



1P36 DELETSIOONI SÜNDROOM

OMIM: 607872

Ülevaade

1p36 deletsiooni sündroom on kromosoomi häire. Kromosoomi häireks nimetatakse olukorda, kus on muutunud kas kromosoomide arv või nende struktuur, ja see omakorda põhjustab terviseprobleeme.

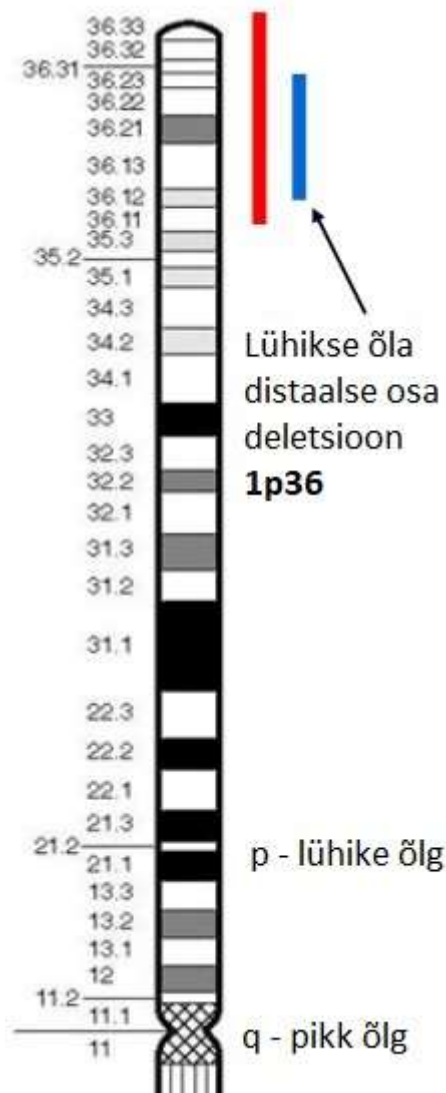
1p36 deletsiooni sündroomi kirjeldati esimest korda 1990ndatel. Täna arvatakse, et sellise sündroomiga lapsi sünnib 1:5000 vastsündinu kohta. Tegemist on ühe sagedasema kromosoomi deletsiooni häirega. Seda häiret esineb rohkem tüdrukutel (65%) kui poistel. Põhjust, miks see nii on, ei teata.

Pärilik informatsioon on kirjapandud ja kokku pakitud kromosoomidesse, mis asuvad kõikides keharakkudes. Normaalselt on inimese igas keharakus 23 paari kromosoomi, kokku seega 46 kromosoomi. Ühe paarilisest saab inimene emalt ja teise isalt. 22 paari on mehel ja naisel sarnased, neid nimetatakse autosoomseteks kromosoomideks. Üks paar on sugukromosoom – naine saab mõlemalt vanemalt X kromosoomi ja mehel on emalt saadud üks X kromosoom ja isalt päritud Y kromosoom.

Igal kromosoomil on lühike õlg ja pikk õlg.

1. kromosoom on kõige suurem.

1p36 deletsiooni sündroomi korral on üks normaalne 1. kromosoom ja üks muutusega kromosoom. Muutusega kromosoomil on puudu väike osa lühikesest õlast ehk osa pärilikkusainest, mis asub geenides. See võib lapsel põhjustada arenguhäireid ja õpiraskusi.



1. kromosoom

Kuidas tuvastatakse 1p36 deletsioon?

Kromosoomi palja silmaga ei näe, sest nad on väga pisikesed. Kromosoomide nähtavaks muutmiseks neid värvitakse ja seejärel vaadatakse mikroskoobiga – näha on kõik kromosoomid eraldi ja nende must-valge muster. Läbi mikroskoobi vaadates on võimalik näha kohti, kust kromosoom on katki. Kuna 1p36 deletsioon on üsna väike muutus 1. kromosoomi lühikesel õlal, pole see alati ka mikroskoobis märgatav. Sellisel juhul saab muutuse nähtavaks teha tundliku molekulaarse meetodiga (FISH).

