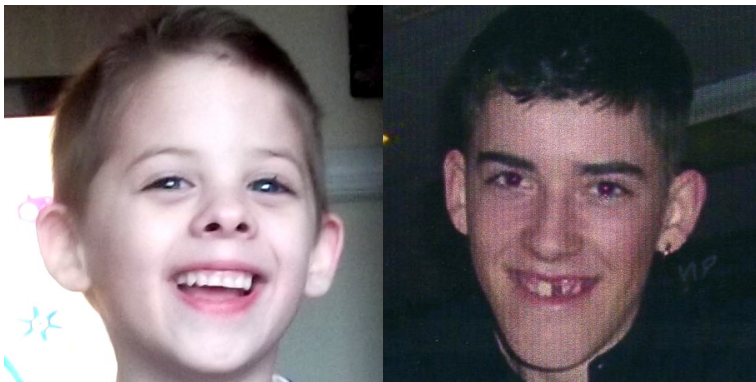


Understanding
chromosome
disorders

Unique



Mikroduplikacije 16p11.2



rarechromo.org

Źródła i literatura

Informacje zawarte w tym przewodniku zostały oparte na publikacjach medycznych dotyczących osób z duplikacją w regionie 16p11.2. Nazwiska autorów oraz daty publikacji podano w celu umożliwienia czytelnikowi zapoznania się ze streszczeniami lub oryginalnymi artykułami dostępnymi w internetowej bazie PubMed.

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Kopie artykułów można również zamówić w *Unique*. W broszurze wykorzystano także informacje zawarte w bazie *Unique*. W chwili publikacji tego przewodnika stowarzyszenie *Unique* miało 7 członków z duplikacją w regionie 16p11.2 (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Walsh 2011; *Unique*).

„Przebywanie w jej towarzystwie to sama przyjemność. Bardzo wiele się od niej nauczyliśmy. Sposób w jaki patrzy na świat, bez zmartwień i strachu, jest inspirujący!”

„Jako dziecko miał cudowny, szczerzy charakter. Mimo niepełnosprawności intelektualnej był uroczym chłopcem, a przy tym nie rozumiał ani nie wykazywał odrobiny złośliwości.”

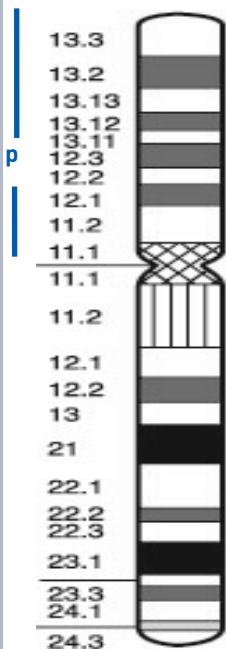
„Ma ironiczne poczucie humoru, kocha na swój sposób, nie zmieniałbym go ani odrobinę. Jego odwaga i męstwo są zadziwiające.”

Rozpoznanie

Co oznacza, że ktoś z naszej rodziny ma mikroduplikację w regionie 16p11.2? Osoba z mikroduplikacją posiada niewielką, dodatkową część materiału genetycznego. Ogólnie rzecz biorąc, do prawidłowego rozwoju potrzeba właściwej ilości materiału genetycznego – ani za dużo, ani za mało. Wydaje się jednak, że na niektórych ludzi mikroduplikacja w regionie 16p11.2 w ogóle nie ma wpływu.

U innych występują natomiast problemy dotyczące prawidłowego rozwoju, mowy, zachowania, umiejętności uczenia się czy zdrowia, których powodem może być nadmiar materiału genetycznego.

Co oznacza mikroduplikacja 16p11.2?



Ta część chromosomu 16 nosi nazwę 16p11.2. Osoby z mikroduplikacją mają dodatkowy, niewielki fragment p11.2. Jego wielkość podaje się w 'parach zasad', tworzących 'szczebelki' drabiny DNA. Zwykle rozmiar dodatkowego fragmentu wynosi od 29 670 000 do ok. 30 200 000.

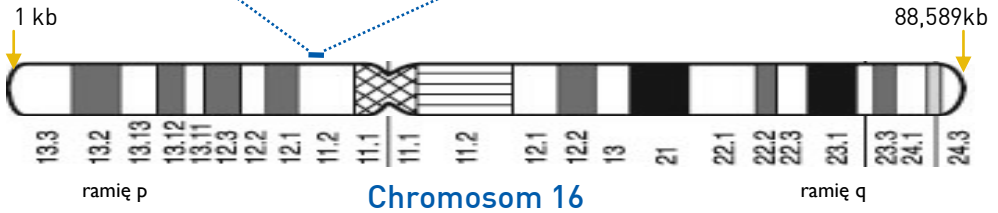
Chromosom 16 to jeden z 23 par chromosomów w organizmie człowieka, zawierający materiał genetyczny.

Górna część (ponad linią) nosi oznaczenie 'p'. Dolna część (poniżej linii) nosi oznaczenie 'q'.



