

# Zespół mikrodelecji 22q11.2

Poradnik dla rodziców i lekarzy

**Anomalia DiGeorge'a • Zespół Podniebieno-Sercowo-Twarzowy (Velo Cardio Facial Syndrome) • Zespół Shprintzen'a • CTAFS (Conotruncal Anomaly Face Syndrome) • CATCH22 (Cardiac Defect, Abnormal Facies, Thymic Hypoplasia, Cleft Palate, Hypocalcemia, Chromosome 22) • Zespół Caylor'a (Caylor Cardiofacial Syndrome) • Zespół Optiz G/BBB**

*Grupa Wsparcia 22q11*

## Wstęp.

Pierwszym pytaniem, jakie zwykle zadają rodzice to: czym jest zespół mikrodelecji 22q11.2 (czy też anomalia DiGeorge'a / VCFS - zespół podniebieno-sercowo-twarzowy) ?

Zespół mikrodelecji 22q11.2 jest zespołem wad rozwojowych spowodowanych wystąpieniem specyficznego zaburzenia genetycznego - mikrodelecji długiego ramienia chromosomu 22. Mikrodelecja ta powoduje wypadnięcie niewielkiego obszaru w chromosomie 22 (zwykle usunięciu podlega obszar o rozmiarze 3 milionów par zasad), w którym zlokalizowanych jest kilka genów (zapis 22q11.2 określa dokładnie obszar, który został dotknięty delecją – jest to 2 subprążek w 1 rejonie 1 prążka na długim ramieniu chromosomu 22). W wyniku utraty genów regionu 22q11.2 dochodzi do zaburzeń rozwojowych komórek 3-ego i 4-ego łuku oskrzelowego. Wystąpienie takiej mikrodelecji powoduje zaburzenia w embrionalnej migracji komórek grzebienia nerwowego do rozwijających się struktur organizmu a zwłaszcza szyi i odpowiada za wystąpienie objawów choroby. Z uwagi na bardzo zmienny fenotyp tego zaburzenia było ono na przestrzeni lat obserwowane i opisywane przez wielu naukowców, co pociągnęło za sobą niekonsekwencje w nazewnictwie.

Anomalia DiGeorge'a opisana w 1965 roku charakteryzuje się brakiem lub dysfunkcją grasicy i gruczołów przytarczycznych, hipokalcemią w okresie noworodkowym, zaburzeniami immunologicznymi, cechami dysmorfii twarzy i współistnieniem wrodzonych wad serca dotyczących w szczególności podziału stożka i pnia naczyniowego (u ok. 97% pacjentów z anomalią DiGeorge'a obserwuje się wady serca). W 1978 roku opisano z kolei VCFS (czyli zespół podniebieno- sercowo-twarzowy) cechujący się niewydolnością podniebieno-gardłową, rozszczepem podniebienia (otwartym lub podśluzówkowym), problemami z nauką, wrodzonymi wadami serca, niedoczynnością tarczycy, dysmorfia twarzy i upośledzeniem bądź opóźnieniem umysłowym. Kolejnym zespołem uwarunkowanym wystąpieniem mikrodelecji 22q11.2 jest opisany niezależnie w literaturze CTAFS (czyli Conotruncal Anomaly Face Syndrome) charakteryzujący się wystąpieniem wrodzonych wad serca dotyczących podziału stożka i pnia naczyniowego (TOF – Tetralogia Fallota, TAC-wspólny pień tętniczy, TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych, DORV – odejście obu tętnic z prawej komory, TOF/PA – atrezja zastawki tętnicy płucnej czy też IAA typ B – przerwanie łuku aorty) oraz subtelną dysmorfia twarzy. Do zespołów wad rozwojowych spowodowanych wystąpieniem mikrodelecji 22q11.2 należy także zaliczyć zespół Cayler'a manifestujący się współistnieniem wady serca i jednostronnym porażeniem nerwu twarzowego oraz zespół Optiz G/BBB charakteryzujący się hiperteloryzmem, rozszczepem podniebienia i/lub wargi, zaburzeniami połykania, anomaliami układu moczowo-płciowego (zwłaszcza spodnictwem), opóźnieniem umysłowym i współistniejącymi wrodzonymi wadami serca.

Podsumowując, w wyniku utraty genów regionu 22q11.2 (region krytyczny delecji obejmuje 480 tys. par zasad) dochodzi do zaburzeń rozwojowych różnych narządów przy czym obraz kliniczny choroby jest na tyle zmienny, iż nawet w obrębie tej samej rodziny obserwuje się wielką zmienność fenotypu. Dotychczas sądzono, iż zmienność ta spowodowana jest rozmiarem delecji, lecz w miarę rozwoju technik cytogenetycznych okazało się, że osoby z taką samą delecją wykazują bardzo dużą zmienność ekspresji objawów. Przypuszcza się, iż obraz kliniczny choroby uwarunkowany jest także poprzez inne geny niezwiązane z krytycznym obszarem 22q11.2. Za tą hipotezą przemawia fakt, iż cechy charakterystyczne dla zespołu

mikrodelecji 22q11.2 opisuje się u osób z mikrodelecją na krótkim ramieniu chromosomu 10 (czyli 10p) a z „poprawną zawartością” w rejonie 22q11.2. Reasumując, każdy przypadek zespołu mikrodelecji 22q11.2 charakteryzuje się fenotypem „mieszczącym się” w zakresie anomalii DiGeorge’a, VCFS czy też CTAFS, co jeszcze bardziej uzasadnia posługiwanie się nazwą „zespół mikrodelecji 22q11.2” jako najlepszą na opisanie tego zmiennego i złożonego zespołu wad wrodzonych.

### Czy tego typu zaburzenie jest częste?

Zespół mikrodelecji 22q11.2 występuje znacznie częściej niż pierwotnie sądzono a częstość jego występowania w ogólnej populacji jest obecnie oceniana na 1 na 4000 żywych urodzeń. Pierwotne zaniżone dane szacunkowe wynikały z faktu, iż nie wszystkie osoby będące „nosicielem” zespołu mikrodelecji 22q11.2 były tego świadome, gdyż po pierwsze nie u wszystkich tych osób obserwuje się problemy kliniczne, a po drugie – jeszcze do niedawna nie było skutecznych technik do wykrycia tak niewielkich zaburzeń genetycznych. Nie bez znaczenia jest też fakt nikłej znajomości tego tematu przez środowisko lekarskie niezwiązane bezpośrednio z wysokospecjalistycznymi ośrodkami opieki zdrowotnej.

W zespole mikrodelecji 22q11.2 często obserwuje się wrodzone wady serca. Kilka ośrodków kardiologicznych w Polsce zaleca badania w kierunku tego zespołu w przypadku stwierdzenia wrodzonych wad serca u dzieci (dotyczących zwłaszcza podziału stożka i pnia naczyniowego) czy też dysmorfii twarzy. Dysmorfia oznacza, ogólnie rzecz ujmując, pewne charakterystyczne zmiany w budowie twarzoczaszki, które niejednokrotnie są sygnałem do podejrzenia wystąpienia wielu zespołów uwarunkowanych genetycznie (dla przykładu zespół Down’a). W celu wykrycia zespołu mikrodelecji 22q11.2 należy wykonać badanie genetyczne dziecka/płodu przy użyciu techniki FISH (hybrydyzacja fluorescencyjna in situ). Powyżej wspomniana technika cytogenetyczna, rozwinięta w ostatnich latach, pozwala na 100% potwierdzenie bądź wykluczenie mikrodelecji 22q11.2, co ma bezpośrednie znaczenie w zakresie wykonania niezbędnej, wczesnej diagnostyki i leczenia dzieci z tym zespołem. Ma to szczególne znaczenie w świetle faktu, iż zespół mikrodelecji 22q11.2 charakteryzuje się bardzo zmienną ekspresją u poszczególnych osobników. Toteż niejednokrotnie postawienie właściwej diagnozy jest trudne a kierowanie dużej liczby osób na badania techniką FISH jest niemożliwe, gdyż badania te są bardzo kosztowne. Czasami nawet zdarza się, iż osoba będąca nosicielem zespołu mikrodelecji 22q11.2 nie jest tego świadoma, a dowiaduje się po urodzeniu dziecka z takim zaburzeniem genetycznym.

### Jak wiele zaburzeń będzie posiadać moje dziecko z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ?

Tak jak wspomniano wcześniej, zespół mikrodelecji 22q11.2 charakteryzuje się wielką zmiennością w ekspresji objawów u poszczególnych osób. Ta cecha wyklucza praktycznie jakąkolwiek prognozę stawianą przed urodzeniem, a niejednokrotnie nawet później, gdyż wiele z potencjalnych zaburzeń może uwidaczniać się na przestrzeni lat (jak np. problemy z nauką). Do tej pory, na dużej grupie dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, doszukano się ponad 180 anomalii bezpośrednio związanych z tym zaburzeniem genetycznym. Nie znaczy to jednak, iż Twoje dziecko będzie dotknięte tymi wszystkimi anomali! Zwykle występuje kilka zaburzeń wywołanych wystąpieniem tej mikrodelecji, włączając w to wrodzoną wadę serca, nieprawidłową budowę i funkcję podniebienia, dysfunkcję grasicy i charakterystyczne, lecz subtelne cechy dysmorfii twarzy. Zdarza się także, iż w ogóle nie są notowane

wyraźne i ważne klinicznie anomalie. Poza tym wiele z zaburzeń charakterystycznych dla zespołu mikrodelecji 22q11.2 występuje także oddzielnie w populacji ludzkiej lecz jednocześnie należy stwierdzić, iż u osób z tym zespołem uwarunkowanym genetycznie anomalie te występują znacznie częściej. Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 wymagają kompleksowej opieki pediatrycznej z udziałem wielu specjalistów. Konieczne jest wykonanie badań: kardiologicznych, immunologicznych, metabolicznych z oceną gospodarki wapniowo-fosforanowej, endokrynologicznych, otolaryngologicznych i foniatrycznych, okulistycznych, urologicznych oraz neurologicznych.

