



1p36 deletie syndroom



INFORMATIE VOOR DE ARTS

ALGEMEEN

Het 1p36 deletie syndroom is een zeldzame aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op de korte arm van chromosoom 1.

De informatie uit deze folder is gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke literatuur en op informatie van een onderzoek onder leden van Unique uit 2003 en 2007/2008. Unique is een wereldwijde organisatie voor mensen met zeldzame chromosoomaandoeningen, gevestigd in Engeland. Unique had ten tijde van het onderzoek, 74 families met een 1p36 deletie. Men schat dat 1 op 5.000 pasgeborenen een 1p36 deletie heeft. Deze deletie komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens. Het 1p36 deletie syndroom is voor het eerst beschreven in de jaren negentig (1, 2, 3, 4, U).

Controles

Deze folder heeft als doel een overzicht te geven van de medische aandachtspunten voor zover deze bij personen met een 1p36 deletie bekend zijn. Voor de zorg en behandeling van personen met een 1p36 deletie is geen richtlijn of zorgstandaard beschikbaar. Het controleschema kan op basis van de individuele kenmerken van het kind worden vastgesteld door de eigen vaste kinderarts in overleg met de ouders.

Bij 1p36 deleties kunnen er meerdere medische problemen zijn. Deze zijn meestal te behandelen. Specifieke aandachtspunten bij de follow-up van kinderen met 1p36 deleties zijn tenminste eenmalige controle van hart, ogen en nieren en periodieke controles van schildklier en gehoor. Overweeg bij kinderen met een 1p36 deletie laagdrempelig een EEG.

Belangrijkste kenmerken

De kenmerken die in deze folder staan, zijn beschreven in de medische literatuur bij kinderen met een 1p36 deletie of gemeld door gezinnen van Unique. Het is niet van alle kenmerken bekend of ze door de 1p36 deletie worden veroorzaakt of dat het soms toeval is dat een kenmerk bij een kind met deze deletie voorkomt. Voor een deel van deze kenmerken geldt dat ze ook (vaak) voorkomen bij kinderen met een normaal chromosomenpatroon.

Het 1p36 deletie syndroom kan tot verschillende kenmerken leiden. De gevolgen zijn per persoon anders. Meestal komen de volgende verschijnselen voor: ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking, hypotonie, voedingsproblemen, cardiomyopathie en andere aangeboren hartaandoeningen, epilepsie en problemen met zien en horen (5, 6).

Oorzaak

De oorzaak is een deletie in band p36 chromosoom 1. Door de deletie ontbreken de genen in dit gebied. Van een aantal genen is vastgesteld dat ze vermoedelijk een bijdrage leveren aan het later sluiten van de fontanel (*MMP23B*), epilepsie (*KCNAB2*) en cardiomyopathie (*HSPB7*). Het *SKI* gen heeft waarschijnlijk een rol bij de schisis die soms optreedt bij het 1p36 deletie syndroom (12, 13, 14, 15).

Meestal is de deletie de novo, dat wil zeggen, spontaan opgetreden. Dan is het onwaarschijnlijk dat ouders nog een kind krijgen met een 1p36 deletie. In andere gevallen hebben de ouders een gebalanceerde translocatie van 1p36. Dan hebben zij meer kans op nog een kind met een dergelijke deletie.

De diagnose 1p36 deletie kan worden gesteld met moleculair chromosomenonderzoek (array CGH, SNP array of Next Generation Sequencing). De ouders kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus voor bloedonderzoek bij zichzelf en counseling over het herhalingsrisico.

KLINISCHE KENMERKEN

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

Bij een 1p36 deletie is er een bijzonder uiterlijk. Over het algemeen is er microcefalie en is het voorhoofd prominent en rond. Verder is de kin meestal klein en spits, staan de oren laag op het hoofd en zijn ze anders gevormd. De oogkassen zijn duidelijk zichtbaar. De wenkbrauwen zijn recht. Ook is de neusbrug plat.

