

## 1p36 deletie syndroom

Samenvatting lunchreferaat 14 oktober 2019. Opleiding Klinische Genetica en AVG, ErasmusMC

### 1. Introductie <sup>1,2,6,8,13,17,19</sup>

Het klassieke type 1p36 deletie syndroom wordt gekenmerkt door psychomotore ontwikkelingsachterstand met hypotonie, verstandelijke beperking, een typisch uiterlijk, weinig spraak, gedragsproblemen en epilepsie op de kinderleeftijd. Het syndroom is het gevolg van een deletie op het buitenste deel van een van de korte armen van chromosoom 1. Andere benamingen zijn: 1p36 Monosomy syndroom, 1pter Deletie syndroom. Een 1p36 deletie is voor het eerst beschreven in 1980 door D. Hain et al in Australië bij een ongebalanceerde translocatie van chromosoom 1:15. In 1997 hebben Shapira et al in Noord-Amerika met de beschrijving van 13 patiënten met pure 1p36 deletie en met toepassing van nieuwe onderzoekstechnieken het 1p36 deletie syndroom duidelijker omschreven. Sindsdien blijkt de relevantie van dit syndroom. De prevalentie is hoger dan bij diverse andere syndromen, zoals 4p deletie syndroom (Wolf-Hirschhorn), de effecten blijken heel variabel te zijn en er is risico op ernstige handicap en comorbiditeit; de onderliggende genetische afwijking is gecompliceerd. De kenmerken op de kinderleeftijd zijn het meest onderzocht. Recent onderzoek beschrijft ook patiënten op volwassen leeftijd of met een milder fenotype.

### 2. Etiologie en prevalentie <sup>1,2,17,19</sup>

De prevalentie wordt geschat op 1 per 5-10.000 inwoners. Volgens deze schatting zijn er in Nederland ongeveer 1600 patiënten en worden er jaarlijks 15-20 kinderen met dit syndroom geboren. Het 1p36 deletie syndroom is het meestvoorkomende telomere deletiesyndroom., komt vaker bij meisjes voor dan bij jongens en bij alle etniciteiten. Vermoedelijk is er onderdiagnostiek, met name bij volwassenen. De deletie ontstaat vaak de novo. De erfelijke vorm kan van maternale of paternale origine zijn en kan prenataal met vroegdiagnostiek aangetoond worden.

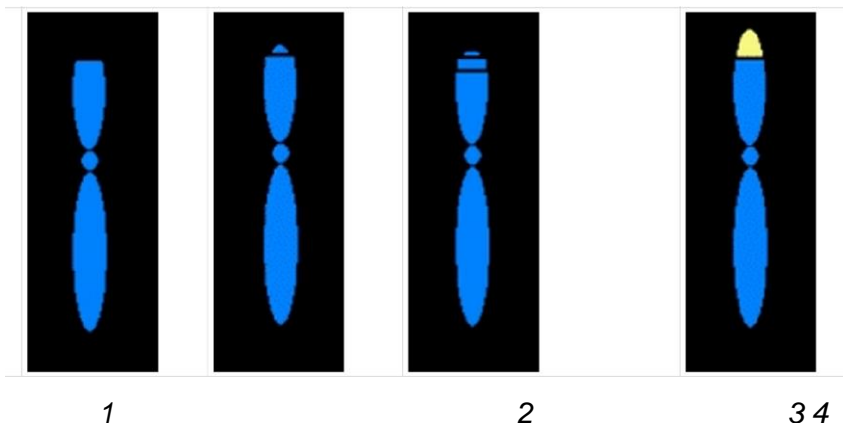
### 3. Dysmorfologie<sup>1</sup>

1. Rechte wenkbrauwen
2. Diepliggende ogen
3. Midfaciale hypoplasie
4. Brede, platte neusbrug
5. Lang philtrum
6. Puntige kin
7. Microcefalie
8. Groot, laat sluitende grote fontanel (77%)
9. Oor: lage implant, achteroverstaand, bijzonder gevormd
10. Epicanthusplooï (50%)
11. Korte gestalte



