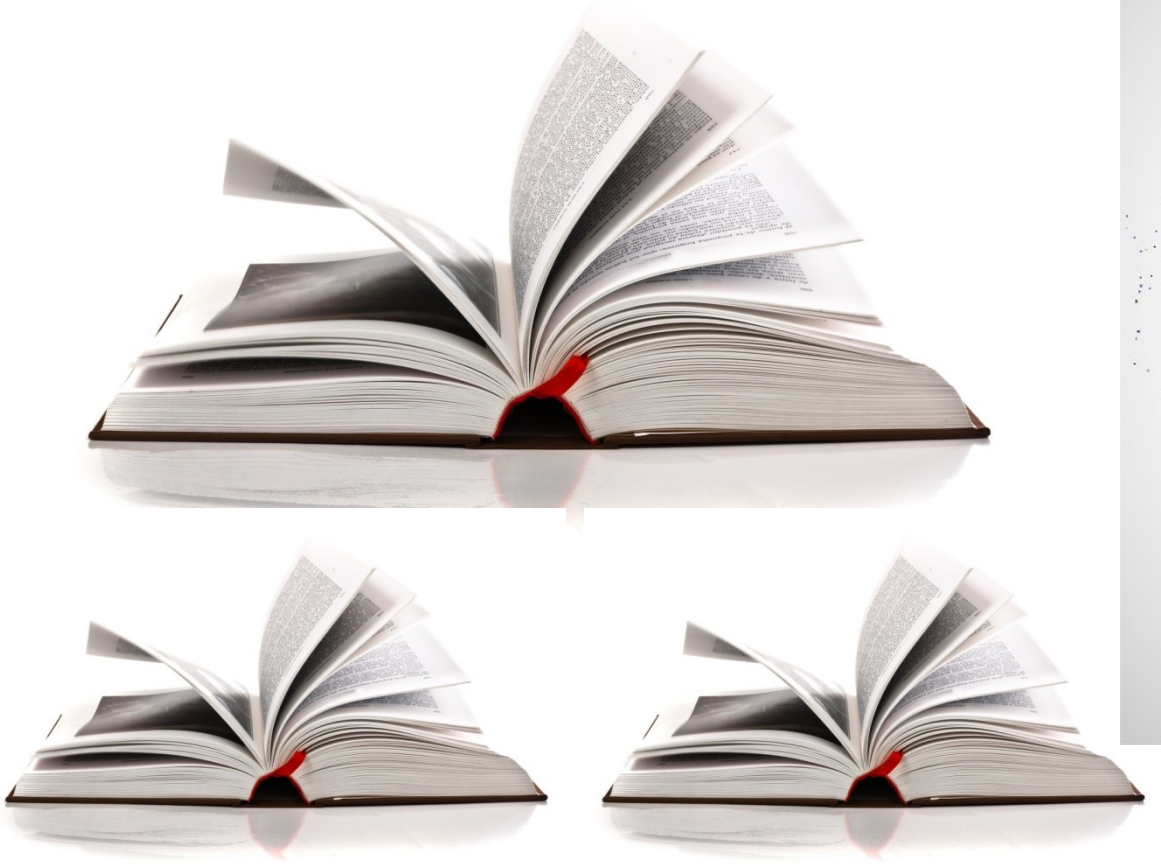
Dziecko z Zespołem 22q11 – jak je rozpoznać w tłumie dzieci w szkole.

