## Rozszerzony opis choroby

**Nazwa choroby: Zespół delecji 1p36**

**OMIM: 607872, 616975**

**ORPHA kod: 1606**

**ICD-10: Q93.5**

### Definicja choroby

Zespół delecji subtelomerowej krótkiego ramienia chromosomu 1 pary jest jednym z częstszych zespołów mikrodelecji występujących u człowieka. Do głównych objawów klinicznych należą typowa dysmorfia twarzoczaszki (proste brwi, głęboko osadzone oczy, małogłowie, okrągłe i płaskie czoło, nisko osadzone uszy, mała szpiczasta broda, płaska nasada nosa) oraz niepełnosprawność intelektualna różnego stopnia. Mogą także występować wrodzone wady rozwojowe: najczęściej OUN (88%), układu sercowo-naczyniowego (71-75%), układu kostnego (44%). U prawie wszystkich pacjentów stwierdza się od urodzenia obniżone napięcie mięśni oraz trudności w karmieniu. Dochodzi do opóźnionego zarastania szwów czaszkowych, typowe jest duże ciemię przednie po urodzeniu. Występuje opóźnienie rozwoju ruchowego oraz mowy. Obserwuje się też niedosłuch, wady narządów płciowych i nerek oraz niedoczynność tarczycy.

### Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Jest to zaburzenie chromosomowe polegające na ubytku dystalnej części krótkiego ramienia chromosomu 1 pary, o wielkości pomiędzy 1,5Mpz a 10,5Mpz. Około 52% przypadków delecji występuje de novo jako delecje terminalne, 29% jako delecje interstycjalne i 12% jako złożone rearanżacje chromosomowe (na przykład dwie delecje 1p36 lub dodatkowo duplikacja regionu 1p36), około 7% ma pochodny chromosom 1 pary, w którym region telomerowy jest zastąpiony regionem innego chromosomu. Sposób dziedziczenia jest zależny od mechanizmu powstania delecji. Badania prenatalne są możliwe dla rodziców dzieci, u których stwierdzono delecję 1p36 oraz dla nosicieli translokacji chromosomowych obejmujących region 1p36. Delecja posiada dwa regiony krytyczne: dystalny i proksymalny. Dystalny jest zlokalizowany około 4Mpz od telomeru 1p. Osoby, u których stwierdzono obecność delecji interstycjalnych, które zawierają region proksymalny 1p36, wykazują obecność takich samych objawów. W sytuacjach, gdy występuje

delecja zarówno regionu dystalnego jak i proksymalnego rokowanie jest gorsze. W przypadku delecji terminalnych stwierdzono, że 60% z nich znajduje się na chromosomie pochodzącym od matki.

**Epidemiologia**

Szacowana częstość występowania zespołu delecji 1p36 wynosi 1-2: 10.000 osób w populacji. Częściej chorują dziewczynki/kobiety.

**Opis kliniczny**

Główne objawy delecji 1p36 to: opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz hipotonia widoczne tuż po urodzeniu. Obecne są charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy, opóźnienie lub brak rozwoju mowy, wady OUN i serca oraz krótkie stopy. Występuje również niepełnosprawność intelektualna (od umiarkowanej – 10% do znacznej – 90 %).
Komunikacja z czasem poprawia się, ale najczęściej pozostaje w sferze niewerbalnej, gdzie zastępuje ją gestykulacja. Występują zaburzenia zachowania, obecne u około połowy pacjentów. Najczęściej obejmują one stereotypie ruchowe, zaburzenia z autoagresji, hiperfagię i upośledzenie interakcji społecznych. Nieprawidłowości w budowie OUN obejmują najczęściej poszerzenie układu komorowego, mogą też występować: zaburzenia budowy kory mózgu, dysplazja, częściowy lub całkowity brak ciała modzelowatego, polimikrogyria, okołokomorowa guzkowa heterotopia oraz zmiany w istocie białej. Padaczka występuje u około 44-58% pacjentów. Najczęściej napady rozwijają się w pierwszym roku życia.
Problemy z karmieniem występują głownie z powodu hipotonii, ale również w wyniku częstszego występowania rozszczepów w obrębie jamy ustnej. Występuje również refluks i wymioty. Dysfagię różnego stopnia obserwuje się u ponad 70% pacjentów.

