meer kauwen en slikken vereisen dan een boterham.” – 4q28q35 duplicatie, 10 jaar oud

Data van Unique wijzen uit dat een deel van de kinderen last heeft van gastro-oesofageale reflux (waarbij voeding en maagzuur door de slokdarm omhoog komt). Het zure materiaal kan worden ingeademd en kan longinfecties veroorzaken (aspiratie pneumonie). De reflux is doorgaans onder controle te houden door het kind langzaam te laten drinken, de baby rechtop te houden bij het eten en, waar nodig, het hoofdeinde van het bed hoger te zetten tijdens het slapen. Zijn deze maatregelen niet voldoende, kan medicatie of anti-reflux melk meestal uitkomst bieden. Constipatie (verstopping) komt ook voor. Dit kan worden behandeld met een aangepast dieet met extra vocht en vezels, of in de ernstigere gevallen met medicijnen.

Groei



De meeste kinderen en volwassenen met een distale 4q duplicatie zijn klein van gestalte. Wanneer alleen de banden aan het eind van de lange arm van het chromosoom gedupliceerd zijn, of wanneer een kleine duplicatie aanwezig is binnen de banden 4q31 tot 4q33, kan de groei normaal zijn. Is er sprake van een proximale deletie dan is het verschil groter. Sommige kinderen groeien tot een gemiddelde lengte, bij anderen blijft de lengtegroei achter.

“ Hij is nu 17 jaar oud en is slechts 1,37m en weegt erg weinig, ongeveer 28,5kg. Hij lijkt nog wel een beetje te groeien ” – 4q27q35.1 duplicatie

“ Ze is nu 7 en heeft ongeveer het figuur van haar 11 jaar oude zus ” – 4q28q35 duplicatie

“ Hij was heel klein, totdat we hem een allergeen-vrij dieet gaven. Toen groeide hij ongeveer 10cm in 3 maanden. Nu hij 10 is, heeft een ongeveer gemiddelde lengte voor zijn leeftijd. Hij heeft een lang smal gezicht, een rond lichaam en dunne benen ” – 4q28q35 duplicatie

Vooraan 17 jaar oud met een 4q27q35 deletie

De puberteit

De weinige informatie die er is, wijst er op dat de puberteit meestal normaal verloopt. Bij een meisje met een 4q31q22 duplicatie begon de eerste menstruatie al op haar 9^e jaar; bij een ander meisje met een 4q27q31.3 duplicatie was er een vroeg begin van secundaire geslachtskenmerken (lichaamshaar op haar 7^e). De menstruatie begon op haar 10^e. De pubertijd verliep normaal bij alle Unique leden (Hubert 2006; Zollino 1995; Unique).

“ Ze kon gedurende twee jaar heel chagrijnig zijn, maar gelukkig is ze uitgegroeid tot een lieve schat van een dame ”

Motorische vaardigheden

Het bereiken van de mijlpalen in de motorische ontwikkeling, zitten, kruipen en lopen, is vaak later dan gemiddeld. Wel worden deze stappen meestal in de normale volgorde afgelegd. Voor sommige kinderen gaat deze ontwikkeling sneller dan voor anderen. Het is moeilijk om de mobiliteit van tevoren in te schatten. Sommige kinderen leren goed lopen, terwijl anderen een rolstoel gebruiken.

De Unique kinderen kunnen zich omdraaien tussen 7 en 26 maanden, zelfstandig zitten tussen 6 en 28 maanden en stappen of lopen tussen 13 maanden en vier jaar.

Niet alle baby's gaan kruipen: sommige schuifelden op de billen, of rollen zijwaarts, terwijl andere kinderen alleen achteruit kruipen. Het lopen kan nog lang met moeite gaan. Sommige kinderen lopen heel wijdbeens. Een kinderwagen kan langere tijd nodig zijn, vooral bij langere wandelingen. Sommige kinderen leren snel na het eerste lopen ook rennen, springen etc. maar voor andere kinderen is dit helemaal niet mogelijk.