### 4. Genetische diagnostiek<sup>1,3,6,9,10,15,16,19</sup>

Een genetische diagnose kan gesteld worden met de volgende onderzoekstechnieken zoals: Karyotypering, Fluorescence in situ hybridization (FISH), MLPA en SNP-array. Bij het 1p36 deletie syndroom is het type deletie meestal een terminale deletie. De omvang van de deletie kan erg variëren waardoor kleinere deleties gemist kunnen worden bij karyotypering. Er worden 4 verschillende types deletie beschreven, afhankelijk van de breukpunt(en):



1: "pure" terminale deletie

2: interstitiële deletie

3: complex herschikking, wat betekent dat er meer dan een deletie is of deletie met duplicatie, triplicatie, insertie en/of inversie

4: translocatie (derivatief chromosoom), als resultaat van ongebalanceerde translocatie.

Voor familieleden en ouders met een kind met een 1p36 deletie met kinderwens is het van belang dat er bij ouders dragerschapsonderzoek wordt verricht (indien er sprake is van bv een translocatie is er een verhoogd herhalingsrisico in een evt volgende zwangerschap).

#### 4. Genotype-fenotype correlatie <sup>3,11,15,16,19</sup>

Er zijn verschillende studies gedaan naar de gecompliceerde correlatie tussen genotype-fenotype bij 1p36 deletie syndroom. Er blijkt geen eenduidige overeenkomst in chromosoombreukpunt of omvang van de deletie te zijn bij patiënten met overeenkomstig fenotype. Niet overlappende deleties bleken in verschillende studies eenzelfde klinisch beeld te kunnen geven. Er zijn een aantal kandidaatgenen voor bepaalde problematiek. Een aantal daarvan zijn: MMP23B, GABRD, SKI, PRDM16, KCNAB2, RERE, UBE4B, CASZ1, PDPN, SPEN, ECE1, HSPG2 en LUZP1; zie voor uitwerking Jordan et al.

#### 5. Differentiaal diagnose <sup>5,21,22</sup>

Babyleeftijd:

Epilepsie: Angelman syndroom; Hereditaire epilepsie.

Spraak/taal- en motorische ontwikkeling sterk vertraagd of (schijnbare) terugval: Rett syndroom.

Vanaf peuterleeftijd:

Hyperfagie en morbide obesitas: Bardett-Biedl (incl. Laurence-Moon), Cohen, Prader-Willi.

Epilepsie: Angelman, andere syndromen met epilepsie.

Gedragsproblematiek: Smith-Magenis, Kleefstra, 22q11deletie (VCFS).

## 6. Klinische kenmerken<sup>1,2,4,5,11,13,14,17,18,19,20,22, 23, 24</sup>

*Presentatie per leeftijdsfase.*

Preconceptie- en prenatale fase:

1. hartafwijking
2. groeiachterstand
3. afwijking centraal zenuwstelsel (echo)
4. klinisch genetische afwijking (o.a. vlokcentest)

Babyleeftijd:

1. soms slechte start met zuurstofsaturatiedalingen (o.a. door schisis) waarvoor enige vorm van resuscitatie (61%).
2. cor vitium
3. apneu
4. hypotonie
5. zwakke zuigreflex
6. voedingsproblemen
7. microcefalie
8. grote en laatsluitende fontanel
9. epilepsie (o.a. syndroom van West)

Vanaf peuterleeftijd:

1. matig-ernstige ontwikkelingsachterstand
2. achterblijvende lengtegroei
3. typisch uiterlijk
4. opvallend weinig spraak
5. moeilijk en traag leren zelfstandig te lopen
6. hyperfagie en morbide obesitas

Volwassen leeftijd:

1. Verstandelijke beperking
2. Cardiomyopathie
3. Gedragsproblemen
4. vroegtijdig verlies van verworven loopfunctie, mede door gewichtstoename.

## 7. Tractus kenmerken<sup>1,2,4,5,11,13,14,17,18,19,20,22, 23, 24, 25, 26</sup>

Ontwikkeling: Verstandelijk beperking (98%), mild tot ernstig. Spraak/taalachterstand (>75%). Taalbegrip vaak beter dan spraak. Taalimitatie (77%).

