

Wsparcie, kontakt z innymi rodzinami i informacje



Rare Chromosome Disorder Support Group,  
G1 The Stables, Station Road West,  
Oxted, Surrey RH8 9EE, UK  
Tel/Fax: +44(0)1883 723356  
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Na tej stronie: <http://health.groups.yahoo.com/group/1q21-1chromodeletion> znajduje się tablica ogłoszeń dla osób dotkniętych mikrodelecją 1q21.1

Facebook  
[www.facebook.com 1q21.1 microdeletions and microduplications](http://www.facebook.com/1q21.1microdeletionsandmicroduplications)

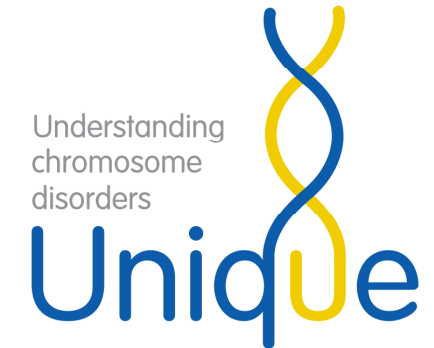
Unique wymienia zewnętrzne strony internetowe, ale nie może brać odpowiedzialności za ich treść.

Ta ulotka nie jest substytutem osobistej porady medycznej. Rodziny powinny skonsultować się z wykwalifikowanym klinicystą medycznym we wszelkich sprawach dotyczących diagnozy genetycznej, postępowania i zdrowia. Wierzymy, że publikacja ta jest najlepszą dostępną i była przejrzana przez dr Heather Mefford, Assistant Professor, Genetics, University of Washington School of Medicine, USA i przez prof. Maj Hultén, głównego doradcę medycznego Unique, profesora Genetyki Rozrodczej, University of Warwick, 2009.

Tłumaczenie: Lech Stępkowski Great Ormond Street Hospital, London. UK

Copyright © Unique 2009; 2013

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



## Mikrodelecje 1q21.1



## Źródła i odnośniki.

Informacje w tym poradnikubazują na tym, co wiadomo o ok. 60 osobach z mikrodelecją 1q21.1 w wieku od urodzenia do 31 lat. Nazwisko autora publikacji i datę wydania podaliśmy, aby umożliwić Państwu odszukanie streszczenia lub oryginalnego artykułu w internecie w PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)). Jeśli Państwo życzą, istnieje możliwość uzyskania kopii artykułu z Unique. Poradnik korzysta także z bazy danych Unique (Greenway 2009; Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Stefansson 2008; Redon 2006; Christiansen 2004; Unique).

Mikrodelecja 1q21.1 jest bardzo rzadkim schorzeniem genetycznym, którym brakuje małej części jednego z 46 chromosomów organizmu. Brakujący kawałek zwiększa ryzyko wystąpienia problemów z nauką, zachowaniem, zaburzeń psychicznych lub nieprawidłowości fizycznych. Występuje jednakże spore zróżnicowanie indywidualne. Osoby z mikrodelecją 1q21.1 mogą nie mieć żadnych objawów, podczas gdy inne wykazują opóźnienia rozwojowe i problemy zdrowotne.

## Geny i chromosomy

Nasze ciała składają się z miliardów komórek, zawierających dziesiątki tysięcy genów. Geny działają jak zestawy instrukcji kierujących naszym wzrostem i rozwojem oraz tym, jak działa nasze ciało. Geny znajdują się w strukturach zwanych chromosomami. Człowiek posiada zwykle 46 chromosomów, z których 23 odziedziczone są od matki, a 23 od ojca, mamy więc dwa zbiory po 23 chromosomy (lub 23 pary chromosomów). Poza chromosomami płci (dwa X u dziewczynek i X oraz Y u chłopców) chromosomy ponumerowane są od 1 do 22, generalnie od największego do najmniejszego. Chromosom 1 jest więc największy. Każdy chromosom ma krótkie ramię (z lewej strony na diagramie na dole str. 3), zwane p, od francuskiego „petit” (mały) oraz długie ramię, zwane q (z prawej strony diagramu).

## Patrząc na chromosom 1q

Chromosomów nie można dostrzec gołym okiem, ale jeśli są one zabarwione i powiększone pod mikroskopem, każdy z nich ma odrębny wzór jasnych i ciemnych prążków. Jeśli spojrzymy na chromosomy w ten sposób, możemy dostrzec punkt, gdzie chromosom uległ złamaniu i jakiego materiału brakuje, o ile brakująca część jest dostatecznie duża. Widoczny pod mikroskopem brak części chromosomu nazywamy delecją. Na diagramie na dole strony 3 można zobaczyć prążki chromosomu ponumerowane od punktu styczności długiego i krótkiego ramienia w kierunku na zewnątrz. W mikrodelecji 1q21.1 chromosom pęktł w dwóch miejscach w prążku q21.1, uwalniając materiał chromosomowy pomiędzy tych punktów. Delecja ta jest tak mała, że może być zidentyfikowana tylko przy użyciu techniki molekularnej lub analizy DNA, w szczególności techniki mikromacierzy (array-CGH). Pokazuje ona zyski lub straty małych ilości DNA w całym genomie (zwane także duplikacjami i delecjami) i może pokazać, czy obecne są określone geny, czy też ich nie ma. Delecja tak mała, że może być zidentyfikowana tylko w ten sposób, nazywana jest mikrodelecją.