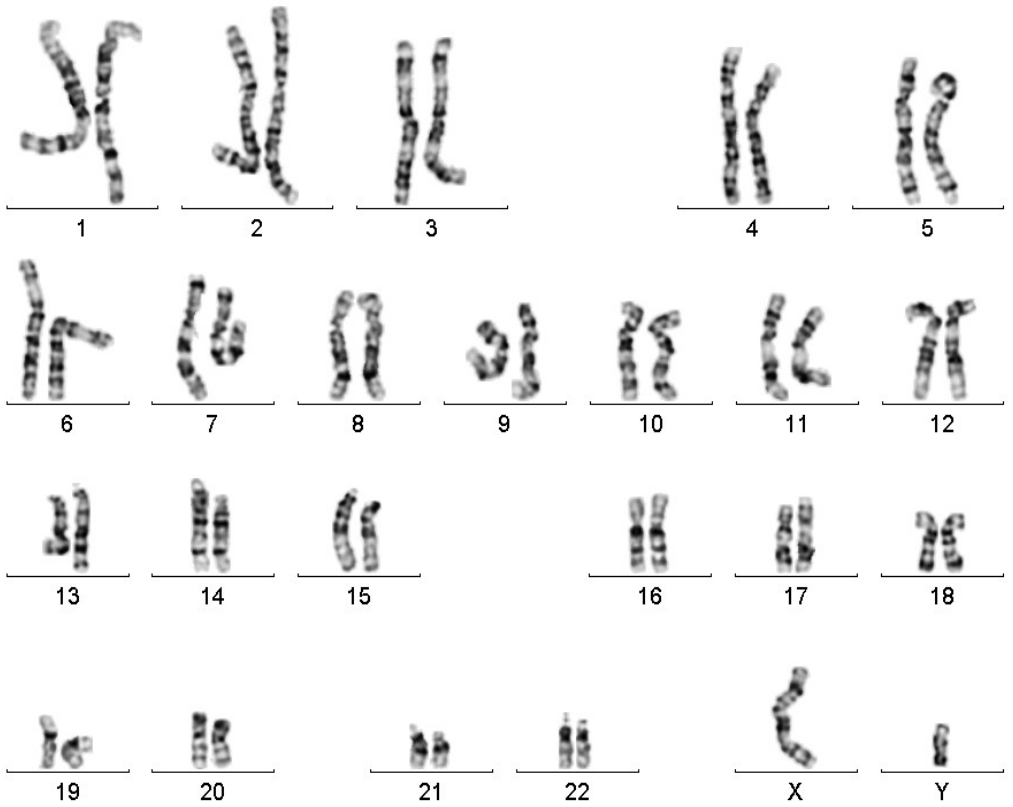
BEATA NOWAKOWSKA

WARSZAWA 18.11.2022

Trochę o genetyce

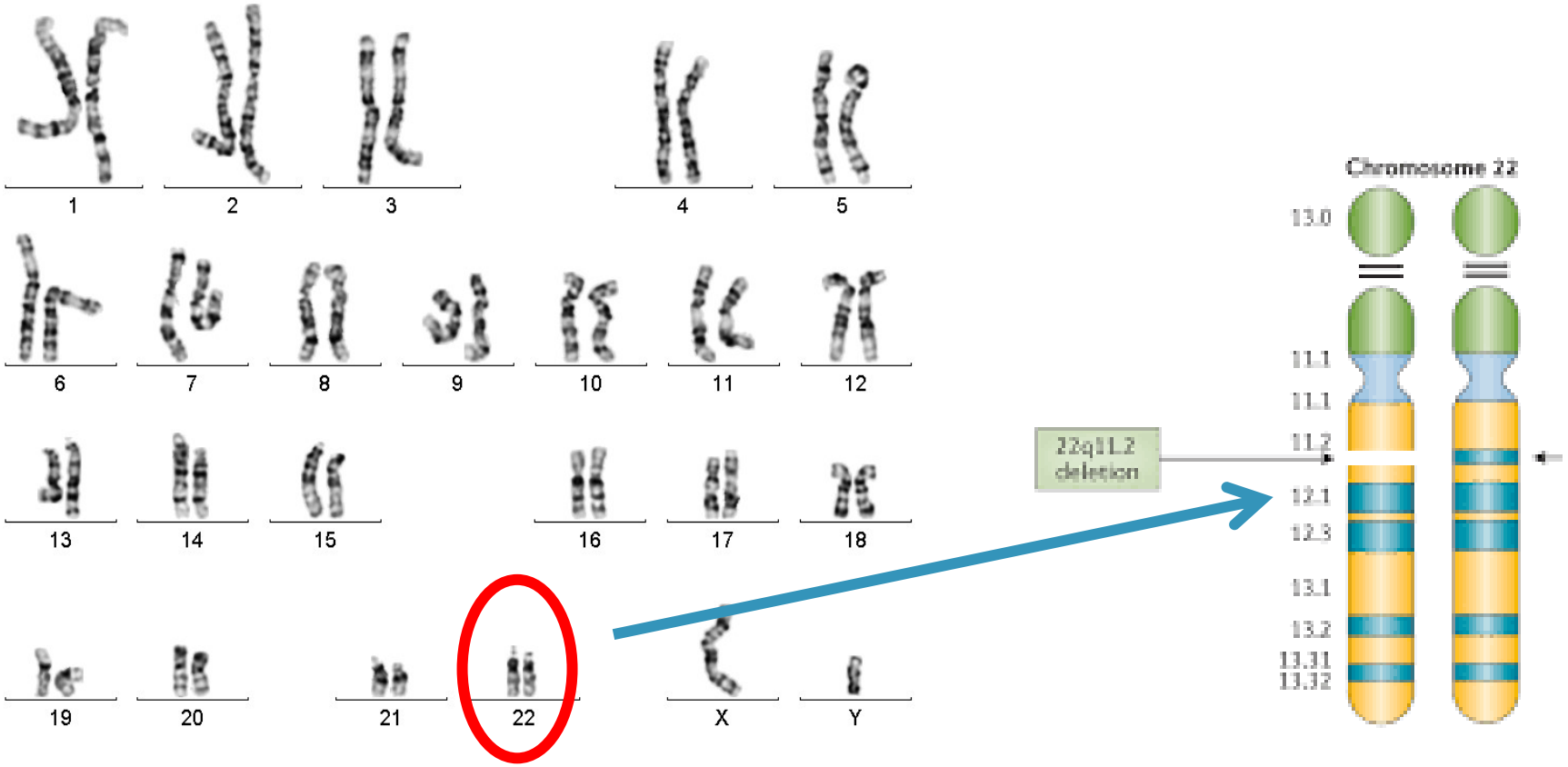


Trochę o genetyce

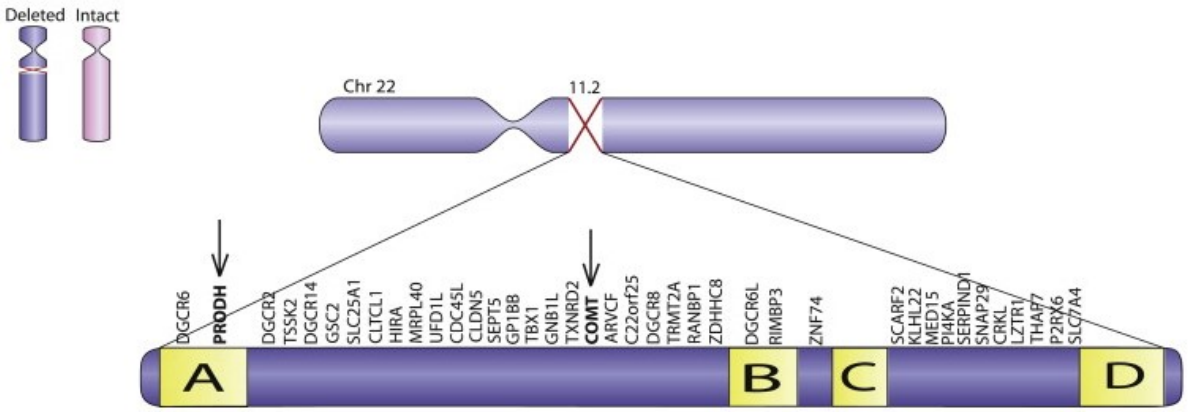


Kariotyp prawidłowy męski

Zespół Delecji 22q11



Zespół Delecji 22q11



60 genów w obrębie delecji (85% pacjentów) - 3 Mpz

10% odziedziczone od jednego z rodziców

Nosiciel delecji ma 50% szans na przekazanie delecji swoim dzieciom

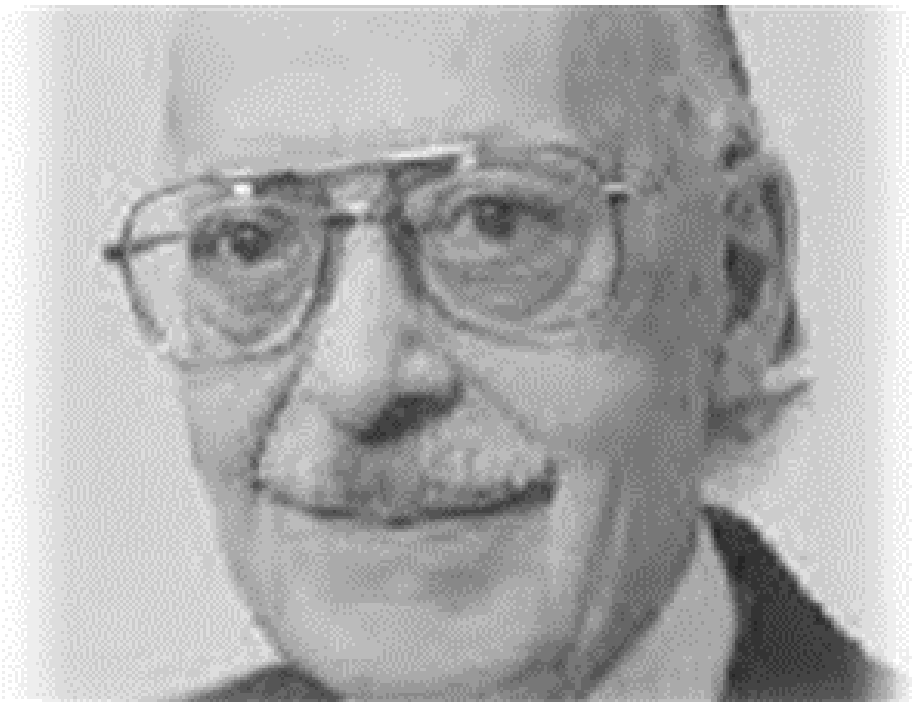
Bardzo zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów, nawet w obrębie rodziny

Zespół DiGeorge'a – trochę historii

Prof. Angelo M. DiGeorge

Ur. 15.04.1921, zm. 11.10.2009 r.

Pediatra endokrynolog



W 1982 – stwierdzono wadę genetyczną u dzieci z Zespołem Digeorge'a

Z uwagi na bardzo różnorodne i zmienne w nasileniu objawy zespół ten był na przestrzeni lat obserwowany i opisywany przez wielu naukowców, co pociągnęło za sobą niekonsekwencje w nazewnictwie:

Zespół/Anomalia DiGeorge'a (DGS – skrót z ang. DiGeorge Syndrome)

Zespół Podniebienno-Sercowo-Twarzowy (VCFS – Velo Cardio Facial Syndrome)

Zespół Shprintzen'a

CATCH22 (Cardiac Defect, Abnormal Facies, Thymic Hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia, Chromosome 22)

Zespół Sedlackova

Zespół Caylor'a (Caylor Cardiofacial Syndrome)

Zespół Takao/CTAFS (Conotruncal Anomaly Face Syndrome)