### Moje dziecko wydaje się być zbyt niskie jak na swój wiek. Czy to się zmieni?

Jest wiele przyczyn, z powodu których dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mogą być mniejsze niż ich rówieśnicy. W wielu przypadkach powodem niskiego wzrostu jest występowanie wrodzonej wady serca, która wpływa na rozwój całego organizmu, lecz jej szybka korekta umożliwi takiemu dziecku osiągnięcie odpowiedniego wzrostu w późniejszym okresie. Odkryto również, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 są odrobinę niższe niż moglibyśmy się tego spodziewać mając na uwadze wzrost ich rodziców, lecz w tych przypadkach wzrost nie jest nienaturalnie niski, jedynie odrobinę niższy od tego, który moglibyśmy przewidywać mając na względzie rodziców. Jednakże, na co należy zwrócić szczególną uwagę, dorośli z zespołem mikrodelecji 22q11.2 rzadko kiedy są bardzo niscy. Chodź, jak dotąd nie zostały przeprowadzone badania, które wiązałyby wzrost dużej liczby dorosłych z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i porównałyby tę grupę do ogólnej populacji, to doświadczenie kliniczne wykazuje, że dorośli z zespołem mikrodelecji 22q11.2 zwykle osiągają normalną wysokość. Jeżeli zaś chodzi o dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, to tylko niewielka liczba z nich była niskorosła i wymagała podawania hormonu wzrostu. Reasumując, liczba takich dzieci jest tak mała, iż nie powinna ona być większa niż liczba dzieci w ogólnej populacji ludności, która potrzebuje tego typu leczenia.

Inną obserwacją, której dokonano jest to, że przyrost wzrostu w przypadku dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 może się odrobinę różnić od odpowiedniego przyrostu dla innych zdrowych dzieci. W wieku niemowlęcym, dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają opóźnienia wzrastania w porównaniu z rówieśnikami; kiedy jednak osiągają wiek szkolny, doganiają inne dzieci dość szybko. Należy przy tym być ostrożnym z interpretacją określenia "mały". Niemowlęta są często ważone w gabinetach lekarskich, ale ich długość nie jest mierzona. Konieczne jest porównywanie masy i wysokości ciała niemowlęcia z wartościami normy dla wieku określonymi w siatkach centylowych. Dlatego zbyt niska masa ciała nie zawsze znaczy, że dziecko nie zdoła dobrze się rozwinąć. Ponieważ, co podano powyżej, dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 są często krótsze niż inne niemowlęta, ich waga również może być niska. W szczególności sprawdza się to w przypadku dzieci z ciężkimi wrodzonymi wadami serca, które nie mogą być całkowicie skorygowane w okresie noworodkowym. Słabe krążenie może radykalnie zmniejszyć liniowy wzrost ciała i dlatego też często sprawdza się sytuacja, że dzieci, które są niższe nie jedzą tak dużo jak inne dzieci, ponieważ nie potrzebują tak wiele kalorii, aby utrzymać swoją prędkość wzrostu; większa ilość pokarmu nie uczyni ich wyższymi. Z tego powodu tak ważne jest, aby ocenić wagę w stosunku do wysokości, jako indeks proporcjonalności. Jest to w szczególności istotne, gdyż karmienie niemowląt w większej ilości może powodować zwracanie pokarmu.

### Moje dziecko wydaje się być opóźnione rozwojowo. Czy nadrobi te zaległości?

Opóźnienie rozwoju jest częstą cechą u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, ale jest to czynnik bardzo zmienny - niektóre dzieci nie wykazują prawie żadnych problemów, inne zaś są dość opóźnione. Większość takich dzieci wykazuje jednak tendencje do „nadrabiania zaległości” w miarę rozwoju osiągając w późniejszym czasie typowy w odniesieniu do wieku poziom. Nie bez znaczenia, co należy kolejny raz podkreślić, jest w tej kwestii pomoc i zaangażowanie rodziców w pracy z dzieckiem. Jak pokazują dane amerykańskiej fundacji Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation przeciętny wiek rozpoczęcia chodzenia jest bliższy 15-16 miesiącom niż 12 miesiącom dla ogólnej populacji. Opóźnienie rozwoju ruchowego ma wiele przyczyn, włączając w to ogólną hipotonię (za małe napięcie mięśniowe), która jest bardzo powszechną dolegliwością u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Poza tym są czynniki takie jak wrodzona wada serca, wielokrotne hospitalizacje i operacje, nawracające infekcje i inne, które mogą ograniczyć aktywność dziecka, a co za tym idzie także jego rozwój. Jednakże można przewidzieć niektóre stopnie opóźnienia. Zauważono, że zdecydowana większość dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 rozwija się skokowo, w szczególności pomiędzy 3 i 4 rokiem życia, doprowadzając do tego że różnice pomiędzy nimi, a innymi dziećmi zacierają się. Przed rozpoczęciem wieku szkolnego, większość dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 wypada bardzo podobnie pod względem umiejętności ruchowych, aczkolwiek mogą być odrobinę opóźnione aniżeli inne dzieci. Podobnie jest także w przypadku rozwoju umiejętności mowy - przeciętny wiek wypowiedzenia pierwszego słowa dla dziecka z zespołem mikrodelecji 22q11.2, to według wspomnianych wcześniej badań, 19-ty miesiąc życia (choć jak wiadomo u zdrowych dzieci bywa też różnie). Można więc powiedzieć, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają własny profil rozwoju, który różni się od profilu rozwoju innych dzieci jednakże większość z nich „dogania” rówieśników przed ukończeniem 4 roku życia.

### Jakie jest prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu mikrodelecji 22q11.2 u kolejnego dziecka?

Jeśli w Twojej rodzinie nie było wcześniej przypadku zespołu mikrodelecji 22q11.2 (czyli wykluczono zespół mikrodelecji 22q11.2 u Ciebie i Twojego współmałżonka) ryzyko wystąpienia tego zespołu u kolejnego dziecka jest takie samo jak dla całej populacji czyli 0.025%. W tym miejscu należy wspomnieć, iż istnieją inne zaburzenia genetyczne niezwiązane z zespołem mikrodelecji 22q11.2, które występując u „zdrowych” rodziców mogą w efekcie przyczynić się do powstania takiej delecji u poczętego dziecka znacznie podnosząc tym samym ryzyko. Do takich zaburzeń genetycznych należą m.in. translokacje (i inne nieprawidłowości chromosomowe). Nasuwa to wniosek, iż rodzice dziecka z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinni być zbadani również pod kątem innych nieprawidłowości genetycznych. Jeżeli którekolwiek z Was rodziców jest „nosicielem” zespołu mikrodelecji 22q11.2 ryzyko, iż Wasze kolejne dziecko będzie dotknięte takim zaburzeniem jest bardzo duże: bo wynosi aż 50% - jest to bardzo ważna informacja przy „planowaniu rodziny”. Inne ważne informacje dotyczące prognoz na przyszłość jak i poradnictwa genetycznego może i powinien przekazać Ci lekarz genetyk w specjalistycznym ośrodku poradnictwa genetycznego (w Warszawie są to: Poradnia Genetyczna Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii czy też Poradnia

Genetyczna Instytutu Matki i Dziecka). Genetyk kliniczny powinien być osobą koordynującą problemy zdrowotne pacjenta z zespołem mikrodelecji 22q11.2, a także służyć informacją na temat nowych doniesień dotyczących postępów medycyny w tym zakresie. Odbywające się przynajmniej raz na rok wizyty kontrolne powinny zawierać w sobie ocenę stanu ogólnego pacjenta oraz być okazją do udzielenia rodzinie pacjenta porady genetycznej.

### Jakich problemów z nauką mogą spodziewać się u mojego dziecka?

Z dotychczasowych obserwacji dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 wynika, iż większość z nich miewa pewne problemy z nauką. W większości tych przypadków problemy te nasilają się pomiędzy 7 a 8 rokiem życia. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż chociaż niedorozwój umysłowy zdarza się u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, to liczba takich przypadków jest niezmiernie mała. Jednakże prawdą jest także fakt, iż dzieci te mają nierzadko mniejszy iloraz inteligencji IQ niż ich rówieśnicy, zwłaszcza w przedziale wiekowym 7-10 lat. Ten zaniżony iloraz inteligencji (jeśli występuje) nie jest związany z jakimkolwiek niedorozwojem a wynika często z tego, iż dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 osiągają gorsze wyniki w specyficznych dziedzinach szkolnych. Wiele z testów określających IQ, a zwłaszcza test Wechsler'a dowodzi, iż takie dzieci mają zwykle specyficzne problemy przyswajania wiedzy jak i problemy z myśleniem abstrakcyjnym, co często objawia się kłopotami z rozwiązywaniem zadań matematycznych czy też rozumieniem czytanego tekstu. Ta ostatnia cecha jest o tyle ciekawa, iż dzieci te dosyć wcześnie zaczynają czytać i pisać, lecz w późniejszym okresie niezbyt dobrze radzą sobie ze zrozumieniem czytanego tekstu czy też opowiadaniem o tym o czym się czytało (patrz artykuł o budowie mózgu). Z doświadczenia rodziców wynika, że można łatwo i skutecznie pomóc dziecku w tych problemach poprzez kilkakrotne powtarzanie czytanego tekstu lub dzielenie na mniejsze części – ułatwia to zapamiętywanie.

### Czy wszystkie dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają problemy natury psychologicznej lub chorują na choroby psychiczne?

Prawdą jest, iż z wielu anomalii związanych z każdym zaburzeniem genetycznym zdarzają się takie, które występują niemal w każdym przypadku, z drugiej zaś strony zwykle zdarza się, iż dolegliwości te występują z różnym stopniem nasilenia u poszczególnych pacjentów. Dotychczas opublikowane materiały dotyczące badań w kierunku zaburzeń psychicznych dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 podają niestety sprzeczne informacje, jednak z dużą pewnością można stwierdzić, iż wiele dzieci z tym zaburzeniem genetycznym ma pewne problemy z zachowaniem. W wielu tych przypadkach problemy te nie są na tyle dotkliwe częste aby wymagały pomocy lekarskiej, jednakże w około 20% przypadków (dokładna częstość występowania nie jest znana) problemy, o których mowa wymagają leczenia przez lekarza specjalistę. W części z tych przypadków zaburzenia psychiczne stają się bardziej wyraźne w miarę wieku prowadząc czasami do wystąpienia poważnych chorób psychicznych dorosłości (zespół maniakalno-depresyjny, depresja, ADHD). Jednakże zbyt mała liczba dorosłych osób z zespołem mikrodelecji 22q11.2 została przebadana aby dokładnie określić częstość występowania tych problemów. U dziecka z zespołem mikrodelecji 22q11.2 konieczna jest konsultacja psychologiczna.