Kromosoomi analüüsi tõlgendamine

Kui lapsel kahtlustatakse kromosoomi häiret, siis tehakse kromosoomi analüüs (karüotüüp) ja submikroskoopiline kromosoomianalüüs. Analüüsi vastus esitatakse lühikese valemiga:

46,XY.ish del(1)(p36.3)de novo, mis lahti seletatult tähendab järgnevat:

- 46** kromosoomide koguarv
- XY** sugukromosoomid; tüdrukud XX ja poisid XY
- .ish** analüüs on tehtud FISH meetodiga
- del** deletsioon ehk mingi osa kromosoomist on puudu
- (1)** puudu on osa 1. kromosoomist
- (p36.3)** üks murru koht asub ribal 1p36.3, alates sellest punktist kuni kromosoomi

lühikese öla tipuni, on geneetilist infot puudu. Tegemist on terminaalise ehk tipmise deletsiooniga. Kui puudu on kromosoomi öla sisene osa, siis tähistatakse seda kahe murrupunktiga (nt. p36.22p36.33) **de novo** tegemist on uustekkelise muutusega, ehk kui uurida vanemaid, siis neil sellist muutust ei ole.

Millised on 1p36 deletsiooni sündroomi tunnused?

Tunnuste avaldumine on erinevatel lastel varieeruv, kõik sümptomid ei pruugigi ühel lapsel avalduda. Võimalikud sümptomid on järgmised:

- arenguhäired
- õpiraskused
- hüpotoonia (lihaste lõtvus), just imikutel
- toitmisraskused
- krambid
- kardiomüopaatia (südamelihase muutused) ja südamerikked
- kuulmislangus ja nägemishäired
- suur lõge on väikelapsel pikalt avatud

Millised on 1p36 deletsiooni sündroomiga kaasnevad õpiraskused?

Õpiraskused võivad olla keskmisest kuni raskeni. Kui kromosoomi deletsioon on väiksem, siis on õpiraskused üldjuhul vähem väljendunud ehk kergemad.

Laste õppimisvõimet mõjutab kõige enam krambivastane ravi, ehk kui lapsel esineb epilepsia, tuleb see raviga kontrolli alla saada. Krambivastased ravimid võivad aga ühe kõrvaltoimena muuta lapse uimaseks.

Alternatiivsete õpimeetoditena soovitatakse kasutada muusika-, valgus- ja visuaalõpet, samuti raamatuid, mida saab katsuda.

Need lapsed vajavad palju kannatlikkust, kordamist, kiitust ja julgustamist. Tavaliselt on neil hea mälu nägude ja kohtade peale.

Millised on 1p36 deletsiooni sündroomiga kaasnevad suhtlusraskused

Paljud lapsed on osavad emotsionaalsed suhtlejad, nad väljendavad ennast erinevate hääliitsuste, kehakeele ja kehalise liikumise abil. Sageli jäljendavad nad teiste käitumist.

Lapsed väljendavad emotsioone naerdes, itsitades, kiljudes, karjudes, hädaldades või ka virisedes.

98% lastest jääb kõne areng hiljaks või ei teki üldse. Paljudel kujuneb 3ndaks eluaastaks välja märkide süsteem. Kuid lihaste nõrkuse korral ei pruugi seda tekkida. Mõned lapsed kasutavad üksikuid sõnu, ja vaid üksikud hakkavad rääkima. Oluline on pakkuda lapsele kõneravi (logopeedi teenus). Enamus lapsi mõistab kõnet, aga ise ei räägi.

Kuidas mõjutab 1p36 deletsioon lapse arengut ja liikumisvõimet?

1p36 deletsiooni sündroomiga lapsed hakkavad keerama alles 2-aastaselt, alguses külje peale, siis juba seljalt kõhuli.