Zespół Delecji 22q11.2

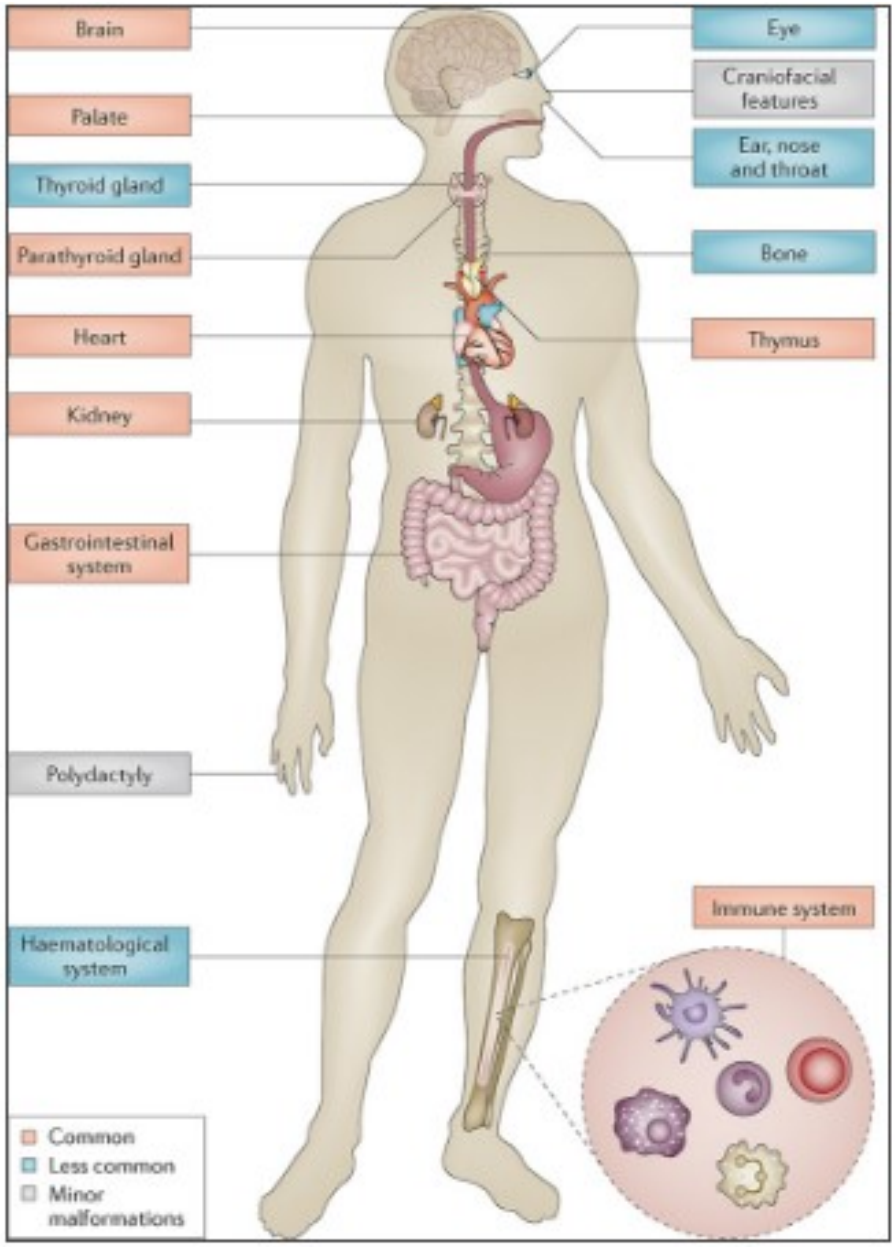
22q11 - Penetracja i ekspresja

Częstość występowania ~1:2000 żywo urodzonych dzieci

200 różnych cech klinicznych zaobserwowano u pacjentów z delecją

Choroba cechuje się **pełną penetracją** oraz **bardzo zmienną ekspresją**.

Pełna penetracja oznacza, że każda osoba z delecją będzie miała pewną ilość objawów, lecz są one niesamowicie różnorodne (**zmienna ekspresja**). Niektórzy mogą posiadać niewielkie cechy dysmorfi twarzy, podczas gdy inni będą mieć złożone wady serca, niedobory odporności itd.


Brain
Palate
Thyroid gland
Parathyroid gland
Heart
Kidney
Gastrointestinal system
Polydactyly
Haematological system
Eye
Craniofacial features
Ear, nose and throat
Bone
Thymus
Immune system
Common
Less common
Minor malformations

Najczęstsze cechy kliniczne obserwowane w Zespole Delecji 22q11

Wrodzone wady serca – 76% - 82% chorych – stanowią główną przyczynę śmierci dzieci z Zespołem

- Tetralogia Fallota (TOF) 22%
- Przerwany łuk aorty (IAA typ B) 15%
- Ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) 13%
- Wspólny pień tętniczy (TAC) 7%
- Ring naczyniowy 5%
- Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) 3%
- VSD/ASD 4%
- Pozostałe (w sumie) 4%

Cechy dysmorfii twarzy

małe, nisko osadzone małżowiny uszne, zrotowane ku tyłowi

małe usta, cienkie wargi

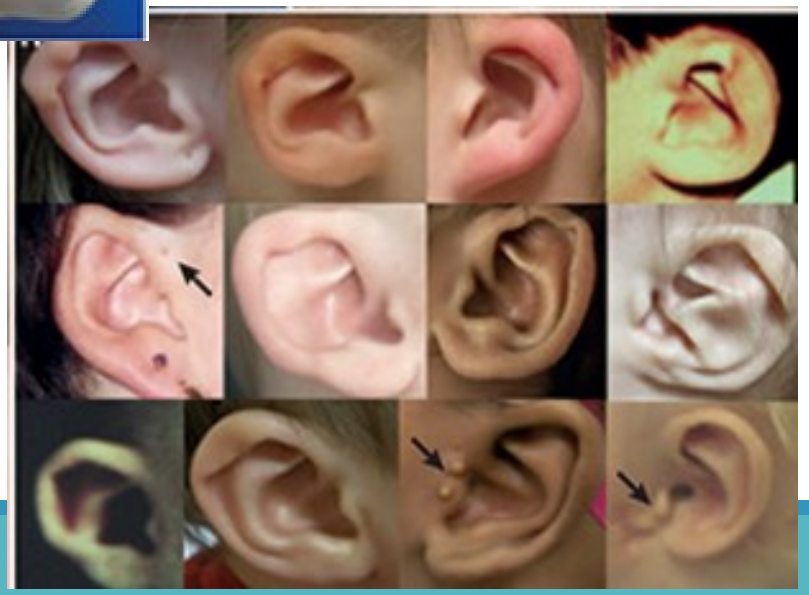
Wąskie szpary powiekowe

szerzej rozstawione oczy (hiperteloryzm)