Wielkość typowej mikroduplikacji 16p11.2 waha się w granicach ~29.67Mb - ~30.2Mb

1 para zasad [ang. base pair] = bp
1 000 par zasad = 1 kb
1 000 000 par zasad = 1 Mb



Czy każda osoba z mikroduplikacją 16p11.2 ma dokładnie taką samą ilość dodatkowego materiału genetycznego?

Nie. U większości osób dodatkowy materiał genetyczny składa się z fragmentu DNA wielkości od 29 670 000 do 30 200 000 par zasad, zgodnie z sekwencją genomową hg19. Jest to typowa mikroduplikacja, która obejmuje 27 genów. Znamy funkcje niektórych z nich, jednak nie wszystkich. U znacznie większej liczby osób występuje inne zaburzenie, zwane mikro**delecją** 16p11.2. W ich przypadku omawiany fragment chromosomu nie jest powtórzony, lecz nie występuje w ogóle. Stowarzyszenie *Unique* stworzyło odrębny przewodnik informacyjny dotyczący mikrodelecji 16p11.2. U niektórych osób może występować mikroduplikacja innej części 16p11.2. Sprawdzenie, czy dziecko ma typową mikroduplikację 16p11.2, możliwe jest poprzez sprawdzenie liczby par zasad lub konsultację z genetykiem. Niniejsza broszura dotyczy typowej mikroduplikacji 16p11.2



U chłopców przedstawionych na zdjęciach występuje mikroduplikacja 16p11.2. Nie jest to jednak typowa mikroduplikacja 16p11.2. Wielkość mikroduplikacji wynosi od ok. 28,5 Mb do 28,9 Mb. Chłopiec po lewej (7 lat) jest o wiele niższy niż jego brat bliźniak, którego chromosomy są prawidłowe [zob. małe zdjęcie w rogu].

Czy w mojej rodzinie mikroduplikacja 16p11.2 jest dziedziczna?

Mikroduplikacje w regionie 16p11.2 mogą występować samoistnie, bez wyraźnego powodu, lub mogą być dziedziczone po którymkolwiek z rodziców. Dotychczasowe badania wskazują, że w większości przypadków są one dziedziczone po jednym z rodziców (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010). Jedynym sposobem na zdobycie pewności w tej kwestii jest zbadanie chromosomów obojga rodziców, nawet, jeśli są oni zdrowi. Jeżeli u jednego z rodziców występuje taka sama mikroduplikacja, możemy zakładać, że została ona przekazana dziecku. Jeżeli chromosomy obojga rodziców są prawidłowe, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że mikroduplikacja 16p11.2 wystąpiła po raz pierwszy. Fachowo zjawisko to określa się jako *de novo* (dn). Nowa mikroduplikacja 16p11.2 wystąpiła na skutek błędu, który miał miejsce na etapie powstawania plemników lub komórek jajowych, bądź w pierwszych dniach po zapłodnieniu.

Rodzice z całą pewnością nie mogą zapobiec wystąpieniu takiego błędu. Nie wiadomo też nic na temat możliwości powstania mikroduplikacji 16p11.2 na skutek wpływu czynników środowiskowych, związanych z dietą, miejscem pracy, czy stylem życia. Co więcej, żadne z rodziców nie uczyniło niczego przed ciążą bądź w jej trakcie, co mogłoby spowodować mikroduplikację – dlatego też nikogo nie powinno się obarczać winą oraz nie ma powodu, aby ktokolwiek czuł się winny.

Czy są osoby z mikroduplikacją 16p11.2, które rozwinęły się normalnie i nie mają zaburzeń mowy, problemów z zachowaniem, nauką lub zdrowiem?

Tak. Mikroduplikacja w regionie 16p11.2 może nie dawać żadnych objawów. U niektórych rodziców lub rodzeństwa dzieci z mikroduplikacją 16p11.2 występuje taka sama mikroduplikacja, jednak nie powoduje ona zmian w wyglądzie ani opóźnienia w rozwoju (Fernandez 2010).

U innych osób oznaki duplikacji są tak subtelne, że trudno jest je zauważyć. Ponadto u niektórych dzieci z mikroduplikacją 16p11.2 rozwój przebiega normalnie. W przypadku niektórych chorób genetycznych ich wpływ na rozwój, zdrowie i zachowanie może być zróżnicowany od ledwie zauważalnego, do widocznego, a nawet poważnego. Można porównać je do grypy, której przebieg bywa łagodny lub ciężki.

Czy w przypadku, gdy jedna osoba w rodzinie z mikroduplikacją 16p11.2 ma nieznaczne zaburzenia, inne osoby z tej samej rodziny będą dotknięte w tym samym stopniu?

Niekoniecznie. Członkowie jednej rodziny, u których występuje ta sama mikroduplikacja, różnią się w znacznym stopniu. Wiemy, że jeśli zaburzenia u jednej osoby są nieznaczne, u innych mogą być one poważne i widoczne.