## Wariant liczby kopii

Mikrodelecje 1q21.1 znajdują się zarówno w populacji ogólnej (choć rzadko), jak i u osób skierowanych na badanie chromosomowe. Jednak częściej wykrywa się je u osób skierowanych na testy genetyczne. Mikrodelecja 1q21.1 nazywana jest czasami wariantem liczby kopii. Ludzie mają zwykle dwie kopie każdej części dowolnego chromosomu, włącznie z chromosomem 1. Ale dość powszechnie spotyka się jedną lub trzy kopie małej części jakiegoś chromosomu. Prążek 1q21.1 chromosomu 1 jest miejscem, gdzie ludzie w populacji ogólnej mają czasami jedną lub trzy kopie.

## Jeśli jedna osoba w rodzinie z mikrodelecją 1q21.1 ma łagodne objawy, to czy inni w tej samej rodzinie będą także mieli łagodną postać?

Niekoniecznie. Istnieje duże zróżnicowanie pomiędzy członkami tej samej rodziny. Jeśli jedna osoba ma łagodną postać, inne mogą być poważnie i zauważalnie dotknięte.

## Czy to się może stać ponownie?

W rodzinach, gdzie przebadano oboje rodziców i oboje mają normalne chromosomy, prawdopodobieństwo urodzenia następnego dziecka z mikrodelecją 1q21.1 jest niemal na pewno nie większe, niż u kogokolwiek innego.

W rodzinach, gdzie mikrodelecja 1q21.1 została odziedziczona od jednego z rodziców, prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z 1q21.1 rośnie do 50% w każdej następnej ciąży. Nie da się jednak przewidzieć jaki efekt wywoła ta mikrodelecja u dziecka.

Jeśli mają już Państwo dziecko z mikrodelecją, Państwa ośrodek genetyczny powinien zaoferować doradztwo przed następną ciążą. Jeśli się na nią Państwo zdecydują, możliwa będzie także diagnostyka prenatalna.

## Czy moje dziecko z mikrodelecją 1q21.1 będzie miało podobnie dotknięte dzieci?

Państwa dziecko z mikrodelecją 1q21.1 może oczywiście chcieć mieć dzieci. Nie znamy tego schorzenia dostatecznie długo, by mieć pewność, iż nie ma ono wpływu na płodność, ale jest prawdopodobne, że płodność będzie normalna. Prawdopodobieństwo przekazania delecji potomstwu wynosi 50% w każdej ciąży, zatem szanse na urodzenie zdrowego dziecka wynoszą także 50%. Jego zdolność do sprawowania opieki nad swoim dzieckiem będzie uzależniona od własnej zdolności do uczenia się.

## Niektóre geny w 1q21.1

Część 1q21.1 tracona przez większość ludzi jest bogata w geny. Przybliżona pozycja trzech z nich przedstawiona jest na diagramie na str. 3.

Gen HYDIN na chromosomie 16q22.2 ma częściową kopię (paralogie), która została wtrącona do 1q21.1 w toku ewolucji. Gen HYDIN na 1q21.1 jest aktywny tylko w mózgu. Osoby, u których go brakuje, mają małą głowę. Z kolei te, które mają dodatkową kopię tego genu, mają dużą głowę. Sugeruje to, że gen HYDIN odgrywa dużą rolę w określaniu rozmiaru głowy. (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008).

GJA5 jest genem produkującym białko o nazwie Connexin40. Jego ekspresja następuje w przedsionkach serca (atria), a jego niedostatek powoduje wady serca. Niektórzy ludzie pozbawieni tego genu mają normalne serca, jednak przyczyna tego nie jest w pełni zrozumiana. (Mefford 2008; Christiansen 2004).

GJA8 jest genem produkującym białko Connexin50, którego rolą jest utrzymywanie przejrzystości soczewki oka. Ekspresja tego genu następuje w rogówce, w siatkówce i w mózgu. Niektórzy ludzie pozbawieni tego genu cierpią na zaćmę o różnym stopniu nasilenia. (Mefford 2008).

GJA8 jest także wiązany ze schizofrenią (Stefansson 2008; Christiansen 2004).

## Dlaczego ludzie z mikrodelecją Iq21.1 tak bardzo różnią się od siebie?

Jednym z powodów różnic jest ilość brakującego materiału chromosomowego i liczba brakujących genów jest większa u niektórych z nich. Nawet osoby z tej samej rodziny z mikrodelecją tych samych rozmiarów mogą być bardzo różnie dotknięte. Wciąż nie rozumiemy wszystkich powodów, dla których tak się dzieje, ale jednym z możliwych wyjaśnień mogą być nieodkryte jeszcze geny. Prążek Iq21.1 na chromosomie I ma tak skomplikowaną strukturę, że nie zmapowano jeszcze jego precyzyjnej sekwencji. Istnieje ciągle 15 luk w tej mapie i możliwe, że w tych lukach istnieją geny przyczyniające się do efektów, jakie niesie mikrodelecja.