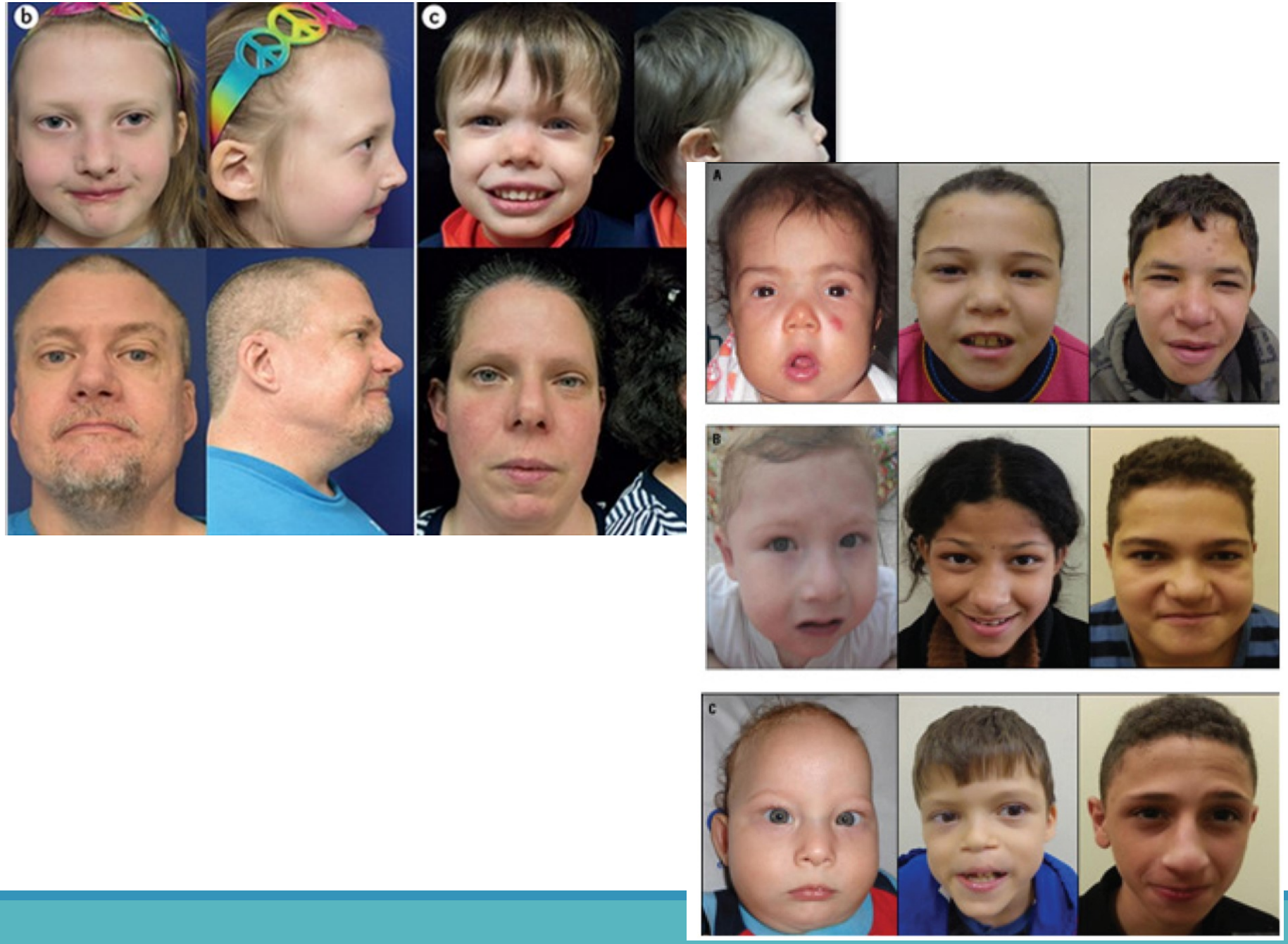
podłużna twarz

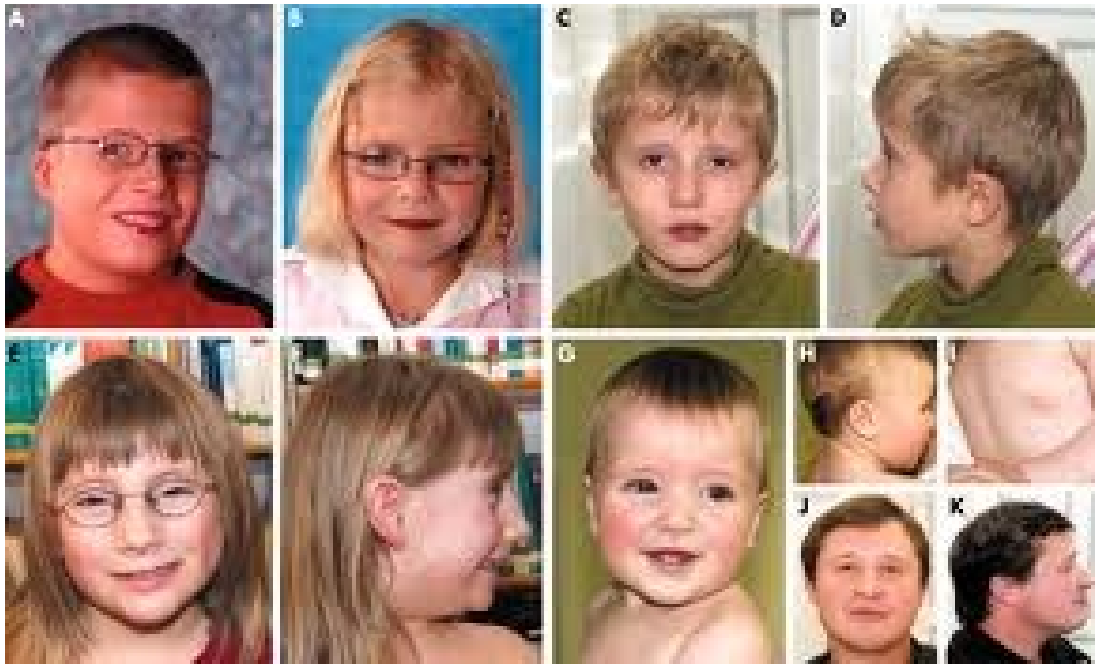
u noworodków nos jest zwykle dłuższy niż „typowy” z lekko „przytępionym” końcem (w późniejszym okresie staje się bulwiasty), czasem niedorozwój skrzydełek nosa

mała, ku tyłowi cofnięta żuchwa (potencjalne problemy ortodontyczne)



a


b
c
A
B
C


A
B
C
D
E
G
H
J
K

Nieprawidłowości podniebienia

rozszczep wargi lub/i podniebienia

rozszczepiony, podwójny języczek

rozszczep podśluzówkowy podniebienia

wysokie, gotyckie podniebienie

bardzo rzadko – rozszczep całkowity podniebienia

Zaburzenia wynikające z rozszczepów podniebienia dotyczą funkcji ssania, połykania, oddychania i mowy.

Zwiększona jest skłonność do stanów zapalnych gardła, uszu i górnych dróg oddechowych, w związku z tym u tych dzieci częściej dochodzi do niedosłuchu.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niedoczynność przytarczyc - powodująca niedobór wapnia (hypocalcemia)

Niedoczynność tarczycy – powoduje niedobór lub brak hormonu wzrostu

Inne dolegliwości

Nieprawidłowości grasicy i zaburzenia immunologiczne –

- Brak lub niedorozwój grasicy powoduje spadek całkowitej liczby krążących limfocytów T, komórki te odpowiadają za reakcje obronne organizmu, co skutkuje:
  - częstymi zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych
  - przewlekłym zakażeniem ucha środkowego (u 75% pacjentów), co może prowadzić do zaburzeń słuchu.
- Częściej występują także predyspozycje do schorzeń autoimmunologicznych