Gedrag: Frustratie, woedebuien, agressie, zelfverwonding (50%), waarvoor gedragsmedicatie (37%); vermoedelijk vaak ten gevolge van spraak- en communicatieproblematiek. Autistiforme stoornis.

Groei en Voeding: Voeding nauwelijks oraal (5%). Sondevoeding tijdelijk/langdurig (15%). Groeivertraging pre- en postnataal (85%). Lip- en/of verhemeltespleet (schisis) (17-40%). Slikstoornis. Gastro-oesofageale reflux. Gastrointestinale aanlegstoornis (28%). Op jonge leeftijd overheersen slechte intake en trage groei. Vanaf de peuterleeftijd kan er overmatige drang tot eten (hyperfagie) en obesitas (10%-merendeel), meisjes vaker dan jongens.

Cardio-vasculair: Congenitale hartafwijkingen (43-71%), vooral (Atrium)VentrikelSeptumDefekt, persisterende Ductus Botalli, Tetralogie van Fallot. Cardiomyopathie, gedilateerd of non-compaction, soms al vroeg ontstaan en progressief.

Neurologisch: Hypotonie (25-95%). Vertraagde afwijkende motorische ontwikkeling. Hersenenaanlegstoornis (88%): te wijde ventrikels, atrofie, hydrocephalus, witte stofafwijkingen, polygyrie, Chiari malformatie, corpus callosum hypoplasie. Epilepsie (65%) met vroeg ontstaan, vanaf postnatale fase tot de kleuterleeftijd, die vaak op latere leeftijd verdwijnt; met diverse aanvalstypen (tonisch-clonisch, myoclonie, partieel complex). Therapieresistente epilepsie (48%). Syndroom van West (salaamkrampen) (25%).

Ogen/oren: Visusproblematiek (52-80%) zoals refractieafwijking, nystagmus. Geleidings- en/of perceptief gehoorsverlies (38-82%). Soms al vroegtijdig progressief.

Bewegingsapparaat/skelet: Kleine handen en voeten met korte brede vingers, afwijkende handlijnen en korte tenen (80%). Wervelkolomafwijkingen, met name scoliose en kyfose. Contracturen. Heupdysplasie. Uiteindelijke lichaamslengte meestal klein. Trage motorische ontwikkeling. Niet zelfstandig lopen (20%). Niet zitten (2%).

Urogenitaal: Hypospadië, BEEC (bladder exstrophy - epispadias complex), genitale hypoplasie (22%), zowel bij mannen als bij vrouwen. Soms renale aanlegstoornis, nierfunctiestoornissen. Incontinentie (55%).

Endocrien: Hypothyreoïdie (15-20%). Vroege puberteit (15%).

Overige: Infectiegevoeligheid, vooral huid, lucht- en urinewegen. Er is één casereport over een patiënt met 1p36-deletiesyndroom en Cutis Laxa. Apneu. Plotseling jong overlijden. Tumoren zoals Neuroblastoom, paraganglioom, pheochromocytoom; mogelijk is er verhoogd kankerrisico op basis van defecten in tumorsupressor genen vlakbij het 1p36 gebied.

## **8. Management van belangrijkste problemen en Health Watch** 1,2,5,10,11,13,17,21,22

Cranio-faciaal: vaak behoeft schisis de specialistisch behandeling van een schisisteam.

Ontwikkeling: De ontwikkeling wordt zo optimaal mogelijk ondersteund met individuele aanpassingen aangestuurd door een multidisciplinair team, met onder andere logopedie, communicatieonderzoek.

Gedrag: Bij gedragsproblematiek is gedragskundig advies wenselijk.

Voeding- en groeivertraging: Op jonge leeftijd staan vertraagde groei en een slechte intake op de voorgrond, vooral bij comorbiditeit, schisis, hypotonie en verminderde zuigkracht.

Dieetadvies en eethulpmiddel kan nodig zijn en in ernstige gevallen kan voeding per sonde

uitkomst bieden. Behandel eventuele gastro-oesofageale reflux regulier. Op latere leeftijd ontstaat vaak hyperfagie en obesitas, waarvoor dieetadvies en gedragskundig advies nodig kan zijn.