Bij bijna alle kinderen zijn de handen en voeten klein. Soms is er clinodactylie, meestal van de pinken. De vuisten van sommige jonge kinderen zijn gebald, mogelijk op basis van neurologische schade. Ook platvoeten, klompvoeten en tenen die over elkaar heen zitten komen soms voor. Voor de voetafwijkingen zijn hulpmiddelen beschikbaar die via een fysiotherapeut verkregen kunnen worden (5, U).

Ontwikkeling

Bij het 1p36 deletie syndroom is er in bijna alle gevallen sprake van een achterstand in de motorische ontwikkeling. Hypotonie komt bij 95% van de baby's voor en herstelt bij een deel van de kinderen in de loop van de eerste levensjaren. Omrollen lukte tussen de 6 tot 24 maanden en zelf gaan zitten gebeurde tussen de 9 maanden en 5,5 jaar. Leren lopen lukte tussen 1 jaar en 5 maanden tot 8 jaar. Ook zijn er meestal, maar niet altijd, problemen met de fijne motoriek. Bij de ontwikkeling van de motoriek bestaat de gebruikelijke behandeling uit begeleiding door een fysiotherapeut en/of ergotherapeut. Verder kan het kind baat hebben bij hulpmiddelen die via een fysiotherapeut of ergotherapeut verkregen kunnen worden.

Vaak zijn kinderen met een 1p36 deletie goed in staat om emoties met hun gezichtsuitdrukking, klanken, gebaren en lichaamsbewegingen duidelijk te maken. Ook leren ze om het gedrag van anderen na te doen. Maar vrijwel altijd is er een achterstand in de ontwikkeling van de spraak of praten ze niet. Sommigen leren vanaf een jaar of 3 wat gebarentaal. Soms worden wat woorden gezegd en soms wat ingewikkeldere zinnen. Veel kinderen begrijpen taal beter dan dat ze zich kunnen uitdrukken in taal. De gebruikelijke behandeling bestaat uit logopedie (6, 7, 8, U).

Alle kinderen hebben matige tot ernstige leerproblemen. Enkele kinderen leren simpele lijnen en vormen tekenen. Er is een relatief goed geheugen, vooral voor gezichten en plaatsen (6, 7, 8, U).

Voeding

Dikwijls komen er na de geboorte voedingsproblemen voor, zoals zwak zuigen en slikproblemen. Bij enkelen lukte borstvoeding of kon met een fles of lepel gekolfde borstvoeding gegeven worden. Soms was een neusmaag-sonde of PEG nodig. Vaak (ca. 75%) hadden kinderen (gastro-oesofageale) reflux of gaven ze over. Voor deze kinderen gelden de gebruikelijke adviezen, zoals voedingsverdickers, voeding langzaam geven en het kind half recht op zetten bij het voeden. Soms zijn maagzuurremmers of zelfs funduplicatie nodig. Meestal gingen de voedingsproblemen rond tweejarige leeftijd over.

Daarnaast hebben kinderen met een 1p36 deletie zo nu en dan ernstige verstopping. De gebruikelijke behandeling bestaat uit laxemiddelen of een verandering in het dieet onder begeleiding van een diëtist. Soms ontwikkelden kinderen een grote eetlust waardoor ze ernstig overgewicht kunnen krijgen (1, 10, U).

Enkele baby's zijn klein bij de geboorte en groeien langzaam. Incidenteel is er een erg kleine lengte voor de leeftijd.

Gedrag

Over het algemeen zijn kinderen met een 1p36 deletie opgewekt en lief. Maar ze kunnen eerder last hebben van frustraties, zoals in het algemeen geldt voor kinderen die moeite met communiceren hebben. Er komen soms driftbuien en agressie voor. Verder heeft de helft gedragsproblemen. Sommigen zijn erg verlegen of overdreven lief en anderen hebben problemen met aanrakingen (5, 8, U). Indien nodig kan een ergotherapeut hierbij begeleiding bieden. Enkele kinderen bijten in of kauwen op de eigen handen, polsen en armen. Er zijn hulpmiddelen beschikbaar die dit kunnen verminderen. Soms bijten ze ook andere personen. Vaak gebeurt dit bij pijn, vermoeidheid of angst. Incidenteel komt hoofdbonken voor of wordt tegen het eigen hoofd geslagen (1, 5, U).