### Kiedy powiedzieć dziecku, iż choruje na zespół mikrodelecji 22q11.2?

Niestety trudno udzielić jest jednoznacznej i dobrej odpowiedzi na to pytanie, gdyż najlepszy moment na przekazanie dziecku tej informacji zależy od kilku spraw. Pierwszą, nieulegającą wątpliwości jest wiek dziecka, gdyż ważne jest, aby zrozumiało ono znaczenie i wagę tej wiadomości. Drugą, niewątpliwie ważną sprawą jest powód, dla którego przekazujemy dziecku tą informację i sposób jej przekazania. Ogólnie rzecz biorąc, nie należy przekazać dziecku więcej informacji aniżeli ono potrzebuje i może zrozumieć. Możecie być pewni, że gdy dziecko będzie chciało wiedzieć więcej to na pewno zapyta, jeśli nie od razu to w późniejszym czasie. Jednocześnie należałoby powiązać informacje o zespole mikrodelecji 22q11.2 z problemami, które u dziecka występują. Bardzo ważną sprawą jest przekazanie dziecku wszystkich niezbędnych informacji przed osiągnięciem przez nie dojrzałości płciowej.

### **Anomalie i zaburzenia występujące często u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2.**

#### **PODNIĘBIENIE**

Jest to jeden z najczęstszych obszarów gdzie notowane są anomalie i jednocześnie na tyle ważny, iż Twoje dziecko musi być dokładnie zdiagnozowane. Wiele anomalii dotyczących podniebienia może mieć wpływ na rozwój Twojego dziecka i w związku z tym zaleca się, aby zbadali je lekarze następujących specjalności: laryngolog, audiolog, foniatra i logopeda celem postawienia pełnej diagnozy. Charakterystycznym objawem zespołu mikrodelecji 22q11.2 jest „ulewanie” pokarmu przez nos oraz niechęć dziecka do przyjmowania dużych objętości pokarmów. Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 często z tego powodu bardzo wolno przybierają na wadze. Inny problem to towarzyszący temu zespołowi rozszczep podniebienia. Chociaż otwarty rozszczep podniebienia notuje się w tym zespole niezbyt często to znacznie częściej występuje już podśluzówkowy rozszczep podniebienia niedostrzegalny zwykle „gołym okiem”. Stanowi to poważny problem w procesie przyjmowania pokarmu, powodując często zaburzenia połykania, ulewanie przez nos czy trudności w mówieniu. Inną bardzo częstą anomalią u tych dzieci jest nieprawidłowa ruchomość podniebienia związana zwykle z hipotonią (czyli za małym napięciem mięśniowym). Oznacza to, iż mięśnie tylnej ściany gardła i powierzchni bocznych nie funkcjonują prawidłowo. Tej anomalii nie zobaczysz zaglądając po prostu dziecku do gardła, jednakże częstym jej zwiastunem jest obecność cienkiej niebieskiej linii biegnącej wzdłuż podniebienia miękkiego (tylna część podniebienia), która to może potwierdzać podśluzówkowy rozszczep podniebienia. Częstokroć tego typu anomalie muszą zostać poddane korekcji chirurgicznej, lecz o potrzebie takiego zabiegu zadecyduje lekarz specjalista zajmujący się Twoim dzieckiem. Skuteczne bezinwazyjne techniki wykrywające nieprawidłowości podniebienio-gardłowe to videofluoroskopia i nasendoskopia. Zapytaj swojego lekarza laryngologa czy też foniatrę o możliwości i potrzebę wykonywania takiej diagnostyki.

Problemy, o których mowa oraz ich wczesne wykrycie i leczenie mają fundamentalne znaczenie w procesie mówienia, komunikacji a następnie nauki, toteż nie należy ich lekceważyć, gdyż mogą w dużej mierze wpłynąć na rozwój Twojego dziecka, a także wpłynąć na wystąpienie opóźnienia rozwoju mowy.

**Tab.1** Częstość występowania typowych dla zespołu mikrodelecji 22q11.2 wad podniebienia.

Rodzaj wrodzonej wady podniebienia	Częstość występowania
Niewydolność podniebiennie-gardłowa (VPI)	27%
Podśluzówkowy rozszczep podniebienia	16%
Otwarty (pełny) rozszczep podniebienia	11%
Rozszczep języczka	5%
Rozszczep wargi (i podniebienia)	2%
Nierozpoznano (do dalszej kontroli)	14%
<b>Bez wad podniebienia</b>	<b>17%</b>

Dane uzyskane z opracowania The Children's Hospital of Philadelphia – badano 181-osobową grupę dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 (piśmiennictwo #5)

## PROBLEMY OTOLARYNGOLOGICZNE

Wiele z dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jest narażonych na częstsze niż zwykle infekcje uszu co związane jest zwykle z nieprawidłową ich budową (są to cechy związane z dysmorfia twarzą). Te sytuacje mogą w efekcie prowadzić do utraty czy pogorszenia się słuchu lub nawet do perforacji błony bębenkowej. Z tego powodu ważne jest, aby Twoje dziecko zostało zbadane przez otolaryngologa i audiologa. Często wykonywanym badaniem jest badanie określające próg słyszalności mające na celu wykrycie ewentualnej wady słuchu. Do wielu anomalii w zakresie uszu może przyczyniać się także (jeśli występuje) rozszczep podniebienia, lecz jego wczesna korekcja wydatnie poprawia funkcjonowanie w zakresie tego narządu. Decyzje dotyczące losu przerośniętej tkanki adenoidalnej muszą być także podejmowane wspólnie przez lekarzy kilku specjalności, by i tak często występujące zaburzenia artykulacji, nie zostały pogłębione poprzez usunięcie trzeciego migdałka.

## ZAPARCIA

Duża liczba dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma tendencje do częstych zaparć. Jak się przypuszcza ta uciążliwa dolegliwość może być spowodowana hipotonią (czyli słabym napięciem mięśniowym), która często występuje u tych dzieci i nie ogranicza się tylko do nieprawidłowej ruchomości podniebienia ale także do reszty ciała włączając w to okrężnicę. Aby złagodzić ten problem zachęcaj dziecko do częstego korzystania z toalety, podawaj mu dużo płynów oraz produktów bogatych w błonnik. Możesz także poprosić pediatrę, aby przepisał Twojemu dziecku odpowiednie lekarstwo łagodzące te dolegliwości np. laktulozę. U starszych dzieci notowano także zaparcia z bolesnymi skurczami żołądka, jednak tym ostatnim przypisuje się etiologię psychosomatyczną. Chociaż oficjalnie nie zostało udokumentowane to kilkoro rodzicom dzieci z tego typu dolegliwościami udało się złagodzić lub całkiem wyeliminować problem dzięki podawaniu dzieciom suplementów wapnia. Wydaje się to całkiem prawdopodobne gdyż wapń znany jest ze swojego oddziaływania na napięcie mięśniowe. W przypadku tego typu problemów trzeba zasięgnąć porady lekarza gastrologa.

## SYSTEM IMMUNOLOGICZNY

Niektóre dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 rodzą się ze strukturalnymi i/lub funkcjonalnymi zaburzeniami grasicy (zdarza się też brak grasicy). Jest to zresztą cecha charakterystyczna anomalii DiGeorge'a występującej czasami jako element innych zespołów uwarunkowanych genetycznie. Jak wiadomo grasicą jest bardzo ważnym narządem dla rozwoju wydolnego systemu immunologicznego u człowieka więc jej brak lub dysfunkcja powoduje deficyt komórek T we krwi. To zjawisko prowadzi w konsekwencji do niewydolności systemu immunologicznego oraz częstych infekcji, nierzadko groźnych dla życia (zwłaszcza w okresie niemowlęcym). Pomimo iż dysfunkcja grasicy zdarza się dosyć rzadko w obrazie zespołu mikrodelecji 22q11.2 to ważne jest, aby Twoje dziecko zostało przebadane przez specjalistę immunologa, który zleci szczegółowe badania krwi. Dzieci z deficytem komórek T czasami wymagają podawania preparatów immunoglobulin, co znacznie zmniejsza ryzyko poważnych infekcji. W przypadku, gdy u Twojego dziecka nie stwierdzono niewydolności układu immunologicznego to i tak wydaje się bardzo sensownym pomysłem podawanie mu specjalnych, „zabitych” szczepionek aniżeli tych, które zazwyczaj podaje się dzieciom (zwłaszcza przy współistnieniu wrodzonych wad serca). Twój lekarz immunolog dokładnie określi rodzaj szczepionek oraz indywidualny kalendarz szczepień, gdyż często się zdarza, iż niektóre szczepienia należy odłożyć w czasie (zwłaszcza BCG) aż system immunologiczny Twojego dziecka będzie w pełni rozwinięty.

## ZABURZENIA METABOLICZNE

U wielu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 w okresie noworodkowym występuje hipokalcemia (niski poziom wapnia) z powodu nieprawidłowości w budowie i funkcjonowaniu przytarczyc. Pomimo, iż te problemy zwykle występują we wczesnym niemowlęctwie uzasadnione jest zbadanie Twojego dziecka przez specjalistę od zaburzeń metabolicznych (gospodarki wapniowo-fosforanowej), który może zmodyfikować ogólnie przyjętą suplementację witamin (zwłaszcza witaminy D3). Często w tego typu poradni wykonywane są także badania mające na celu określenie poziomu hormonów tarczycy i przytarczyc.

## WRODZONE WADY SERCA

Wiele dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 rodzi się z wrodzoną wadą serca, często o złożonej anatomii. Wady te, jako takie są wynikiem zaburzenia genetycznego, jednakże ogromny postęp kardiologii i kardiochirurgii umożliwia korygowanie tego typu problemów dając tym samym dziecku szansę na długie i normalne życie. Nawet, jeśli Twoje dziecko wydaje się być zdrowe, bardzo ważne jest, aby zostało ono przebadane przez kardiologa, gdyż niektóre z wrodzonych wad serca przebiegają początkowo bezobjawowo lecz niosą za sobą ryzyko wystąpienia nieodwracalnych zmian patologicznych układu krążenia. Często potrzebne jest wykonanie wielu specjalistycznych badań kardiologicznych takich jak: rentgen klatki piersiowej z oceną wielkości sylwetki serca i przepływu płucnego, zapis elektrokardiograficzny, badanie echokardiograficzne serca oraz inne zależnie od typu wrodzonej wady serca. Wiele z wrodzonych wad serca występuje częściej u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 toteż są niejako kojarzone z tym zaburzeniem genetycznym. Należą do nich: TOF – Tetralogia Fallota, TAC - wspólny pień tętniczy, TGA – przełożenie wielkich pni tętniczych, DORV – odejście obu tętnic z prawej komory, VSD – ubytek przegrody

międzykomorowej czy też IAA typ B. Chociaż złożone wady serca będą z pewnością wymagały korekcji kardiochirurgicznej (czasem nawet wieloetapowej), istnieje też szereg wad wrodzonych serca o dużo łagodniejszym charakterze. W Polsce istnieje kilka wyspospecjalistycznych ośrodków kardiologii i kardiochirurgii dziecięcej o naprawdę wysokim, światowym poziomie, co znacznie poprawia sytuację takich dzieci i daje im perspektywy na normalne życie. Podkreślić należy także fakt, iż bardzo ważne przy wrodzonych wadach serca jest dbanie o higienę i stan uzębienia dziecka, leczenie próchnicy zębów oraz stosowanie profilaktyki infekcyjnego zapalenia wsierdza.

