

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Millera i Diekera

Synonimy: Lizencefalia spowodowana delecją 17p13.3, monosomia 17p13.3, telomerowa delecja 17p (ang. Miller-Dieker syndrome, MDS)

OMIM: 247200

ORPHA kod: 531

ICD-10: Q04.3

### Definicja choroby

Zespół Millera i Diekera (ang. Miller-Dieker syndrome; MDS) to zespół wad wrodzonych uwarunkowany obecnością delecji w obrębie ramion krótkich chromosomu 17 (region p13.3). Charakteryzuje się występowaniem lizencefalii (gładkomózgowia) i cech dysmorfii twarzy. Współwystępować mogą inne wady wrodzone (np. wady serca, przewodu pokarmowego czy nerek).

Pierwsze przypadki „gładkiego mózgu” opisał Earl Walker w 1942r. Natomiast pacjentów z lizencefalią i cechami dysmorfii opisali niezależnie od siebie James Q. Miller w 1963r i H. Dieker w 1969r.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia

MDS spowodowany jest obecnością delecji w obrębie ramienia krótkiego chromosomu 17 (region p13.3) obejmującej geny: PAFAH1B1 (inna nazwa LIS1) oraz YWHAE. Geny te odgrywają kluczową rolę w procesach migracji neuronalnej.

Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Delecja 17p13.3 może powstać w wyniku translokacji zrównoważonej u jednego z rodziców (wskazane wykonanie odpowiednich badań u rodziców pacjentów z MDS).

## Epidemiologia

Częstość występowania MDS szacowana jest na 1:100 000 żywych urodzeń.

## Opis kliniczny

Objawy MDS mogą być wykrywalne już w okresie prenatalnym (zahamowanie wzrastania i słabsze ruchy płodu, przepuklina sznura pępowinowego, wielowodzie). Lizencefalia nie jest możliwa do wykrycia podczas rutynowych badań przesiewowych I i II trymestru ciąży – w warunkach prawidłowych pierwsze bruzdy i zakręty widoczne są dopiero po 24 tygodniu ciąży.

Obwód głowy przy urodzeniu zwykle jest prawidłowy, małowłowie stwierdzone jest po 1 roku życia. U noworodków występować może łagodna hipotonia i problemy z karmieniem. Pierwsze zaburzenia napadowe występują zwykle przed 6 miesiącem życia. Początkowo są to napady zgięciowe, w późniejszym okresie napady mogą mieć bardzo zróżnicowaną morfologię. Rozwój psychoruchowy, nawet przy dobrej kontroli napadów, zatrzymuje się na etapie rozwoju dziecka 3-5-miesięcznego.

Częstym objawem u niemowląt jest opistotonus (łukowate wygięcie kręgosłupa na skutek napinania się mięśni grzbietu).

Pacjenci z MDS prezentują cechy dysmorfii takie jak: zwężenie dwuskroniowe, wysokie czoło z tworzącym się pionowym fałdem z tkanek miękkich w linii pośrodkowej (w szczególności podczas płaczu), mikrognacja, niżej osadzone i zrotowane do tyłu małżowiny uszne, szpary powiekowe skierowane skośnie do góry, krótki nos, przodopochylone nozdrza, wąska górna czerwień wargowa, polidaktylia, pojedyncza bruzda poprzeczna dłoni, kamptodaktylia.

Ponadto opisywano także występowanie rozszczepu podniebienia, wad układu sercowo-

naczyniowego i moczowo-płciowego (wnętrostwo, torbiele nerek), przepuklin pachwinowych i zaćmy wrodzonej.

## Diagnostyka

Podstawą rolę w diagnostyce odgrywają badania obrazowe mózgu oraz badania encefalograficzne. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się najcięższe postaci lizencefalii (całkowita bezzakrętowość).

Ze względu na możliwość współwystępowania wad układu sercowo-naczyniowego i moczowo płciowego wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego oraz ultrasonografii jamy brzusznej. W celu wykluczenia zaćmy wrodzonej wskazane jest wykonanie badania okulistycznego.

Rozpoznanie MDS powinno zostać potwierdzone badaniami genetycznymi.

Mikrodelecję 17p13.3 można wykryć przy pomocy badania cytogenetycznego (kariotyp) z zastosowaniem techniki FISH lub przy pomocy odpowiedniego zestawu MLPA (technika multipleksowej amplifikacji zależnej od ligacji; ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

## Leczenie

Brak możliwości leczenia przyczynowego / wyleczenia, postępowanie jest objawowe.

W przypadku nasilonych zaburzeń karmienia i/lub ryzyka zachłystowego zapalenia płuc konieczne może być zastosowanie sondy nosowo-żołądkowej lub wyłonienie gastrostomii odżywczej.

Większość pacjentów wymaga agresywnego, wielolekowego leczenia przeciwdrgawkowego.

Ze względu na niepomyślne rokowanie i ograniczone możliwości leczenia objawowego u

pacjentów z najcięższymi postaciami lizencefalii należy rozważyć wdrożenie procedury DNR (ang. do not resuscitate).

Rekomendacje dotyczące opieki anestezyjologicznej u pacjentów z zespołem Millera i Diekera dostępne są pod adresem:

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/miller-dieker-syndrome/304-miller-dieker-syndrome/file.html>

## Szczepienia ochronne

Indywidualna kwalifikacja do szczepień.

## Zalecenia szczególne

Konieczne poradnictwo genetyczne dla rodziców. U około 20% pacjentów delecja jest wynikiem występowania translokacji zrównoważonej u jednego z rodziców. Z tego powodu badania genetyczne (kariotyp + FISH) powinny być wykonane także u rodziców biologicznych pacjenta z MDS.

## Rokowanie

Rokowanie jest niepomyślne. Większość dzieci z MDS umiera w pierwszych dwóch latach życia, jedynie w pojedynczych przypadkach okres przeżycia wynosił ponad 10 lat (najstarszy

opisany w literaturze pacjent żył 17 lat).

#### Ważne strony internetowe

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=531](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=531)

<https://omim.org/entry/247200>

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3669/miller-dieker-syndrome>

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/miller-dieker-syndrome.html>

#### Autor/autorzy opisu:

Dorota Wicher, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

#### Data opisu

29.05.2023r.

---

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art.

4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.