Inne dolegliwości

Ośrodkowy Układu Nerwowy: przepuklina oponowo – mózgowa, niedorozwój lub zanik móżdżku, nieprawidłowości naczyń mózgowych, torbiele mózgu, wodogłowie

Układ moczowo – płciowy: Brak lub niedorozwój nerek, nerka zdwojona, torbielowatość nerek, spodziectwo i wnętrostwo u chłopców

Układ pokarmowy: zarośnięcie przełyku, wady odbytu, nieprawidłowy zwrot jelit

przepuklina przeponowa, przepuklina pępkowa

Układ kostno – stawowy: stopa końsko-szpotawa, płaskostopie, wielopalczastość, palce zrośnięte, obecność trzech paliczków w obrębie kciuka, brak kości promieniowej, skolioza, nieprawidłowe kręgi i żebra, krótka szyja, przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, długie, wąskie palce zwężające się ku końcowi

Potrzeby pacjentów z Zespołem Delecji 22q11

medyczne, poznawcze, behawioralne, społeczno-emocjonalne, praktyczne / codzienne…

Połączenie tych wielu potrzeb:

- potrzeba całościowej, spersonalizowanej, skoordynowanej i ciągłej opieki
- potrzeba zespołu multidyscyplinarnego, zarówno w praktyce klinicznej oraz w badaniach naukowych