### Jak to się stało?

Mikrodelecje Iq21.1 mogą pojawić się nagle albo mogą zostać odziedziczone od matki lub ojca.

Jedyny sposób by się upewnić, to sprawdzić chromosomy obojga rodziców. Należy to zrobić nawet wtedy, gdy oboje rodzice są zupełnie zdrowi i nie wykazują problemów rozwojowych. Jeśli jeden rodzic ma tę samą mikrodelecję, została ona odziedziczona. Jeśli żadne z rodziców jej nie ma, jest to mikrodelecja nowopowstała (genetycznym określeniem na to jest de novo (dn)).

Nowa mikrodelecja Iq21.1 została spowodowana przez błąd powstały przy formowaniu plemnika lub jajeczka rodzica albo w pierwszych dniach po zapłodnieniu. Jest to proces naturalny i rodzic nie może zrobić nic, by to zmienić lub kontrolować.

W pewnym momencie wszystkie chromosomy, także dwa chromosomy I, parują się i wymieniają segmenty. Aby to parowanie było precyzyjne, każdy chromosom „rozpoznaje” odpowiadające mu lub prawie odpowiadające sekwencje DNA z chromosomu partnera. Jednakże we wszystkich chromosomach są sekwencje na tyle podobne, że mogą przyczynić się one do wadliwego parowania się chromosomów.

Region Iq21.1 ma wyjątkowo skomplikowaną strukturę.  $\frac{3}{4}$  składa się z co najmniej czterech bloków DNA, które są w ponad 90% podobne do siebie. Bardzo prawdopodobne, że te podobieństwa spowodowały wadliwą wymianę segmentów. Gdy badacze przeanalizowali punkty rozerwania tego chromosomu u poszczególnych osób, stwierdzili, że doszło do tego w obrębie niemal identycznych sekwencji DNA.

U większości ludzi punkty przerwania znajdują się w miejscach, gdzie sekwencje są praktycznie identyczne.

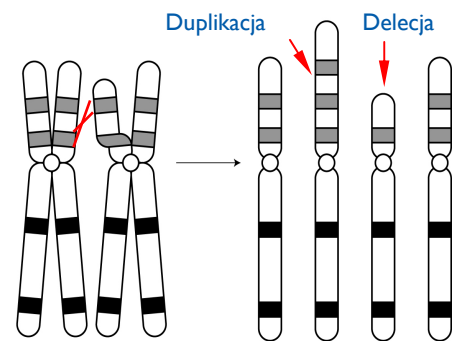


Diagram pokazuje wadliwe „rozpoznanie” na krótkim ramieniu chromosomu.

Mimo, że nikt nigdy nie zaobserwował tego bezpośrednio, uważa się, że gdy dochodzi do wymiany materiału genetycznego w następstwie wadliwego „rozpoznania”, jest to nierówne zapętnienie się i wycięcie krótkiego ramienia chromosomu.

Jest pewne, że jako rodzice nie mogli Państwo zrobić nic, by temu zapobiec. Mikrodelecja Iq21.1 nie jest spowodowana przez jakiegokolwiek czynniki środowiskowe, dietetyczne, związane z pracą czy stylem życia. Żadne zachowania i działania któregośkolwiek z rodziców przed i w czasie ciąży nie miały wpływu na powstanie tej mikrodelecji.

Posiadanie jednej lub trzech kopii zdaje się nie wpływać na rozwój niektórych ludzi. Ale ponieważ wiele osób z wariantem liczby kopii w Iq21.1 ma problemy rozwojowe, wydaje się, że delecja ta powoduje zwiększoną podatność na nie.

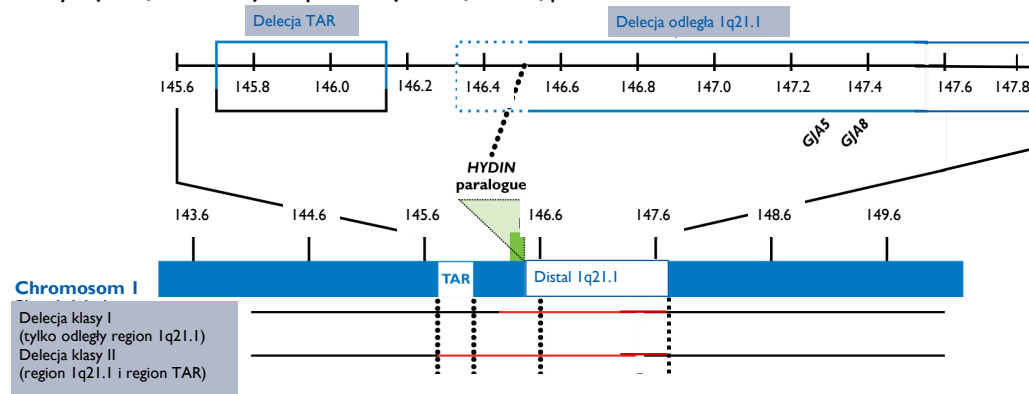


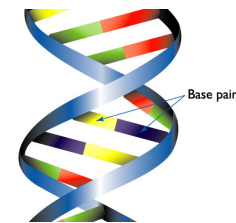
Diagram uzyskany z Nature Genetics Vol 40 (12) str. 1469 za łaskawą zgodą dr Ankity Patel.