Cardio-vasculair: Aangeboren hartafwijking en/of cardiomyopathie wordt regulier behandeld. Verder moet CVRM bij hyperfagie en obesitas niet worden vergeten.

Neurologie: Epilepsie wordt regulier behandeld met anti-epileptica en bij syndroom van West eventueel met een ACTH (steroid)-kuur. Bij voorkeur wordt al in een vroeg stadium behandeld om verdere vertraging van de ontwikkeling door de aanvallen te voorkomen. Ongeveer de helft van de patiënten wordt ondanks therapie niet aanvalsvrij (therapieresistente epilepsie).

Ogen/visus: behandeling volgens richtlijnen.

Oren/gehoor: behandeling volgens richtlijnen.

Bewegingsapparaat/skelet: op indicatie fysiotherapie, chirurgie. Let op osteoporosepreventie.

Urogenitaal: Enkele afwijkingen zijn operabel, zoals soms in geval van hypospadie of BEEC. Nierfunctie dient gecontroleerd te worden. Nierfunctiestoornissen kunnen regulier behandeld worden.

Endocrien: Schildklierfunctie controleren. Hypothyreoïdie kan regulier behandeld worden. In geval van vroegtijdige puberteit is advies van de kinderarts/endocrinoloog wenselijk.

Infecties: soms verminderde afweer met terugkerende luchtweg-, urineweg- en huidinfecties.

Overig: Alert zijn op oncologische tumoren aangezien hier een licht verhoogd risico op lijkt te bestaan (o.a. neuroblastoom, paraganglioom, pheochromocytoom).

Er zijn naar ons weten nog geen klinische richtlijnen verschenen over 1p36 deletie (2019), daarom is de bewijsvoering voor onderstaand follow-up schema niet heel sterk, maar gebaseerd op wat er in de literatuur als medische problematiek beschreven wordt. Er is in Nederland geen multidisciplinair team wat zich specifiek met dit syndroom bezig houdt.

	0-2 jaar	2-12 jaar	>13 jaar
Psychomotorisch ontwikkeling (1)	X	X	P
CZS (2)	X	P	P
Groei (3)	X	X	X
Cardiaal (4)	X	X	X
Pulmonaal (5)	X	P	P
Endocrien (6)	X	X	X
Uro-genitaal (7)	X	P	P
Bewegingsapparaat (8)	X	X	X
Visus (9)	X	X	X
Gehoer (10)	X	X	X

Tandheeskundig (11)	X	X	X
Gedrag (12)	X	X	X
Communicatie (13)	X	X	X
Tumoren (14)	P	P	P

(indien op latere leeftijd de diagnose wordt gesteld verdient het aanbeveling om de basisdiagnostiek nog te herhalen, derhalve geldt voor die cliënten kolom 0-2 jaar).

Toelichting:

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij problemen of klachten

- (1) Bij psychodiagnostiek rekening houden met eventuele zintuiglijke handicaps.
- (2) CT/MRI overwegen bij diagnosestelling, verhoogde kans op cerebrale aanlegstoornissen en epilepsie. Behandeling epilepsie.
- (3) Lengte, gewicht, schedelomtrek (geen specifieke groeicurves beschikbaar anno 2019).
- (4) Echo cor bij diagnosestelling en gedurende follow-up vanwege een hoog risico op ontwikkelen cardiomyopathie; indien vastgesteld adequate medische behandeling.
- (5) Pulmonaal; bij hypotonie, schisis verhoogde kans op slikproblemen en pneumonie.
- (6) Check op hypothyreoïdie. Bij afwijkende puberteitsontwikkeling verwijzing kinderarts.
- (7) Check op aanlegstoornissen; controle nierfunctie.
- (8) Loopfunctie en andere motoriek, scoliose, ZN verwijzing orthopedie en/of fysiotherapie.
- (9) Consult oogarts bij diagnose (anomaliën; visus), visuscontrole volgens NVAVG-richtlijn, zo nodig eerder.
- (10) Gehoorscreening (eventueel via BERA), ZN interventie. Geregeld otoscopie ter controle cerumen in de gehoorgang.
- (11) Normale tandheeskundige controles, bij schisis kaakchirurgisch
- (12) Behandeling regulier volgens richtlijn Probleemgedrag bij volwassenen met een verstandelijke beperking.
- (13) Vroege logopedische behandeling met ondersteunende communicatiemiddelen.
- (14) Gezien de verschillende soorten tumoren die kunnen optreden en de lage incidentie is geen algemeen (screenend) advies te geven voorsnog.