“ Nu hij 7 is loopt hij en rent hij op een normale manier, zonder enige hulp ” – 4q27qter duplicatie

“ Zij had fysiotherapie nodig om de belangrijke ontwikkelingsstadia te bereiken en heeft nu, op haar 11^e, nog steeds problemen om trappen op en af te gaan ” - 4q25q31 duplicatie

“ Ze kan normaal lopen, maar heeft vaak pijn in haar rug en heupen en heeft dan haar rolstoel nodig. Ze kon langere stukken lopen, maar nu ze 19 is heeft ze daarbij meestal de rolstoel nodig ” – 4q28.3qter duplicatie

“ Mijn dochter en ik hebben allebei moeilijk beweeglijke pijnlijke knieën. Zij heeft artritis en loopt daarom op steunzolen en doet oefeningen ” – Moeder en dochter, 4q31.3q33 duplicatie

“ Hij is meestal erg stijf – vooral bij het opstaan of gaan zitten van de grond. Verder is hij zeer mobiel – hij houdt van dansen, voetballen en cricket, rijden op zijn scooter en springen op de trampoline. Momenteel gaat hij 1 a 2 keer per jaar naar het ziekenhuis voor botox injecties in zijn benen tegen de spierslape ” – 4q28q35 duplicatie

De lage spierspanning (hypotonie) is doorgaans de oorzaak van de achterstand in de mobiliteit. De baby voelt slap aan. Vaak is dit te verbeteren met fysiotherapie en oefeningen. Bij sommige kinderen verbetert de spierspanning met het opgroeien, maar soms ook ontstaat dan een soort verkramping, waarbij de spieren niet goed meer kunnen rekken. Dit merk je doordat het kind sterk op de tenen gaat lopen. Soms is een chirurgische ingreep nodig om de pezen te verlengen.

Ruggengraat (scoliose)

Bij een klein deel van de kinderen (4/43) ontwikkelt zich een verkromming van de ruggengraat. Bij één kind moest de rug operatief worden rechtgezet (Hubert 2006; Fryns 1980; Unique). Een kleine kromming in de ruggengraat gaat soms vanzelf voorbij, maar een progressieve scoliose kan problemen bij het zitten veroorzaken en kan, in ernstige gevallen, leiden tot hart en longproblemen.

Handen, coördinatie en zelfverzorging

De meeste kinderen zijn langzaam in het goed gebruik van hun handen. Zij hebben vaak weinig knijpkracht en laten dingen vallen. Het omgaan met kleine objecten is moeilijk. De ervaring van Unique is dat de kinderen die zich hierin langzamer ontwikkelen, vaak voor langere tijd hulp nodig houden met eten, aankleden en persoonlijk verzorging (wassen, tanden poetsen). Dit geldt soms tot op volwassen leeftijd en fijnmotorische vaardigheden zoals knippen, tekenen en schrijven zijn alleen met fysieke hulp uit te voeren. Sommige kinderen kunnen relatief zelfstandig functioneren. Dit geldt vooral voor kinderen met een 4q31 and 4q33 duplicatie en mogelijk ook voor 4q12 tot 4q13 duplicaties.

Sommige jongeren zijn in een omgeving van begeleide zelfstandigheid goed in staat tot persoonlijke hygiëne en zelfverzorging. Data van Unique wijzen uit dat blaas- en darmcontrole overdag soms moeilijk is terwijl het bij andere kinderen onmogelijk blijkt om dit te bereiken (Lundin 2002; Unique).

“ Zijn handmotoriek is niet echt goed, zijn handschrift is verschrikkelijk! ” 4q28q35 duplicatie, 10 jaar

“ Er moet de hele dag iemand op haar passen, ze kan niet zelf de weg vinden en ze kan ook niet zelf iets te eten of te drinken maken ” – 4q25q31 duplicatie, 11jaar

“ Haar fijne motoriek is redelijk goed; ze kan knippen met een schaar, kleuren met krijtjes en eten met mes en vork en de meeste dingen doet ze zonder begeleiding. Ze kan zich aan en uitkleden en haar eigen lunch maken met minimale hulp ” – 4q31.3q33 duplicatie, 17 jaar