## Mikrodelecja Iq21.1: dwa rozmiary

Istnieją z grubsza dwa rozmiary mikrodelecji Iq21.1. Pierwszy typ jest mniejszy. Zwany jest odległym (distal), ponieważ znajduje się bliżej końcówki długiego ramienia chromosomu, niż większy, drugi typ mikrodelecji. Delecja klasy I obejmuje ok. miliona par zasad (lub jedną tzw. megazasadę (Mb) DNA). Pary zasad są związkami chemicznymi w DNA, które tworzą końce „szczebli” jego przypominającej drabinę struktury.

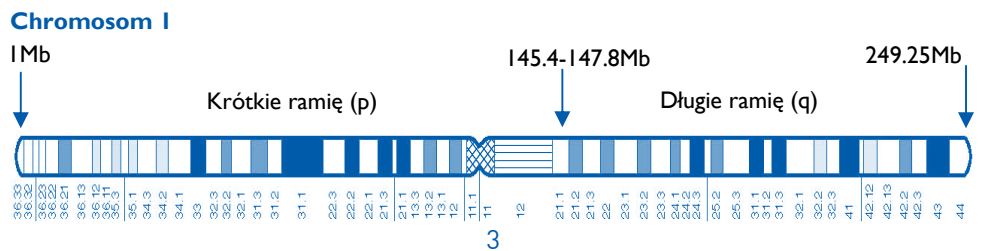
Chromosom I ma w całości ok. 247 Mb, a sam prążek Iq21.1 zawiera ok. 5.4 Mb. W delecji klasy I brakuje DNA pomiędzy 146 Mb i 147.8 Mb, jak widać na diagramie powyżej. Liczby Mb pokazują pozycję na chromosomie I pomiędzy pozycjami 1 Mb (końcówka krótkiego ramienia) a 249.25 Mb (końcówka długiego ramienia). Wiemy, że brakujący wycinek zawiera co najmniej 9 znanych genów, a może być ich więcej (Brunetti-Pierrri 2008; Mefford 2008).

Drugi typ to większa delecja, ok. 1.35 do 2 Mb, obejmująca 25 znanych genów. Brakuje w niej DNA pomiędzy ok. 145.4 Mb a 147.8 Mb, jak widać na diagramie powyżej. Delecja ta zawiera region chromosomu, którego brak powoduje tzw. syndrom



bp = jedna para zasad (pz)  
kb = 1,000 par zasad (kpz)  
Mb = milion par zasad (Mpz)

**syndrom TAR**  
T – trombocytopenia (małopłytkowość) – zmniejszona liczba płytek krwi prowadząca do spontanicznych siniaków i wydłużonego czasu krwawienia.  
AR – absent radius – brak zewnętrznej, krótszej kości przedramienia (kości promieniowej)  
Krótkie ramię (p)  
Długie ramię (q)



## Kariotyp

Istnieje możliwość otrzymania wyniku laboratoryjnego określającego tzw. kariotyp. Kariotyp to sposób opisu wyglądu chromosomów. Najczęściej zapisany jest on następująco: 46,XY,del(1)(q21.1q21.1)

46,XY,del(1)(q21.1q21.1)

46 liczba chromosomów w komórkach Państwa dziecka  
XY dwa chromosomy płci: XY u chłopców, XX u dziewczynek  
del delecja, tzn. brakuje materiału  
(1) delecja jest w chromosomie 1  
(q21.1q21.1) chromosom ma dwa pęknięcia, oba w prążku 1q21.1; brakuje materiału pomiędzy tymi dwoma pęknięciami.

## Wynik array CGH (porównawcza hybrydyzacja genomowa do macierzy)

Najczęściej delecja 1q21.1 wykrywana jest przy użyciu techniki molekularnej. Laboratorium przysłał wynik, który zwykle wygląda jak jeden z poniższych:

46,XY,del(1)(q21.1).arr cgh (RP11-337C18,RP11-533N14,RP11-102F23)x1

46 liczba chromosomów w komórkach Państwa dziecka  
XY dwa chromosomy płci: XY u chłopców, XX u dziewczynek  
del delecja, tzn. brakuje materiału  
(1) delecja jest w chromosomie 1  
(q21.1q21.1) chromosom ma dwa pęknięcia, oba w prążku 1q21.1; brakuje materiału pomiędzy tymi dwoma pęknięciami.

arr cgh analiza wykonana z użyciem technologii mikromacierzy.  
(RP11-337C18,RP11-533N14,RP11-102F23)x1  
wykazano brak trzech markerów, o których wiadomo, że znajdują się w prążku 1q21.1

arr cgh 1q21.1(145167814-146090213)x1  
(145167814-146090213)x1  
brak par zasad pomiędzy 145167814 (ok. 145 Mb) a 146090213 (ok. 145 Mb).

## Czy są osoby z mikrodelecją 1q21.1, które rozwijają się normalnie i nie mają problemów ze zdrowiem, nauką lub zachowaniem?

Tak, są tacy ludzie. Mikrodelecja 1q21.1 może być „cicha”. Niektórzy rodzice dzieci z mikrodelecją 1q21.1 sami mają tę samą mikrodelecję, ale nie przejawiają żadnych niezwykłych cech, opóźnionego rozwoju ani problemów z zachowaniem. Inni rodzice z tą samą delecją wykazują bardzo łagodne zaburzenia. Niektóre dzieci z mikrodelecją 1q21.1 także rozwijają się normalnie.