## 8. Referenties

1. Battaglia A, Shaffer LG. *1p36 Deletion Syndrome*. GeneReviews 2008, updated 2013.
2. Brazil A, et al. *Delineating the phenotype of 1p36 deletion in adolescents and adults*. AJMedGenet. Part A 2014 Oct;9999:2496-2503.
3. Buck A, et al. *Minimal genotype-phenotype correlation for small deletions with distal 1p36*. AJMedGenet A. 2011;155A(12):3164-9.
4. Campeau PM, et al. *Prenatal diagnosis of monosomy 1p36: a focus on brain abnormalities and a review on the literature*. AJMedGene Part A, 2008 Dec; 152A:3062-9.
5. D'Angelo C, et al. *Extending the phenotype of monosomy 1p36 syndrome and mapping of a critical region for obesity and hyperphagia*. AJMedGenet. 2010 Jan;152A(1):102-10.
6. Gajecka M, et al. *Monosomy 1p36 Deletion Syndrome*. AJMedGenet. Sem MedGenet. 2007 Nov 15;145C(4):346-56. Review.
7. Gajecka M, et al. *Recurrent interstitial 1p36 deletions: Evidence for germline mosaicism and complex rearrangement breakpoints*. AJMedGenet. Part A, 2010 Dec;152A:3074-3083.

8. Hain D, et al. The ascertainment and implications of an unbalanced translocation in the neonate. Familial 1:15 translocation. AustPaediatrJ 1980;16(3):196-200.
9. Heilstedt HA, et al. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. Epilepsia 2001 Sep;42(9):1103-11.
10. Heilstedt HA, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. AJHumanGenet. 2003 May;72(5):1200-12.
11. Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: an update. The Application of Clinical Genetics 2015;8 189–200
12. Kanabar G, et al. Multiple causes of apnea in 1p36 deletion syndrome include seizures. Seizure 2012 Jun;21(5):402-6.
13. Kattentidt A, et al. Phenotype and natural history of 1p36 deletion syndrome in five adult patients. 2015 Jun.
14. Kurosawa K, et al. Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. Brain&Dev. 2005 Aug;27(5):378-82.
15. Redon R. et al. Tiling path resolution mapping of constitutional 1p36 deletions by Array-CGH: contiguous gene deletion or “deletion with positional effect” syndrome? AJMedGenet 2005 Feb;42(2):166-71.
16. Rosenfeld J, et al. Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. AJMedGenet. A. 2010;152A(8):1951-9.
17. Shapira SK, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. AJHumanGenet. 1997 Sep;61(3):642-50.
18. Shimada S, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain&Dev. 37, 2015;515-526
19. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. JMedGenet. 1999 Sep;36(9):657-6
20. Thienpont B, et al. Left-ventricular non-compaction in a patient with monosomy 1p36. EurJMedGenet.
21. Vieira GH, et al. Differential diagnosis of Smith-Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome. AJMedGenet. 2011 May; 155A(5):988-92
22. Zagalo A, et al. Morbid obesity in a child with monosomy 1p36 syndrome. BMJ Case Report 2012 Mar.
23. Guterman S, Beneteau C, Redon S, et al. Prenatal findings in 1p36 deletion syndrome: New cases and a literature review. Prenatal Diagnosis. 2019;1–12.
24. Carter LB, Battaglia A, Cherry A, et al. Perinatal distress in 1p36 deletion syndrome can mimic hypoxic ischemic encephalopathy. Am J Med Genet Part A. 2019;179A:1543–1546.
25. Zhang Z, Wang J, Li N, et al. Cutis laxa in a patient with 1p36 deletion syndrome. Journal of dermatology 2018, 45: 871-873
26. Collu M, Yuksel SS, Sirin BK, Abbaso, Alanay Y. 2016. Is 1p36 deletion associated with anterior body wall defects? Am J Med Genet Part A 170A:1889–1894.