**Tab.2** Częstość występowania typowych dla zespołu mikrodelecji 22q11.2 wad układu krążenia.

Rodzaj wrodzonej wady serca	Częstość występowania
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%
<b>Bez wady serca</b>	<b>26%</b>

Dane uzyskane z opracowania The Children's Hospital of Philadelphia – badano 222-osobową grupę dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 (piśmiennictwo #5)

## NERKI

U niektórych dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mogą występować pewne anomalie w budowie nerek i/lub układu moczowo-płciowego. Zwykle tego typu zaburzenia nie dają objawów klinicznych, więc celowe staje się wykonanie Twojemu dziecku badania ultrasonograficznego jamy brzusznej z oceną nerek dla wykluczenia potencjalnych problemów. Część takich pacjentów wymaga pomocy urologa /nefrologa z powodu zakażeń dróg moczowych, moczenia nocnego czy zaburzeń w oddawaniu moczu.

## PRZEWLEKŁE BÓLE KOŃCZYN

Literatura dotycząca zespołu mikrodelecji 22q11.2 donosi, iż u wielu dzieci z tym zaburzeniem genetycznym zanotowano przewlekłe bóle nóg zarówno podczas chodzenia jak i w czasie snu. Niektóre dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 często i wielokrotnie budzą się w nocy, na pozór bez wyraźnej przyczyny, lub też podczas snu poruszają i kopią kończynami – prawdopodobnie w odpowiedzi na przewlekłe bóle nóg. Jednocześnie te same dzieci wydają się być bardzo aktywne w zabawie. Jako symptom tej dolegliwości obserwowany jest już we wczesnym dzieciństwie charakterystyczny zakrzywiony palec stopy. Ta właściwość wydaje się potwierdzać przypuszczenie, iż zespół mikrodelecji 22q11.2 powoduje pewne anomalie w budowie stóp (stopy końsko-szpotałe), które występują znacznie częściej niż w ogólnej populacji. Odpowiednie, zdrowotne obuwie może znacznie wspomóc rozwiązanie, choćby częściowe, tego typu problemów.

## WYGLĄD TWARZY

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 posiadają często bardzo charakterystyczne lecz subtelne cechy dysmorfii twarzy. Cechy te nie zawsze są oczywiste a stają się bardziej zauważalne w dużej grupie dzieci z takim zaburzeniem genetycznym – nie są to jednak tak charakterystyczne anomalie jak np. w zespole Down'a. Co ciekawe, wspomniane cechy przez swój charakter zwykle powodują, iż dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 postrzegane są jako wyjątkowo piękne. Z uwagi na to nie można zwykle postawić diagnozy li tylko na podstawie dostrzegalnych cech budowy twarzy. Zdarza się także, iż lekarze w ogóle nie dostrzegają tych subtelnych malformacji do czasu, gdy nie dowiedzą się, że dziecko jest dotknięte zespołem mikrodelecji 22q11.2 tym bardziej, iż wiele podobnych cech można dopatrywać się u rodziców niebędących „nosicielami” mikrodelecji 22q11.2. Jednakże starano się sklasyfikować te, które są charakterystyczne dla tego zaburzenia genetycznego i w konsekwencji powstała lista przytoczona poniżej.

Te charakterystyczne cechy dysmorfii to:

- małe, nisko osadzone małżowiny uszne,
- małe usta,
- „migdałowaty” kształt oczu,
- hyperteloryzm (szerzej rozstawione oczy),
- zmarszczka nakałna (telecanthus),
- u noworodków nos jest zwykle dłuższy niż „typowy” z lekko „przytępionym” końcem (w późniejszym okresie staje się bulwiasty),
- mała, cofnięta żuchwa (potencjalne problemy ortodontyczne),
- długie, wąskie palce zwężające się ku końcowi (bardzo charakterystyczne),
- krótka szyja.

Potencjalne anomalie w budowie żuchwy powinny być potwierdzone bądź wykluczone przez lekarza stomatologa czy też ortodontę.

## SPODZIECTWO

Spodziectwo jest wrodzoną deformacją prącia, która jest częstą wadą rozwojową chłopców w ogólnej populacji (1 na 200 żywych urodzeń płci męskiej) jednakże wydaje się być mocno związana z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Zwykle schorzenie to jawi się w nieprawidłowo położonym ujściu cewki moczowej – na spodzie lub nawet u podstawy prącia. Spodziectwo dosyć łatwo może być skorygowane przez chirurga, lecz dla prawidłowego i pełnego zdiagnozowania potrzebna jest konsultacja urologiczna Twojego dziecka. Dopiero lekarz pediatra urolog zdecyduje o konieczności i sposobie leczenia Twojego dziecka a także przebadają je pod kątem innych potencjalnych nieprawidłowości układu moczowo-płciowego.

## PROBLEMY NEUROLOGICZNE

Stosunkowo rzadko pacjenci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają poważne problemy neurologiczne, takie jak padaczka czy zaburzenia równowagi. Jednakże wydaje się być cennym przeprowadzenie badania neurologicznego w przypadku

jakichkolwiek podejrzeń nieprawidłowości z układu nerwowego, gdyż notowano przypadki pewnych anomalii w budowie i ukrwieniu mózgu (konieczne może okazać się wykonanie tomografii komputerowej mózgu, EEG). Odpowiednim specjalistą w tym zakresie będzie lekarz pediatra-neurolog.

## ZABURZENIA POŁYKANIA

Rodzice dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 miewają dosyć często problemy z karmieniem swoich pociech. Już we wczesnym dzieciństwie objawia się to krztuszeniem, dławieniem, ulewaniem przez nos, słabym przyrostem wysokości i masy ciała a w późniejszym okresie niechęcią do przyjmowania pokarmów o stałej konsystencji czy też nieumiejętnością picia ze szklanki. Tego typu problemy nazywane są *dysfagią* lub zaburzeniami połykania i są wynikiem zaburzeń w przemieszczaniu pokarmu z ust do kolejnych partii przewodu pokarmowego. W niemowlęctwie zaburzenia te mogą być także ściśle związane z innymi problemami zdrowotnymi dziecka (problemy z oddychaniem, wady serca, anomalie jelit) a wymagającymi hospitalizacji czy też operacji, przyczyniając się w ten sposób do pogłębienia zaburzeń połykania. Ponieważ wiele dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma problemy z funkcjonowaniem podniebienia czy też wrodzone wady serca należy w pierwszej kolejności zakładać, iż mogące wystąpić zaburzenia połykania są ściśle związane z tymi głównymi anomaliami. Jednakże, co należy wyraźnie podkreślić, powaga i skala problemu niejednokrotnie każe nam domniemywać, iż zaburzenia połykania same w sobie są częstym i poważnym problemem charakterystycznym dla zespołu mikrodelecji 22q11.2. W tej części artykułu opiszemy najważniejsze zagadnienia dotyczące problemów z karmieniem takich dzieci, odpowiemy na pytanie, dlaczego tak się dzieje oraz jak postępować w tych przypadkach.

Z obserwacji lekarzy szpitala dziecięcego w Filadelfii wynika, iż u około 30% dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 występują zaburzenia połykania. Co ciekawe grupa dzieci z tymi zaburzeniami nie różniła się znacząco od innych dotkniętych zespołem mikrodelecji 22q11.2. Innymi słowy, pacjenci z zaburzeniami połykania nie byli dotknięci większą liczbą anomalii aniżeli inne dzieci z tym zaburzeniem genetycznym. Dla przykładu częstość występowania wrodzonych wad serca, anomalii podniebienia, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i zaburzeniami połykania była taka sama jak u dzieci z tym zespołem genetycznym ale bez zaburzeń połykania. W znaczącej liczbie przypadków dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i dysfagią, zaburzenia połykania były obserwowane już w okresie okołoporodowym. Generalnie, charakter i stopień nasilenia tego typu problemów uzależniony jest przede wszystkim od wieku dziecka.

### NIEMOWLECTWO

U niemowląt z zaburzeniami połykania najczęściej obserwuje się: krztuszenie, drażliwość i niepokój w czasie jedzenia oraz ulewanie pokarmu nosem (bardzo charakterystyczne). Chociaż wiele z tych niemowląt ma właściwy odruch i chęć ssania to większość z nich szybko się zniechęca na skutek krztuszenia się. Badania z użyciem promieni X potwierdziły, iż przyczyną tego typu problemów jest niedostateczna ruchomość mięśni tylnej ściany gardła przyczyniająca się przede wszystkim do „wypychania” pokarmu przez nos. Dodatkowym problemem okazał się być brak koordynacji w zamykaniu i otwieraniu przetyku odpowiedzialny za krztuszenie. Ta dolegliwość była obserwowana przede wszystkim u niemowląt i z uwagi na to nie należy jej lekceważyć, gdyż może prowadzić do niebezpiecznego dla życia stanu,

jakim jest zachłystowe zapalenie płuc. Innymi udokumentowanymi zaburzeniami związanymi z przewodem pokarmowym są refluks żołądkowo-przełykowy oraz zaburzenia w przemieszczaniu treści żołądkowej w dół przewodu pokarmowego. Zwłaszcza te ostatnie świadczą o tym, iż u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 występujące anomalie dotyczące przewodu pokarmowego mogą wywierać niekorzystny wpływ na każdą jego część.

### WCZESNE DZIECIŃSTWO

W tym wieku wiele dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i zaburzeniami połykania woli być karmione przy użyciu łyżeczki niż butelki. To zdaje się potwierdzać wyniki badań uzyskane przy udziale promieni X a dowodzące, iż dzieci takie nie mogą przyjmować raz za razem dużych porcji pokarmu. W takim przypadku, dla częściowego rozwiązania problemu należy karmić dziecko przy użyciu łyżeczki. Kolejnym problemem zgłaszanym przez rodziców jest nieumiejętność picia ze szklanki, gdyż ten sposób picia wymusza szybkie przełykanie, co najpewniej jest przyczyną tego stanu.