Efekt niektórych wariantów genetycznych mieści się w zakresie od zmian trudno zauważalnych do oczywistych i ciężkich. W tym sensie są one jak grypa, która może przebiegać łagodnie lub poważnie. (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008).

## Najbardziej prawdopodobne cechy:

- Mała głowa
- Zwiększone prawdopodobieństwo łagodnego lub umiarkowanego opóźnienia rozwojowego
- Lekko nietypowe cechy twarzy
- Zwiększone prawdopodobieństwo problemów z zachowaniem lub ze zdrowiem psychicznym

## urodzeniu

Wśród członków Unique, dzieci – nawet bracia i siostry – są bardzo różne po urodzeniu. Niektóre noworodki są małe i lekkie, a inne rozwijały się w macicy dobrze i ich rozmiary są prawidłowe. Niektóre niemowlęta wykazują anomalie fizyczne, inne są perfekcyjnie zbudowane. Apgar – skala od 1 do 10 określająca stan zdrowia - może mieścić się w całym zakresie, od niskich do maksymalnych wartości. Część noworodków ma problemy z karmieniem, ssaniem sutka i często zwracają przyjęty pokarm.

Inne problemy odnotowane wśród członków Unique u noworodków to lekka żółtaczka, zablokowany przewód łzowy, odkształcenie krwi, ciężki oddech i podejrzenie głuchoty.

## Karmienie

Pośród pięciu członków Unique, wszyscy wykazywali trudności z karmieniem. Obejmowało to słabe ssanie piersi lub butelki, zwracanie pokarmu, brak apetytu, zaksztuszenie się, brak przeżuwania, refluksy żołądkowo-przełykowe, opóźnione opróżnianie żołądka, nieskoordynowane przełykanie i napór języka. Trzy niemowlęta były karmione piersią, w jednym przypadku z użyciem techniki dla niemowląt z niskim napięciem mięśni, inne wymagały karmienia sondą i leczenia refluksów włącznie z dietą opartą o nisko alergenne mleko. U dwojga niemowląt trudności z karmieniem były tak nasilone, że musiały być żywione przez rurkę gastrostomią wprost do żołądka. Jedno z nich urodziło się z rozszczepem podniebienia. Dwoje dzieci wyrosło na osoby bardzo wybredne, akceptujące tylko niektóre pokarmy o określonej strukturze.

## Wzrost

Czterech z pięciu członków Unique było bardzo niskich w dzieciństwie, włącznie z jednym, który po urodzeniu wykazywał normalną wagę i długość ciała. Opóźnienie w rozwoju kości wydaje się cechą wspólną. Czworko z pięciu osób było bardzo szczupłych włącznie z jedną, wysoką jak na swój wiek. Jedna osoba wyrosła na niskiego dorosłego o korpulentnej budowie. Długość kończyn jest zróżnicowana nawet w ramach tej samej rodziny: jedne dzieci mają krótkie kończyny, a inne długie.

Jedno bardzo chude dziecko miało duży brzuch, prawdopodobnie z powodu wiotkich mięśni.

## Zdrowie i samopoczucie

Infekcje w dzieciństwie są częste i niektóre dzieci z zaburzeniami chromosomowymi wydają się szczególnie podatne na nie i cierpią bardziej, gdy je złapią. Szczególnie częste wydają się infekcje uszu i klatki piersiowej. Niemniej jednak brak dowodów, że dzieci z mikrodelecją 1q21.1 są bardziej podatne na infekcje od innych, mimo że członkowie Unique mają niższe poziomy przeciwciał odpornościowych. Nie jest pewne, czy którekolwiek ze zgłoszonych chorób były powiązane z mikrodelecją 1q21.1, czy też pojawiły się przypadkowo u tej samej osoby. Obejmują one: suchość ust i oczu, z możliwą diagnozą autoimmunologicznego zespołu Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, refluks moczowy i powiększone nerki (hydronephrosis), przedwczesne dojrzewanie płciowe, stwardnienie rozsiane, astma, alergie, anemia (Brunetti-Pierri 2008; Unique).

## Słuch

Wśród członków Unique 5 z 10 ma pewną utratę słuchu. W trzech przypadkach było to przejściowe i spowodowane nagromadzeniem płynu w uchu środkowym, leczone przez wszczepienie rurek napowietrzających do bębienka. Czwarte dziecko i, być może piąte, ma trwałą niedosłuch nerwowy w jednym uchu (Unique).



wybuchami złości (krzyk, agresja) i upartą odmową podporządkowania się. Niemniej jednak wzory zachowania różnią się i zarówno dzieci, jak i rodzice mogą zachowywać się nienagannie.

