

Zespół duplikacji 7q11.23



Źródła

Informacje zawarte w tym przewodniku zaczerpnięto częściowo z opublikowanej literatury medycznej. Podano pierwszego z brzegu autora i datę publikacji, aby umożliwić odszukanie streszczeń lub oryginalnych artykułów w Internecie w PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Większość artykułów można uzyskać z Unique. Ponadto w niniejszej ulotce wykorzystano informacje pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród członków Unique w 2010 r., powołując się na Unique. W momencie aktualizacji tej ulotki w lutym 2013 r., Unique miał 21 członków z czystą duplikacją 7q11.23 (żaden inny chromosom nie jest zaangażowany). Wiek tych członków waha się od niemowlęcia do dorosłego w wieku 20 lat. Kiedy ten przewodnik był aktualizowany w 2020 roku, Unique miał 122 członków z 7q11.23 duplikacją. Trzy z nich były znane dodatkowe zmiany genetyczne.

Zespół duplikacji 7q11.23

Duplikacja 7q11.23 oznacza, że komórki organizmu mają niewielką ilość dodatkowego materiału genetycznego z jednego z 46 chromosomów – dokładniej chromosomu 7. Dla zdrowego rozwoju, chromosomy powinny zawierać dokładnie taką ilość materiału genetycznego (DNA), jaka jest potrzebna - nie za dużo i nie za mało. Podobnie jak większość innych zaburzeń chromosomalnych, posiadanie dodatkowej części chromosomu 7 może mieć wpływ na rozwój i zdolności intelektualne dziecka, chociaż istnieje znaczna zmienność w tych i innych obserwowanych cechach indywidualnych.

Wprowadzenie do chromosomów

Chromosomy to struktury genetyczne znajdujące się w większości komórek naszego ciała. Każdy chromosom zawiera od setek do tysięcy genów. Geny można traktować jako indywidualne książeczki z instrukcjami (lub przepisami), które zawierają wszystkie informacje genetyczne instruujące nasz organizm, jak ma rosnąć, rozwijać się i funkcjonować.

Chromosomy (i geny) zwykle występują w parach, przy czym połowa każdej pary chromosomów jest dziedziczona od każdego z rodziców. Mamy 23 pary chromosomów, co daje w sumie 46 pojedynczych chromosomów. Z tych 46 chromosomów, dwa są chromosomami płci, które określają czy jesteśmy mężczyzną czy kobietą. Kobiety mają dwa chromosomy X, a mężczyźni jeden chromosom X i jeden Y. Pozostałe 44 chromosomy są zgrupowane w 22 pary, ponumerowane od 1 do 22. Każdy chromosom ma krótkie (p) ramię (pokazane na górze diagramu na stronie 3) i długie (q) ramię (dolna część chromosomu na stronie 3).

Duplikacje chromosomów

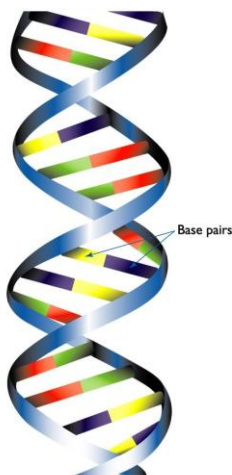
Plemniki pochodzący od ojca i komórki jajowe pochodząca od matki posiadają po jednej kopii każdego chromosomu. Kiedy się łączą, tworzą pojedynczą komórkę, która posiada dwie kopie każdego chromosomu. Komórka ta musi wykonać wiele kopii samej siebie (oraz wszystkich chromosomów i materiału genetycznego), aby stworzyć biliony komórek, które powstają podczas wzrostu i rozwoju człowieka. Czasami podczas tworzenia komórki jajowej lub plemnika albo podczas tego skomplikowanego procesu kopiowania chromosomów, ich części mogą się oderwać lub może zmienić się ich układ.

Osoby z duplikacją 7q11.23 mają jeden nienaruszony chromosom 7, ale druga kopia chromosomu 7 ma dodatkowy fragment długiego ramienia q. Dlatego uważa się, że większość cech klinicznych związanych z duplikacją 7q11.23 są prawdopodobnie spowodowane posiadaniem trzech kopii (zamiast zwyczajowych dwóch) wielu genów. Wciąż uczymy się o specyficznych rolach genów w tym regionie (patrz [Trwające badania nad chromosomem 7q11.23](#) na stronie 19).

Patrząc na 7q11.23

Chromosomów nie można zobaczyć gołym okiem, ale jeśli się je zabarwi i powiększy pod mikroskopem świetlnym, można zauważyć, że każdy z nich ma charakterystyczny wzór jasnych i ciemnych pasm, które pod mikroskopem wyglądają jak poziome paski, trochę jak kod kreskowy. Na ilustracji chromosomu 7 po prawej stronie widać, że pasma są ponumerowane na zewnątrz każdego ramienia, zaczynając od miejsca, gdzie dwa ramiona się spotykają (to miejsce zwane jest jako centromer). Niska liczba, taka jak 11, znajduje się bliżej centromeru.

Pasma 7q11.23 jest zaciemnione na różowo na obrazku obok. Część zduplikowana (czyli zdwojona) w zespole duplikacji 7q11.23 zawiera około 1,4 miliona par zasad (1,4 Mb). Pary zasad są elementami składowymi DNA, jak pokazano na poniższym rysunku, przypominają one schematycznie szczeble drabiny. Może się to wydawać dużą ilością DNA, ale chromosom 7 ma w sumie około 158 milionów par zasad.



bp = para zasad
Mb = megabazy
(1 milion par zasad)

Dodatkowy fragment materiału genetycznego na chromosomie 7 jest zbyt mały, aby można go było zobaczyć pod mikroskopem. Tak więc podstawowa analiza barwienia chromosomów (np. kariotypowanie) prawdopodobnie nie zidentyfikuje tej duplikacji.

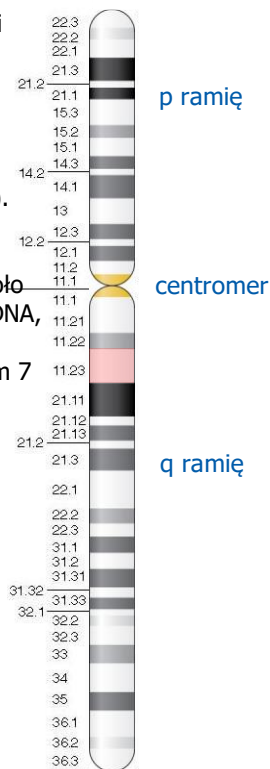
Duplikacja może być zwykle znaleziona przy użyciu ostatnio rozwiniętej technologii DNA, w szczególności techniki takiej jak array-CGH (porównawcza hybrydyzacja genomowa) lub mikromacierz. Technika ta identyfikuje zyski i straty małych ilości DNA w każdym chromosomie.

Nie każdy pacjent z zespołem 7q11.23 ma dokładnie taką samą ilość zduplikowanego DNA. Technologia macierzy może dość dokładnie pokazać, jak dużo DNA zostało zduplikowane i które z 25 do 30 genów znajdujących się w paśmie 7q11.23 zostały zduplikowane (geny te są wymienione na diagramie na stronie 19).

O osobach, które mają dodatkowy materiał na chromosomie, mówi się, że mają **duplikację**, ale gdy ilość materiału jest tak mała, że nie można jej dostrzec pod mikroskopem, nazywa się to **mikroduplikacją**. Specyficzne mikroduplikacje 7q11.23 są często określane jako **zespół duplikacji 7q11.23**. Możliwe jest również wystąpienie innej mikroduplikacji DNA w obrębie 7q11.23, która jest całkowicie odmienna i w ogóle nie pokrywa się z mikroduplikacją w zespole duplikacji 7q11.23. W niniejszym przewodniku przedstawiono informacje odnoszące się wyłącznie do zespołu duplikacji 7q11.23 z mikroduplikacjami.

7q11.23 i zespół Williamsa

U osób, które utraciły ten segment chromosomu 7, występuje zespół zwany zespołem Williamsa (lub Williamsa-Beurena). Zespół Williamsa jest spowodowany delecją tego samego fragmentu chromosomu, który jest zduplikowany w zespole duplikacji 7q11.23.