### WIĘKSZE DZIECI

Większość starszych dzieci z zaburzeniami połykania ma problemy z przyjmowaniem pewnych rodzajów pokarmów takich jak: pokarmy o stałej, grudkowatej konsystencji, chrupkie pieczywo czy też inne, podawane w dużych kawałkach. Wynika to oczywiście z tych samych mechanizmów zaburzeń jak u dzieci młodszych. Dotychczas jedynym skutecznym sposobem pomocy dzieciom z takimi zaburzeniami i problemami w żywieniu jest szeroko rozumiana „prewencja”. Znaczy to, iż należy tak komponować dietę dziecka, ze szczególnym uwzględnieniem konsystencji pokarmów, aby zminimalizować potencjalne problemy. Jednakże zawsze należy mieć na uwadze wiek dziecka w odniesieniu do jego potrzeb żywieniowych. Oczywiście „prewencja” to jedno, lecz ważne jest dla nas także poznanie bezpośrednich przyczyn tego typu zaburzeń oraz zrozumienie mechanizmów ich powstawania. Ponieważ zespół mikrodelecji 22q11.2 związany jest z zaburzeniami migracji komórek grzebienia nerwowego ( w życiu płodowym) przypuszcza się, że powoduje on także przemieszczenie niektórych elementów mięśni i nerwów w obrębie ciała i nieodpowiednie ich współdziałanie. Niestety dotychczas nie poznano charakteru tych zaburzeń, więc trudno jest powiedzieć czy są one natury neurologicznej, czy wynikają ze złej pracy mięśni, czy też u ich podstaw leżą zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Należy jednak zaznaczyć, iż odpowiednio skomponowana dieta i metodyka żywienia pozwala dziecku z zaburzeniami połykania na osiągnięcie normalnej masy i wysokości ciała (jeśli nie występują inne problemy).

## **OSOBOWOŚĆ**

Z doświadczenia lekarzy zajmujących się zespołem mikrodelecji 22q11.2 wynika że, ogólnie rzecz ujmując, dzieci z takim zaburzeniem genetycznym cechują się pewnym charakterystycznym typem osobowości. Jeżeli np. decydują się coś zrobić to są bardzo konsekwentne w dążeniu do tego celu niejednokrotnie ignorując wszelkie zakazy. Często też mają obsesję na punkcie pewnych rzeczy, np. oglądają wielokrotnie ten

sam film wideo lub ciągle chcą dostawać te same pokarmy. Nagle ta obsesja kończy się ustępując miejsca innej, itd. Zwykle interesuje je to co zdarzy się np. za tydzień aniżeli to, co ważne jest w tej chwili. Bardzo często dzieci te łatwo nawiązują kontakt z dziećmi starszymi lub osobami dorosłymi mając jednocześnie problem z kontaktem z rówieśnikami. Często bywają silnie podekscytowane, miewają zmienne nastroje lub nagle „wybuchają”. Reasumując, jakkolwiek takie problemy miewają także inne „zdrowe” dzieci i nie można jednoznacznie stwierdzić że dziecko z zespołem mikrodelecji 22q11.2 będzie miało właśnie taką osobowość, to tego typu zachowania obserwowano znacznie częściej u dzieci dotkniętych tą wadą genetyczną niż w ogólnej populacji. Należy także zauważyć, iż odpowiednie wychowanie, poświęcanie wiele uwagi, zrozumienie i zaufanie są podstawą tak w wychowaniu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jak i wszystkich innych, przyczyniając się tym samym do zminimalizowania problemów wychowawczych.

## TRUDNOŚCI JĘZYKOWE - ROZWÓJ

Po zdiagnozowaniu potencjalnych problemów związanych z funkcjonowaniem podniebienia i gardła, Twoje dziecko powinno być obejrzone przez foniatrę i logopedę. Ta wczesna diagnostyka może przyczynić się do wyeliminowania problemów logopedycznych i artykulacji dźwięków w późniejszym okresie życia dziecka. Zwykle pełny obraz potencjalnych anomalii jest znany wtedy, gdy Twoje dziecko zaczyna mówić.

Inną sprawą jest fakt, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 dość często mają problemy z przyswajaniem wiedzy (dotyczy to zwłaszcza abstrakcyjnego myślenia, brak koncentracji uwagi, rozkojarzenie myślowe). Tutaj otwiera się droga do bezpośredniej pomocy dziecku w wytłumaczeniu mu trudnych dla niego kwestii. Te trudności językowe pogarszają także komunikację ze światem zewnętrznym co może stanowić nie lada problem w rozwoju. Te społeczne aspekty języka muszą Ci być dokładnie wyjaśnione, abyś wiedział jak skutecznie pomóc swojemu dziecku. Duży wkład w terapię powinien wnieść także nauczyciel w szkole postępując tak, by mieć pewność, iż Twoje dziecko dokładnie zrozumiało co się od niego wymaga. Jednym z priorytetów wczesnej interwencji w tym zakresie jest pomoc w rozwoju umiejętności komunikacji i współżycia w grupie. Nauczyciele i psycholodzy mogą pomóc Ci nauczyć się pewnych metod w odniesieniu do spodziewanych rezultatów.

Oto niektóre z zaleceń angielskiej grupy „The 22q11.2 Group”:

- zachęcaj dziecko do fizycznej bliskości ,
- utrzymuj z nim kontakt wzrokowy ,
- używaj prostego języka tak, aby dziecko zawsze mogło Cię zrozumieć ,
- poświęcaj mu dużo uwagi i nie zniechęcaj się małymi postępami ,
- wytłumacz innym członkom rodziny i nauczycielom jak postępować z Twoim dzieckiem ,
- używaj konsekwentnie tych samych określeń dla tych samych zdarzeń ,
- powstrzymaj się od komentarzy gdy dziecko jest zdenerwowane ,
- mów powoli ,
- używaj odpowiedniej intonacji ,
- nie nadużywaj gestykulacji ,
- stymuluj dziecko do rozmowy,

- zachęcaj dziecko do komunikacji werbalnej – czekając na odpowiedzi i pozwalając dziecku rozpocząć rozmowę.

## INNE ANOMALIE I ZABURZENIA

Nierzadko zdarza się, iż pacjenci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają pewne anomalie ukrwienia mózgu, wady budowy naczyń szyjnych, czasami nieprawidłowości kostne w postaci dodatkowych palców, anomalie żeber czy kręgosłupa prowadzące do skrzywienia kręgosłupa, ukryty rozszczep kręgosłupa, młodzieńcze zapalenie stawów, problemy z widzeniem (zez, zaćma – co wymaga konsultacji okulistycznej) oraz przedwczesne zarastanie szwów czaszkowych, problemy emocjonalne czy psychiczne. Pacjenci, u których występuje jeden lub więcej z tych objawów powinni być pod stałą opieką odpowiednich specjalistów, o których zazwyczaj decyduje lekarz genetyk podczas porady genetycznej. Z uwagi na obserwowany czasami zbyt niski wzrost celowa wydaje się także konsultacja endokrynologiczna.

## ROKOWANIA

Rokowania dotyczące rozwoju Twojego dziecka są trudne do określenia. Jeśli np. nie stwierdzono u niego poważnych wrodzonych wad rozwojowych (wady serca, problemy immunologiczne) wtedy najprawdopodobniej będzie ono normalnie funkcjonować i rozwijać się jak każdy z nas. Jednakże nawet dzieci z poważnymi wrodzonymi wadami rozwojowymi, poddane specjalistycznej opiece lekarskiej mogącej skorygować lub wyeliminować potencjalne problemy, mogą prowadzić normalne i niezależne dorosłe życie. Należy pamiętać, iż odpowiednia terapia (logopeda, rehabilitacja ruchowa), dostosowana edukacja i opieka ze strony rodziców mogą po stokroć się opłacić pozwalając tym dzieciom maksymalnie wykorzystać ukryty w nich potencjał. Dla przykładu wiele problemów w nauce i przyswajaniu wiedzy nie wynika u tych dzieci z mniejszego poziomu inteligencji a z problemów w mówieniu i artykulacji dźwięków, dlatego tak ważne jest (podkreślam jeszcze raz) zbadanie i „prowadzenie” procesu leczenia przez foniatrę, audiologa i logopedę. To samo tyczy się stwierdzonych wad serca, których szybkie wykrycie i korekcja pozwala na normalne dzieciństwo. Reasumując, nie należy doszukiwać się nowych irracjonalnych problemów tylko zapewnić dziecku odpowiednią opiekę lekarską i pomagać na miarę jego potrzeb. Wiele osób z zespołem mikrodelecji 22q11.2 nie jest świadoma swojej choroby do czasu do póki nie mają własnych dzieci dotkniętych tym zaburzeniem genetycznym. Właśnie ten ostatni fakt powinien być dla nas pozytywnym zwiastunem przyszłości naszych dzieci!

### Z ostatniej chwili:

W chwili obecnej zidentyfikowano kilka genów (UDF11, Hira, Tbx1) znajdujących się w krytycznym regionie DiGeorge'a, których delecje (ew. mutacje) zdają się mieć związek z wystąpieniem tego zespołu wad, jednak informacje jakimi dysponują genetycy są jeszcze niewystarczające do zrozumienia zawłości związanych z tym skomplikowanym zaburzeniem genetycznym. Chociaż prace nad tym zagadnieniem są bardzo intensywne, długo przyjdzie nam jeszcze czekać na odkrycie całej prawdy o zespole mikrodelecji 22q11.2.

### **Autorzy opracowania:**

- Przygotowanie materiałów, tłumaczenie, projekt i realizacja: mgr inż. **Robert Wołgajew** (kontakt: [robert@22q11.org](mailto:robert@22q11.org) )
- Korekta medyczna: dr **Maria Gajdulewicz** (Poradnia Genetyczna IP-CZD)  
dr n. med. **Lidia Ziółkowska** (Oddział Kardiologii IP-CZD)
- Dodatkowe tłumaczenia: tak jak zaznaczono w tekście.

### **Ważne informacje:**

Szanowni Państwo. Nadrzędnym celem, który przyświecał opracowaniu tego przewodnika, była chęć pomocy rodzicom dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Mamy jednak nadzieję, iż wzorem rodziców w innych krajach (gdzie problem ten jest znacznie bardziej znany), uda nam się utworzyć grupę wsparcia (stowarzyszenie) niosącą pomoc naszym rodzinom, dlatego serdecznie zachęcam do kontaktu z nami (e-mail: [robert@22q11.org](mailto:robert@22q11.org) ,tel:0-505 177-388) celem zgłoszenia ewentualnego akcesu. Pierwszym krokiem w kierunku popularyzacji problemu jest uruchomienie serwisu internetowego (tzw. support group) poświęconego zespołowi mikrodelecji 22q11.2, gdzie znajdziecie Państwo najnowsze informacje o tym zaburzeniu genetycznym, opinie rodziców, forum internetowe jak i terminy ewentualnych spotkań w ramach działalności grupy (adres: <http://www.22q11.org>). Kończąc życzę dużo zdrowia i uśmiechu oraz pozostaję do dyspozycji...