“ Gdy ma dobry dzień, jest światłem w naszym życiu. Może każdego rozśmieszyć! - 5 lat

“ Może być ujmująca, urocza, zabawna i uczuciowa, z dobrym poczuciem humoru i rytmu. Jest totalnie niewinna, pozbawiona przebiegłości, całkowicie szczerą i żyjącą chwilą. Bywa jednak jak dr Jekyll i pan Hyde i potrafi mieć długotrwałe napady wrzasku trwające nawet do trzech godzin – 25 lat

## Inne cechy

### ■ Drgawki

Drgawki wystąpiły u 6 spośród 55 osób w literaturze medycznej i u trójki z dziesięciu członków Unique. U tych ostatnich drgawki pojawiły się w pierwszym roku życia. W jednym przypadku ustąpiły one w wieku 2 lat, ale z kolei inne dziecko ma zaburzenia drgawkowe z powodu syndromu Lennox-Gastaut z drgawkami, które niezwykle trudno opanować. Jeden dorosły ma nieobecne, cząstkowe złożone i inne niezidentyfikowane typy drgawek prowadzące do długich okresów bładości, senności, apatii i „nieobecności” (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Christiansen 2004; Unique).

### ■ Zaburzenia w soczewce oka

Zaćma (katarakta - zmętnienie soczki oka) stwierdzono u 5 z 44 osób z mikrodelecją 1q21.1, włącznie z dwiema siostrami, których ojciec także ma delecję, ale nie ma zaćmy. Nie zaobserwowano zaćmy u członków Unique z delecją. Katarakty mogą być różnie nasilone: od gęstych i diagnozowanych tuż po urodzeniu, do subtelných, które można wykryć tylko w specjalistycznym badaniu. Katarakty nie wymagają leczenia, jeśli nie zakłócają widzenia. Jeśli widzenie jest zaburzone, katarakty usuwa się chirurgicznie. Zidentyfikowano gen GJA8, który może przyczynić się do problemów z soczewką oka (patrz: diagram str. 3 i Niektóre geny w 1q21.1, str. 11)

U osób z mikrodelecją 1q21.1 inne problemy ze wzrokiem mogą obejmować krótko- lub dalekowzroczność, zez, anomalię Duane'a (ograniczenie ruchu gałki ocznej ze zwężeniem oka), nienormalnie małe oczy, przemieszczenie soczewek, coloboma (defekt rozwojowy – rozszczep różnych struktur oka) i podwójne widzenie. Niektóre zaburzenia mogą być skorygowane okularami, ale niektóre dzieci nie tolerują ich noszenia. Inne wady, np. zez można leczyć chirurgicznie. Jeden z członków Unique jest zarejestrowany jako niewidomy.

### ■ Zwiększone ryzyko innych anomalii wrodzonych.

Odnotowano szeroki zakres innych lekkich i poważniejszych defektów wrodzonych, ale brak jakiegoś szczególnego wzorca, którym podlegają. Obejmują one: brakujące żebra, dodatkowe palce u rąk i nóg, zrosnięte lub zakrzywione palce nóg, szpotawe stopy, nietypową strukturę mózgu, wodogłowie, drobne anomalie genitalne, znamiona, ograniczoną ruchomość języka, przepuklinę pachwinową, rozszczep podniebienia, deformacje płuc i małe nerki (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Unique).

Rosnąc z mikrodelecją 1q21.1:

Z lewej – 9 lat

Po środku – 17 lat

Z prawej – 24 lata

Z prawej – 24 lata

Z prawej – 24 lata



- Problemy z sercem
- Luźne stawy lub ich nadmierna elastyczność

## Inne cechy:

- Drgawki
- Zaburzenia w soczewce oka
- Zwiększone ryzyko wad wrodzonych

## Najbardziej prawdopodobne cechy:

### ■ Mała głowa

Badania pokazały, że ok. 2/3 ludzi z mikrodelecją ma małą głowę lub głowa jest mała w porównaniu do całkowitego rozmiaru ciała. Sugeruje to, że mikrodelecja wpływa na wzrost mózgu. Niektórzy ludzie z dodatkową kopią tego fragmentu chromosomu 1 (mikroduplikacja) mają niezwykle duże głowy i jest to potwierdzeniem tezy, że mikrodelecja wpływa na wzrost głowy.

Naukowcy zidentyfikowali gen o nazwie HYD1N (patrz: diagram na str. 3 i Niektóre geny w 1q21.1 na str. 11), który prawdopodobnie determinuje wzrost głowy.

Istnieje też związek pomiędzy rozmiarem głowy a problemami ze zdrowiem psychicznym, szczególnie ze schizofrenią. Nie znaczy to, że każda osoba z mikrodelecją 1q21.1 i małą głową zapadnie na schizofrenię. Z drugiej strony pracownicy służby zdrowia powinni być uczuleni na wczesne sygnały alarmowe (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008).

Wielkość głowy u członków Unique z mikrodelecją jest zróżnicowana. Troje spośród siedmiu z nich ma dużą lub relatywnie dużą głowę, jeden - średnią, a troje – małą.

### ■ Zwiększone ryzyko opóźnienia rozwojowego i trudności z uczeniem się

Niektóre dzieci z mikrodelecją 1q21.1 rozwijają się w normalnym tempie i dają sobie radę z nauką bez dodatkowego wsparcia. Inne powoli osiągają kolejne etapy rozwoju, wymagają pomocy w szkole i mogą potrzebować szkoły specjalnej. Oznacza to, że niemowlę lub dziecko z mikrodelecją powinno być czujnie monitorowane, czy nie wykazuje opóźnienia, aby, jeśli trzeba, móc natychmiast zaoferować dodatkową pomoc lub terapię.