Pead hakkavad nad korralikult hoidma 3-aastaselt. Iseseisvalt istuma hakkavad keskmiselt 3-4 aastastelt (9 kuud – 5a 6 kuud). Suur hulk selle sündroomiga lapsi ei hakka kunagi roomama.

Paljudele lastele sobib ujumine ja ratsutamine, enamasti enne, kui nad hakkavad käima.

Kõrvalise abita seismine ja kõndimine on neile lastele kõige suurem väljakutse, enamasti vajavad nad selleks abivahendeid (raamid, ortoosid). Lapsed vajavad abi trepist käimisel, voodisse ja vanni minemisel ja sealt välja tulemisel.

Osad lapsed hakkavad lõpuks kõndima, on võimelised jooksuma, ronima ja tantsima, teised aga ei hakka kunagi iseseisvalt kõndima. Väike osa lapsi vajab abi ka istumisel.

Lihastoonuse langus on peamine tegur, mis takistab lapse mootorsete oskuste arengut.

Osadel lastel on tasakaaluhäired.

Peenmootorika ja koordineatsioon

Peenmootorika võib samuti olla tugevasti häiritud – laps ei suuda esemeid (mänguasi, tass, söögiriistad) käes hoida. Vanemad lapsed ei suuda pliitsit käes hoida. Kui peenmootorika on häiritud, siis on raskem omandada viipekeelt.

Tegelus- ja mänguteraapiaga saab neid oskusi arendada.

Välimus

1p36 deletsiooniga lapsel on sageli väike pea (mikrotsefaalia), suur ümar laup, väike terav lõug, madala asetsusega ja omapärased kõrvad, sirgelt asetsevad kulmud ja lame ninajuur.

Kasvamine ja toitmine

Mõned 1p36 deletsiooniga lapsed on oma vanuse kohta väiksed, nende sünnikaal ja -pikkus on normist väiksemad ja nad kasvavad aeglasemalt.

Vastsündinutel on sageli toitmisprobleemid – nad ei jõua imeda või ei suuda koordineerida imemist ja neelamist. Neelamisraskused ja toidu tagasi heitmine muudab imiku toitmise aeganõudvaks. Rinnast imemine on raskem kui lutist.

Osale imikutele on vaja ajutiselt paigaldada nasogastraalsond (toru ninast makku) või gastrostoom (toru läbi naha makku), et last toita. Toidu tagasi heitmine ja oksendamine on sage.

Enamus toitmisprobleeme laheneb 2. eluaastaks. Lapsed söövad purustatud ja püreestatud toitu. Neelamisprobleemidega lapsel on raske juua.

Paljudel lastel esineb kõhukinnisust, sellisel juhul on oluline kiudainete rikas dieet. Vajalik on toitumisterapeudi abi.

1/5 lastest on pidurdamatu isu ja seetõttu nad rasvuvad.

Millised meditsiinilised probleemid võivad tekkida?

Süda

44% lastest on probleemid südamega. 30% südameprobleemidest on seotud kardiomüopaatiaga (südame lihasega). Kardiomüopaatia korral süda laieneb ja ei jõua enam korralikult pumbata. 70% südameprobleemidest on seotud südameriketega – avatud *foramen ovale*, avatud arterioosjuha, südame vatsakeste või kodade vaheseina defektid.

Enamus südame probleeme on ravitavad või lahenevad lapse kasvades, ja ei vaja kirurgilist ravi. Südamerikked vajavad aga kirurgilist sekkumist.

Harvadel juhtudel võib esineda Ebsteini anomaaliat ja Fallot tetraadi.

Mõistete seletused:

- Avatud *foramen ovale* (ovaalmulk) – südame kodade vaheseina avaus, mis peaks sulguma enne lapse sündi, on avatud
- Avatud arterioosjuha – arterioosjuha, mis asub aordi ja kopsuarteri vahel, ei ole sulgunud
- Kodade vaheseina defekt – südame kodade vaheseinas on avaus
- Vatsakeste vaheseina defekt – südame vatsakeste vaheseinas on avaus
- Ebsteini anomaalia – kaasasündinud südamerike, mis kahjustab südame paremat poolt. Trikuspidaalklapp, mis ühendab südame koda vatsakesega, asetseb liiga madalal. Seetõttu on südame koda liiga suur ja vatsake jälle normist väiksem. Läbi sellise klapi võib vatsakesest veri lekkida kotta.
- Fallot tetraad – kopsuarteri stenoos (ahenemine) ja vatsakeste vaheseina defekt.