*Robert Wołgajew*

### **Piśmiennictwo:**

1. Biuletyn informacyjny „22 and You. Everything you need to know about Velo-Cardio-Facial Syndrome” angielskiej grupy “The 22q11 Group”.
2. Informacje ze strony internetowej amerykańskiej fundacji “Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation”.
3. Biuletyny informacyjne amerykańskiego szpitala dziecięcego “The Children’s Hospital of Philadelphia”.
4. „Genetyka chorób układu krążenia” pod redakcją doc. dr hab. Andrzeja Ciechanowicza / prof. dr hab. Andrzeja Januszewicza / prof. dr hab. Włodzimierza Januszewicza / prof. dr hab. Witolda Rużyłło. Medycyna Praktyczna.
5. „22q11 Deletion Syndrome”, Donna M McDonald-McGinn,MS ,CGC / Beverly S Emanuel, PhD / Elaine H Zackai, MD, FACMG. Wrzesień 1999
6. „Genetyka medyczna” L.B. Jorde, J.C. Carey, M.J. Bamshad, R.L. White. Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o.
7. „Faces of Sunshine. The 22q11.2 Deletion. A handbook for Parents & Professionals”. Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC / Brenda Finucane, MS, CGC / Elaine H. Zackai, MD. The Children’s Hospital of Philadelphia, 2000.

**Załączniki:**

## ARTYKUŁY POŚWIĘCONE ZESPOŁOWI MIKRODELECJI 22q11.2

**Spektrum zmienności klinicznej w rodzinnym zespole mikrodelecji 22q11.2: od pełnego obrazu zespołu wad do wyjątkowo łagodnej formy anomalii.**

MC Digilio, A Angioni, M De Santis, A Lombardo, A Giannotti, B Dallapiccola, B Marino [Clin Genet 2003: 63: 308-313] [artykuł adjustowany]

Zespół mikrodelecji 22q11.2 jest zespołem wad wrodzonych uwarunkowanym genetycznie a charakteryzującym się szeroką wewnątrzrodzinną i zewnątrzrodzinną zmiennością ekspresji objawów. Celem tego opracowania był przegląd przypadków rodzinnego zespołu mikrodelecji 22q11.2 oraz analiza anomalii klinicznych u rodziców-nosicieli tego zespołu genetycznego. W naszej grupie 87 pacjentów z tym zaburzeniem genetycznym stwierdzono 15 (17.2%) przypadków dziedzicznego zespołu mikrodelecji 22q11.2 (autosomalnie dominująco), z czego 10 to były przypadki dziedziczenia od matki. U rodziców-nosicieli zespołu mikrodelecji 22q11.2 znajdowano jedną lub więcej istotnych cech charakterystycznych temu zaburzeniu, przy czym u jednej z matek stwierdzone anomalie były wyjątkowo łagodne. Ten fakt przemawia za tym, iż zawsze powinno się badać oboje rodziców pod kątem zespołu mikrodelecji 22q11.2, niezależnie od ich fenotypu tym bardziej, iż w naszych badaniach potwierdzono obecność wielu wyjątkowo łagodnych anomalii u rodziców dzieci dotkniętych tym zaburzeniem genetycznym. Mając to na uwadze należy przeprowadzić drobiazgową konsultację genetyczną w takich rodzinach (z uwzględnieniem możliwości łagodnych form anomalii), gdyż w przypadku potwierdzenia tego zespołu u rodziców, istnieje 50% szans dziedziczenia dla kolejnej ciąży. Reasumując, różnorakie genetyczne i niegenetyczne czynniki jak: stopień modyfikacji genów w miejscu delecji, mozaicyzm, nietrwałe mutacje, zmiany alleli w haploidalnym locus oraz czynniki środowiskowe mogą być odpowiedzialne za tak dużą zmienność ekspresji objawów w zespole mikrodelecji 22q11.2, nawet w zakresie tej samej rodziny.

Zespół mikrodelecji 22q11.2 jest jednym z najczęstszych zespołów wad wrodzonych uwarunkowanych genetycznie z częstością występowania ocenianą na około 1 na 4000 żywych urodzeń. Typowe anomalie związane z tym zaburzeniem genetycznym to: wrodzone wady serca, niewydolność podniebieno-krtaniowa (VPI) lub rozszczep podniebienia, dysmorfia twarzy, problemy z nauką, hipokalcemia w okresie noworodkowym oraz deficyty systemu immunologicznego. W zespole tym stwierdzono także dużą zmienność ekspresji objawów, w związku z czym spektrum anomalii charakterystycznych dla tego zaburzenia może okazać się dużo większe. Wewnątrz- i zewnątrzrodzinną zmienność fenotypu tej choroby jest bardzo charakterystyczna, w związku z czym w zakresie tej samej rodziny spotyka się osoby z pełnym obrazem choroby jak i z bardzo łagodnym fenotypem. Częstość występowania rodzinnego zespołu mikrodelecji 22q11.2 (jako dziedziczonego od rodziców) oceniana jest na 6 do 28%. W takich przypadkach rodzice-nosiciele choroby często wykazują dosyć łagodny fenotyp w związku z czym wielu genetyków sugeruje bardzo drobiazgowo badanie mające na celu wykrycie nawet subtelných dysmorfii charakterystycznych omawianemu zaburzeniu. Ta właściwość pozwala nam domniemywać, że zespół mikrodelecji 22q11.2 występuje znacznie częściej niż sądzono lecz są to przypadki

jeszcze nie wykryte. W naszym opracowaniu scharakteryzowaliśmy i dokładnie opisaliśmy rodzinie występujący zespół mikrodelecji 22q11.2 oraz określiliśmy częstość tego typu dziedziczenia. W szczególności poddaliśmy analizie rodziców-nosicieli tego zaburzenia genetycznego ze szczególnym uwzględnieniem 1 przypadku matki-nosicielki, u której występował bardzo łagodny fenotyp.

### **Materiały i metody.**

W okresie pomiędzy Stycznem 1993 r. a Kwietniem 2002 r. zbadaliśmy 132 pacjentów z zespołem mikrodelecji 22q11.2. W przypadku 87 rodzin wykonaliśmy test FISH obojgu rodzicom (badano chromosomy w metafazie uzyskane z krwi obwodowej – użyto Sc11.1, Co23, N25, D22S39 i Arso). Stwierdzono 15 (17.2%) przypadków tego zaburzenia genetycznego u przebadanych rodziców. W 10 przypadkach nosicielem była matka a w 5 ojciec. We wszystkich przypadkach segment ulegający delecji był dosyć duży, w granicach 3-4 Mb (milionów par zasad). Rodzice, u których stwierdzono zespół mikrodelecji 22q11.2 zostali przebadani przez 2 genetyków w poszukiwaniu mniej lub bardziej znaczących anomalii charakterystycznych temu zespołowi. We wszystkich przypadkach wykonano echokardiografię dla wykluczenia bądź potwierdzenia wrodzonej wady serca. W 2 przypadkach, matek-nosicielek tego zespołu, bez wcześniejszego potwierdzenia wrodzonej wady serca oraz bez istotnych cech klinicznych zespołu mikrodelecji 22q11.2, tomografia komputerowa (SCT) łuku aorty i naczyń była dodatkowo wykonana. Potencjalne anomalie układu podniebieno-krtaniowego zostały zweryfikowane poprzez videofluoroskopię. We wszystkich przypadkach oceniano także (na podstawie wywiadu) występowanie problemów z nauką w wieku szkolnym, stopień opóźnienia rozwoju (jeśli występował) oraz wykonano konsultację psychiatryczną. Wykonano także badania wydolności systemu immunologicznego oraz określono poziom parathormonu oraz wapnia we krwi.

### **Wyniki.**

W wyniku powyższych badań znaleziono jedną lub kilka charakterystycznych cech u każdego z rodziców z zespołem mikrodelecji 22q11.2 a w przypadku jednej z matek cechy te były wyjątkowo łagodne. W tym ostatnim przypadku obecne cechy dysmorfii twarzy to: obfite jakby obrzęknięte powieki w dzieciństwie (w wieku dojrzałym ustawione bardziej skośnie szpary powiekowe) oraz wydatny nos z szeroką nasadą i wąskimi skrzydełkami. W przypadku tej matki poza powyższymi cechami dysmorfii wykluczono, w wyniku dodatkowych badań, inne anomalie jak: niewydolność podniebieno-gardłowa (VPI), wrodzone wady serca i łuku aorty, niedobory systemu immunologicznego oraz niedobory hormonalne. Z wywiadu dowiedzieliśmy się, iż pacjentka ta ukończyła szkołę średnią bez jakichkolwiek problemów z nauką a w tej chwili pracuje w biurze jako sekretarka. Także potencjalne problemy psychologiczno-psychiatryczne u tej pacjentki były nieobecne. W tym przypadku potwierdzono wadę genetyczną na podstawie testów krwi i fibroblastów skóry.

Tabela 1. Anomalie zanotowane u poszczególnych pacjentów.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Płeć	K	K	K	K	M	K	K	M	K	M	K	M	M	K	K
Dysmorfia twarzy	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Rozszczep podniebienia	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
VPI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Wady naczyń i serca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	RR SA	-

Problemy z nauką	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skolioza	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-
Stopy końsko-szpotaawe	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficyt komórek T we krwi	+	+	-	-	-	+	-	-	NT	-	NT	NT	NT	-	-
Niedoczynność przytarczyc	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ogólna liczba anomalii	7	6	5	5	5	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1

NT- nie badano, RRSA- zaprzętkowo przebiegająca prawa tętnica podobojczykowa

Anomalie jakie zostały znalezione w naszej grupie pacjentów z zespołem mikrodelecji 22q11.2 zostały przedstawione w tabeli 1. Cechy dysmorfii twarzy odnotowano u 14 rodziców (93%) a najczęstsze z nich to: wąskie szczeliny powiekowe (57%), cylindryczny nos z niedorozwiniętymi skrzydełkami nosa (100%), małe-„rybie” usta (50%), nieprawidłowo ukształtowane uszy (86%). Niewydolność podniebieno-gardłowa (VPI) lub rozszczep podniebienia stwierdzono w 10 przypadkach (67%). U żadnego z rodziców nie stwierdzono wrodzonej wady serca lecz w przypadku jednej matki (bez innych charakterystycznych anomalii) tomografia komputerowa (SCT) potwierdziła położoną atypowo, zaprzętkowo prawą tętnicę podobojczykową. Problemy neuropsychologiczne stwierdzono u 7 rodziców (46%), anomalie kości u 9 (60%), niedobory systemu immunologicznego w 3 przypadkach (20%) a niedoczynność przytarczyc w jednym (7%).