Leren

De meeste kinderen hebben moeite met leren. Hoeveel ondersteuning hierbij nodig is wordt alleen duidelijk naarmate het kind zich ontwikkelt. Er zijn te weinig gegevens om een verband te kunnen leggen met de 4q duplicatie. Wel lijkt het er op dat kinderen met een kleine duplicatie in de banden 4q31q33 redelijk normaal kunnen leren. Verder zijn er indicaties dat kinderen met de volgende duplicaties een milde leerachterstand hebben: 4q25q34; 4q31.1q32.3; 431.22q35; 4q31.3q33 (Otsuka 2005; Elghezel 2004; Maltby 1999; Goodman 1997; Unique). Andere kinderen met duplicaties van 4q13.1q22.2 hebben grotere leermoeilijkheden (Zollino 1995). Maar ook dan kan het kind tot op zekere hoogte leren lezen en schrijven.

“ Zij is goed op de computer, ze kan simpele instructie volgen, bestanden openen en zinnen schrijven die voor haar uitgeschreven zijn. Ze heeft een goed geheugen, en herkent alle soorten auto's; Als je een merk noemt, wijst zij hem aan. Zij leert graag en is rustig in de omgang ” – 4q28.3qter duplicatie, 19 jaar

“ Zij heeft een redelijke leerbepierking, maar ging toch van school met vier vakken in haar eind-examen (op haar 16e). Ze is goed in het werken op de computer ” - 4q31.3q33 duplicatie, 17 jaar

Spraak en communicatie

Informatie over spraak en communicatie is er van slechts 22 jongeren. De data laten zien dat de meeste (19) van deze kinderen op begrijpelijk tot normaal niveau praten (Hegmann 1996). Over het algemeen komt het niveau van taal en spraak overeen met het niveau van andere cognitieve vaardigheden. De eerste woordjes spreekt het kind met 12 tot 60 maanden. Een kind met een 4q13.1q22.2 duplicatie sprak de eerste woordjes vanaf zijn 3^e (Zollino 1995). Bij tenminste een kind was er specifieke vertraging in de spraakontwikkeling en bij een ander kind leek de vertraging in spraak- en taal groter dan de cognitieve achterstand (Otsuka 2005). Een kind heeft een ernstige verbale dyspraxie (niet goed kunnen zeggen wat het wil)(Unique).



6 jaar oud,
met een
4q27qter-
duplicatie

Drie van deze kinderen praten niet, maar communiceren met gezichtsuitdrukkingen en handgebaren. Ook gebruiken deze kinderen speciale communicatieapparatuur. De duplicaties van deze kinderen zijn: 4q11.3q13 mozaïek; 4q27qter; 4q27q35.1. Sommige kinderen hebben moeite met bepaalde klanken, zoals bijvoorbeeld een kind met een stoornis in de articulatie (Goodman 1997). Een schisis kan een negatief effect hebben op de uitspraak. Soms is er een hoog of kort gehemelte wat kan leiden tot velofaryngeale dysfunctie (niet goed kunnen afsluiten van de neus en mondholte). Dit geeft een nasaal stemgeluid of een snurk-achtig geluid bij het uitspreken van harde medeklinkers zoals g, t, p, b en d.

“ Hij begrijpt best veel, maar nieuwe dingen moeten hem in kleine stappen worden aangeleerd. Hij gebruikt weinig bijvoeglijke naamwoorden en daarom zijn zijn verhalen meestal heel eenvoudig. De meeste klanken zijn moeilijk te begrijpen, omdat hij weinig kracht in de tong heeft. Hij leert nu een spraakcomputer te gebruiken om hem te helpen praten ” – 4q27qter duplicatie, 7 jaar

“ Ze gaat uitstekend vooruit in de spraak en gebruikt nu zinnen van 2-3 woorden en soms ook volledige zinnen. Ze is nu makkelijker te begrijpen, maar ze kan geen d, l, of k uitspreken ” – 4q28q35 duplicatie, 11 jaar

“ Ze heeft korte, duidelijke opdrachten nodig ” – 4q25q31 duplicatie, 11 jaar

Gedrag

Unique heeft informatie over het gedrag van zeven kinderen met een 4q duplicatie. Er zijn ook korte beschrijvingen van elf kinderen in de medische literatuur (Hubert 2006; Maltby 1999; Goodman 1997; Lin 2004; Hegmann 1996; Navarro 1996; Zollino 1995; Fryns 1980). Dit is een te klein aantal om een patroon in het gedrag van de kinderen te zien, maar mogelijk geven deze voorbeelden toch herkenning aan families.