Czy to może się powtórzyć?

W rodzinach, gdzie oboje rodziców poddano badaniom i stwierdzono brak anomalii chromosomalnych, prawdopodobieństwo urodzenia się kolejnego dziecka z mikroduplikacją w regionie 16p11.2 prawie zawsze jest takie samo, jak u kogokolwiek innego. Niekiedy zdarza się, że chromosomy rodziców są prawidłowe, ale ich komórki rozrodcze zawierają normalne chromosomy bądź chromosomy z mikroduplikacją 16p11.2. Sytuacja taka jest bardzo rzadka. W genetyce nazywa się ją 'mozaicyzmem gonadalnym'; oznacza to, że rodzice, u których badanie krwi potwierdza brak zmian w chromosomach, mogą mieć więcej niż

jedno dziecko z mikroduplikacją. W rodzinach, gdzie mikroduplikację 16p11.2 dziecko odziedziczyło po jednym z rodziców, prawdopodobieństwo urodzenia się kolejnego dziecka – chłopca lub dziewczynki – z mikroduplikacją 16p11.2 wzrasta o 50% przy każdej ciąży. Nie można jednak przewidzieć wpływu mikroduplikacji na rozwój, zdrowie i zachowanie dziecka. Przed podjęciem decyzji o kolejnej ciąży warto zasięgnąć porady genetyka. Rodzice, którzy już mają jedno dziecko z mikroduplikacją, mogą korzystać z badań prenatalnych od ok. 11 tygodnia ciąży.

Czy moje dziecko z mikroduplikacją 16p11.2 będzie miało dzieci z podobnymi zaburzeniami?

W dorosłym wieku Wasze dziecko z mikroduplikacją 16p11.2 może chcieć zostać rodzicem. W obecnej chwili wiemy o tej chorobie zbyt mało, aby mieć pewność co do jej wpływu na płodność. Jest jednak duże prawdopodobieństwo, że płodność będzie prawidłowa. W przypadku każdej ciąży istnieje 50% szansy na to, że rodzic z duplikacją przeekaże ją dziecku, jak i 50% szansy, że anomalia taka nie wystąpi. Z drugiej strony, zdolność do opieki nad dzieckiem jest ściśle związana z poziomem rozwoju umysłowego rodzica.

Wyniki badania array CGH

Laboratorium, które stwierdziło mikroduplikację 16p11.2, sporządza raport z badania, który zwykle wygląda następująco:

arr[hg19] 16p11.2 (29674061- 30235818) x3

arr	Do analizy wykorzystano technologię mikromacierzy.
hg19	Sekwencja genomowa 19. Jest to sekwencja referencyjna DNA, która służy za wzorzec do numeracji par zasadowych. W miarę pojawiania się nowych informacji na temat genomu ludzkiego, na ich podstawie tworzone są nowe sekwencje genomowe. Numeracja par zasadowych jest wtedy na ich podstawie aktualizowana.
16p11.2	Zmiana dotyczy chromosomu 16, a duplikacja materiału znajdującego się w prążku p11.2.
29674061-30235818	Wykazano, że pary zasad w przedziale 29674061 (ok. 29Mb) i 30235818 (ok. 30 Mb) są powtórzone. Po odjęciu pierwszej dużej liczby od drugiej otrzymujemy wynik 561 757. Jest to liczba powtórzonych par zasad.
x3	Oznacza występowanie trzech kopii tych par zasad, zamiast dwóch - po jednej na każdym chromosomie 16 - jak byśmy tego oczekiwali.

Czy istnieje zespół mikroduplikacji 16p11.2?

Nie. Chociaż wiele osób z mikroduplikacją 16p11.2 wykazuje podobne cechy, są one jednak tak zróżnicowane między jednostkami, że nie pozwala to na nazwanie ich zespołem. Ponadto o mikroduplikacjach 16p11.2 wiemy dopiero od kilku lat, dlatego nie mamy jeszcze pewności co do tego, które cechy są skutkiem obecności powtórnego fragmentu materiału genetycznego (Shinawi 2010).

Jak często występują mikroduplikacje 16p11.2?

Szacuje się, że na 10 000 osób mikroduplikacja 16p11.2 występuje u trzech. Nieco częściej występuje ona wśród osób z zaburzeniami językowymi lub psychicznymi – a mianowicie u czterech na 10 000 osób (Weiss 2008).

Jeżeli szacunki te są poprawne, mikroduplikację 16p11.2 nie są wcale tak rzadkie: na świecie

żyje 7 miliardów ludzi, więc choroba ta dotknęłaby ponad 2 miliony z nich.

Najczęściej spotykane cechy

Cechy te różnią się nawet u członków tej samej rodziny. Nie występują one u wszystkich, a ich natężenie może być większe lub mniejsze, w zależności od osoby.