Wyniki testu chromosomowego

Twój lekarz genetyk lub doradca genetyczny będzie w stanie powiedzieć Ci więcej o konkretnym fragmencie chromosomu 7, który został zduplikowany u Twojego dziecka (i być może u Ciebie lub Twojego partnera). W przypadku duplikacji 7q11.23 wyniki mogą być podobne do jednego z poniższych przykładów:

46,XY,dup(7)(q11.23q11.23)

46 Całkowita liczba chromosomów w komórkach Twojego dziecka (lub Twoich)
XY Dwa chromosomy płciowe, XY dla mężczyzn i XX dla kobiet.
dup Zidentyfikowano duplikację materiału genetycznego
(7) Duplikacja pochodzi z chromosomu 7.
(q11.23q11.23) Istnieją dwa punkty zwrotne w chromosomie, oba w paśmie 7q11.23, wskazujące na małą duplikację

Oprócz lub zamiast powyższych informacji (zwanymi karyotypem) możesz otrzymać wyniki analizy molekularnej Twojego dziecka, takiej jak FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub array-CGH. W tym przypadku wyniki będą prawdopodobnie wyglądały tak, jak w poniższych przykładach:

46,XX,ish dup (7)(q11.23q11.23)(RP11-805G2++)dn

46 Całkowita liczba chromosomów w komórkach Twojego dziecka (lub Twoich)
XX Dwa chromosomy płciowe, XY dla mężczyzn; XX dla kobiet
ish Analizę przeprowadzono metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH).
dup Zidentyfikowano duplikację materiału genetycznego
(7) Duplikacja pochodzi z chromosomu 7.
(q11.23q11.23) Istnieją dwa punkty zwrotne w chromosomie, oba w paśmie 7q11.23, wskazujące na małą duplikację
(RP11-805G2++) Interesujący nas fragment DNA znany jako RP11-805G2 został znaleziony w dwóch kopiach (na jednym chromosomie) zamiast jednej ++
dn Duplikacja wystąpiła *de novo* (jako "nowe zdarzenie"). Chromosomy rodziców zostały sprawdzone i nie znaleziono żadnej duplikacji ani innej zmiany chromosomowej. Jest bardzo mało prawdopodobne, że duplikacja została odziedziczona i prawie na pewno wystąpiła po raz pierwszy u tego dziecka.

arr cgh (7)(q11.23q11.23)(72744455-74142672)x3 [hg19]

arr cgh Analizę przeprowadzono metodą array-CGH
(7) Chromosom 7 ma zmianę genetyczną
(q11.23q11.23) Zmiana jest pomiędzy dwoma punktami na chromosomie, oba są w paśmie q11.23 wskazujące na niewielkie powielenie
(72744455-74142672) Zidentyfikowano zmianę między parami zasad 72744455 (około 72,7 Mb) i 74142672 (około 74,1 Mb). Oznacza to, że dotyczy to około 1,4 Mb DNA.
X3 Zidentyfikowano 3 kopie tego fragmentu DNA. Dwie kopie są oczekiwane, ponieważ mamy dwie kopie chromosomu 7. To pokazuje, że doszło do duplikacji.
hg19 Jest to referencyjna sekwencja DNA, do której odnoszą się numery par zasad, w tym przypadku genom ludzki build 19. Informacje o referencyjnej sekwencji genomu ludzkiego są stale aktualizowane i tworzone są nowe "kompilacje" sekwencji. Oznacza to, że numery par zasad są stale dostosowywane, dlatego ważne jest, aby zwrócić uwagę na to, do której budowy odnoszą się wyniki Twojego testu genetycznego.

Najczęstsze cechy

Ponieważ zidentyfikowano tylko niewielką liczbę osób, nie możemy być jeszcze pewni, jaki jest pełny zakres możliwych skutków duplikacji. U dzieci, które są dotknięte tą chorobą, cechy, które są najbardziej zauważalne i najczęściej występujące to:

- Opóźnienie lub zaburzenie mowy i funkcji języka
 - Trudności w uczeniu się. U niektórych dzieci (ok. 20%) stwierdzono zdolności intelektualne na pograniczu normy, a u innych (ok. 18%) zdiagnozowano niepełnosprawność intelektualną (ID), ale większość dzieci zgłoszonych do tej pory ma zdolności intelektualne od niskich do wysokich średnich.
 - Prawidłowy wzrost (choć niektórzy osoby mają niski wzrost, a u niektórych stwierdzono niedobór hormonu wzrostu)
 - Trudności behawioralne są powszechne i obejmują zaburzenia lękowe (często rozpoznaje się zaburzenia lęku społecznego), inne diagnozy obejmują mutyzm wybiórczy, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia opozycyjne, agresję fizyczną oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) lub zachowania podobne do ASD.
 - Poszerzenie aorty (głównej tętnicy ciała)
 - Wady wrodzone nie są często zgłaszane. Niewielka liczba dzieci może urodzić się z rozszczepem podniebienia jamy ustnej lub wargi.
 - Dzieci są ogólnie zdrowe, choć u mniejszości występują napady drgawkowe
 - Subtelne rysy twarzy (duża głowa (makrocefalia) została opisana u około połowy pacjentów) osób zgłoszonych z zespołem duplikacji 7q11.23
- (Więcej szczegółów w opublikowanej literaturze naukowej, patrz Morris 2015 i Mervis 2015)

Jak dużo wiemy?

Z porównania różnych dzieci i dorosłych z zespołem duplikacji 7q11.23 wynika, że niektóre skutki wydają się być zasadniczo podobne. W tym przewodniku informacyjnym przedstawiono, co wiadomo na temat tych efektów. Porównanie diagnozy Twojego dziecka z innymi, zarówno w literaturze medycznej, jak i w ramach Unique, może pomóc w stworzeniu ogólnego obrazu tego, czego można się spodziewać. Nadal jednak będą występować różnice, czasem dość wyraźne, między Twoim dzieckiem a innymi osobami z pozornie podobną diagnozą chromosomową.

Ważnym jest, aby postrzegać swoje dziecko jako indywidualność i nie dokonywać bezpośrednich porównań z innymi osobami o tej samej diagnozie lub nazwie zespołu. Inne geny, środowisko i unikalna osobowość dziecka pomagają określić jego przyszły rozwój, potrzeby i osiągnięcia.

Czy istnieją ludzie z duplikacją 7q11.23, którzy są zdrowi i rozwijają się normalnie?

Tak, z pewnością istnieją takie przypadki. W niektórych rodzinach albo matka, albo ojciec mają tę samą duplikację 7q11.23 co dziecko i wydają się być całkowicie przez nią nie dotknięci. Jednak dokładne badania pod kątem ewentualnych subtelnych trudności językowych wykazały, że większość, jeśli nie wszyscy nosiciele będą mieli pewne trudności językowe w pewnym momencie swojego życia (Mervis 2015). Sprawia to, że trudno jest mieć pewność, jakie są całkowite skutki posiadania duplikacji 7q11.23 (Kriek 2006; Berg 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011). Ostatnie badania zidentyfikowały około jednej czwartej rodziców jako tych, którzy przekazali duplikację swojemu dziecku (Morris 2015).



Jak często występują duplikacje 7q11.23?

Delekcje 7q11.23 występują z częstością około 1 na 7,500 (Morris Gene Reviews) i sądzono, że duplikacja będzie występować z podobną częstością. Jednak początkowo w literaturze medycznej odnotowano znacznie mniejszą liczbę osób (w 2011 roku odnotowano ich około 50). Obecnie (2020) w literaturze medycznej odnotowano około 150 osób. Wciąż zgłaszanych jest więcej osób z delecją, jest bardzo prawdopodobne, że wynika to z faktu, że duplikacja jest mniej nasiloną, a cechy są bardzo zmienne (Velleman 2011; Morris 2015).

Jaka jest perspektywa?

Zdrowi ludzie z zespołem duplikacji 7q11.23 powinni cieszyć się normalną długością życia. Zalecana jest regularna ocena poszerzenia aorty.

Ciąża i poród

Matki noszące dzieci z 7q11.23 na ogół nie miały problemów z ciążą, miały normalny poród i dowiedziały się, że ich dziecko jest dotknięte tą wadą dopiero po porodzie (Unique).

Jednakże, kilka kobiet zgłosiło problemy podczas ciąży, a niektóre niemowlęta wymagały intensywnej opieki po urodzeniu (Morris 2015).

Wzrost

Dzieci często, ale nie zawsze, mają normalną wagę po urodzeniu.

Jednakże, część dzieci jest małych i ma niedowagę przy urodzeniu, a znaczna część znajduje się w górnych 5% wagi urodzeniowej (Morris 2015). Wagi urodzeniowe zarejestrowane w Unique i w opublikowanej literaturze medycznej wykazują znaczne zróżnicowanie ze średnią 3,199 kg (7lb 1oz) (Depienne 2007; Torniero 2007; Unique).

Zakres wagi urodzeniowej w Unique (w chwili obecnej lub w najbliższym czasie):

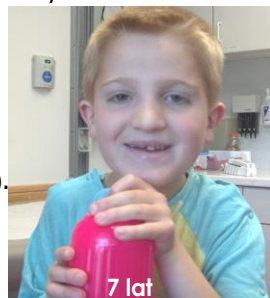
2,721 kg (5lbs 16oz) do 4,649 kg (10lb 4oz)

Większość niemowląt i dzieci zidentyfikowanych do tej pory wykazuje normalne tempo wzrostu po urodzeniu, chociaż niektóre mają opóźnienie wzrostu i pozostają niskie. Ogólnie rzecz biorąc, nie stwierdzono spójnego wpływu na wzrost (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Van der Aa 2009; Unique).

Nowsze publikacje w literaturze medycznej zidentyfikowały pewną liczbę dzieci z mikroduplikacją 7q11.23 jako charakteryzujących się niskorosłością, u niektórych z nich stwierdzono również niedobór hormonu wzrostu (Morris 2015).

Karmienie

Większość niemowląt i dzieci nie ma problemów z karmieniem i wiele z nich można z powodzeniem karmić piersią, chociaż opisywano pojedyncze przypadki dzieci, które wymagały początkowo karmienia przez sondę (czyli specjalną rurkę wprowadzaną do żołądka) (Somerville 2005). Unikalne dane pokazują, że wiele dzieci (6 z 7) ma refluks żołądkowo-przełykowy (kiedy pokarm i treść żołądkowa wracają do przewodu pokarmowego i często są wymiotowane lub mogą być wdychane, powodując infekcje klatki piersiowej, znane jako aspiracyjne zapalenie płuc), ale jest to generalnie dobrze kontrolowane przez powolne podawanie pokarmu, układanie dziecka w pozycji półpionowej do karmienia i, jeśli to konieczne, podnoszenie głowy do spania. Jeśli te środki nie są wystarczające, przepisane leki lub mleko antyrefluksowe są zazwyczaj wystarczające, aby utrzymać karmienie na niskim poziomie. Reflaks jest znacznie rzadziej opisywany w literaturze medycznej. Tylko w jednym przypadku reflaks był na tyle poważny, że wymagał leczenia szpitalnego (Berg 2007; Torniero 2007; Unique). W nowszym projekcie badawczym (Morris 2015) opisano czworo małych dzieci, które miały znaczne problemy z karmieniem wymagające karmienia przez gastrostomię (jedno z nich było nadal karmione przez rurkę w wieku 12 lat).