## **Dyskusja.**

Nasze badania wykazały, że w 17.2% przypadków zespół mikrodelecji 22q11.2 występuje jako choroba dziedziczona autosomalnie dominująco od rodziców. Jest to dość wysoki wynik w porównaniu do wcześniejszych doniesień (6%-28%), lecz może on wynikać z faktu, iż tylko 87 z 132 par rodziców poddało się badaniu kariotypu techniką FISH. W wielu dotychczasowych badaniach potwierdzone było znaczenie dziedziczenia tego zespołu ze strony matki jako najczęściej występujący schemat. W naszych badaniach 75% dziedziczenia zespołu mikrodelecji 22q11.2 miało właśnie taki charakter. Istnieją różnorakie przypuszczenia tłumaczące ten fenomen jak np.: uważa się, iż dotknięte mikrodelecją 22q11.2 plemniki mają znacznie zmniejszoną zdolność przeżycia a co za tym idzie „płodność” oraz że istnieje dużo większe prawdopodobieństwo, iż kobieca komórka jajowa z tą wadą znacznie łatwiej „przenosi” swoje zdelecjonowane allele do powstałej zygoty. W schemacie dziedziczenia zespołu mikrodelecji 22q11.2 prawdopodobnie można wykluczyć geny imprintingu, gdyż u osób z disomią jednorodzicielską chromosomu 22 nie stwierdza się fenotypu choroby. Należy także podkreślić, że nie zawsze dostępni badaniu byli ojcowie-nosiciele takiej mikrodelecji.

Została udokumentowana duża zmienność ekspresji objawów przy czym fenotyp rodzica był często wyjątkowo łagodny. W rzeczywistości częstość występowania wrodzonych wad serca u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 była znacznie większa niż u ich rodziców (nosicieli zespołu). Ten niski odsetek wrodzonych wad serca u rodziców wynikać może jednak z dużej śmiertelności noworodków i niemowląt z wadami serca w tamtym czasie, gdyż postęp kardiologii i kardiologii dziecięcej w ostatnich latach pozwala korygować z pozytywnym skutkiem wady serca, które wcześniej miały złe rokowania. Zanotowano także związek pomiędzy zwiększeniem „surowości” fenotypu a możliwością reprodukcji. W przeciwieństwie do tego częstość występowania VPI jest znacznie większa u rodziców-nosicieli aniżeli u ich chorych dzieci. Wydaje się więc, iż anomalie podniebieno-gardłowe, problemy z nauką czy

cechy dysmorfii twarzy powinny być kluczowymi w przypadku konsultacji rodziców podejrzewanych o nosicielstwo tej delecji (tabela 1). Mniej lub bardziej znaczące cechy dysmorfii twarzy (cyldryczny nos, nieodpowiednia budowa uszu) zostały znalezione w przypadku 93% rodziców z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Co ciekawe, typowy i bardzo charakterystyczny dla tego zespołu nos posiadała w naszej grupie rodziców, owa matka o bardzo łagodnym fenotypie choroby jak i opisana w 1981 r. przez Shprintzen'a inna kobieta „dotknięta” tym zaburzeniem genetycznym. Pozwala to nam przypuszczać, iż jest jeszcze wiele niezdiagnozowanych osób-nosicieli mikrodelecji 22q11.2, gdyż dopiero ich chore potomstwo daje nam sygnał do dokładnego zbadania rodziców. Niemniej, przyszłe badania dorosłych osób z zespołem mikrodelecji 22q11.2 w odniesieniu do ich dzieci „dotkniętych” także tym zaburzeniem są niezbędne dla lepszego poznania tej złożonej choroby. W naszych badaniach potwierdziliśmy także dużą wewnątrzrodzinną zmienność ekspresji objawów: na przykładzie matki z łagodnym fenotypem choroby i jej syna „dotkniętego” wieloma anomaliami: dysmorfia twarzy, wrodzona wada serca VSD, opóźnienia mowy, trudności z nauką i deficyt komórek T we krwi. Ta obserwacja potwierdza ważność testów FISH nie tylko u rodziców z ewidentnymi cechami zespołu, ale także u tych z pozoru zdrowych. Innym, ciekawym przypadkiem zespołu mikrodelecji 22q11.2 była matka z atypowo, zaprzętkowo przebiegającą prawą tętnicą podobojczykową bez jakichkolwiek innych cech zespołu. Znajdowano także przypadki izolowanych wad łuku aorty (lub innych naczyń) bez współistnienia wrodzonej wady serca. Z tego tytułu dzieci i dorośli z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinni być dokładnie zbadani przez kardiologa.

W wielu badaniach dowiedziono, iż wielka zmienność ekspresji objawów w tym zespole genetycznym nie jest bezpośrednio związana z rozmiarem wycięcia genów (w wielu przypadkach o różnym fenotypie rozmiar wycięcia był taki sam). W rzeczywistości nie znaleziono wyraźnej różnicy w ekspresji objawów u osób o rozmiarze wycięcia od 1.5 do 3 Mb. Oczywiście wysuwane są różnorodne hipotezy na temat tej dużej zmienności fenotypu choroby. Pomimo jednorodności form mikrodelecji chromosomów, które powodują chorobę większość pacjentów z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma zróżnicowany fenotyp. W rzeczywistości nie zaobserwowano żadnej różnicy wśród objawów klinicznych towarzyszących mikrodelecjom 3 Mb lub 1,5 Mb. Omawiano poszczególne hipotezy, aby wyjaśnić różnorodność kliniczną w obrębie członków rodzin (krąg bezpośredni i rozszerzony) jak i osób niespokrewnionych cierpiących na tę samą chorobę. Fenotyp może zależeć od nierozpoznanych jeszcze genów modyfikujących, które pośredniczą w interakcjach genowych i wpływają na fenotyp choroby. Takie geny modyfikujące mogą znajdować się w chromosomie 22q11.2 lub w osobnych fragmentach DNA. Co więcej, zwiększenie niestabilnych mutacji w obszarze 22q11.2 może być odpowiedzialne za różnorodność w obrębie członków jednej rodziny. Alternatywną możliwością jest to, że fenotyp syndromu mikrodelecji 22q11.2, wynikający z modyfikacji układania kodu (DNA przyp.) w chromatynie, pośredniczący przy mikrodelecji ze zbyt małą ilością kopii DNA, powtarza się w tym regionie. W rzeczywistości dowiedziono, że zbyt mała ilość kopii DNA odgrywa poważną rolę w regulacji składu genów. Mutacje genów w obszarach haploidalnych (pojedynczy zestaw chromosomów) mogą również tworzyć podstawy do zmienności fenotypów. Dwa lub więcej genów zajmujących to samo miejsce w chromosomie ze zbyt małą ilością materiału genetycznego mogą wpływać na niski poziom wewnętrznej informacji o genie lub zawierać dane, które doprowadzą do produkcji zmodyfikowanych produktów genowych (białek). Nie mniej jednak ten mechanizm prawdopodobnie nie jest jedynym warunkującym zmienność klinicznych

nieprawidłowości w zespole mikrodelecji 22q11.2, może jednak modyfikować geny i współpracować w umieszczaniu ich gdzie indziej w genomie.

Podejrzewa się, że mechanizm samonaprawy może mieć udział w modulowaniu formuły fenotypu. Lindsay i Baldini po raz pierwszy wykazali, że zarodki myszy mogą przewycięzać charakterystyczne opóźnienia rozwojowe i przez to zredukować powielanie chorego fenotypu. Posługując się modelem myszy z syndromem mikrodelecji 22q11.2 (nazwanym Df1) odkryto, że nie wszystkie myszy wykazywały przy urodzeniu naczyniowe wady serca. Łuk aorty przenoszony jako wzorzec mikrodelecji, który zdarzał się u heterozygotycznych myszy był powiązany z osłabieniem różnicowania się naczyniowych mięśni gładkich w 4-tym, gardłowym łuku aorty. Niespodziewanie podczas badań Lindsay i Baldini stwierdzili, że wszystkie Df1 i embriony podczas wczesnej embriogenezy miały nienormalnie małe 4 łuki tętnicy gardłowej; następnie wiele embrionów przewyciężyło ten wczesny defekt i kontynuowało dalszy, prawidłowy rozwój mięśnia sercowego. Ten typ samonaprawy jest nowym pojęciem na drodze do zrozumienia ujawniania się defektów przy urodzeniu. Innym możliwym wytłumaczeniem są przypadkowe czynniki towarzyszące lub wpływ środowiska zewnętrznego. W rzeczywistości niezgodność fenotypowa bliźniąt monozygotycznych z mikrodelecją 22q11.2 sugeruje, że kliniczne objawy zespołu mikrodelecji są kontrolowane bardziej przez czynniki pochodzenia pozagenetycznego, które mogą modulować fenotyp.

Znanych jest kilka przypadków mozaikowej mikrodelecji 22q11.2. Consevage donosił o przypadku pacjenta z hypoplastyczną lewą komorą serca, u którego analizy tkanek serca wykazywane przy mikrodelecji 22q11.2 nie zostały wykryte w limfocytach krwi obwodowej. Co więcej, mozaika mikrodelecji 22q11.2 została dowiedziona u matki, która urodziła dwoje dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i jedno zdrowe dziecko. Analizy fenotypu haploidalnego pokazały, że mikrodelecja u chorych dzieci wystąpiła na poziomie tego samego 22 chromosomu matczynego. Interesującym jest fakt, że u zdrowego dziecka znaleziono ten sam matczyzny fenotyp haploidalny w chromosomie 22q11.2 w formie prawidłowej. Matka okazała się być mozaiką dla mikrodelecji, choć klinicznie była zdrowa. Odkrycie mozaiki germinalnej w mikrodelecjach ma implikacje dla konsultacji genetycznych nie tylko w przypadkach w obrębie rodziny ale także wśród rodzin z pozornie sporadycznymi wypadkami zespołu mikrodelecji 22q11.2. Dotychczasowe piśmiennictwo sugerowało, że mozaiki germinalne przy mikrodelecji 22q11.2 są prawdopodobnie niezdiagnozowane. W rzeczywistości notowano już przypadki urodzenia dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 przez zdrowych rodziców bez delecji somatycznych.