Najczęstsze cechy to:

- Opóźniony rozwój mowy i języka
- Łagodne zmiany w wyglądzie twarzy lub ciała
- Opóźniona nauka siadania, poruszania się i chodzenia
- Potrzeba uzyskania pomocy w nauce
- Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia trudnych zachowań
- Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia autyzmu lub choroby spektrum autystycznego
- Zwiększona podatność na problemy ze zdrowiem psychicznym
- U niektórych obecność wad wrodzonych mogących powodować problemy ze zdrowiem
- Możliwa skłonność do niedowagi
- Możliwa skłonność do napadów padaczkowych

[Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010]

■ Opóźniony rozwój mowy i języka

Opóźniony rozwój mowy i języka występuje bardzo często, choć nie u wszystkich; może on być pierwszą oznaką opóźnienia w rozwoju. Rodzice mogą zauważyć, że ich niemowlę nie gaworzy lub że starsze dziecko nie zaczyna wypowiadać słów. Opóźnienie zwykle dotyczy mowy (zaburzenia ekspresji mowy), jak i rozumienia. Dzieci w stowarzyszeniu *Unique* zwykle zaczynały uśmiechać się we właściwym czasie, lecz pierwsze zrozumiałe słowa wypowiadały dopiero między szesnastym miesiącem a czwartym lub piątym rokiem życia. Niektóre dzieci zaczynają mówić jeszcze później. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie dzieci pod opieką *Unique* zaczęły mówić, choć niektóre z nich do podkreślenia swoich wypowiedzi używają języka migowego, gestów, przedmiotów lub obrazków, a ich mowa niekiedy bywa trochę niewyraźna (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Zacząła uśmiechać się w wieku dwóch miesięcy, ale nie gaworzyła jak inne dzieci, gdy miała sześć miesięcy; wydawało się też, że słyszy jedynie samogłoski, nie spółgłoski. Dziś potrafi wypowiadać pojedyncze słowa, ale w komunikacji wykorzystuje również język migowy, gesty i różne dźwięki. Nie jest opóźniona w kwestii rozumienia mowy. Rozumie o wiele więcej, niż potrafi powiedzieć. Najwięcej trudności sprawiają jej dźwięki, w których język trzeba zbliżyć do górnej części jamy ustnej, np. *da, ta* itp.” - 4 lata

„Jako małe dziecko wydawał się rozumieć większość tego, co było mówione, jednak nie potrafił wyrazić swoich myśli słowami. Zaczął uśmiechać się w prawidłowym czasie, lecz zaczął gaworzyć późno, a mówić dopiero w wieku czterech lub pięciu lat. Początkowo ‘przeciągał słowa’. Jeden z krewnych wspominał, że jego zasób słów wynosił 75-200 słów zanim niespodziewanie przestał on mówić. Dziś, już jako młoda osoba dorosła, rozumie i reaguje na mowę i ma szeroki zasób słownictwa czynnego. Jego komunikacja z ludźmi jest jednak zaburzona: często zdarza mu się naruszać przestrzeń osobistą rozmówcy i bywa

bardzo głośny, co może denerwować; zdarza mu się też bardzo długo trwać przy jednym temacie lub pytaniu. Ponadto bardzo szybko mówi, co utrudnia zrozumienie jego wypowiedzi.” - 22 lata

■ Łagodne zmiany w wyglądzie twarzy lub ciała

Wygląd dziecka z mikroduplikacją 16p11.2 prawdopodobnie nie będzie różnił się zbytnio od wyglądu innych członków rodziny. Niewielkie zmiany w wyglądzie dzieci mogą dotyczyć jednej lub dwóch cech twarzy, lecz niekoniecznie będą one takie same, jak u innych dzieci z mikroduplikacją 16p11.2. Z uwagi na to, że mikroduplikacja 16p11.2 nie wiąże się z żadnym ogólnym ‘wyglądem’, cechy twarzy dziecka z mikroduplikacją nie będą zbytnio odbiegać od cech twarzy innych ludzi. Niektóre osoby z mikroduplikacją (nie wszystkie) mają odrobinę mniejszą głowę. Oprócz zdjęć przedstawionych w tym przewodniku, w podanych 3 artykułach również zamieszczono fotografie dzieci z mikroduplikacją (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Na pierwszy rzut oka wygląda całkiem normalnie.”

■ Opóźniona nauka siadania, poruszania się i chodzenia

Opóźnienie w osiąganiu kamieni milowych związanych z rozwojem jest dość częste, choć nie dotyczy ono członków *Unique*, którzy zwykle zaczynali siadać, raczkować i chodzić mniej więcej w wieku, w którym tego oczekiwano. Być może z uwagi na to, że osoby z większymi zaburzeniami trafiają do szpitali, informacje zawarte w literaturze medycznej częściej dotyczą opóźnień w rozwoju. Jak dotąd wszystkie dzieci z mikroduplikacją nauczyły się chodzić, często z niewielkim tylko opóźnieniem w stosunku do normalnie rozwijających się dzieci. Niektóre dzieci, choć nie wszystkie, mają słabe napięcie mięśniowe i wydają się wiotkie, gdy je trzymamy; hipotonia jest jedną z przyczyn wolniejszego osiągania kamieni milowych w zakresie ruchu. Niektóre dzieci mają także nadmiernie elastyczne (luźne) stawy, w związku z czym potrzebują wsparcia w czasie nauki poruszania się i chodzenia.