Dzieci z rozszczepem podniebienia mogą mieć również trudności z ssaniem i połykaniem. Dwoje dzieci z rozszczepem podniebienia z Unique miało problemy z karmieniem, które ustąpiły po naprawie chirurgicznej. Jedno dziecko z grupy Unique nie miało problemów z karmieniem jako niemowlę, ale początkowo miało trudności, gdy zaczęło jeść stałe pokarmy i bardzo łatwo się krztusiło. Jednak problem ten ustąpił i w wieku 6 lat jadła normalnie. Jedno dziecko opisane w literaturze medycznej miało hiperfagię (zwiększony apetyt i spożycie pokarmu) (Depienne 2007; Unique).

U sześciorga dzieci z Unique (z ośmiorga), a także u 66% serii dzieci w opublikowanej literaturze medycznej (Morris 2015), zaparcia stanowiły istotny problem. Zmiany w diecie i/lub leki mogą pomóc w radzeniu sobie z zaparciami (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

Wygląd

Niemowlęta i dzieci z tą duplikacją wyglądają zupełnie normalnie i nie wyróżniałyby się z tłumu innych dzieci. Genetycy wyszkoleni w zauważaniu nietypowych cech mogą znaleźć kilka z nich, ale nie składają się one na typowy, rozpoznawalny wygląd twarzy. Specyficzne cechy twarzy, które mogą występować częściej u dzieci z duplikacją 7q11.23 to proste i starannie ułożone brwi, wysoki, szeroki nos i ewentualnie głęboko osadzone oczy, krótka bruzda między nosem a górną wargą, cienka górna warga oraz szerokie, wydatne czoło. Trzech autorów zwróciło uwagę na niewielką asymetrię twarzy, a makrocefalia (duża głowa) została odnotowana u kilku osób (Somerville 2005; Berg 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011).



Rozwój: siedzenie, poruszanie się, chodzenie (umiejętności motoryczne brutto)

Niektóre osoby z duplikacją 7q11.23 rozwijają się całkowicie normalnie, ale często nieco wolniej osiągają kamienie milowe rozwoju motorycznego, z opóźnieniami w nauce raczkowania i chodzenia w porównaniu z innymi dziećmi, ale na ogół pokonują swoje trudności do wieku szkolnego. Wszystkie osoby opisane w literaturze i znane Unique były w pełni mobilne, chociaż niektóre starsze dzieci nadal miały niewielkie problemy z równowagą i chodem (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Torniero 2008; Van der Aa 2009; Unique).

Pojedyncze niemowlęta zaczynają siadać między 6 a 15 miesiącem życia (średnio 10 miesięcy). Samodzielne chodzenie zostało opanowane między 12 miesiącem a 2 rokiem 2 miesiącami (średnio 18 miesięcy). W niektórych przypadkach występowały trudności z koordynacją obu stron ciała oraz z równowagą, co prowadziło do trudności w staniu na jednej nodze, skakaniu, przeskakiwaniu i jeźdźeniu na rowerze (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Unique).

Jedną z przyczyn opóźnienia w poruszaniu się jest niskie napięcie mięśniowe (hipotonia), występujące aż u 70% dzieci. Powoduje to, że dziecko lub niemowlę wydaje się wiotkie, ale generalnie poprawia się w miarę dojrzwania i może to zniknąć dzięki fizjoterapii i ćwiczeniom (Van der Aa 2009; Unique).

"Biega z nietypowym chodem i nie może jeździć na rowerze bez stabilizatorów. Miał wózek do poruszania się i buty Pedro" - 7 lat "W dalszym ciągu korzysta z adaptacyjnego wychowania fizycznego i jest jeszcze trochę w tyle rówieśników w aktywności ruchowej."



Jest w stanie wykonać większość czynności, które powinna, po prostu nie jest tak silna/szybka/niezależna/pewna siebie. W tym roku z dużą pomocą nauczyła się skakać na skakance" - 8 lat

"Powiedziałbym, że każdy kamień milowy był opóźniony o co najmniej 6 miesięcy" - 10 lat

"Nauczyła się jeździć na rowerze w wieku 8 lat" - 12 lat

"Może być niezdarny podczas chodzenia lub biegania i nie może jeździć na rowerze" - 14 lat

Rozwój: koordynacja oko-ręka i zręczność (drobne umiejętności motoryczne) oraz samoopieka

Niektóre dzieci są opóźnione w kontrolowaniu używania rąk, podczas gdy inne rozwijają się w normalnym zakresie czasowym. Z doświadczenia Unique wynika, że nawet wolno rozwijające się dzieci nauczyły się karmić, ubierać i dbać o siebie przed osiągnięciem wieku szkolnego i chociaż nauka cięcia, rysowania i pisania może im zająć więcej czasu niż innym dzieciom, nadal osiągają te umiejętności w normalnym lub nieco wydłużonym czasie. Jeden z 12-letnich chłopców został opisany jako "impulsywny" podczas wykonywania zadań z zakresu motoryki drobnej, ale był bardziej opanowany, gdy mu się to sugerowało (Somerville 2005; Berg 2007; Depienne 2007; Unique).

Jeśli chodzi o samoopiekę, dane z Unique i literatury medycznej sugerują, że dzieci mogą być opóźnione w nauce toalety w ciągu dnia (średnio w wieku 4 lat) i w nocy. U dziecka z pogranicza lub z lekkim upośledzeniem umysłowym może nie być właściwym, aby rodzice oczekiwali, że dziecko będzie się samo załatwiał w tym samym wieku, co inne dzieci nie dotknięte chorobą (Depienne 2007; Unique).

"Ona wciąż jest w pieluchach" - 6 lat

"Nie potrafi ciąć nożem i z trudem trzyma ołówki" - 7 lat

"Wszystkie jej drobne umiejętności motoryczne były opóźnione i trudne do pokonania, od karmienia do samodzielnego ubierania się. Miała problemy z piciem z kubka lub używaniem sztućców. Nadal ma trudności z używaniem przyborów lub nożyczek" - 12 lat

"W przeszłości miała problemy ze sztućcami, wiązaniem sznurowadeł i trzymaniem ołówka - teraz po terapii zajęciowej wszystko jest w porządku". - 14 lat

Mowa i komunikacja

Rozwój mowy i języka jest zazwyczaj opóźniony i prawie wszystkie osoby z duplikacją 7q11.23 wydają się być dotknięte tym problemem. Dzieci mają wcześniej opóźnienia w nauce wyrażania się w sposób zrozumiały za pomocą zorganizowanych słów i zwrotów. Jednak wszystkie starsze dzieci i dorośli, którzy zostali w pełni opisani, mówią i większość z nich w końcu mówi zdaniami i frazami, wiele bez wyraźnych trudności. Mimo to wiadomo, że zakres, stopień nasilenia i trwałość wpływu na mowę i język są bardzo różne u poszczególnych osób. Niektóre dzieci wypowiadają swoje pierwsze zrozumiałe słowa dopiero w wieku od 18 miesięcy do 4 lat, ale ich rozumienie jest już w pełni rozwinięte. Niektóre dzieci zostały nauczone migać lub używać



systemów wymiany obrazków (PEC), a inne używają repertuaru gestów i stają się w miarę płynnymi użytkownikami tych metod komunikacji. Późniejsze etapy rozwoju językowego są również opóźnione, słownictwo wzrasta, ale nie w takim tempie, jakiego można by oczekiwać u innych dzieci. Progresję do dwuwyrzowych zwrotów i zdań zauważono po szóstym roku życia. Jeden z raportów sugeruje, że 15% (4 dzieci z 26) ma łagodne opóźnienia językowe; 35% (9 dzieci z 26) ma umiarkowane opóźnienia, a 50% (13 dzieci z 26) ma poważniejsze opóźnienia.

Inne badanie przeprowadzone niedawno na 42 dorosłych i dzieciach (w wieku od 18 miesięcy do 61 lat) wykazało, że receptywne umiejętności językowe (rozumienie języka) były mniej zaburzone niż język ekspresyjny (to, co są w stanie przekazać). Większość maluchów w tym badaniu miała bardzo ograniczoną mowę i niewiele możliwych do zidentyfikowania, znaczących słów. Wśród 25 dzieci (w wieku 4-17 lat) ponad trzy czwarte miało apraxję werbalną i dyzartrię (patrz ramka poniżej), a ponad połowa miała problemy z artykulacją. Badanie to objęło również ośmioro dorosłych (w wieku 28-61 lat, u wszystkich zdiagnozowano duplikację 7q11.23 po zdiagnozowaniu u dziecka lub wnuka). Większość z nich nauczyła się kompensować swoje trudności; błędy, które popełniali, dotyczyły przede wszystkim trudnych wielosylabowych słów (np. aluminium) lub łamańców językowych (Somerville 2005; Kriek 2006; Berg 2007; Depienne 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Velleman 2011; Unique). Ostatnio u 52 z 61 dzieci (82%) zdiagnozowano zaburzenia mowy, przy czym u starszych dzieci prawdopodobieństwo postawienia diagnozy było mniejsze. Jedno z dzieci miało opóźnienie w rozwoju mowy, ale jego stan znacznie się poprawił w wieku od 4,5 roku do 5 lat, co zbiegło się z przyjmowaniem leków na silny lęk (patrz [Zachowanie](#) str. 14) (Berg 2007).