In sommige gevallen zijn er bij 1p36 deletie syndroom slaapproblemen. Soms zijn medicijnen nodig (U).

Cardiovasculair

Ongeveer de helft van de kinderen met een 1p36 deletie wordt geboren met een hartaandoening. In 30% van de gevallen gaat het om cardiomyopathie. De overige kinderen hebben doorgaans milde aangeboren hartafwijkingen zoals een open foramen ovale, open ductus Botalli of een klein atrium- of ventrikelseptumdefect, die over het algemeen geen operatieve correctie behoeven. Bij enkele kinderen zijn ernstiger aangeboren hartafwijkingen beschreven zoals anomalie van Ebstein en tetralogie van Fallot (5, 6, U).

Geadviseerd wordt om alle kinderen bij wie een 1p36 deletie wordt vastgesteld tenminste eenmalig cardiologisch te laten evalueren, inclusief een echocardiogram.

Zenuwstelsel

Diverse vormen van epilepsie komen voor bij ongeveer de helft tot drie vierde van de gevallen. Vaak begint deze op jonge leeftijd. Meestal is de epilepsie redelijk goed te behandelen met de gebruikelijke medicatie, maar soms is deze moeilijk onder controle te krijgen. Naar schatting 25% van de kinderen met een 1p36 deletie heeft infantiele spasmen geassocieerd met een hypsaritmisch EEG. Deze spasmen reageren doorgaans goed op ACTH (17). Ouders van kinderen van Unique kozen soms voor alternatieve therapieën zoals een ketogeen dieet, vitamine B6 supplementen en homeopathische middelen (5, 9, U).

Overweeg bij kinderen met een 1p36 deletie laagdrempelig een EEG.

Bij bijna 90% van de kinderen bij wie een MRI is gemaakt werden verschillende afwijkingen van het brein beschreven, zoals dilatatie van de laterale ventrikels en subarachnoidale ruimtes, corticale atrofie en hypoplasie of (partiële) agenesie van het corpus callosum.

Een deel van de kinderen ontwikkelt, deels als gevolg van hypotonie, een kyfose of scoliose. Een brace, korset, fysiotherapie en hulpmiddelen die via een ergotherapeut verkrijgbaar zijn kunnen helpen (4, 5, U).

Urogenitaal

Milde afwijkingen van de geslachtsdelen komen bij baby's met een chromosoomafwijking vaker voor, met name bij jongens. Soms hebben jongens met een 1p36 deletie cryptorchisme, een onderontwikkelde balzak of een micropenis.

Ongeveer een kwart van de kinderen had nierafwijkingen, zoals een mononier of vesico-ureterale reflux.

Geadviseerd wordt om kinderen met een 1p36 deletie eenmalig te controleren op structurele nierafwijkingen.

Immuunsysteem

Er komen bij 1p36 deleties vaker infecties voor. Dikwijls waren er infecties van de luchtwegen, verkoudheden en infecties van het maagdarmkanaal. Deze duurden vaak langer dan bij anderen. Ook was er sprake van longontstekingen en hersenvliesontsteking. Vanaf ongeveer een jaar of 4 neemt de gevoeligheid voor infecties af en is er over het algemeen een goede gezondheid (U).

Endocrinologie

Naar schatting komt bij 15-20% van de kinderen en volwassenen hypothyreoïdie voor (5, 6, U).

Periodieke controles van de schildklierfunctie worden daarom geadviseerd.

Over de puberteitsontwikkeling van kinderen met 1p36 deletie syndroom is nog veel onbekend. Onderzoekers denken dat de puberteit bij 1p36 deleties eerder begint en andere zijn van mening dat sommigen op volwassen leeftijd nooit geslachtsrijp worden (1, 5, 7, U).