Over het algemeen is de sociale interactie tussen kind en volwassene en tussen kinderen onderling goed. Na een eerste fase van verlegenheid zijn de kinderen expressief, zorgzaam en liefdevol. Velen hebben een goed gevoel voor humor en genieten van sociale activiteiten zoals uit eten gaan, dansen, feestjes, winkelen, en samen televisie kijken.

“ Een heerlijk kind. Heel empathisch aangelegd, zeer sociaal en communicatief. ”

“ Hij is een rustig en tevreden kind die op school goed wordt geaccepteerd. Hij zit in een normale klas en ik denk dat dit hem veel geholpen heeft om te leren wat sociaal acceptabel is, maar er zijn nog steeds veel momenten dat hij zich niet realiseert dat hij mensen even pauze moet geven van zijn constante vragen, dat hij anderen even met rust moet laten. Hij heeft veel hulp, hints en aanwijzingen nodig voor hij iets doet – behalve wanneer we naar opa en oma gaan, dan staat hij als eerste met zijn jas en schoenen aan bij de deur ” - 4q28q35 duplicatie

Sommige families geven aan dat kinderen hyperactief of impulsief kunnen zijn, soms in combinatie met concentratieproblemen.

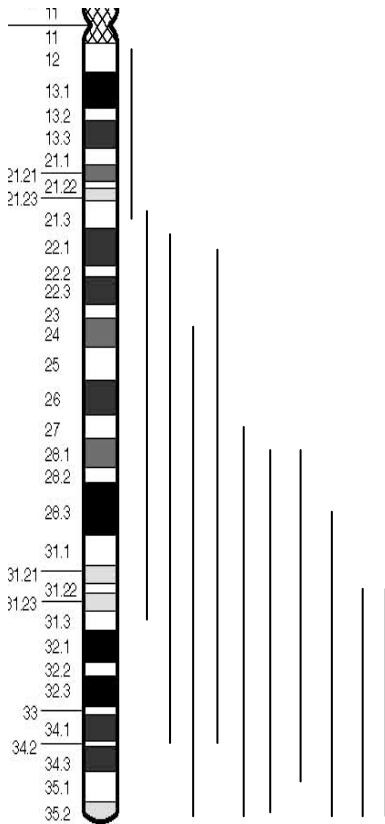
Bij oudere tieners met relatief goede cognitieve capaciteiten kunnen er sociale problemen ontstaan door het besef van het verschil met leeftijdgenoten. Een goede schoolkeuze en ondersteuning bij het aanleren van sociale vaardigheden kunnen hier helpen.

Bij kinderen met een grotere cognitieve achterstand kan probleemgedrag ontstaan, zoals schreeuwen, duwen, of aan haren trekken. Het kind gaat vaak makkelijker om met oudere of jongere kinderen dan met directe leeftijdgenoten.

Families binnen Unique geven aan dat hun kind van fysieke inspanning houdt zoals schommelen, van de glijbaan of voetballen en bij jonge kinderen zijn fantasierijke spellen en verkleed populair.

Slaapproblemen komen zelden voor, ze werden bij slechts twee van de zeven kinderen gemeld (Lundin 2002; Unique).

Gezondheidsproblemen



■ Nieren

Van elf mensen met een 4q duplicatie is bekend dat zij een afwijking hebben in de structuur of functie van blaas of nieren (bij 32 personen werd geen afwijking beschreven). De afwijkingen variëren sterk; regelmatige urineweginfecties; reflux van urine uit de blaas terug in de nieren (vesico-ureterale reflux); te kleine nieren; regelmatige vorming van nierstenen; een hoefijzernier (dit kan invloed hebben op het functioneren); oligonefrie (dit kan leiden tot hoge bloeddruk en nierziektes) (Otsuka 2005; Lin 2004; Rinaldi 2003; Jeziorowska 1993; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique).