Apraksja werbalna - osoba ma problemy z poprawnym i spójnym wypowiedaniem tego, co chce powiedzieć. Obejmuje ona objawy planowania mowy, takie jak mowa, która wymaga dużego wysiłku; trudności w łączeniu dźwięków i sylab w odpowiedniej kolejności, aby utworzyć słowa. Inną powszechną cechą apraksji mowy jest nieprawidłowe stosowanie "prozodii" - czyli zróżnicowanych rytmów, akcentów i akcentów w mowie, które są używane do wyrażania znaczenia.

Apraksja ustna - obejmuje objawy niezwiązane z planowaniem mowy, takie jak zaciskanie języka podczas prób wysunięcia języka i trudności w tworzeniu sekwencji postaw ustnych (np. wystawianie języka i uśmiechanie się).

Zaburzenia fonologiczne lub zaburzenia artykulacji - dzieci nie używają niektórych lub wszystkich dźwięków mowy oczekiwanych dla ich grupy wiekowej.

Dysartria - problemy nie związane z mową, takie jak osłabienie, niskie lub wysokie napięcie mięśniowe lub słaba koordynacja samych mięśni oraz różnice w głosie.

Zaburzenia fonacji - to zaburzenie komunikacji, w którym dzieci mają uporczywe trudności z poprawnym wypowiedaniem słów lub dźwięków. Produkcja dźwięków opisuje wyraźną artykulację poszczególnych dźwięków (fonemów), które składają się na wypowiedziane słowa. Wytwarzanie dźwięków wymaga zarówno wiedzy na temat tego, jak brzmi mowa, jak i umiejętności koordynowania pracy szczęki, języka i warg z oddychaniem i wokalizacją w celu jej wytworzenia. W większości przypadków dzieci z zaburzeniami wytwarzania dźwięków dobrze reagują na leczenie, a trudności w mówieniu poprawiają się z czasem.

Trudności z wymową są oczywiste, dzieci artykułują tylko pierwszą sylabę słowa lub nie wychodzą poza słowa dwusylabowe. Podczas badań słuch był w normie, ale zarówno u dzieci, jak i u dorosłych opisywano specyficzne trudności w wypowiedaniu niektórych dźwięków (takich jak l, r).

Niewielka mniejszość dzieci rodzi się z rozszczepem podniebienia; nawet po naprawieniu może to wpływać na jakość dźwięków i potęgować trudności, z jakimi borykają się dzieci. Terapia mowy, język migowy i komunikacja za pomocą obrazów (PEC) zostały okazały się być niezwykle korzystne (Velleman 2011; Unique).

"Potrafi powiedzieć trzywyrazowe zdania, a także posługuje się miganiem" - 6 lat

"Dźwięk jego głosu jest wyższy niż u typowego dziecka. Jest również bardziej staccato" - 7 lat

"Późno zaczął mówić, a teraz używa 2/3 wyrazowych zdań. Używa również PECs i Makaton [język migowy]. Codziennie uczęszcza na terapię logopedyczną w szkole" - 7 lat

"Czasami ma trudności z opanowaniem ruchów ust w przypadku nowego słowa lub wyrażenia i pomaga jej 'obserwowanie moich ust', aby to najpierw zobaczyć. Ogólnie jednak jest dość łatwa do zrozumienia i nie ma zbyt wielu błędów w wymowie" - 8 lat

"Nie mówił do 3 lat, ale teraz radzi sobie dobrze. Przeszedł wiele terapii i nadal pracuje nad głosem 'R'" - 10 lat

"Mówi zdaniami, ale ma problemy z wymówieniem wyraźnie i z akcentem" - 12 lat

"Nie ma problemów z mówieniem, ale czasami myli słowa. Gdy była młodsza, korzystała z terapii logopedycznej" - 14 lat



Nauka

Większość dzieci i dorosłych z duplikacją 7q11.23 ma inteligencję mieszczącą się w przedziale niskiej średniej, jednak znaczna część doświadcza trudności, które mieszczą się w spektrum specyficznych trudności w uczeniu się. Te specyficzne różnice w uczeniu się powodują, że wiele dzieci wymaga specjalnej pomocy w szkole. Ostatnie badania sugerują, że 61% (39 dzieci z 63) ma średnią lub niską średnią inteligencję, 30% (19 dzieci z 63) ma średnią inteligencję graniczną lub łagodne trudności w uczeniu się, a tylko 8% (5 dzieci z 63) ma umiarkowane lub poważne trudności w uczeniu się (Mervis 2015). Większość dzieci będzie uczęszczać do szkoły ogólnodostępnej, ale niektóre mogą potrzebować pomocy w klasie lub indywidualnego toku nauczania; inne dzieci korzystają ze szkoły specjalnej (Van der Aa 2009; Unique).

Opóźnienie języka ekspresyjnego nie wydaje się prowadzić do porównywalnego opóźnienia w czytaniu. Z doświadczenia Unique wynika, że dzieci dobrze czytają już od ósmego roku życia. Rodziny donoszą również, że pamięć jest mocną stroną. Uważa się, że rozumowanie wizualno-przestrzenne (rozpoznawanie wzorców wzrokowych i wyciąganie z nich wniosków) jest stosunkowo dobre u większości dzieci z duplikacją 7q11.23, choć nie jest to prawdą w przypadku wszystkich dzieci. Jedno z badań wykazało, że dzieci z duplikacją 7q11.2 dobrze radziły sobie z rozumowaniem niewerbalnym (Velleman 2011). Większość rodzin podaje, że ich dzieci rysują stosunkowo dobrze i w interesujący sposób. Jednak umiejętności pisania i matematyka mogą być słabymi obszarami, podobnie jak każdy inny obszar nauki, w którym oczekuje się od dzieci szybkiego wyrażania myśli.

W badaniu dotyczącym umiejętności czytania i pisania u 12 dzieci w wieku szkolnym (7-15 lat) stwierdzono, że dzieci uczone czytania metodą foniczną (9/12) posiadały umiejętności czytania w zakresie średniej dla populacji ogólnej. Dzieci uczone głównie metodą wzrokowo-słowną (3/12) miały większe trudności z lekkim upośledzeniem do niskiego średniego zakresu (Velleman 2011).

"Ma bardzo dobrą pamięć i potrafi napisać swoje imię" - 6 lat

"Potrafi rysować obrazki z konkretnymi szczegółami, których nie potrafi narysować typowa osoba. Potrzebuje cierpliwych nauczycieli i jest w stanie uczyć się lepiej od kogoś, kto jest wystarczająco cierpliwy, aby rozłożyć to na części i uczynić naukę zabawą" - 7 lat

"W szkole jest opóźniony o około 18-24 miesiące. Ma bardzo dobrą pamięć i lubi poznawać świat i życie codzienne. Lubi rysować i właśnie nauczył się pisać. Nie jest dobry w nauce w klasie. Uczy się więcej, gdy jest poza domem. Jednak uwielbia szkołę, ale lekcje muszą być wciągające i szybkie" - 7 lat

"Jej IQ zostało zmierzone pomiędzy średnimi a łagodnymi trudnościami w nauce, w zależności od tego, kto przeprowadza test. Ma dość dobrą pamięć i jest dobra we wszystkim, co jest związane z pracą rąk. Dobrze czyta, ale ma problemy z pisaniem i matematyką. Wszystko, co abstrakcyjne, jest dla niej trudne. Pomaga jej pokazanie, jak coś zrobić, zamiast wyjaśniania tego za pomocą wielu słów. Daje jej to czas na zastanowienie się i samodzielne zrozumienie niektórych rzeczy.

"Ona potrzebuje cierpliwości!" - 8 lat

"Uwielbia rysować i pisać historyjki, głównie ludziki z dużą ilością szczegółów. Najlepiej uczy się, gdy ktoś ją instruuje; nie potrafi po prostu czytać i rozumieć swoich lekcji, ale czasami potrafi wykonać krótkie, proste instrukcje" - 9 lat

"Jest o rok opóźniony w nauce, ale świetnie radzi sobie z foniką i ma dobre umiejętności obsługi komputera. Czyta książki z rozdziałami i potrafi pisać odpowiednio do wieku" - 10 lat

"Jest na poziomie odpowiednim dla jej wieku w szkole, chociaż ma trudności ze zrozumieniem pojęć matematycznych. Uwielbia pisać opowiadania i rysować. Uczy się w domu, więc ma możliwość poświęcenia jej uwagi 1:1" - 12 lat

"Ma dobrą pamięć wzrokową i lubi czasem czytać czasopisma. Wciąż uczy się czytać, ale w ciągu ostatniego roku poprawiła się. Potrafi pisać krótkie zdania. Potrzebuje czasu i powtórzeń oraz instrukcji podzielonych na małe kawałki" - 14 lat

Najbardziej prawdopodobne cechy

■ Ogólnie dobry stan zdrowia

Doniesienia wskazują, że większość osób z duplikacją 7q11.23 cieszy się dobrym zdrowiem. W dzieciństwie mają tak samo częste infekcje górnych dróg oddechowych jak inne dzieci, ale tendencja ta ustępuje w wieku od sześciu do dziewięciu lat. Dwoje dzieci miało usunięte migdałki i migdałki, w jednym przypadku było to spowodowane próbą rozwiązania problemu bezdechu sennego. Jedno dziecko miało refluks moczowy, skorygowany chirurgicznie (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Podniebienie

Czworo dzieci z ogólnej liczby 34 urodziło się z rozszczepem wargi lub podniebienia, lub obu, a kolejne dziecko urodziło się z nietypowo wysokim podniebieniem (Somerville 2005; Berg 2007; Unique). Wargę i podniebienie łączą się z kawałków, które zaczynają się po przeciwnych stronach głowy. Zazwyczaj wargę łączy się około 6-7 tygodnia, a podniebienie około 12 tygodnia. Rozszczep pojawia się, gdy części się zaokrąglają, ale nie łączą. Wady podniebienia są powszechne zarówno u dzieci z zaburzeniami chromosomowymi, jak i bez nich. Podniebienie twarde z przodu jamy ustnej może być rozszczepione lub rozszczep może znajdować się dalej z tyłu, w miękkiej, mięsistej tkance z tyłu górnej części jamy ustnej. Czasami rozszczepienie jest widoczne tylko w tkance, która zwisa w dół nad językiem, na samym końcu jamy ustnej (języczek, znany jako języczek dwudzielny, gdy jest rozszczepiony).