Kuulmine

Kuulmislangus võib esineda 1/3 1p36 deletsiooniga lastest. Kuulmislangus võib olla kergest kuni raskeni. Osadel lastel kuulmislangus ajaga progresseerub. Soovitatakse kuulmist kontrollida korra aastas. Kuulmislangus võib olla sensoorne (kahjustatud on sisekõrv või kuulmisnärv) või konduktiivne (kahjustatud on välis- või keskkõrv). Sensoorne kuulmislangus on püsiv ja raviks kasutatakse kuulmisaparaate või implantaate. Konduktiivne kuulmislangus on ajutine ja põhjustatud nn limakõrvast (lima kogunemine keskkõrva). See olukord laheneb lapse kasvades kui kuulmekäik laiemaks kasvab. Vahel on vaja kuulmekilede šunteerimist.

Nägemine

Nägemisprobleemid on sagedased ja erinevad. 80% 1p36 deletsiooniga patsientidest on leitud erinevaid nägemishäireid. Põhjuseks võivad olla nii silma struktuuri kui funktsiooni muutused, ning nägemisega seotud aju piirkonna muutused.

Kõige sagedasem silmaprobleem on strabism (kõõrdsilmsus), seda esineb pea pooltel lastel.

Teised häired võivad olla nägemisnärvide atroofia, lühinägelikkus, nüstagmid, valguskartlikkus, katarraakt ja astigmatism. Prillidega saab mitmeid probleeme korrigeerida.

Mõistete seletused:

- Nägemisnärvide atroofia – nägemisnärvide disk on osa nägemisnärvist ja asub silmapõhjas, edastab silma kaudu tulevat informatsiooni ajju. Atroofia korral on ta kahvatu või on näha degeneratiivsed muutused
- Strabism – kõõrdsilmsus või „laisk silm“. Kõõrdsilmsuse korral vaatavad silmad kas sissepoole, väljapoole, alla või üles.
- Ambliopia – nägemine on langenud (sageli „laisk silm“), mingil põhjusel kasutab aju rohkem ühte silma ja teisest silmast on nägemine langenud
- Nüstagmid – kiired silma liigutused
- Astigmatism – silma sarvkest on ebanormaalselt kaardunud, seetõttu on nägemisel objektid hägused

Krambid

Pea pooltel lastel esinevad krambid, mis avalduvad kas kohe peale sündi või kuni kolmanda eluaastani. Krambid on hästi ravile alluvad. Väga harvadel juhtudel ei ole epilepsia hästi ravile alluv. Sellistel juhtudel on võimalik proovida ketogeenset dieeti (dieedis on kõrge rasva sisaldus, madal valkude ja süsivesikute sisaldus toidus), B-vitamiini asendust ja homöopaatiat.

Selgroog

Hüpotooniaga lastel esineb sageli lülisamba kõverdusi – küfoos (eest taha kõverdus) või skolioos (külgedele kõverdus). Vajadusel saab lülisamba muutusi korrigeerida kirurgiliselt. Väga oluline on õige istumisasend ja õige magamisasend. Füsioteraapia.

Kilpnääre

20% lastest esineb kilpnäärme alatalitus (hüpotüreooos) ja nad vajavad asendusravi türoksiiniga.

Suguelundid

Enamasti esineb suguelundite anomaaliaid poistel – krüptorhism ehk munandid ei ole laskunud munandikotti ja munandikott ei ole arenenud. Suguelundid võivad olla väiksemad.