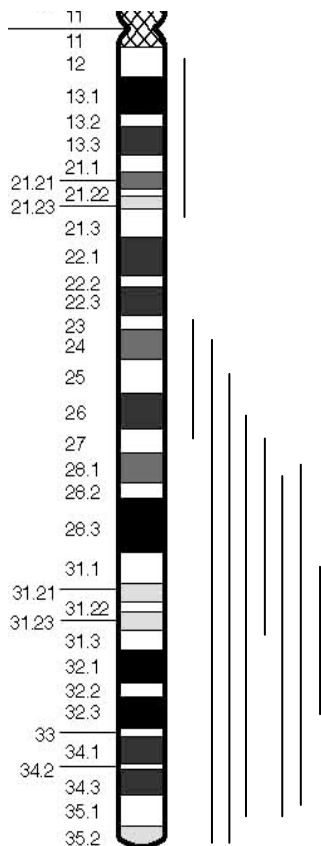
Het is onzeker of deze problemen samenhangen met de duplicatie van een 'kritieke' regio in het chromosoom. In 10/11 gevallen had het kind een duplicatie die 4q31.3 betrof. Dit zou dus een kritieke regio kunnen zijn voor nierproblemen. Meer mensen met een 4q31.3 duplicatie hebben echter normaal functionerende nieren dan dat er daadwerkelijk een afwijking hebben. Wanneer gekeken wordt naar de combinatie tussen duim- en nierafwijkingen zijn duplicaties in de regio 4q33q34 geïmpliceerd (Otsuka 2005).

Duplicaties van mensen met nierproblemen.

■ Hart

De meeste baby's met een 4q duplicatie worden geboren met een gezond hart; negen kinderen hadden een hartdefect. Het is moeilijk te zeggen in hoeverre de 4q duplicatie hier verantwoordelijk voor is.

Een kind met een duplicatie van 4q12q21 had meerder gaatjes tussen de beide hartkamers (ventrikelseptumdefect); een baby met een 4q23q27 duplicatie had een afwijking die bekend staat als tetralogie van Fallot met daarbij een gaatje tussen de hartboezems (atriumseptumdefect); een baby met een duplicatie van band 4q24, had een open ductus arteriosus en een atriumseptumdefect; een baby met een geïnverteerde duplicatie van 4q26q35 had ook een ductus arteriosus, net als een andere baby met een 4q27 tot 4q31.3 duplicatie; een baby met een grote duplicatie van 4q25 tot het puntje van de lange arm had een truncus arteriosus; een baby met een duplicatie van 4q28q35 had een defect tussen de hartkamers en boezems en een open ductus arteriosus; een kind met een 4q31.1q32.3 duplicatie had een klein ventrikelseptumdefect dat vanzelf dicht



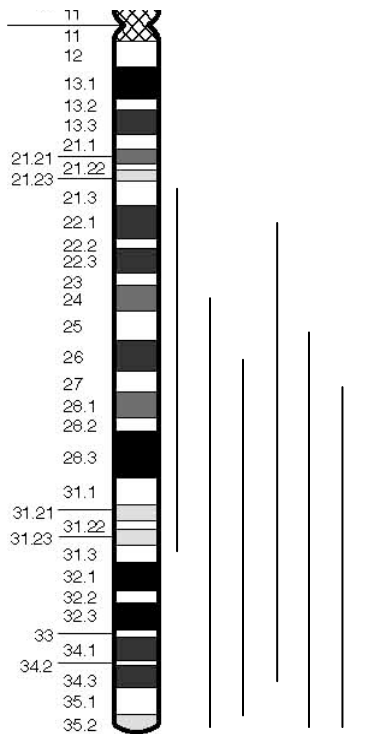
ging toen ze zeven jaar oud was. Het kind met de truncus arteriosus is hier voor de geboorte aan overleden. De hartafwijkingen bij de andere kinderen konden goed operatief worden verholpen (Hubert 2006; Rinaldi 2003; Celle 2000; Goodman 1997; Halal 1991; Taylor 1977; Unique).