Dzieci *Unique* zaczęły chodzić samodzielnie między jedenastym a osiemnastym miesiącem życia, a w wieku około dwóch lat nauczyły się chodzić po schodach. Na wczesnych etapach nauki chodu dzieciom często brakowało koordynacji i łatwo się przewracały. Dzieci z niskim napięciem mięśniowym łatwo się męczyły, przy czym ich nietypowy sposób chodzenia mógł utrzymywać się nawet w wieku dorosłym. Mimo to wszystkie dzieci rozwinęły u siebie wiele rodzajów aktywności fizycznej (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Zaczęła siadać, gdy miała 8 miesięcy, ale przed dziewiątym miesiącem życia nie próbowała raczkować. Udało jej się to na tydzień przed pierwszymi urodzinami. Chodzić zaczęła, gdy miała 18 miesięcy, a zanim ukończyła dwa i pół roku, nadrobiła zaległości fizyczne i nauczyła się dobrze biegać, choć wciąż miała problem ze schodzeniem po schodach. Teraz chodzi bardzo stabilnie i bardzo daleko, lubi też zabawę na huśtawce, wspinanie się, zjeżdżanie na ślizgawce i taniec.” - 4 lata

„Jako dziecko był nadmiernie wyprostowany, ale w wieku dorosłym ma normalną postawę. Jego mięśnie nadal są słabo napięte, nigdy nie był aktywny ani nie wykazywał żadnych chęci w tym kierunku. Kiedy chodzi na zewnątrz, porusza się w dość charakterystyczny sposób i ‘tupie’, czego nie da się zauważyć w domu. Nie potrafi jeździć na rowerze.” - 22 lata

■ Potrzeba uzyskania pomocy w nauce

Zakres wymaganego specjalnego wsparcia w nauce jest bardzo szeroki. Zdolności intelektualne zwykle wahają się od normalnych do łagodnego opóźnienia; w przypadkach, gdzie mierzono iloraz inteligencji, IQ wahało się w przedziale 50-110, gdzie 100 to średni

wynik ogółu społeczeństwa. Nie jest to chyba jednak sprawiedliwa ocena zdolności, gdyż badanie ilorazu inteligencji przeprowadzane jest częściej u osób z opóźnieniem rozwoju niż u osób z mikroduplikacją, których rozwój nie jest opóźniony. Z doświadczenia *Unique* wynika, że większość dzieci potrafi nauczyć się czytać, pisać i korzystać z komputera. W zależności od szkoły, niektóre dzieci rozpoczynają naukę w normalnej klasie, zwykle pracując w małych grupach i przenosząc się do miejsca zapewniającego większe wsparcie w celu ukończenia edukacji (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Ma świetną pamięć; w nauce pomaga jej też upór i determinacja.” - 4 lata

„Ma wyjątkową pamięć, pisze, czyta gazety, Internet i magazyny, wykonuje dokładne rysunki. Bardzo dobrze radzi sobie także z komputerem. Po szkole uczęszczał na zajęcia z przystosowania do samodzielnego życia, ale przestał, gdyż bał się innego ucznia.” - 22 lata

■ Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia trudnych zachowań

Różne badania wykazały, że mniejszość młodych ludzi z mikroduplikacją 16p11.2 odczuwa trudności związane ze zmianą nastrojów lub zachowaniem. Dzieci najczęściej są nadpobudliwe i nie potrafią skupić swojej uwagi na dłużej (ADHD / zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi), jednakże zaobserwowano również inne rodzaje zaburzeń behawioralnych. ADHD zdiagnozowano u dwójga z siedmiorga dzieci *Unique*. U piętnastoletniego chłopca zauważono zaburzenia lękowe i zastosowano leki - z pozytywnym skutkiem. Inne badanie wykazało, że 4 na 10 młodych ludzi miało napady agresji (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Kiedy miała dwa i pół roku, uwielbiała wkładać do buzi różne przedmioty i próbować je. Nie bała się niczego i kochała wodę, zaczynała też przyjmować w zabawie różne role i była bardzo towarzyska; machała do wszystkich i chciała być w centrum uwagi. W wieku czterech lat zdiagnozowano u niej ADHD, dlatego teraz przyjmuje leki (Focalin/dexamethylphenidate) pomagające jej utrzymać skupienie uwagi.” - 4 lata

„Jako dziecko nie wchodził w interakcje z innymi dziećmi, bawiąc się obok nich, a nie z nimi, nawet w okresie dorastania. Dziś, gdy ma 22 lata, niektórzy w rodzinie uważają, że jego osobowość jest obsesyjno-kompulsywna. W przeszłości przyjmował leki na ADHD - Strattera/atomoxetine i Ritalin/methylphenidate, ale przestał, gdyż twierdzi, że po nich czuje się 'dziwnie'.