KNO

Ongeveer twee derde van de mensen met het 1p36 deletie syndroom hoort minder. Het kan om een mild gehoorverlies, maar soms komt ook ernstig gehoorverlies voor. Zowel conductief (doorgaans het gevolg van lijmoor) als perceptief gehoorverlies komen voor en kunnen progressief zijn. Afhankelijk van het type gehoorverlies kan gekozen worden voor het plaatsen van buisjes, gehoorapparaten of soms cochleaire implantaten (4, U).

Geadviseerd wordt om het gehoor van kinderen en volwassenen met een 1p36 deletie periodiek te controleren.

Soms komt een gespleten gehemelte of lip of hoog verhemelte voor (4, 5, U). Kinderen met een schisis worden behandeld met de gebruikelijke operaties.

Ogen

De meeste kinderen ontwikkelen visusproblemen. Vaak gaat het om strabismus. Andere problemen zijn atrofie van de optische disk, bij- of verziendheid, nystagmus, fotosensitiviteit (de gebruikelijke behandeling bestaat uit fotochromische brillenglazen), cataract en astigmatisme. Verder blijkt uit nieuwe onderzoeken dat ongeveer de helft tot twee derde de ogen niet goed kan focussen of geen bewegingen kan volgen met de ogen.

Geadviseerd wordt om kinderen met een 1p36 deletie tenminste eenmalig te laten onderzoeken door een oogarts.

Vooruitzichten

Het is moeilijk om iets te zeggen over de vooruitzichten per individu. Er is nog weinig literatuur beschikbaar over de follow-up van kinderen met 1p36 deletie syndroom tot in de puberteit en op volwassen leeftijd. Bij een aantal beschreven pubers en volwassenen ging de ontwikkeling van motorische, spraak-taal en communicatieve vaardigheden tot op latere leeftijd door (18). Zeker lijkt echter dat deze kinderen hun hele leven zorg en medische ondersteuning nodig zullen hebben.

BRONNEN

Folder 1p36 deletion syndrome Unique

U) Unique

1) Am J Hum Genet. 1997 Sep;61(3):642-50. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular

characterization of a common newly delineated syndrome.

Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FF, Sutton VR, Korenberg JR, Greenberg F, Shaffer LG. PMID: 9326330

2) Am J Med Genet. 1995 Dec 4;59(4):467-75. Partial monosomy of chromosome 1p36.3: characterization of the critical region and delineation of a syndrome. Reish O, Berry SA, Hirsch B. PMID:

8585567

3) Monosomy 1pter. Hum Genet. 1981;56(3):279-82. Yunis E, Quintero L, Leibovici M. PMID: 7239511

4) Clin Genet. 2003 Oct;64(4):310-6. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Kashork CD, Shaffer LG. PMID: 12974736

5) Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics. 2008 Feb;121(2):404-

10. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, McDonald-McGinn D, Bahi-Buisson N, Romano C, Williams CA, Braley LL, Zuberi SM, Carey JC. PMID: 18245432

6) Monosomy 1p36 deletion syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007 Nov 15;145(4):346-56. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. PMID: 17918734

7) J Med Genet. 1999 Sep;36(9):657-63. Review. Monosomy 1p36. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. PMID: 10507720

8) Hum Mol Genet. 1999 Feb;8(2):313-21. Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, May KM, Starkey DE, McPherson JD, Shapira SK, Shaffer LG. PMID: 9931339

9) Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. Kurosawa, Kenji et al. Brain and Development , Volume 27 , Issue 5 , 378 - 382

10) Am J Hum Genet. 2003 May;72(5):1200-12. Epub 2003 Apr 08. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, Bacino CA, Shapira SK, Shaffer LG. PMID: 12687501

11) Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: a possible new syndrome. Clin Genet. 2007 Oct;72(4):329-38. Kang SH, Scheffer A, Ou Z, Li J, Scaglia F, Belmont J, Lalani SR, Roeder E, Enciso V, Braddock S, Buchholz J, Vacha S, Chinault AC, Cheung SW, Bacino CA. PMID: 17850629

12) Epilepsia. 2001 Sep;42(9):1103-11. PMID: 11580756. Heilstedt HA, Burgess DL, Anderson AE, Chedrawi A, Tharp B, Lee O, Kashork CD, Starkey DE, Wu YQ, Noebels JL, Shaffer LG, Shapira SK. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome.