Duplicaties van van baby's geboren met een hartafwijking.

■ Epilepsie

Bij 31 kinderen is geen sprake van epilepsie of verwante aandoeningen. Epilepsie in de vorm van herhaaldelijke absences kwam voor bij elf personen, daaronder zes van de 14 Unique-leden. Een kind had een afwijkend EEG, maar geen epileptische aanvallen (Hubert 2006; Celle 2000; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Fryns 1980; Dutrillaux 1975; Vogel 1975; Unique). De epilepsie was goed onder controle te houden met medicijnen. Epilepsie kan soms samengaan met een ongebruikelijke vorm van de hersenen. Bij kinderen met een 4q duplicatie is de enige afwijking die kon worden gevonden een vergroting van de holtes met hersenvocht, maar dit was niet het geval bij de kinderen met epilepsie (Halal 1991; Mattei 1979; Unique).

■ Navelbreuk (umbilicale hernia)



Zeven baby's zijn geboren met een navelbreuk (umbilicale hernia) (Rinaldi 2003; Mikelsaar 1996; Jeziorowska 1993; Taylor 1977; Dutrillaux 1975; Unique). Een navelbreuk wordt herkend aan een ongebruikelijke bult in de buurt van de navel. De hernia ontwikkelt zich wanneer een kleine opening in de buikspieren, die dient om de navelstreng door te laten, niet sluit na de geboorte. Een deel van de wand van de onderbuik, van de darmen en soms ook buikvocht kan door deze opening naar buiten komen. Een kleine navelbreuk sluit doorgaans vanzelf rond het derde of vierde levensjaar, maar grotere navelbreuken moeten operatief worden gesloten.

Duplicaties van kinderen met een umbilicale hernia (navelbreuk)

■ Genitale afwijkingen

Van 12 jongens was er informatie over de genitale ontwikkeling. Bij zeven was sprake van een kleine afwijking. Niet-ingedaalde teelballen (een of beide) komen het meest voor. Een kind werd geboren met hypospadie, een aandoening waarbij het gaatje aan het einde van de plasbuis zich niet op het topje van de penis, maar aan de onderkant, bevindt. Een jongen had kleine testikels en een kleine penis (Elghezel 2004; Rinaldi 2003; Goodman 1997; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Unique).

Hypospadie wordt meestal operatief behandeld. De behandeling voor niet-ingedaalde teelballen is meestal noodzakelijk wanneer deze niet alsnog spontaan indalen. Meestal wordt dit gedaan met een kleine operatie (orchidopexie genaamd) onder algehele narcose.

■ Infecties

Jonge kinderen met een chromosoomafwijking zijn over het algemeen meer vatbaar voor infecties dan andere kinderen. Dit geldt vooral voor oor- en luchtweginfecties. Dit is ook het geval bij kinderen met een 4q duplicatie. Een baby met reflux is extra kwetsbaar voor longontstekingen, omdat er door de reflux melk in de longen terecht kan komen. Luchtweginfecties en longontstekingen kunnen bij jongere kinderen, vooral tijdens de winterperiode, een chronisch karakter krijgen.

■ Zien

De meeste kinderen met een 4q duplicatie hebben een normaal gezichtsvermogen. Een deel van de kinderen is bijziend of heeft last van scheelzien (strabisme) (Bueno-Martinez 1991; Halal 1991; Unique). Bij strabisme is het ene oog sterker dan het andere. De behandeling bestaat doorgaans uit een ooglapje op het sterkere oog, oog oefeningen, een speciale bril om de gezichtshoek te corrigeren en eventueel chirurgie om de oogspieren op de correcte plaats te zetten.

■ Gehoor

De meeste kinderen met een 4q duplicatie hebben een normaal gehoor. Er zijn kinderen die minder goed horen met een of beide oren, maar dit hoeft niet samen te hangen met de 4q duplicatie (Lundin 2002; Maltby; Unique).