„Lubi słuchać muzyki, oglądać telewizję, pracować z komputerem i czytać; mnóstwo czasu spędza przed komputerem, żyjąc w wyimaginowanym świecie i wyobrażając sobie, że jest profesjonalnym sportowcem. Teraz także wykazuje bardzo niecodzienne, trudne zachowania społeczne, np. stale powtarza te same pytania, staje bardzo blisko osoby, której zadaje pytania, głośno mówi (również do siebie) i wielokrotnie używa 'brzydkich' słów, co przypomina zespół Tourette'a.” - 22 lata

■ Zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia autyzmu lub choroby spektrum autystycznego

Typowa mikroduplikacja 16p11.2 spotykana jest częściej u dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano autyzm lub zaburzenia ze spektrum autyzmu, np. zespół Aspergera, niż u ogółu społeczeństwa. Mimo to bardzo mała liczba osób z mikroduplikacją ma autyzm lub cechy autystyczne. Cechy autystyczne zaobserwowano u około połowy podopiecznych *Unique* i wszyscy z nich byli płci męskiej.

Rearanżacje 16p11.2 - zarówno delecje, jak i duplikacje - są drugim najczęściej spotykanym zaburzeniem chromosomalnym powiązanim z autyzmem, jednak do tej pory nie zidentyfikowano żadnych odpowiedzialnych za to genów.

Obecnie uważa się, że mikroduplikacja zwiększa ryzyko autyzmu, lecz do jego rozwinięcia potrzebne są prawdopodobnie także inne czynniki. To samo dotyczy też osób (szczególnie chłopców i mężczyzn) z mikrodelecją w regionie 16p11.2. W ich przypadku przypuszcza się, że układ genów w regionach z mikrodelecją/duplikacją jest zaburzony, co może prowadzić do zmian w mózgu, objawiających się opóźnieniem w rozwoju lub autyzmem. Grupa tych genów obejmuje między innymi te, które są odpowiedzialne za sygnalizację międzykomórkową i inne rodzaje interakcji komórkowych (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

„Nigdy nie zdiagnozowano u niego autyzmu, ale rodzina zgadza się, że wykazuje on charakterystyczne objawy.”

■ Zwiększona podatność na problemy ze zdrowiem psychicznym

Typowa mikroduplikacja 16p11.2 spotykana jest częściej u dzieci i dorosłych, u których zdiagnozowano problemy ze zdrowiem psychicznym, niż u ogółu społeczeństwa, jednak tylko niewielka liczba osób z mikroduplikacją ma problemy ze zdrowiem psychicznym. Zaobserwowano m.in. zaburzenia lękowe, depresję, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, a w szczególności schizofrenię.

Obecnie uważa się, że mikroduplikacja 16p11.2 zwiększa ryzyko wystąpienia problemów ze zdrowiem psychicznym, jednak do ich rozwinięcia potrzebne są także inne czynniki. U żadnego z podopiecznych *Unique* nie zdiagnozowano problemów ze zdrowiem psychicznym (McCarthy 2009; Fernandez 2010; *Unique*).

■ Niektóre dzieci z mikroduplikacją 16p11.2 rodzą się z wadą wrodzoną. Inne nie. Wady wrodzone mogą dotyczyć każdego organu: nie zaobserwowano żadnego ustalonego schematu

Niektóre dzieci z mikroduplikacją w regionie 16p11.2 rodzą się w pełni zdrowe. Inne mogą mieć wady wrodzone - od lekkich po bardziej poważne. Większość wad wrodzonych zauważonych u dzieci z mikroduplikacją 16p11.2 wystąpiło jedynie w kilku przypadkach, może to być, więc zbieg okoliczności. Nie ma też pewności, że wszystkie zauważone wady wrodzone są faktycznie skutkiem mikroduplikacji 16p11.2.

Każda z tych wad została zauważona lub zgłoszona tylko raz, jednak jest to po części związane z faktem, że tak mało niemowląt, dzieci i osób dorosłych opisano w literaturze medycznej lub objęto opieką *Unique* - w chwili ukończenia pracy nad tym przewodnikiem było ich tylko 41. Dwoje dzieci urodziło się z przepukliną przeponową. Jest to otwór w ścianie mięśniowej oddzielającej serce i płuca od narządów jamy brzusznej. Część jelita, żołądka lub wątroby zajmuje miejsce w klatce piersiowej, potencjalnie utrudniając prawidłowy rozwój płuc i serca. Kiedy stan dziecka stabilizuje się, przepuklina jest leczona chirurgicznie.

Dwoje dzieci urodziło się także z rozszczepem podniebienia (szczelina w podniebieniu, zwykle zamykana jest chirurgicznie), przy czym jedno z dzieci miało również rozszczep wargi.