Mikrodelecja nie pozwala na przewidywanie, jak łagodne lub ciężkie będą opóźnienie w rozwoju i trudności z nauką. Spektrum obejmuje ludzi, którzy nie mają zauważalnych problemów jak również ludzi głęboko upośledzonych. W większości przypadków opóźnienie jest łagodne lub umiarkowane (Mefford 2008; Unique).

Zakres opóźnienia rozwojowego wśród członków Unique jest bardzo szeroki, od żadnego do głębokiego. Niemowlęta i małe dzieci mogą później osiągać kluczowe etapy rozwoju (siadanie, pełzanie, chodzenie), a precyzyjna kontrola motoryczna i nauczenie korzystania z toalety mogą być opóźnione. W jednym z badań, jak i u członków Unique, stwierdzono niskie napięcie mięśni u jednej czwartej dzieci. Z doświadczeń Unique wynika, że gdy nie udaje się opanować drgawek, stopień niepełnosprawności w uczeniu się staje się znaczny. (Mefford 2008; Unique).

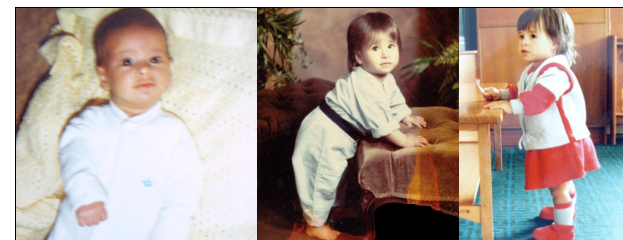
Rosnąc z mikrodelecją 1q21.1:

Niemowlę i małe dziecko

Z lewej – 6 tygodni

W środku - 10 miesięcy

Z prawej – małe dziecko



## ■ Lekko nietypowe cechy twarzy

Większość dzieci i dorosłych z mikrodelecją 1q21.1 wygląda jak inni członkowie ich rodziny. Mogą one jednak mieć jedną lub dwie lekko nietypowe cechy twarzy, jak np. szczególnie wydłużone czoło, głęboko osadzone oczy czy nieco bulwiasty nos. Cechy te nie powodują, że wyróżniają się one od otoczenia, ale mogą oznaczać, że Państwa dziecko wykazuje podobieństwo do innych osób z mikrodelecją. Rodziny z Unique komentują, że twarze ich dzieci z wysokim czołem mają kształt trójkątny. Jeśli więcej niż jedno dziecko w rodzinie ma mikrodelecję, ich nietypowe cechy twarzy niekoniecznie są identyczne. Opublikowano galerię dorosłych i dzieci z mikrodelecją (Brunetti-Pierri 2008) i jest ona dostępna dla rodzin w Unique.

## ■ Problemy z sercem

Nie ma pewności, czy mikrodelecja 1q21.1 niesie u dziecka ryzyko urodzenia z wadą serca. Niektórzy badacze znajdowali wysoki odsetek dzieci z problemami z sercem, podczas gdy inni ich nie stwierdzali. W badaniach nad złożoną wadą serca zwaną Tetralogią Fallota, jeden procent dotkniętych tą wadą miał mikrodelecję 1q21.1. Nie stwierdzono wystąpienia wad serca u członków Unique (Greenway 2009; Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Christiansen 2004; Unique).

Zidentyfikowano gen, zwany GJA5, który może przyczyniać się do wystąpienia problemów z sercem (patrz diagram na str. 3 i Niektóre geny w 1q21.1 na str. 11).

Wady serca diagnozowane u poszczególnych dzieci mogą być pojedyncze lub złożone. Oprócz Tetralogii Fallota mogą to być:

**Patent ductus arteriosus** – przetrwały przewód tętniczy - przewód tętniczy jest normalnym „skrótem” w krążeniu u nienarodzonego dziecka. Przewód ten zwykle zamyka się naturalnie krótko po narodzeniu. Jeśli pozostaje otwarty, płuca otrzymują więcej krwi niż powinny, a serce musi pracować zbyt mocno. Można go zamknąć stosując zabieg chirurgii minimalnie inwazyjnej przez wszczępienie sprężynki poprzez tętnicę udową albo może zostać onzaciśnięty klipsem lub podwiązany.

**Atrial septal defects (ASDs)** - wady przegrody przedsionkowej – otwory w mięśniowej ścianie pomiędzy przedsionkami serca. Trochę krwi przepływa ze strony lewej do prawej, zwiększając ilość krwi płynącej do płuc. Leczenie zależy od typu wady, od tego czy otwór zamyka się spontanicznie i od jego wielkości. Leczenie może obejmować leki wspomagające pracę serca, kontrolę potencjalnych infekcji wewnętrznych powierzchni serca i chirurgiczną naprawę szwami lub specjalną łatką.

**Ventricular septal defects (VSDs)** – wady przegrody komorowej – otwory w ścianie pomiędzy dwiema pompującymi komorami serca (ventricles). Pozwalają one na przepływ krwi z lewej do prawej komory, zwiększając dopływ krwi do płuc. Leczenie jest określane indywidualnie. Małe wady przegrody mogą ulec zamknięciu samorzutnemu; większe wymagają zabiegu chirurgicznego w celu wyeliminowania problemów z płucami w wyniku nadmiernego dopływu krwi.