Wady serca, które występują u około 43-71% pacjentów, to najczęściej ubytki w przegrodzie międzykomorowej oraz międzyprzedsionkowej, koarktacja aorty, nieprawidłowości zastawek, przetrwały przewód tętniczy, tetralogia Fallota. Występują również kardiomiopatie oraz podwyższone ryzyko tętniaków aorty. .
Nieprawidłowości okulistyczne to często zaćma, coloboma, zez, oczopląs. U 40% pacjentów występują anomalie kostne, takie jak opóźnione kostnienie, skolioza, nieprawidłowości żeber oraz asymetria kończyn dolnych.
U 47–82% pacjentów występuje niedosłuch o typie zmysłowo-nerwowym.
Obserwuje się także nieprawidłowości obrębie układu moczowo-płciowego, takie jak: wodonercze, torbiele nerek, nerka ektopowa. Obserwuje się wnętrostwo i spodziectwo oraz przerost warg sromowych większych oraz hipoplazję warg sromowych mniejszych i łechtaczki.

**Diagnostyka**

Jeśli u pacjenta obecne są typowe objawy, w tym charakterystyczne cechy dysmorfii, można zacząć badanie od kariotypu. Dodatkowo można zastosować badanie FISH celem weryfikacji terminalnej delecji, w tym mikrodelecji. Najlepszym badaniem jest badanie mikromacierzy (aCGH).

**Leczenie**

Dziecko z delecją 1p36 powinno zostać objęte programem wczesnego wspomagania rozwoju w zakresie motoryki małej i dużej, mowy oraz porozumiewania się, w tym funkcjonowania adaptacyjnego. W okresie przedszkolnej i szkolnej edukacji, jednym z najważniejszych aspektów jest dostosowanie wymogów edukacyjnych do możliwości dziecka z niepełnosprawnością intelektualną. Z uwagi na często występująca padaczkę należy unikać nadmiernej stymulacji bodźcami słuchowymi i wzrokowymi. Zazwyczaj dzieci te pozostają pod kontrolą neurologa i stosują leczenie przeciwdrgawkowe. W przypadku występowania wad serca wskazana jest kontrola kardiologiczna oraz adekwatne leczenie. Z uwagi na problemy z karmieniem wskazana jest wczesna terapia i stosowanie specjalnych technik. Obecność zaburzeń połykania związana z obecnością rozszczepu wymaga leczenia chirurgicznego. Wskazana jest regularna kontrola okulistyczna oraz laryngologiczna oraz odpowiednie leczenie w tym zakresie. Nieprawidłowości w układzie kostnym wymagają wczesnej diagnostyki ortopedycznej celem wdrożenia leczenia chirurgicznego lub/i fizjoterapii, rehabilitacji. Wskazana jest kontrola endokrynologiczna z uwagi na częste występowanie niedoczynności tarczycy.

## Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

**Zalecenia szczególne**
Jeśli interwencje behawioralne nie są wystarczające, należy rozważyć pozarejestracyjne stosowanie melatoniny (w leczeniu bezsenności) i metylfenidatu (w zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi).
Rokowanie

Długość życia pacjentów może być krótsza niż w populacji. Samodzielność pacjenta jest różnorodna i zależy od nasilenia objawów oraz występowania wad narządowych i wynikających z nich zaburzeń, a także stopnia niepełnosprawności intelektualnej, trudności w komunikacji i zaburzeń behawioralnych. Pacjenci pozostają do końca życia zależni od opieki osób trzecich.

## Organizacje pacjenckie

LEONA e.V. - Familienselbsthilfe bei seltenen Chromosomenveränderungen
Unique - The Rare Chromosome Disorder Support Group

Association pour la Sensibilisation aux Maladies Rares, Orphelines et Auto-Immunes à Saint-Pierre-et-Miquelon
GEN - Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci z Zaburzeniami Genetycznymi
WSPOLNIE - Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci z Rzadkimi Chorobami Genetycznymi i Ich Rodzin

**Autor/autorzy opisu:**
Katarzyna Wartecka, Jolanta Wierzba, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Centrum Chorób Rzadkich Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

**Data opisu: 22.05.2023**

---

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.