Badania wykazały, że u 5/28 osób z mikroduplikacją występują zmiany w strukturze mózgu, widoczne w obrazie MRI (rezonans magnetyczny).

U czworga dzieci zauważono zmiany w nerkach i układzie moczowym. Jedno z dzieci ma tzw. 'nerkę podkowiastą', co oznacza, że dolne bieguny zwykle osobnych nerek są połączone, tworząc kształt 'U' (podkowy). Inne dziecko ma podwójny zestaw przewodów wychodzących z nerek. U dwójki dzieci występuje odpływ pęcherzowo-moczowodowy, tj. stan, w którym mocza cofa się z pęcherza moczowego w kierunku nerek.

Dwoje dzieci urodziło się z deformacją klatki piersiowej - jedno z klatką piersiową lejkową (pectus excavatum), a drugie z klatką piersiową kurzą (pectus carinatum). U trójki dzieci wystąpiły zmiany kręgosłupa, nie były one jednak identyczne. U pierwszego z dzieci zdiagnozowano jamistość rdzenia (syringomielię), u drugiego zakotwiczenie rdzenia (przyczepienie końca rdzenia kręgowego, zwykle swobodnego w obrębie kanału kręgowego, do jednej z otaczających go struktur). W razie konieczności rdzeń uwalniany jest chirurgicznie. U trzeciego dziecka wystąpiło skrzywienie kręgosłupa (skolioza).

U innego dziecka zauważono wadę serca - przetrwały przewód tętniczy/PDA. Jest to przewód łączący dwa główne naczynia krwionośne prowadzące od serca, zwykle ulegający zamknięciu wkrótce po urodzeniu. Jeżeli przewód pozostanie otwarty, do płuc pompowana jest zbyt duża ilość krwi, co powoduje przeciążenie serca. Jeżeli przewód nie zamknie się w sposób naturalny we właściwym czasie, może on zostać zamknięty chirurgicznie w ramach minimalnie inwazyjnego zabiegu.

Jeden chłopiec urodził się ze spodziectwem, tj. wadą polegającą na lokalizacji ujścia cewki moczowej na brzusznej stronie prącia. Wadę tę zwykle koryguje się chirurgicznie. Inne dziecko urodziło się z malrotacją jelit. Jest to zaburzenie rozwojowe przewodu pokarmowego. Do dziesiątego tygodnia ciąży jelita umiejscowione są w obrębie podstawy sznura pępowinowego. W procesie powrotu do jamy brzusznej, jelito obraca się dwukrotnie i przyjmuje stałą, normalną pozycję. Jeżeli rotacja nie zostanie ukończona i nie nastąpi fiksacja jelita, mamy do czynienia z malrotacją jelit. Niekiedy nie daje ona żadnych objawów i nie powoduje problemów, jednak w przypadku niedrożności jelita lub zaburzenia dopływu krwi niezwłocznie przeprowadzane jest leczenie chirurgiczne.

U jednego dziecka wystąpił kręcz szyi (łac torticollis).

(Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Unique)

■ **Możliwa skłonność do niedowagi**

Wstępne dane sugerują, że osoby z mikroduplikacją 16p11.2 mają tendencję do niedowagi. Informacje zebrane przez Unique to potwierdzają - takie osoby opisuje się jako stosunkowo wysokie, lecz proporcjonalnie szczupłe lub 'z niewystarczającą masą ciała'.

Z drugiej strony, tendencję do nadwagi i otyłości zauważono prawie u połowy dzieci i dorosłych z **mikrodelecją** 16p11.2, co oznacza, że mikrodelecja jest drugą z najczęściej występujących genetycznych przyczyn otyłości (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; Unique).

■ **Możliwa podatność na napady padaczkowe**

Większość dzieci z mikroduplikacją 16p11.2 nigdy nie miało napadu padaczkowego ani ataku pseudopadaczkowego. Wystąpiły one jednak u mniejszości z nich, tj. u ok. 15%. Obserwacje te sugerują związek między mikroduplikacją i podatnością na napady padaczkowe, choć rodzaje napadów oraz ich natężenie są bardzo różne. Pojawiają się

one zwykle przed dwunastym miesiącem życia; można je łatwo kontrolować dzięki podaniu leków przeciwpadaczkowych, a w okresie dzieciństwa ustępują one lub stają się łagodniejsze. U jednego dziecka zdiagnozowano złośliwe migrujące częściowe napady dziecięce – rzadki typ napadów padaczkowych. Napady rozpoczęły się w pierwszym dniu życia dziecka; początkowo ich leczenie było trudne, lecz odniosło skutek około piątego miesiąca. U innego dziecka występują napady gromadne częściowe proste, które kontrolowane są za pomocą leków przeciwpadaczkowych.