Lekarze specjaliści

Kardiolog

Endokrynolog

Immunolog

Laryngolog

Okulista

Ortopeda

Reumatolog

Chirurg

Urolog

Pulmonolog

Hematolog

Logopeda/foniatra

Gastrolog

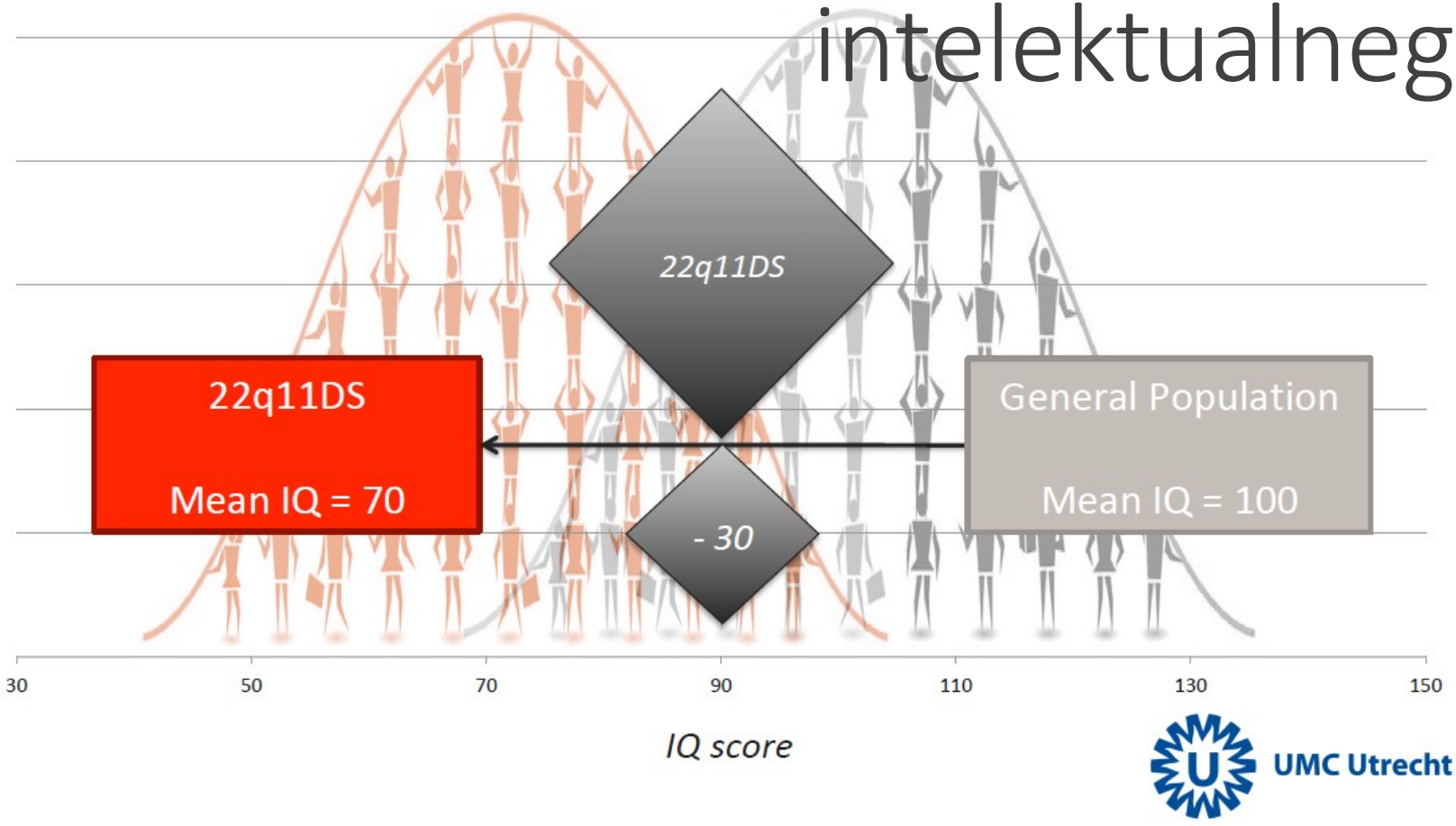
Neurolog

Psychiatra

Psycholog

Genetyk

Zaburzenia rozwoju intelektualnego



UMC Utrecht

Zaburzenia rozwoju intelektualnego

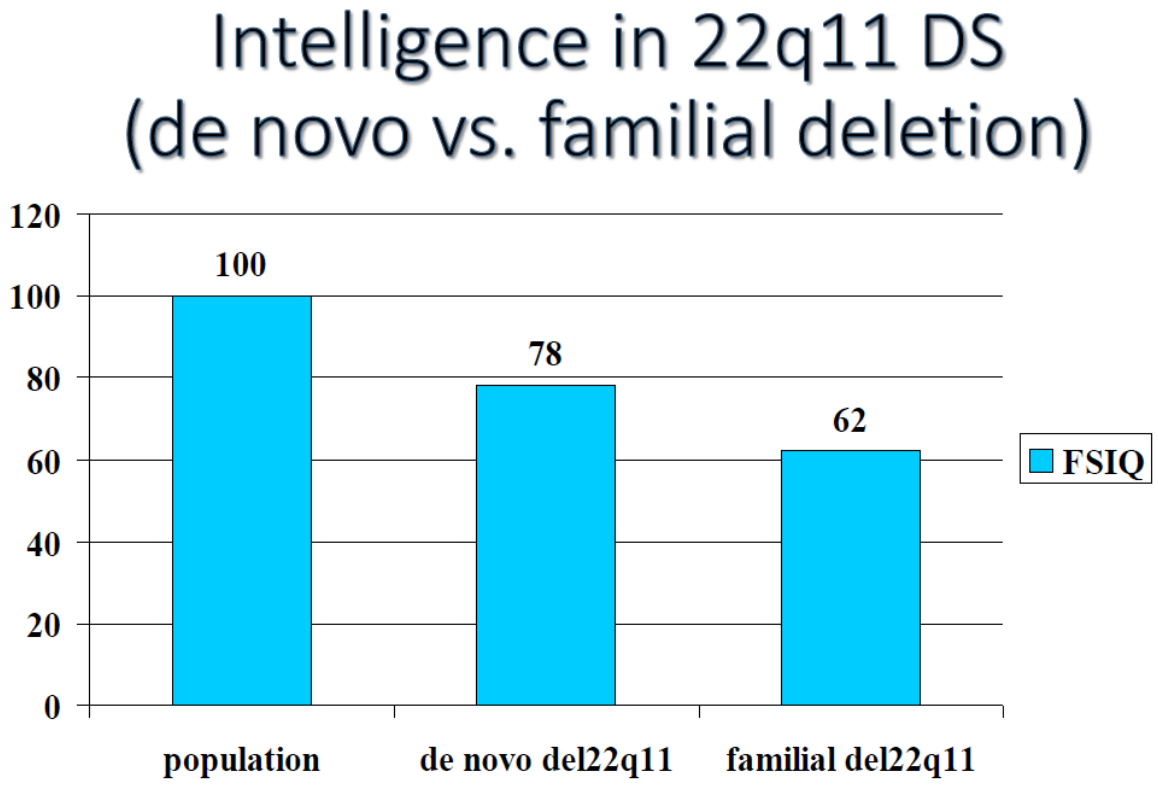
Sprawność intelektualna dzieci z mikrodelecją 22q11.2 najczęściej mieści się w zakresie granicznym (FSIQ pomiędzy 70 a 85)

Lub występuje opóźnienie w stopniu lekkim (30%-40%- FSIQ 55 a 70).

U dzieci niepełnosprawność intelektualna w stopniu cięższym nie jest obserwowana, natomiast występuje u osób starszych z 22q11DS.

Spadek funkcji poznawczych może być użytecznym wczesnym klinicznym marker zaburzeń psychotycznych

IQ niższe gdy delecja odziedziczona od rodzica



Swillen et al, 1997, *Journal of Medical Genetics,* 34: 453-458

UZ LEUVEN

Zaburzenia mowy

Opóźniony rozwój mowy – bardzo ważna terapia! – im wcześniej tym lepiej

Zmiany w tworzeniu dźwięków, spowodowane przez język lub inne części jamy ustnej, aby zrekompensować przepływ powietrza do nosa – u dzieci z rozszczepem podniebienia.

Problemy z koordynacją motoryczną lub ruchową -zaburzenia mowy, jąkanie

mowa nosowa

Zaburzenie zdolności wzrokowo-percepcyjnych - konieczne badanie widzenia w wieku 3 lat!

Potrzebują więcej czasu na przetworzenie informacji wizualnej

Błędna interpretacja obiektów (które są pokazane w „niecodzienny” sposób)

Problemy z integracją wzrokowo-ruchową

Problemy z wyglądem przestrzennym, orientacją przestrzenną, percepcją organizacji

Wpływ na problemy z nauką oraz relacje społeczne

Wpływ na relacje społeczne

Wycofane i nieśmiałe zachowanie

Brak umiejętności inicjacji relacji społecznych

Ograniczony zakres mimiki twarzy (niskie napięcie mięśni twarzy)

Trudności z rozpoznawaniem emocji (brak zdolności interakcji niewerbalnych)

Brak pewności siebie

Społeczna niedojrzałość

Zaburzenia nastroju i zachowania, ASD….

Zaburzenia psychiczne (60% pacjentów)

Schizofrenia (30% - nawet do 60% pacjentów)

(2% osób chorych na schizofrenię to nosiciele delecji 22q11)

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD – do 50% pacjentów)