**Przestawienie dużych naczyń** – główne naczynia krwionośne (aorta i tętnica płucna) wychodzące z serca są przestawione. Noworodek wymaga zwykle operacji zaraz po urodzeniu.

**Truncus arteriosus** – wspólny pień tętniczy - zamiast oddzielnych naczyń krwionośnych wychodzących z każdej strony serca, niemowlę z tą wadą ma pojedyncze naczynie wychodzące z serca i rozwidlające się na naczynia wiodące do płuc i do reszty ciała. To duże naczynie „siedzi” zazwyczaj na obu komorach i brakuje górnej części przegrody między nimi. Prowadzi to do VSD (wada przegrody komorowej). Na ogół wymagana jest wczesna interwencja chirurgiczna.

**Wady zastawki aortalnej** – zastawka aortalna reguluje przepływ krwi z lewej komory do aorty – naczynia biegnącego do ciała. Zastawka może być osłabiona lub niesprawna, co powoduje cofanie się krwi do lewej komory serca. Zastawka normalnie ma trzy płatki, ale zastawka dwupłatkowa ma tylko dwa. W wielu przypadkach leczenie nie jest wymagane, ale może też być konieczna wymiana zastawki.

**Wady aorty** – mogą obejmować poszerzenie aorty przy wyjściu z serca lub jej przewężenie. Przewężenie zmusza lewą stronę serca do pompowania mocniej aby przepchnąć krew. Leczenie jest ustalane indywidualnie, ale jeśli to konieczne, usuwa się przewężony odcinek lub poszerza go. Inna widoczna anomalia to przerwany łuk aorty, kiedy to aorta jest zablokowana, nie pozostawiając bezpośredniej drogi dla czerwonej (niosącej tlen) krwi z serca płynącej do części ciała poniżej blokady. Wymagana jest interwencja chirurgiczna najszybciej, jak to możliwe.

## ■ Luźne stawy lub ich nadmierna elastyczność

Jedno z badań precyzyjnie wykazało bardzo luźne lub nadmiernie elastyczne stawy u ok. jednej czwartej osób z mikrodelecją 1q21.1. W tym samym badaniu wykryto niskie napięcie mięśniowe (hipotonię) u zbliżonego odsetka osób. U niektórych oba te objawy wystąpiły równocześnie, podczas gdy u innych niezależnie od siebie. W grupie Unique hipotonia była dość powszechna, natomiast luźne stawy – nie (Mefford 2008; Unique). Wczesna fizjoterapia i regularne ćwiczenia mogą poprawić napięcie mięśni u niektórych dzieci. Dzieci z bardzo luźnymi stawami mogą wymagać zastosowania wspornika, szyn usztywniających lub specjalnego obuwia przy nauce chodzenia.

## ■ Zwiększone ryzyko problemów ze zdrowiem psychicznym

Dzieci i dorośli z mikrodelecją 1q21.1 mogą być uczuciowi i towarzyscy i nie przejawiać problemów z zachowaniem. Jednakże jako grupa wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia szeregu trudności z zachowaniem i problemów ze zdrowiem psychicznym.

Póki co nie wiadomo czy te nietypowe zachowania i problemy ze zdrowiem psychicznym są wynikiem mikrodelecji 1q21.1, czy też przypadkową zbieżnością. Wydaje się to szczególnie prawdziwe, gdy rodzic i dziecko mają podobne wzory zachowań i oboje mają mikrodelecję 1q21.1.

Zwiększona częstość problemów z zachowaniem sugeruje podatność w tym zakresie i znaczy, że dzieci i dorośli powinni być monitorowani, a rodzinom należy zapewnić wczesną pomoc. Poniżej zestawiono kluczowe problemy, jakie się pojawiają.

- Deficyt uwagi z hiperaktywnością. Zaobserwowano tylko u dzieci z problemami w uczeniu się lub z opóźnieniami rozwojowymi.
- Aspołeczne zachowanie. Zaobserwowano u par dziecko-rodzic, ale też u tych, których delecja nie była odziedziczona.
- Agresywność. Zaobserwowano tylko u dzieci z niepełnosprawnością w nauce.
- Zachowanie pseudo-autystyczne. Zaobserwowano tylko u dzieci z niepełnosprawnością w nauce.
- Niepokój. Zaobserwowano u par dziecko-rodzic, ale też u tych dzieci, których delecja nie była odziedziczona.
- Depresja. Zaobserwowano u par dziecko-rodzic.
- Halucynacje.

Schizofrenia występuje częściej u osób z mikrodelecją 1q21.1 niż w populacji ogólnej. Możliwe, że rozmiar głowy może w jakiś sposób na to wpływać, ale związek ten nie jest jasny. Ludzie z mikrodelecją 1q21.1 i ze schizofrenią odpowiadają na leczenie neuroleptykami w normalny sposób (Brunetti-Pierri 2008; International Schizophrenia Consortium; Stefansson 2008). W rodzinach Unique stwierdzono zaznaczone zmiany nastroju u dzieci, z gwałtownymi