Rozszczep podniebienia powoduje trudności zarówno w karmieniu, jak i w produkcji mowy. Chirurgiczna naprawa podniebienia łagodzi te trudności i może je całkowicie wyeliminować.

■ Napady drgawek

Napady odnotowano u mniej niż 25 procent osób z duplikacją 7q11.23 (Van der Aa 2009). Pierwsze napady pojawiły się między siódmym miesiącem a 12 rokiem życia i były na ogół dobrze kontrolowane lekami, a niektóre dzieci były w stanie odstawić leki i pozostać bez napadów (Berg 2007; Torniero 2007; Torniero 2008; Van der Aa 2009; Unique). U jednego dziecka "epizody paroksyzmu" były wywoływane przez intensywne wybuchy śmiechu, po których dziecko bladło, wpatrywało się w przestrzeń i upadało, nie robiąc sobie krzywdy (Depienne 2007).

U kilkorga dzieci wykonano skanowanie mózgu (rezonans magnetyczny, MRI) z ogólnie niespecyficznymi wynikami wskazującymi na niewielkie zmniejszenie objętości mózgu i zmiany w istocie białej, ale nie jest jasne, co te zmiany oznaczają. Tylko u jednego dziecka stwierdzono strukturalne nieprawidłowości w mózgu, co sugeruje, że nie jest to część zespołu duplikacji 7q11.23 (Berg 2007; Torniero 2007; Unique). Inną możliwością jest to, że nieprawidłowość strukturalna opisana przez Torniero (dysplazja korowa lewego płata skroniowego) może znajdować się na skrajnym końcu spektrum nieprawidłowości mózgowych i że obecna technologia MRI nie jest w stanie wykryć subtelnych nieprawidłowości w okablowaniu mózgu, które mogłyby leżeć u podstaw deficytów językowych występujących w zespole duplikacji 7q11.23.

W nowszej publikacji opisano wyniki badań EEG (elektroencefalografii) i MRI (rezonansu magnetycznego) u 12 dzieci z duplikacją 7q11.23 (Castiglia 2018). Wykryto nieprawidłowości strukturalne ośrodkowego układu nerwowego, takie jak ventriculomegalia, hipotroficzny mózdzek, hipotroficzne ciało modzelowate i hipoplastyczne płaty skroniowe. Tylko jedna z 12 osób cierpiała na napady drgawkowe (w dzieciństwie), trzy inne miały nieprawidłowe wyniki EEG, ale nie miały widocznych napadów. Morris 2015 wykazał również, że 81,6% badań MRI wykazało nieprawidłowości strukturalne, takie jak zmniejszona objętość istoty białej mózgu, hipoplazja półkul mózdzku i ventriculomegalia (przebadano 64 osoby).

■ Zaparcia

Badanie naukowe (Morris 2015) wykazało przewlekłe zaparcia u 35 z 53 dzieci (66%), siedem z tych dzieci miało encopresis (mimowolne wypróżnienie), a czworo dzieci wymagało hospitalizacji w celu disimpaction (leczenie zalegania kału) i oczyszczenia jelita grubego. Zaparcie powinno być aktywnie leczone w każdym wieku, aby zapobiec takim problemom. W badaniu zidentyfikowano również jedno dziecko, u którego badanie motoryki wykazało powolną motorykę i które wymagało kolostomii. U innego dziecka stwierdzono słabe napięcie zwieracza odbytu, a u dwojga dzieci biopsja jelita wykazała obecność prawidłowych komórek zwojowych.

■ Luźność stawów

Wiele dzieci i dorosłych z duplikacją 7q11.23 ma wiotkie lub luźne stawy. W literaturze medycznej wiotkość stawów została opisana u sześciu osób, ale tylko u jednego dziecka z Unique (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Problemy z sercem

W 2013 r. zgłoszono, że problemy z sercem dotyczą około 20 procent osób z zespołem duplikacji 7q11.23. Najczęstszym problemem zgłoszonym u czworga dzieci był [przetrzywał przewod tętniczy \(PDA\)](#), niepowodzenie zamknięcia ductus arteriosus (kanału między aortą a tętnicą płucną, który zabiera krew do płuc)). Jedno dziecko miało dwa ubytki w [przegrodzie międzykomorowej \(VSD\)](#), które są otworami w ścianie pomiędzy dwoma pompującymi komorami serca (komorami). Umożliwia to przepływ krwi z lewej do prawej komory serca.

Leczenie jest ustalane indywidualnie. Małe VSD mogą zamknąć się samoistnie; większe VSD zazwyczaj wymagają naprawy chirurgicznej, aby zapobiec problemom z płucami, które mogłyby się rozwinąć z powodu dodatkowego przepływu krwi. Jedno dziecko miało **ubytek w przegrodzie** międzyprzedsionkowej (ASD), który jest dziurą w ścianie mięśniowej pomiędzy dwoma wypełniającymi się częściami serca zwanymi przedsionkami. Część krwi przepływa przez nią z lewej strony na prawą, zwiększając ilość krwi płynącej do płuc. Leczenie zależy od rodzaju wady, od tego, czy zamknie się ona samoistnie i od jej wielkości. Leczenie może obejmować postępowanie medyczne, przyjmowanie leków wspomagających pracę serca, zwalczanie potencjalnych infekcji wewnętrznych powierzchni serca oraz naprawę chirurgiczną za pomocą szwów lub specjalnej łąty (Kriek 2006; Van der Aa 2009; Unique).

Od czasu napisania tego przewodnika (2007) i jego aktualizacji (2010 i 2013) opisano dalsze informacje dotyczące budowy aorty (głównej tętnicy ciała) u osób z zespołem duplikacji 7q11.23 (Zarate 2014, Parrott 2015, Guemann 2015, Lechich 2020). Najnowsza publikacja w literaturze medycznej opisuje retrospektywne badanie 21 dzieci z zespołem duplikacji 7q11.23, u których wykonano przesiewowe badania echokardiograficzne. W badaniu tym zidentyfikowano kilka istotnych wniosków. U wszystkich dzieci z zespołem duplikacji 7q11.23 stwierdzono zwiększenie wszystkich wymiarów aorty w porównaniu z grupą dzieci kontrolnych (u których nie stwierdzono duplikacji 7q11.23 i u których stwierdzono prawidłową budowę i czynność serca). U wszystkich dzieci z duplikacją 7q11.23 stwierdzono również ścieńczenie połączenia zatokowo-pęcherzykowego (STJ). Inny specyficzny pomiar, "stosunek STJ do pierścienia aorty" był znacząco zwiększony u dzieci z duplikacją. Poza tymi wynikami dotyczącymi aorty, w badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono innych istotnych nieprawidłowości w pracy serca. Jednak we wcześniejszej publikacji (Morris 2015), noworodkowe rozpoznania problemów sercowo-naczyniowych obejmowały ubytki przegrody międzykomorowej u dwóch, podzastawkowe zwężenie aorty u jednego i PDA u czterech. U czworga dodatkowych dzieci zdiagnozowano PDA między 1. a 8. rokiem życia. W tym projekcie badawczym 12 z 26 osób zidentyfikowano jako osoby z poszerzeniem aorty.

Rozszerzenie aorty może być leczone za pomocą beta-blokerów i/lub w razie potrzeby operacyjnie. Dlatego zaleca się regularne monitorowanie średnicy aorty.

■ Wzrok

Jedenaścioro z czterdzieścioro dzieci ma jakąś wadę wzroku lub ostrości widzenia. Trudności, zazwyczaj możliwe do skorygowania za pomocą okularów, obejmują zez (zez do wewnątrz lub na zewnątrz) zaobserwowanego u trojga dzieci lub astygmatyzm, kiedy rogówka (przezroczysta osłona nad tęczówką i źrenicą) jest nieprawidłowo zakrzywiona, co odnotowano u trojga dzieci. Wpływ na widzenie jest taki, że przedmioty wydają się zamazane. Czasami mózg może skompensować astygmatyzm, chociaż może on być zbyt silny, aby stało się to bez pomocy okularów. Cztery osoby mają dalekowzroczność (hipermetropię), a dwoje dzieci w Unique ma zespół Duane'a (zaburzenie ruchu gałek ocznych gdzie oko nie może poruszać się na zewnątrz) (Berg 2007; Torniero 2007; Van der Aa 2009; Unique). W nowszym badaniu u sześciorga dzieci stwierdzono esotropię (oczy krzyżujące się przy próbie skupienia wzroku), a u dwojga dzieci egzotropię (oczy odchylone na zewnątrz) (Morris 2015).