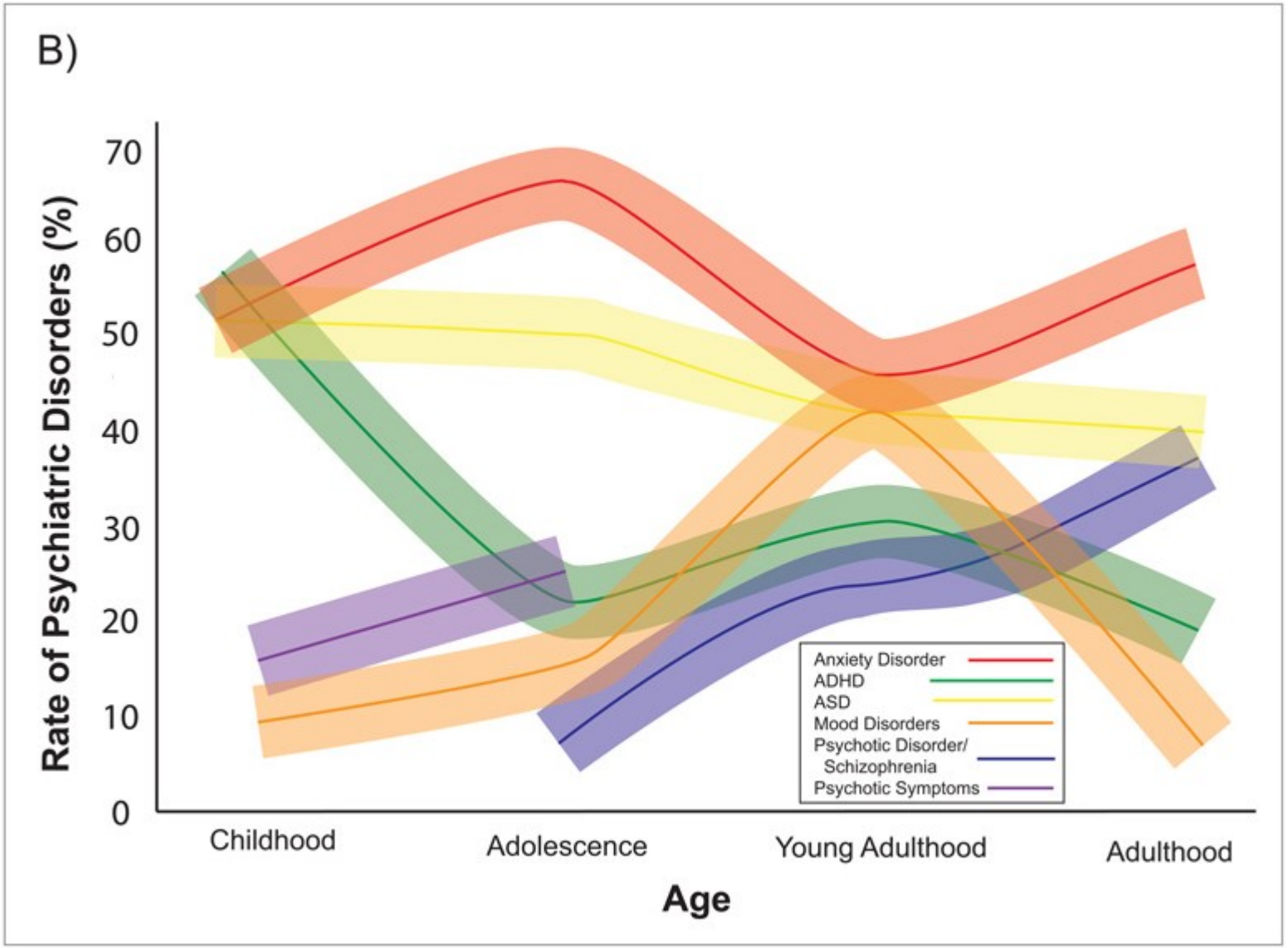
ADHD (37,%) (2-6% ogólna polulacja)

Zaburzenia koncentracji

Zaburzenia lękowe (fobia społeczna)

Zaburzenia nastroju

Depresja



The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. Jonas RK1, Montojo CA2, Bearden CE3. Biol Psychiatry. 2014 Mar 1;75(5):351-60

Zaburzenia snu

W kwestionariuszu dotyczącym snu, **60% pacjentów** z zespołem delecji 22q11 zgłosiło występowanie przynajmniej jednego problemu w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

W grupie zdrowego rodzeństwa pacjentów problem zgłosiło 21%.

Pacjenci najczęściej zgłaszali bezsenność i niespokojny sen

U pacjentów skarżących się na niespokojny sen istotnie częściej występowały objaw ADHD, zaburzeń zachowania, zaburzeń opozycyjno-buntownicze, zaburzeń ze spektrum autyzmu

Rozwój dzieci z Zespołem Delecji 22q11

KAŻDE DZIECKO JEST INNE!

Przechodzą przez te same etapy rozwoju ale z opóźnieniem czasowym

Rozwój siły mięśniowej – opóźnione leżenie na brzuchu, raczkowanie i chodzenie (18-24 miesiąc zamiast 12)

Koordynacja ruchowa

Terapia ruchowa u dzieci z delecją 22q powinna zaczynać się od 2 miesiąca życia dziecka

Pierwsze słowa w wieku 2-3 lat (opóźniona mowa u 85% pacjentów)

Nie istnieje jeden wzorzec zachowania dla dzieci z delecją

Utrudnione okazywanie emocji – niskie napięcie mięśni twarzy

Dorośli

Znaczne zaburzenie funkcjonowania u ponad 75% dorosłych z 22q11DS

U osób starszych obserwuje się wczesne wystąpienia choroby Parkinsona (~40 lat).

CIHR Author Manuscript

CIHR IRSC Canadian Institutes of Health Research / Instituts de recherche en santé du Canada

Submitted by CIHR
Déposé par les IRSC

Genet Med. Author manuscript; available in PMC 2015 August 05.

Published in final edited form as:
Genet Med. 2015 August ; 17(8): 599–609. doi:10.1038/gim.2014.175.

Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome

Wai Lun Alan Fung, MD, ScD[1,2,3,4], Nancy J. Butcher, MSc[2,5], Gregory Costain, PhD[2,5], Danielle M. Andrade, MD, MSc[1,6], Erik Boot, MD, PhD[1,2,3,4,7], Eva W.C. Chow, MD, FRCPC[2,4], Brian Chung, MRCPCH, MBBS[8], Cheryl Cytrynbaum, MS, CGC[9], Hanna Faghfoury, MD[10], Leona Fishman, MD, FRCPC[9], Sixto García-Miñaúr, MD[11], Susan George, MD, FRCPC[1,12,13], Anthony E. Lang, MD, FRCPC[6,14], Gabriela Repetto, MD[15], Andrea Shugar, MS, CGC[9], Candice Silversides, MD, FRCPC[1,16,17], Ann Swillen, PhD[18,19], Therese van Amelsvoort, MD, PhD[20], Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC[21,22,23], and Anne S. Bassett, MD, FRCPC[1,2,3,4,5,12,17]

Monika Kaczmarczyk