Puberteet

Harva võib puberteet alata hiljem. Mõnedel juhtudel ei pruugi puberteet üldse alata.

Neerud

Üksikustel juhtudel on täheldatud neerude anomaaliaid – neeru refluks, üksik neer, neerukivid.

Infektsioonid

Lapsed põevad sagedasti infektsioonhaigusi, mis viitab mõningasele immuunpuudulikkusele. Tavalisel kestavad neil infektsioonid pikemalt kui tervetel lastel. Esineb nii kopsupõletikku kui meningiite. Enamustel juhtudel kasvavad lapsed nendest haigustest välja.

Seedimisega seotud probleemid

Enamasti seedeprobleeme ei esine. On täheldatud enam kõhukinnisust.

Väga harvadel juhtudel võib esineda pülorostenoozi (toidu liikumine maost peensoolde on häiritud mao lõpposa kitsenemise tõttu) ja Crohni tõbe (põletikuline soolehaigus).

Käed ja jalad

1p36 deletsiooni sündroomiga lastel on väikesed käed ja jalad. On kirjeldatud ka muutusi peopesa joonises (kahe joone asemel on üks joon), sama võib olla jalatalla all. Võib olla sõrmede kõverdumist, enam just 5. sõrme osas. On kirjeldatud ka rusikasse pigistatud käsi, mis tekib närvi pitsumisest või kahjutusest. Seda aitab parandada füsioteraapia ja igapäevane võimlemine. Jalgadel võib esineda tallavõlvide lamendumist, komp-põida ja üksteise peal asetsevaid varbaid. Jalgadega seotud probleeme saab leevendada ortopeediliste taldadega, ortooside ja teipidega (spetsiaalsete sidemetega).

Suulagi

Võib esineda suulae- või huulelõhe, neid saab kirurgiliselt korrigeerida. 1/3 lastest esineb kõrge suulagi. Need muutused võivad tekitada imikul toitmisprobleeme. Kõrge suulae korral on lapsel kõne ja hääle tekitamine raskem.

Käitumine

Üldiselt on 1p36 deletsiooni sündroomiga lapsed rahulikud ja heasüdamlikud. Nad võivad kergesti ärrituda suhtlemisprobleemide tõttu, võib esineda raevu- ja agressiivsushoogusid.

Käitumishäireid esineb kuni 50% juhtudest. Käitumishäired võivad olla väga erinevad. Paljud lapsed on uutes olukordades väga häbelikud ja pelgavad võõrastega silmsidet. Mõned lapsed võivad aga võõrastega olla väga familiaarsed.

Paljudele lastele on probleemiks tundlikkuse häired. Seetõttu ei luba paljud oma käsi ega jalgu puudutada, juukseid pesta ega kammida või on tundlikud teatud tekstuuridele. Siin aitab tegelusteraapia, näiteks naha harjamine.

Paljud lapsed hammustavad või närivad oma käsi, käsivarsi või randmeid. Vahel teevad nad seda ka teistele inimestele, kas siis valu, hirmu, pettumuse või väsimuse korral, aga vahel ka ilma nähtava põhjusega. Selle vastu võib kasutada käe lahastamist.

Harvem esineb peaga löömist. Väga harva on kirjeldatud autistlikke jooni.

Sageli aitab käitumisprobleemide puhul ebasobiliku käitumise ignoreerimine ja kindel distsipliin. Oluline on lapse kallistamine ja tähelepanuga tunnustamine, kui ta lõpetab ebasobiliku käitumise. Kindel päevarežiim aitab lapsel paremini mõista ümbritsevat ja tunda ennast turvaliselt.

Unehäired

Osadel lastel esineb unehäireid. Enamasti väljendub see öösel korduva ärkamisena. Tavalisel jäävad lapsed peale öist ärkamist uuesti magama. Mõned lapsed aga ei suuda rahuneda ja neil on raske uuesti unuda. Sellisel juhul võib kasutada unerohu. Ööund võivad häirida ka krambid. Unehäirete korral aitavad päevased uinakud.