■ Słuch

Ogólnie rzecz biorąc, dzieci mają normalny słuch. U małych dzieci często występuje przejściowy, zmienny ubytek słuchu spowodowany gromadzeniem się płynu za błoną bębenkową (ucho klejone). Ucho klejowe zwykle ustępuje wraz z wiekiem, a przewody



słuchowe poszerzają się i ustawiają się bardziej pionowo, co skutkuje poprawą drenażu ucha środkowego. Ubytek słuchu spowodowany przez ucho klejone jest zazwyczaj przejściowy. Jednak utrzymujący się płyn w uchu środkowym może spowodować pogorszenie słuchu u dziecka w okresie, który jest krytyczny dla rozwoju mowy i języka.

Dlatego też, dopóki ucho klejowe się utrzymuje, wiele dzieci będzie potrzebowało tzw. grommetu (małego przewodu wentylacyjnego) wprowadzonego do błony bębenkowej (Berg 2007; Unique).

Dwoje dzieci z Unique nie przechodziło regularnych badań słuchu mimo normalnego słuchu, ponieważ nie rozumiały, jak reagować na hałas. Rodzice powinni zwrócić na to uwagę osobom, które przeprowadza badania przesiewowe. Jedno z dzieci Unique było głuche od urodzenia w 40% i obecnie ma już drugi zestaw grommetów (Unique). W publikacji w literaturze medycznej zidentyfikowano troje dzieci z ubytkiem słuchu; dwoje z nich nosiło aparaty słuchowe (Morris 2015).

Trzynaścioro z dzieci w tym badaniu miało również przewlekłe zapalenie ucha środkowego we wczesnym dzieciństwie, a ośmioro było leczonych rurkami wentylacyjnymi.



■ Zęby

Ogólnie rzecz biorąc, dzieci z zaburzeniami chromosomowymi wydają się mieć nieco więcej problemów stomatologicznych niż ich rówieśnicy. Problemy stomatologiczne zaobserwowane zarówno w Unique, jak i w literaturze medycznej. Obejmują dwoje dzieci z nieprawidłowym ustawieniem zębów (malocclusion), stłoczone zęby u jednego dorosłego i jedno dziecko ze stosunkowo małymi zębami, które były szeroko rozstawione. Zalecana jest regularna i wysokiej jakości opieka stomatologiczna (Somerville 2005; Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique).

■ Anomalie układu moczowo-płciowego

Drobne anomalie narządów płciowych są powszechne u dzieci z zaburzeniami chromosomowymi, najczęściej dotyczą chłopców. Najczęstszym problemem jest wnetrostwo (jądra nieobecne w mosznie). Jądra mogą być sprowadzone na dół przez prostą operację chirurgiczną, jeśli nie zejda same z siebie w odpowiednim czasie. Jeden z chłopców został opisany jako posiadający mosznę szalową (moszna otacza penisa, przypominając "szal"), a inny jako posiadający małe genitalia (Berg 2007; Van der Aa 2009; Unique). W nowszym badaniu wykonano USG nerek u 22 osób (Morris 2015), u dwóch chłopców stwierdzono wodonercze (gromadzenie się moczu w nerce), u jednej dziewczynki jednostronną agenezję nerek (brak jednej nerki) i agenezję Mullera (gdy macica się nie rozwija), a u jednej dziewczynki jednostronną agenezję nerek i uterus didelphys (podwójna macica). U pozostałych 18 dzieci wyniki były prawidłowe.

■ Inne

Inne problemy zdrowotne, które mogą lub nie mogą być związane z duplikacją, obejmują płaskostopie (Berg 2007; Unique); cubitus valgus - zwiększony kąt w łokciu, co sprawia, że przedramiona bardziej odstają (Berg 2007); dysplazja stawu biodrowego, korygowana przez szynowanie lub operację (Torniero 2007; Unique); talipes (stopy koślawe), korygowane za pomocą butów ze wsparciem (Torniero 2007); plamy café au lait lub plamy ciemnej/jasnej skóry (Berg 2007; Torniero 2007); torticollis (głowa przechylona na jedną stronę), które ustąpiło dzięki fizjoterapii u jednego dziecka i poprawiło się po operacji oka u drugiego (Berg 2007; Unique). W nowszym badaniu zidentyfikowano troje dzieci, które miały problemy z językiem i ośmioro, którym usunięto migdałki i migdałki. (Morris 2015).

Zachowanie

Naukowcy zwrócili uwagę na nakładanie się nietypowych zachowań u bardzo małych dzieci z duplikacją 7q11.23 i tych z zaburzeniami ze spektrum autystycznego (ASD), tak że dzieci mogą być najpierw oceniane pod kątem autyzmu, choć formalnie mogą nie spełniać kryteriów diagnostycznych. Dwójka wyjątkowych dzieci mają postawioną diagnozę „pervasive developmental disorder - not otherwise specified” (PDD-NOS), ASD, które zazwyczaj jest łagodniejsze niż autyzm. Jednak konkretne zachowania i ich nasilenie różnią się u poszczególnych dzieci. Jedno z badań sugeruje, że osoby z duplikacją 7q11.23 i ASD często mają bardzo towarzyską osobowość w kontaktach z ludźmi, których znają i z którymi dobrze się czują (Berg 2007; Van der Aa 2009; Sanders 2011; Velleman 2011; Unique). Nowsze doniesienie w literaturze medycznej (Klein-Tasman i Mervis 2018) opisuje podwyższony wskaźnik ASD u dzieci z zespołem duplikacji 7q11.23 w porównaniu z populacją ogólną. Sześćdziesięcioro troje dzieci z duplikacją 7q11.23 (w wieku 4-17 lat) poddano wnikliwej ocenie, a 12 spełniało kryteria klinicznego rozpoznania ASD (w szczególności 10 było chłopcami, a dwie dziewczynki). W badaniu wspomniano również, że objawy lękowe były powszechne i mogły być mylnie zidentyfikowane jako objawy ASD.

U poszczególnych dzieci stwierdzono powtarzające się ruchy, powtarzające się zachowania, powtarzającą się mowę, używanie ręki innej osoby jako "narzędzia", ograniczoną mimikę twarzy, nadmierne uporządkowanie (układanie zabawek w rzędzie), brak zainteresowania emocjonalnego, problemy z integracją sensoryczną, trudności z przestawieniem się z rutynowych czynności oraz unikanie społecznego spojrzenia lub kontaktu.

Diagnoza autyzmu może być bardzo pomocna w dostępie do usług i dostosowaniu terapii edukacyjnej i behawioralnej do specyficznych potrzeb dziecka z autyzmem. Jest możliwe, że niektóre zachowania słabną i mogą zniknąć, gdy pojawi się mowa. Sugestia ta pasuje do opisu jednej z 13-letnich dziewczynek jako "społecznie normalnej - naiwnej, kochającej i cichej" (Torniero 2007). Potwierdza to również badanie przeprowadzone na 30 dzieciach, które wykazało, że chociaż dzieci wykazywały zachowania zgodne z ASD (w tym nieśmiałość i zachowania powtarzalne), posiadały one również ważne cechy, które nie są zgodne z ASD. Na przykład, podczas sesji zabaw z rodzicami, uczestnicy wykazywali mocne strony komunikacji społecznej, w tym kontakt wzrokowy i wyraźne zadowolenie z interakcji z rodzicem, wspólną radość oraz kreatywną i pomysłową zabawę. Badacze sugerują, że niechęć dzieci z duplikacją 7q11.23 do angażowania się w kontakty z osobami, których nie znają, jest prawdopodobnie wtórna do ich problemów z mową i lękiem (patrz poniżej), a nie do ASD (Velleman 2011).

Lęk społeczny, przed obcymi i separacją może być dość ostry i został często stwierdzany przez rodziny Unique; jedna 19-letnia dziewczyna cierpiała na ataki paniki (Berg 2007; Unique). Ostatnie badanie przeprowadzone na 42 osobach z duplikacją 7q11.23 wykazało, że około trzy czwarte dzieci miało zaburzenia lękowe, a około jedna czwarta cierpiała na lęk separacyjny. W innym badaniu z udziałem 27 dzieci (w wieku od 4 do 13 lat) stwierdzono, że nieco mniej niż jedna trzecia (8 dzieci z 27) miała lęk separacyjny (Velleman 2011; Mervis 2012). Trzy czwarte dzieci i 60 procent dorosłych miało co najmniej jedno rozpoznanie zaburzenia lękowego, najczęściej fobii społecznej lub fobii specyficznej (Mervis 2015). Mutyzm wybiórczy, objaw lęku, stwierdzono u 30 procent dzieci.

Niektóre dzieci, być może szczególnie chłopcy, uzyskały również wysokie wyniki za zachowania agresywne, takie jak bicie lub szczypanie, chociaż dzieci z grupy Unique nie uzyskały wysokiej częstości występowań zachowań autodestrukcyjnych, takie jak gryzienie własnej ręki. Niektóre dzieci mają trudności z kontrolą nastroju - stają się raczej nadpobudliwe niż podekscytowane i mogą szybko stracić panowanie nad sobą, gdy są sfrustrowane - a wiele dzieci, zwłaszcza chłopców, opisanych w literaturze medycznej (choć mniej rodzin Unique) wykazuje trudności z uwagą, niepokojem lub poziomem aktywności. Jeden dorosły został rozpoznany jako zespół

Aspergera (ASD, które charakteryzuje się znacznymi trudnościami w interakcjach społecznych, a także ograniczonymi i powtarzającymi się wzorcami zachowań i zainteresowań) (Kirchhoff 2007). Tam, gdzie rodziny Unique zgłaszają trudności z koncentracją, łagodzą swoje osądy uwagami typu: "kiedy próbuje nauczyć go nowych rzeczy, jest sfrustrowany lub nie wydaje się zainteresowany. Koncentruje się najlepiej, gdy to on inicjuje pomysł lub ma chęć do nauki".