Pośród zduplikowanych genów wskazano trzy, które być może odpowiadają za pracę mózgu i występowanie napadów padaczkowych. Geny te to: *QPRT*, *DOC2A* oraz *SEZ6L2* (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Zalecane badania przesiewowe i leczenie

Zaleca się, aby każda osoba, u której zdiagnozowano mikroduplikację 16p11.2, została poddana badaniu klinicznemu, ogólnemu badaniu organów ciała oraz ocenie rozwoju. Jeżeli jakiegokolwiek objawy mogłyby wskazywać na wystąpienie napadów padaczkowych, zaleca się konsultacje z neurologiem i przeprowadzenie badania EEG. W przypadku objawów neurologicznych związanych z kręgosłupem można również wykonać badanie rezonansem magnetycznym (Schaaf 2011), choć zalecenie to nie dotyczy wszystkich.

Odpowiednio wczesnie rozpoczęte leczenie przyniesie poprawę wyników. Szczególnie wczesnie powinno się rozpocząć terapię mowy, jak i zastosować metodę wspomaganej lub ułatwionej komunikacji, odpowiednio do potrzeb. Zaleca się także stałe monitorowanie rozwoju oraz kompleksową ocenę stanu zdrowia.

Literatura naukowa

- Bedoyan 2010: Duplication 16p11.2 in a child with infantile seizure disorder *American Journal of Medical Genetics* Volume 152A(6) pages 1567-74
- Bochukova 2010: Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity *Nature* Volume 463(7281) pages 666-670
- Fernandez 2010: Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder *Journal of Medical Genetics* Volume 47 pages 195-203
- Jacquemont 2010: The multiple phenotypes of the recurrent 593kb, 16p11.2 rearrangements: regulation of adiposity, language impairment and psychiatric symptoms *European Journal of Human Genetics* Volume 18 Supplement 1 page 20
- Marshall 2008: Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder *American Journal of Human Genetics* Volume 82(2) pages 477-488 **Free access**
- McCarthy 2009: Microduplications of 16p11.2 are Associated with Schizophrenia *Nature Genetics* Volume 41 (11) pages 1223-7 **Free access**
- Rosenfeld 2010: Speech delays and behavioural problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications *Journal of Neurodevelopmental Disorders* Volume 2 pages 26-38
- Shinawi 2010: Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy and abnormal head size *Journal of Medical Genetics* Volume 47 pages 332-341
- Schaaf 2011: Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomyelia *European Journal of Human Genetics* Volume 19(2) pages 152-156
- Walsh 2011: Copy number variation in the dosage-sensitive 16p11.2 interval accounts for only a small proportion of autism incidence: A systematic review and meta-analysis *Genetics in Medicine* Volume 13(5) pages 377-384
- Weiss 2008: Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism *New England Journal of Medicine* Volume 358 (7) pages 667-675

Wsparcie i informacja



Rare Chromosome Disorder Support Group,

G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Strona pod adresem www.simonsvipconnect.org to miejsce przeznaczone na komunikację między rodzinami, w których wystąpiły delecje lub duplikacje 16p11.2. Na stronie udostępniony jest krótki informator na temat duplikacji 16p11.2 oraz streszczenia najnowszych artykułów medycznych.

Przyłącz się do UniqUe po wsparcie, kontakt z innymi rodzinami i informacje. UniqUe jest organizacją charytatywną, która nie otrzymuje dotacji rządowych i utrzymuje się wyłącznie dzięki darowiznom i grantom. Jeśli mogą Państwo nas wesprzeć finansowo prosimy o dokonywanie wpłaty na naszej stronie internetowej www.rarechromo.org.
Prosimy Państwa o pomoc, abyśmy mogli pomóc Państwu!

UniqUe nawiązuje do tablic ogłoszeniowych i stron internetowych innych organizacji, aby pomóc rodzinom poszukującym informacji. Nie oznacza to, że potwierdzamy treść tych materiałów lub bierzemy za nie odpowiedzialność.

Niniejsza broszura nie zastępuje osobistej konsultacji z lekarzem. We wszystkich sprawach związanych z diagnozą genetyczną, leczeniem i zdrowiem, należy konsultować się z lekarzem. Uważamy, że broszura przedstawia najlepsze dostępne obecnie informacje. Informacje dotyczące zmian genetycznych ciągle się zmieniają i choć wierzymy, że informacje zawarte w tej broszurze są aktualne w momencie publikacji, mogą one ulec zmianie w przyszłości. Organizacja UniqUe stara się być na bieżąco, dlatego też przegląda i uaktualnia swoje publikacje w razie zaistniałej potrzeby. Ta broszura została opracowana przez *UniqUe* oraz oceniona przez Dr Davida Millera, MD PhD, genetyka klinicznego i genetyka molekularnego ze Szpitala Dziecięcego w Bostonie, USA, oraz przez Prof. Maj Hultén, Profesor genetyki reproduktywnej z Uniwersytetu Warwick, Wielka Brytania, 2011.

Tłumaczenie: Global translation service (2014)

Version 1.0 (PM)

Version 1.1 (SW)

Copyright © UniqUe 2014