Milline on prognoos?

Konkreetselt lapse prognoosi on raske ennustada. Publitseeritud on vaid üks uuring, kus jälgiti 1p36 deletsiooni sündroomiga lapsi 18 aastat. Lapsed õppisid kohanema oma häirega, käitumisprobleemid leevenesid, aastatega paranesid nii laste sotsiaalsus, motoorsed oskused kui peenmotoorika. Arenesid ka suhtlusoskus ja kõnest arusaamine.

Enamasti vajavad need lapsed eluaegset hoolekannet ja meditsiinilist tuge, saavutavad vaid osalise sõltumatuse hooldajast. Väike osa lastest omandab potirežiimi, õpib iseseisvalt riietuma ja hambaid ning käsi ja nägu pesema. Paljud vajavad aga selliste toimingute juures abi elu lõpuni.

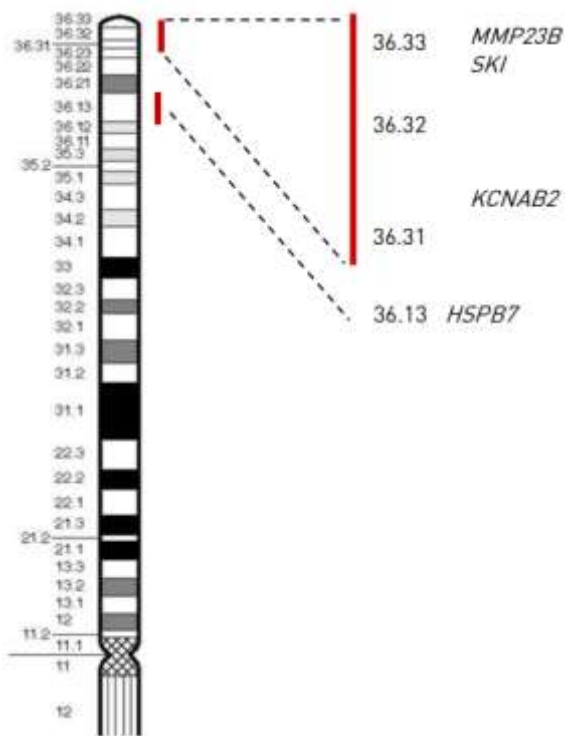
Mis põhjustab 1p36 deletsiooni sündroomi

Laps pärib 23 kromosoomi ühelt vanemalt ja 23 kromosoomi teiselt, kokku saab 46 kromosoomi igas rakus. 1p36 deletsiooni sündroomi korral on ühe esimese kromosoomi lühikesest õlast väike tükk puudu. Koht, kust esimese kromosoomi lühike õlg murdub, võib varieeruda, jäädes vahemikku 1p36.13 ja 1p36.33. Murdunud tüki suurus võib varieeruda patsientide vahel kümneid kordi. Lastel, kellel on puudu suurem osa lühikesest õlast (seega ka enam geene puudub), on tavaliselt raskem haiguse kulg. Kuid alati ei ole seos nii ühene, ka väikese deletsiooni korral võib olla raske kliiniline pilt. Kindlad sümptomid, nagu krambid ja sensoneuraalne kuulmislangus, on enam väljendunud just suurte deletsioonide korral.

1p36 deletsiooni sündroomiga seotud geenid

Deletsiooni suurusest olulisem on see, millisest kohast geneetiline materjal puudu on. Enamasti puudub esimese kromosoomi lühikese õla ots, mis sisaldab rohkelt geene.