Ponadto dzieci dotknięte chorobą częściej niż dzieci bez duplikacji 7q11.23 mają zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), który charakteryzuje się niepokojem i krótkim czasem koncentracji uwagi. Około 35 procent dzieci z duplikacją 7q11.23 ma zdiagnozowane ADHD (Mervis 2015). W literaturze medycznej odnotowuje się wysoki wskaźnik występowania zaburzeń z deficytem uwagi i nadpobudliwością w niektórych bliskich rodzinach dzieci, co sugeruje, że w tych rodzinach zachowania te niekoniecznie muszą być związane z zaburzeniem chromosomowym (Berg 2007; Depienne 2007; Van der Aa 2009; Unique).

"Uwielbia bawić się lalkami i puzzlami. Jest czynną dziewczynką i pomaga w pracach domowych, w tym w zmywaniu naczyń. Jest szczęśliwą, kochającą i troskliwą dziewczynką i absolutnie uwielbia wszelkiego rodzaju zwierzęta. Samookalecza się i ma wyścielany kask, ponieważ uderza głową w ściany, podłogę i drzwi, a czasami się bije" - 6 lat

"Słodki chłopiec, ale może być drażliwy, temperamentny i nerwowy" - 7 lat

"Lubi ruch na świeżym powietrzu, zwierzęta domowe i samochody. Jest prawdziwym bohaterem. Ma ADHD; jest bardzo nadpobudliwy i niespokojny" - 7 lat

"Ma duże poczucie humoru i uwielbia rozśmieszać ludzi. Jest spostrzegawcza w stosunku do ludzi i potrafi być całkiem świadoma potrzeb innych. Uwielbia bawić się ze swoim szczeniakiem, grami komputerowymi i lalkami. Jej trudne zachowania obejmują nieśmiałość, niepokój i pewną nadpobudliwość na przemian z okresami bardzo ospałymi, marudzeniem i kłótniami. Postępowanie obejmowało terapię behawioralną i wyznaczanie granic" - 8 lat



"Może być nieświadoma innych w miejscach publicznych, powie lub zrobi rzeczy, których inne dziecko by się wstydziło; nieśmiała przy poznawaniu nowych ludzi, ale bardzo przyjazna, gdy już ich pozna i uwielbia się do nich przytulać. Mówi do siebie, gdy jest zdenerwowana lub sfrustrowana, co łatwo jej przychodzi" - 9 lat

"Przed diagnozą duplikacji 7q11.23 miał zdiagnozowane PDD-NOS. Jest nieuważny z pewną nadpobudliwością. Uwielbia drzewa i zabawy na świeżym powietrzu. Nie toleruje innych, nie lubi zmian, nie znosi głośnych dźwięków ani rozpraszania uwagi i nie potrafi sobie poradzić, jeśli nie postawi się na swoim. Może być sztywny, niespokojny i łatwo się frustruje" - 10 lat

"Uwielbia komputer i zabawę lalkami Barbie. Jest bardzo opiekuńcza i zawsze chce robić coś dla innych lub wysłać kartki do każdego, kto ma urodziny. Obecnie stara się zebrać pieniądze na schronisko dla bezdomnych. Nie zdiagnozowano u niej ASD, choć ma pewne skłonności autystyczne" - 12 lat

"Jest bardzo miła i chętnie podzieli się wszystkim, co ma. Jest pełna skrajności - potrafi być radosna-smutna, okrutna-wrażliwa, zabawna-frustrowana. Ma również trudności w interakcjach z rówieśnikami. Może być nadmiernie kochliwa jak na nastolatkę, ale bardzo nieśmiała i niepewna siebie w nieznanych sytuacjach. Domaga się uwagi, ale potem nie potrafi sobie z nią poradzić i nie potrafi jej zaakceptować." - 14 lat

Sen

Większość dzieci bez problemu kładzie się do łóżka w porze snu i dobrze śpi. Jednak problemy ze snem dotyczą niektórych dzieci. Jedno dziecko z grupy Unique nadal ma nocne przebudzenia i budzi się bardzo wcześnie rano. Trójce dzieci Unique, które źle spiąją, przepisano melatoninę; nawet po zażyciu leku jedno z nich długo zasypia i ma problemy z utrzymaniem snu. Kolejne dziecko z grupy Unique ma częste przebudzenia. Problemy ze snem zostały również odnotowane w literaturze medycznej (Somerville 2005; Berg 2007; Unique).

Okres dojrzewania

Dostępnych jest bardzo niewiele informacji na temat dojrzewania płciowego u osób z duplikacją 7q11.23, ale wydaje się prawdopodobne, że dojrzewanie płciowe na ogół przebiega normalnie w zwykłym wieku (Kirchoff 2007; Unique). Jedna dziewczynka została oceniona pod kątem opóźnionego dojrzewania płciowego (Morris 2015).

Dorośli z duplikacją 7q11.23

Dziewiętnastu dorosłych odkryło, że są nosicielami duplikacji po diagnozie ich dziecka lub wnuka. Jeden z nich nie miał żadnych problemów zdrowotnych i pracuje samodzielnie; inny ukończył szkołę i nie miał żadnych opóźnień rozwojowych; jeszcze inny miał napady drgawkowe w dzieciństwie i miał zaburzone przetwarzanie języka i umiejętności wyrażania się oraz problemy z artykulacją (Kriek 2006; Berg 2007; Torniero 2008).

W jednym z badań zebrano informacje o siedmiu rodzicach, którzy przekazali duplikację swoim dzieciom. Jeden ojciec, który przekazał duplikację dwójce dzieci, miał trudności w nauce i zachowaniu (w tym lęk i agresję) oraz zaburzenia językowe. Jedna matka miała historię opóźnienia językowego i motorycznego, ale ukończyła normalną szkołę i pracuje jako urzędnik biurowy. Ma wiotkość stawów. Inna matka ma łagodne trudności w nauce wraz z cechami autystycznymi, takimi jak słaby kontakt wzrokowy. Inna matka pracuje jako asystentka opieki, ale zgłosiła, że nie radziła sobie w szkole tak dobrze jak jej rodzeństwo.

Inna matka nie mówiła do 5 roku życia i miała wrodzoną stopę koślawą, a jako osoba dorosła pracuje jako sprzedawczyni. Inna matka miała w przeszłości problemy z nauką i obecnie pracuje jako kierowca autobusu. Ojciec miał w przeszłości problemy z nauką i upośledzenie społeczne i uczęszczał do szkoły specjalnej. Niedawno zdiagnozowano u niego autyzm i sam przejawia zachowania autoagresywne (Van der Aa 2009).

Niektórzy z rodziców mieli w przeszłości opóźnienia motoryczne i językowe lub trudności w nauce, które ostatecznie ustąpiły i w dorosłym życiu rodzice są zazwyczaj zatrudnieni i dobrze funkcjonują (Van der Aa 2009).

W literaturze medycznej opisano również przypadek 23-letniego mężczyzny. Ma on problemy z nauką i słabe umiejętności społeczne, ale mieszka sam. Zdiagnozowano u niego zespół Aspergera (Kirchoff 2007). 18-letni członek Unique jest na studiach (Unique). Osiem osób dorosłych zostało zdiagnozowanych po diagnozie dziecka lub wnuka. Wszyscy mieli pewne trudności z mową, ale nie na tyle duże, aby zdiagnozować opóźnienie mowy. Większość z nich nauczyła się dobrze kompensować swoje trudności (Velleman 2011).

Dlaczego ludzie z duplikacją 7q11.23 tak bardzo różnią się od siebie?

Nie rozumiemy tego jeszcze dokładnie, ale unikalne pochodzenie genetyczne danej osoby i środowisko odgrywa pewną rolę.



Dlaczego tak się stało?

Aby dowiedzieć się, dlaczego doszło do duplikacji 7q11.23, konieczne jest wykonanie badania krwi w celu sprawdzenia chromosomów obojga rodziców. W większości przypadków duplikacja 7q11.23 wystąpiła, gdy oboje rodzice mają normalne chromosomy. Termin, którego używają genetycy na określenie tego zjawiska to *de novo* (dn), co oznacza "nowy". Duplikacje *de novo* 7q11.23 występują podczas formowania się plemników lub komórek jajowych rodziców lub ewentualnie podczas formowania się i kopiowania wczesnych komórek po połączeniu się komórki jajowej i plemnika.

Kiedy plemnik i komórka jajowa tworzą się, pary chromosomów spotykają się i zamieniają swoimi fragmentami, jest to tak zwane "crossing over" i zapewnia, że genom każdego jajeczka lub plemnika jest unikalny. Aby precyzyjnie połączyć się w pary, każdy chromosom "rozpoznaje" pasujące lub prawie pasujące sekwencje DNA na swoim chromosomie partnerskim. Jednakże, w chromosomach znajduje się wiele regionów DNA, które są tak podobne, że może dojść do błędnego połączenia. W rzeczywistości te podobne regiony DNA, technicznie znane jako "powtórzenia o niskiej kopii", są tak powszechne, że stanowią około 5 % całego ludzkiego genomu. Na każdym końcu duplikacji zespołu duplikacji 7q11.23 znajduje się jeden z tych bloków i uważa się, że powodują one niedopasowanie, które skutkuje duplikacją.