13) Delineation of mechanisms and regions of dosage imbalance in complex rearrangements of 1p36 leads to a putative gene for regulation of cranial suture closure. Eur J Hum Genet. 2005 Feb;13(2):139-49. Gajecka M, Yu W, Ballif BC, Glotzbach CD, Bailey KA, Shaw CA, Kashork CD, Heilstedt HA, Ansel DA, Theisen A, Rice R, Rice DP, Shaffer LG. PMID: 15483646

14) Loss of the SKI proto-oncogene in individuals affected with 1p36 deletion syndrome is predicted by strain-dependent defects in Ski-/- mice. Nat Genet. 2002 Jan;30(1):106-9. Colmenares C, Heilstedt HA, Shaffer LG, Schwartz S, Berk M, Murray JC, Stavnezer E. PMID: 11731796

15) Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W, Petrov G, Winkler T, Komajda M, Isnard R, Charron P, Villard E, Cambien F, Tiret L, Aumont MC, Dubourg O, Trochu JN, Fauchier L, Degroote P, Richter A, Maisch B, Wichter T, Zollbrecht C, Grassl M, Schunkert H, Linsel-Nitschke P, Erdmann J, Baumert J, Illig T, Klopp N, Wichmann HE, Meisinger C, Koenig W, Lichtner P, Meitinger T, Schillert A, König IR, Hetzer R, Heid IM, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C. PLoS Genet. 2010 Oct 21;6(10):e1001167. PMID:20975947

16) A new case of proximal monosomy 1p36, extending the phenotype. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Häusler M, Lott A, Krings T, Schüler HM. Am J Med Genet A. 2008 Aug 1;146A(15):2018-22. No abstract available. PMID: 18627049

17) Battaglia A. 1p36 Deletion Syndrome. 2008 Feb 1 [Updated 2013 Jun 6]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>

18) Brazil A, Stanford K, Smolarek T, Hopkin R. 2014. Delineating the phenotype of 1p36 deletion in adolescents and adults. Am J Med Genet Part A 9999:2496–2503.

MEER INFORMATIE

VGnetwerken

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

Erfocentrum

www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl

VKGN

www.vkgn.org
secretariaat@vkgn.org

Chromosomenpolikliniek UMC Groningen

T (050) 361 72 29
www.umcg.nl
http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomenpolikliniek/Pages/default.aspx
klin.genetica@umcg.nl

Polikliniek Zeldzaam Radboudumc

www.radboudumc.nl
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>
erfelijkheid@umcn.nl

Polikliniek Dysmorfologie LUMC

www.lumc.nl
<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/polikliniek-dysmorfologie>
secretariaat.kg@lumc.nl

Rare Chromosome Disorder Support Group

G1 The Stables, Station Road West
Oxted, Surrey, RH89EE
T +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org
© Unique 2015



De informatie uit deze folder voor artsen is gebaseerd op de Engelse folder 1p36 deletion syndrome van Unique. De folder voor artsen is gemaakt door drs. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum) en nagekeken door dr. Maaïke Haadisma (Erfocentrum), prof.dr. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) en drs. Mieke van Leeuwen (VGnetwerken), met dank aan Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), drs. Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainingen), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) en Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique). Grafisch ontwerp: Michelangela, Utrecht, Fotografie: Peter Lodder. De foto's zijn van kinderen met een aandoening, maar niet de zeldzame chromosoomafwijking in deze folder.

Deze folder is mogelijk gemaakt door een bijdrage van Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken en VKGN.