1p36 deletsiooni sündroomiga seostatakse mõnda kindlat geeni



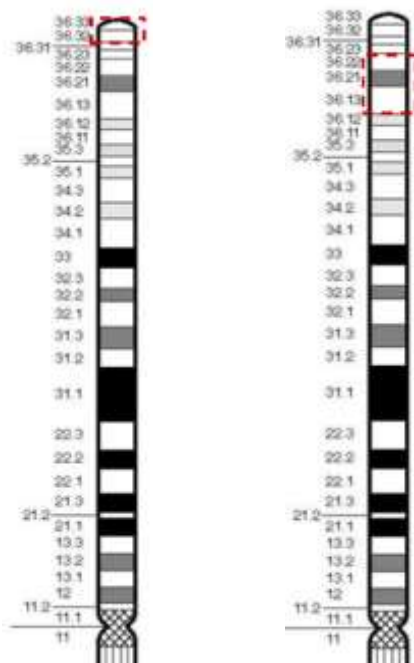
KCNAB2 geeni puudumine 1p36.31 deletsiooni korral põhjustab epilepsiat.

MMP23B geeni puudumine 1p36 regioonis põhjustab suure lõgeme hilisemat sulgumist.

SKI geeni puudumine 1p36.33 deletsiooni korral põhjustab suulaelõhet.

HSPB7 geeni puudumine 1p36.13 deletsiooni korral põhjustab kardiomüopaatiat

Väikesel osal patsientidest võib esineda 1p36 proksimaalne interstitsiaalne deletsioon, mille korral 1p36 sisene osa on puudu, aga esimese kromosoomi lühikese õla lõpposa (sh ka kriitilised tähtsusega geenid), on alles. Neil patsientidel esineb lihashüpotooniat ja arengu hilistumist. Lisaks on neil hirsuitismi (liigne karvakasv kehal) ja kaasasündinud südame arengurikkeid.



Molekulaarsed diagnostikameetodid võimaldavad 1p36 deletsiooni sündroomi korral määrata 1. kromosoomi lühikese õla deleteerunud piirkonda väga täpselt

Näide **terminaalsest** deletsioonist. Punase kastiga tähistatud ala puudub. Karütotüüp: del(1)(p36.32p36.33)

Näide **proksimaalsest interstitsiaalsest** deletsioonist. Punase kastiga tähistatud ala puudub. Karütotüüp: del(1)(p36.13p36.22)

Mis põhjustab 1p36 deletsiooni sündroomi

Kui lapsel avastatakse 1p36 deletsiooni sündroom, on soovitatav teha mõlemale vanemale kromosoomianalüüs. 90-95% juhtudest on vanemate kromosoomianalüüs korras. Sel juhul on lapse kromosoomides uustekkeline ehk *de novo* muutus. Vähestel juhtudel (5-10%) on vanemate kromosoomides tasakaalustatud ümberkorraldus. See muutub tasakaalustamata ümberkorralduseks seemne- või munaraku arengu käigus. Siiani pole teada ühtegi keskkonnast, toitumisest või elustiilist tulenevat põhjust, mis võiksid sellise muutuse esile kutsuda. Seetõttu ei ole inimesel kuidagi võimalik sellise muutuse teket esile kutsuda või ennetada ei enne rasedust ega raseduse ajal.

Kordusrisk

Kui mõlema vanema kromosoomid on muutusteta, siis on vähetõenäoline, et järgmine laps sünnib 1p36 deletsiooni sündroomi või mõne muu kromosomaalse häirega. Juhul kui ühel vanematest on muutus 1. kromosoomi lühikeses õlas (1p36), on tõenäosus kordusriskiks veidi suurem.

Kui vanemad soovivad, siis on neil võimalus enne järgmise raseduse planeerimist tulla geneetiku konsultatsioonile, et arutada võimalikku kordusriski. Samuti on neil õigus sünnieelsele diagnostikale raseduse ajal või preimplantatiivsele diagnostikale kui plaanitakse kehaväliselt viljastamist.

Raseduse ajal tehakse kas koorioni biopsia platsentast või lootevee uuring, kust on võimalik uurida loote kromosoomide.

Materjal on tõlgitud <https://rarechromo.org/> kodulehelt.

See materjal ei asenda personaalset geneetilist nõustamist. Perekonda peab nõustama geneetilise diagnoosi, sündroomi käsitlemise ja tervise osas väljaõppinud medistiinigeneetik.