Te zmiany genetyczne występują u każdego jako naturalny proces, ale tylko wtedy, gdy dotyczy ważnego genu (lub genów), mają zauważalny wpływ na zdrowie i rozwój. Dzieci ze wszystkich części świata i wszystkich typów środowisk mają mikroduplikacje 7q11.23. Nie są znane żadne czynniki środowiskowe, dietetyczne ani związane ze stylem życia, które mogłyby je powodować. Nie ma więc niczego, co partnerzy zrobili przed lub w czasie ciąży, co spowodowało wystąpienie duplikacji i nie można było zrobić nic, aby temu zapobiec.

W około jednej czwartej do jednej trzeciej rodzin, duplikacja jest przekazywana z rodzica na dziecko. Czasami ani rodzic, ani dziecko nie wydają się być dotknięci tą chorobą. W innych rodzinach, rodzice są pozornie nie dotknięci, ale dzieci wydają się być dotknięte (Berg 2007; Kriek 2006; Morris 2015).

Czy to się może powtórzyć?

Jeśli oboje rodzice mają nienaruszone chromosomy, jest mało prawdopodobne, że będą mieli kolejne dziecko z duplikacją 7q11.23. W przypadku, gdy jedno z rodziców ma taką samą duplikację jak dziecko, prawdopodobieństwo urodzenia kolejnego dziecka z tą duplikacją wynosi zazwyczaj 50 procent. W rodzinach, w których rodzic wydaje się być nie dotknięty chorobą, ale dziecko jest nią dotknięte, nie można przewidzieć wpływu na kolejne dzieci. Rodzice powinni mieć możliwość spotkania się z doradcą genetycznym w celu omówienia ich szczególnych potrzeb, ryzyka nawrotów i możliwości diagnostyki prenatalnej.

Jeśli jedna osoba w rodzinie z duplikacją 7q11.23 jest lekko dotknięta chorobą, czy inne osoby w tej samej rodzinie również będą lekko dotknięte chorobą?

Niekoniecznie. Istnieje wiele różnic pomiędzy poszczególnymi członkami tej samej rodziny. Wiemy, że jeśli u jednej osoby choroba przebiega łagodnie, u innych może być bardziej nasiloną i oczywistą.



Czy moje dziecko z zespołem mikroduplikacji 7q11.23 może mieć podobnie dotknięte dzieci?

Tak, jest to całkowicie możliwe w ten sam sposób, w jaki rodzic z duplikacją może ją przekazać. Nie wiemy o tym schorzeniu wystarczająco długo, aby być pewnym, czy wpływa ono na płodność, ale ponieważ istnieje wiele przykładów przekazywania go przez rodziców, jest prawdopodobne, że płodność będzie w normie. W każdej ciąży osoba z duplikacją ma teoretycznie 50 procent szans na przekazanie jej dalej i 50 procent szans na urodzenie dziecka bez duplikacji. Jest bardzo prawdopodobne, że ich zdolność do opieki nad dzieckiem będzie ściśle związana z trudnościami w uczeniu się, jakie mogą mieć oni sami (Van der Aa 2009; Velleman 2011).

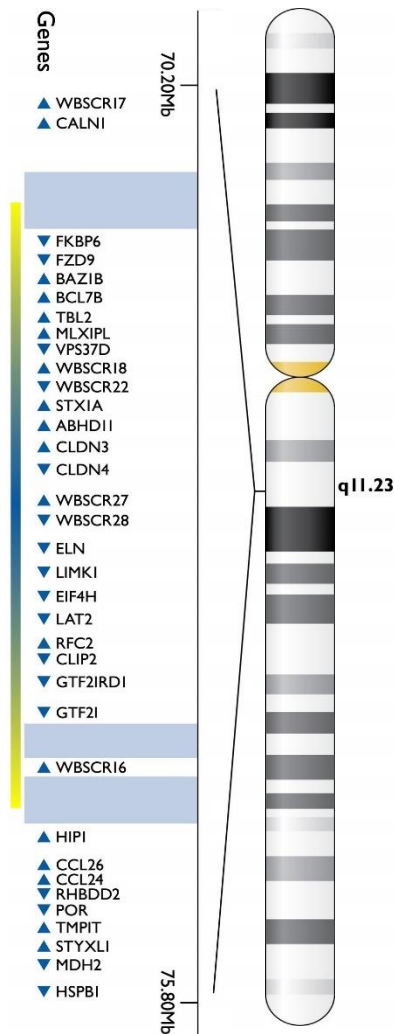
Trwające badania dotyczące 7q11.23

Cechy duplikacji 7q11.23 prawdopodobnie wynikają z dodatkowych kopii wielu różnych genów znajdujących się w tym regionie. Duplikacja ma zwykle około 1,5 Mb i obejmuje około 25 do 30 genów (Merla 2010).

Ponieważ opóźnienie rozwoju mowy jest częstą cechą występującą u osób z duplikacją 7q11.23, naukowcy starają się zidentyfikować gen(y), który może odgrywać rolę w rozwoju języka. Jednakże, ponieważ badania nad duplikacją 7q11.23 są w powijakach, nie jest jeszcze jasne, który z 25 do 30 genów w tym regionie może odgrywać rolę.

Postuluje się, że geny *GTF2I* (ogólny czynnik transkrypcyjny 2-I) i *CLIP2* (cytoplazmatyczne białko łącznikowe 2) są związane z trudnościami w uczeniu się, ale potrzebne są dalsze badania, aby ustalić, czy mają one rolę w trudnościach obserwowanych u osób z duplikacją 7q11.23 (Morris 2003; Vandeweyer 2012). Sugeruje się również, że gen *GTF2I* odgrywa rolę w zaburzeniu lęku separacyjnego, które dotyka niektóre osoby z duplikacją 7q11.23 (Mervis 2012).

Ważne jest, aby pamiętać, że identyfikowanie genu(ów) odpowiedzialnego(ych) za niektóre cechy duplikacji 7q11.23 jest interesujące i może pomóc w prowadzeniu przyszłych badań, nie prowadzi jednak bezpośrednio do natychmiastowej poprawy leczenia. Dodatkowo, nawet jeśli rzekomo odpowiedzialny gen jest zduplikowany, nie zawsze oznacza to, że związana z nim cecha (cechy) będzie obecna. Inne czynniki genetyczne i środowiskowe często odgrywają rolę w określaniu obecności lub braku danej cechy.



Chromosom 7q11.23.

Żółto-zielono-niebieski cieniowany pasek (po lewej) oznacza region zespołu Williama. Wymienione są geny w tym regionie. Grube, niebieskie, poziome paski oznaczają bloki DNA, które prawdopodobnie powodują zarówno delecję (jak w zespole Williama), jak i mikroduplikację.

Informuj o wsparciu sieciowym



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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Strony internetowe

<https://www.duplicationcares.org/>

Duplication Cares angażuje się we wspieranie rodzin dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano zespół duplikacji 7q11.23, jak również w podnoszenie świadomości społeczności medycznej na temat istnienia i leczenia tego zaburzenia.

Grupy na Facebooku

<https://www.facebook.com/groups/duplicationcares> <https://www.facebook.com/groups/729341430825065>
<https://www.facebook.com/groups/2280027968680774> <https://www.facebook.com/groups/7q11.23NL>
<https://www.facebook.com/groups/244955462195048>

Dołącz do Unique, aby uzyskać linki rodzinne, informacje i wsparcie.

Unique jest organizacją charytatywną bez finansowania rządowego, istniejącą wyłącznie dzięki darowiznom i dotacjom. Jeśli możesz, prosimy o wpłatę darowizny za pośrednictwem naszej strony internetowej www.rarechromo.org/donate.
Proszę, pomóż nam pomóc Tobie!

Unique wspomina w tablicach ogłoszeń i stronach internetowych innych organizacji, aby pomóc rodzinom poszukującym informacji. Nie oznacza to, że popieramy ich treść lub ponosimy za nią odpowiedzialność.

Niniejszy przewodnik nie zastępuje osobistej porady lekarskiej. We wszystkich sprawach związanych z diagnostyką genetyczną, zarządzaniem i zdrowiem rodziny powinny konsultować się z lekarzem posiadającym odpowiednie kwalifikacje medyczne. Uważa się, że informacje zawarte w tym przewodniku są najlepsze z dostępnych w momencie jego publikacji. Został on opracowany przez firmę *Unique* i zweryfikowany przez dr Jonathana Berga z Wydziału Genetyki Uniwersytetu Karoliny Północnej w Chapel Hill, USA, dr Nathalie Van der Aa z Wydziału Genetyki Medycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Antwerpii, Belgia oraz przez prof. Maję Hulténa BSc PhD MD FRCPATH, profesora genetyki reprodukcyjnej Uniwersytetu Warwick, Wielka Brytania 2007, 2010, 2013. Niniejszy przewodnik został zaktualizowany przez Unique (AP) w 2020 roku i zrecenzowany przez dr Lucy Osborne, Department of Medicine, University of Toronto, Kanada.

2007 Wersja 1 (PM), 2010 Wersja 2 0 (SW), 2013 Wersja 2.1 (SW), 2020 Wersja 2.2 (AP)

Copyright © Unique 2020

Grupa Wsparcia dla Rzadkich Zaburzeń Chromosomowych
Zarejestrowana w Anglii i Wali

Numer charytatywny 1110661
Numer firmy 5460413