■ Tand en

Over het algemeen hebben kinderen met een chromosoomafwijking meer gebitsproblemen dan anderen. Dat is ook bij een 4q duplicatie te verwachten. Er is informatie over de tanden van tien kinderen in onze groep. Vier kinderen hadden ongebruikelijk korte of juist lange tanden. Bij een kind met een schisis hadden de voortanden een verschillende grootte. Bij een ander kind kwamen de tanden pas heel laat door. Een ander kind had een gespleten voortand. Twee kinderen hadden een overbeet. Twee andere kinderen hadden een erg kleine kaak, waardoor er tanden verwijderd moeten worden. Bij een kleine kaak en dicht op elkaar staande tanden is de mondhygiëne lastiger en is er een grotere kans op tandbederf (Lundin 2002; Muraki 1997; Jeziorowska 1993; Taylor 1977; Vogel 1975; Unique).

“ Zijn tanden zijn in schrikbarende staat. Ze staan erg scheef en ze staan veel te dicht op elkaar. Bij het laatste tandartsbezoek (onder algehele narcose) zijn er vijf tanden verwijderd wegens gaatjes of omdat ze los zaten. Al het tandarts werk moet onder verdoving gedaan worden, want er is absoluut GEEN kans om hem vrijwillig in een tandartsstoel te krijgen, laat staan om de tandarts in zijn mond te laten werken ” - 4q28q35 duplicatie

■ Kan het nog een keer voorkomen? (blz 19)

De kans op een tweede kind met een 4q duplicatie is afhankelijk van de chromosomen van de ouders. Hebben beide ouders normale chromosomen dan is de kans erg klein dat de duplicatie nogmaals voorkomt bij een volgende zwangerschap.

Wordt bij een van de ouders een translocatie gevonden dan is er een kans dat bij een volgende zwangerschap weer een 4q duplicatie (of een andere afwijking) optreedt. De klinisch geneticus kan de ouders informatie geven over de kans op herhaling en over de mogelijkheden die er zijn om dit voor of

tijdens de zwangerschap te onderzoeken.

Er zijn families waar een kleine 4q duplicatie van een van de ouders is doorgegeven aan een of meer van de kinderen. Een voorbeeld hiervan is een duplicatie van 4q31.1 q32.3, die van de moeder is doorgegeven aan twee van haar vier kinderen (Goodman 1997). Een ander voorbeeld is een familie met een duplicatie van 4q31.3q33, waar de moeder deze doorgaf aan twee van haar kinderen (Maltby 1999). In een derde familie met twee kinderen met een duplicatie van 4q35.2q31.22, is het waarschijnlijk dat de duplicatie van een van de ouders komt, maar dat is niet zeker aangezien de ouders niet zijn onderzocht (Otsuka 2005).



“ Waar moet ik beginnen? Hij is het meest lieve, zorgzame en empathische kind dat me de trotse ouder heeft gemaakt die ik nu ben. Hij heeft me geleerd om stil te staan bij alledaagse dingen die anders zonder op te vallen langs ons heen gaan. Hij is een prachtig mooi kind en hij doet mijn hart overlopen van vreugde. ”

Steun en 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



VGnetwerken

VGnetwerken

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

Unique is volledig afhankelijk van donaties en giften. Unique ontvangt geen steun van de overheid.

Wanneer u aan ons werk kunt bijdragen, hoe bescheiden ook, maak dan alstublieft een donatie over via onze website

www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp

Help ons alstublieft om u te helpen! !

Deze informatie is geen vervanging van persoonlijk medisch advies. Het is van belang dat families zich laten informeren door een ervaren kinderarts en klinisch geneticus over alle aspecten die samenhangen met de diagnose en de behandeling van hun kind. Deze informatie is bij elkaar gebracht door Unique en is nagekeken door professor Jean-Pierre Fryns (Centrum voor Menselijke erfelijkheid in België), Courtney Sebold (Chromosoom 18 onderzoekscentrum in de VS) en professor Maj Hulten (University of Warwick in de UK).

Graag willen we Louis Ates, MSc, bedanken voor de vertaling van de Engelse tekst. Professor dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en dr. Tjitske Kleefstra (UMC Nijmegen) bedanken we voor de correcties op de inhoud.

2008 Version 1 (PM)

Copyright © Unique 2008, 2013

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