Podsumowując, obecne dane wskazują na to, iż powszechną praktyką powinno być badanie cytogenetyczne obydwójga rodziców wszystkich pacjentów z mikrodelecją 22q11.2, niezależnie od fenotypu rodziców, biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjentów dorosłych objawy choroby są zwykle zminimalizowane. Takie działania zapewnią solidne podstawy dla poradnictwa genetycznego dla rodzin z mikrodelecją 22q11.2, gdyż może się to wiązać ze zwiększonym ryzykiem ponownego pojawienia się mikrodelecji w rodzinie. Co więcej, relatywnie większa częstość choroby w gronie rodzinnym oraz częstsza identyfikacja mikrodelecji 22q11.2 u dorosłych poprzez chore dzieci prowadzi do podejrzenia, że mikrodelecja 22q11.2 może zdarzać się częściej niż pierwotnie sądzono. W szczególności pacjenci z bardzo łagodnymi objawami klinicznymi często mogą być zdiagnozowani jedynie poprzez urodzenie dziecka z

problemami medycznymi. Różnorodność genetycznych, włączając geny modyfikujące w różnych DNA (loci), mozaikę germinalną, niestabilne mutacje, modyfikacji układania kodu DNA w chromatynie, mutacje umiejscowienia genów w obszarach haploidalnych (pojedynczy zestaw chromosomów), mechanizmy samonaprawiające pierwotnych defektów embriologicznych, czynników przypadkowych i wpływu środowiska mogą przypuszczalnie pociągać za sobą różnorodne objawy kliniczne tego samego tajemniczego syndromu mikrodelecji 22q11.2, nawet w ramach tej samej rodziny.

---

## **Niemowlęta i przedszkolaki z zespołem mikrodelecji 22q11.2: wyzwania rozwojowe.** dr n. med. Marsha Gerdes [artykuł adjustowany]

### **Wprowadzenie**

Każde dziecko, które urodziło się z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jest jedyne w swoim rodzaju. Jego rozwój od niemowlęctwa aż do przedszkolaka jest uwarunkowany indywidualną osobowością, temperamentem, doświadczeniami w uczeniu się i pełnymi miłości relacjami wewnątrz rodziny.

Mikrodelecja określa jedynie „wzorzec”, według którego dziecko rozwija się i wyjaśnia jego słabe i silne strony, lecz każde dziecko rozwija się w sposób indywidualny. Z naszych doświadczeń (szpital dziecięcy w Filadelfii) z wieloma niemowlętami i przedszkolakami dotkniętymi tym zaburzeniem genetycznym, dowiedzieliśmy się o typowych wyzwaniach, które stają przed dziećmi we wczesnych latach. Posiadając wiedzę o tych wyzwaniach możemy instruować rodziców jak i dostarczyć wielu wskazówek, które pomogą w najtrudniejszych momentach zachęcać dziecko do wysiłku.

### **Rozwój**

Jednym z najwyraźniejszych wyzwań w okresie niemowlęcym są trudności dziecka w rozwijaniu siły mięśni i nauki koordynacji podstawowych ruchów. Jednym z pierwszych odruchów niemowlęcia jest trzymanie jego lub jej głowy w górze, aby miało lepszy widok na świat. Początkowo dzieci leżące na brzuszku unoszą głowę i szyję oraz używają mięśni ramion i rąk, aby podnieść się i rozejrzeć wokół. Te dwa zadania są często najcięższymi dla dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Niemowlęta wolą pozostawać w pół-uniesionej pozycji lub leżeć na plecach, żeby bawić się i rozglądać dookoła. Te problemy są tym większe, jeśli dziecko miało operację serca i spędziło więcej czasu leżąc na plecach niż na brzuszku. Problem ten jest również często spotykany, gdy rodzice pozwalają zasnąć dziecku na plecach, przy sobie; te dzieci spędzają zbyt mało czasu leżąc na brzuszku. Większość dzieci zaczyna siadać pomiędzy 6 a 9 miesiącem życia. Gdy tylko dziecko usiądzie cieszy się nowym spojrzeniem na życie, swoboda siedzenia umożliwia mu zabawę i nawiązywanie relacji z ludźmi. Następne kroki (raczkowanie a potem chodzenie) są często opóźnione u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Tak naprawdę dzieci te zaczynają chodzić w

wieku pomiędzy 18 a 24 miesiącem życia zamiast w 12 miesiącu, jak ich zdrowi rówieśnicy. Z pomocą odpowiedniej terapii ruchowej, która zachęca do budowania siły i koordynacji, można zniwelować opóźnienia. Terapia dla niemowląt może zacząć się już w drugim miesiącu życia. Im wcześniej zaczniesz tym napotkasz mniejszy opór w ciele dziecka do przyjmowania pewnych pozycji. Większość czynności może być wykonywanych bezpośrednio przez rodziców i łatwo można je włączyć w codzienny plan zabawy, karmienia i zmiany pieluszek.

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają zwykle wolniejsze tempo przyswajania wiedzy niż inne dzieci. Stosują się zwykle do tej samej sekwencji uczenia się, ale często poniżej średniej. Opóźnienia rozwojowe mogą się różnić od bardzo łagodnych do bardziej poważnych.

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 1 a 3 miesiącem życia	
<p><u>Ruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leżąc na brzuszku podnosi głowę i klatkę piersiową</li> <li>▪ otwiera i zamyka dłonie</li> <li>▪ podnosi rączki do ust</li> <li>▪ macha na zabawki</li> </ul> <p><u>Wzrok:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obserwuje twarze</li> <li>▪ podąża wzrokiem za przedmiotami lub ludźmi</li> <li>▪ po przebudzeniu jest zainteresowane otoczeniem</li> </ul>	<p><u>Porozumiewanie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uśmiecha się słysząc znajomy głos</li> <li>▪ wydaje dźwięki - gaworzy</li> <li>▪ odwraca głowę ku dźwiękom</li> <li>▪ wydaje dźwięki zadowolenia</li> </ul> <p><u>Zabawy w towarzystwie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lubi przytulanie</li> <li>▪ cieszy się śpiewem</li> <li>▪ wpatruje się w twarze</li> <li>▪ cieszy się ruchem</li> </ul> <p><u>Samodzielność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potrzebuje przytulania</li> <li>▪ daje znać, gdy jest niewygodnie</li> <li>▪ uczy się jak się uspokoić</li> </ul>

Okolo jedna trzecia dzieci, które oglądaliśmy dotychczas rozwijało się normalnie. To znaczy posiadały pewne zdolności w tym samym czasie, co większość populacji. Pamiętajmy jednak, że jest szeroka rozpiętość wieku, w którym dzieci uczą się robić dane rzeczy. W miarę jak dzieci dojrzewają nadal kontynuują pozyskiwanie kolejnych zdolności i są gotowe do pójścia do przedszkola w 5 roku życia.

## Umiejętności rozwojowe pomiędzy 4 a 7 miesiącem życia

Ruch:

- podnosi głowę i klatkę piersiową leżąc na brzuszku
- otwiera i zamyka dłonie
- obraca się i próbuje usiąść
- sięga i chwyta
- przekłada zabawki z rączki do rączki

Zabawa:

- podąża wzrokiem za upuszczanymi zabawkami
- odkrywa szczegóły zabawek
- bierze do ust, uderza i potrząsa zabawkami

Porozumiewanie się:

- reaguje na własne imię
- gaworzy i naśladuje dźwięki, głośno się śmieje
- reaguje na połowę wypowiedzianych „nie”
- wypowiada powtarzające się dźwięki jak „baba”

Zabawy w towarzystwie:

- bawi się w zgadywanke (zakryte elementy należy pokazać na chwilę, zasłonić, dziecko odgaduje właściwe kształty, kolory i rozmieszczenie)
- piszczy z radości

Samodzielność:

- może trzymać butelkę
- płacze lub wydaje dźwięki żądając jedzenia

Druga grupa dzieci, około jedna trzecia, ma niewielkie lub umiarkowane opóźnienia. Dzieci w tej grupie także nabywają umiejętności w stałym tempie, lecz ich tempo uczenia się jest powolniejsze niż przeciętnego dziecka. Zdolności posiadane przez dziecko w wieku 1 roku mogą być spóźnione o trzy miesiące w stosunku do rówieśników. W wieku 2 lat dziecko opóźnione jest ok. 6 miesięcy w stosunku do rówieśników. Im dziecko starsze tym tempo jego nauki staje się wolniejsze. Różnica pomiędzy zdolnościami ich a rówieśników zwiększa się tak, że w wieku czterech lat dzieci z niewielkimi lub umiarkowanymi opóźnieniami są zwykle ok. 1 roku „do tyłu”. Dla dzieci z lekkimi opóźnieniami zalecane są wczesne interwencje. Pomoc zapewniana w wieku przedszkolnym może pomóc zapobiec problemom w przyszłości. Wiele z tych dzieci potrzebuje wsparcia lub dodatkowych lekcji (prywatny nauczyciel lub praca w małych grupkach) w szkole podstawowej. Część dzieci może zostać zdiagnozowana przez pedagoga szkolnego jako opóźnione rozwojowo.

## Umiejętności rozwojowe pomiędzy 8 a 12 miesiącem życia

Ruch:

- siedzi pewnie
- raczkuje
- podciąga się do stania
- chodzi przy meblach
- może chodzić samodzielnie

Zabawa:

- uderza zabawkami jednymi o drugie
- wkłada i wyciąga przedmioty z pudełka
- podnosi przedmioty do góry z pomocą kciuka i palca wskazującego
- toczy piłeczkę do przodu i z powrotem

Porozumiewanie się:

- gaworzy
- bierze udział w grach językowych (gdzie jest klocek? - tam! + wskazanie palcem; jak duże jest dziecko? - taaakie duże! + ruch ramionami)
- gestykuluje, aby zwrócić na siebie uwagę
- wydaje dźwięki zadowolenia

Zabawy w towarzystwie:

- wykazuje nieśmiałość wobec obcych
- preferuje głównego opiekuna
- powtarza dźwięki lub czynności dla utrzymania uwagi

Samodzielność:

- trzyma butelkę lub trenuje trzymanie kubka
- bierze jedzenie z łyżki
- karmi się krakersami

Trzecia grupa dzieci ma bardziej znaczące opóźnienia. Ich tempo uczenia się jest wolniejsze niż innych. Czasami w okresie wczesnego dzieciństwa są opóźnione nawet o jeden rok. W miarę upływu lat różnica w porównaniu z rówieśnikami pogłębia się. W zależności od skali problemów, u tych dzieci może zostać postawiona diagnoza opóźnienia umysłowego. Przez okres przedszkolny dzieci ze znaczącymi opóźnieniami będą potrzebowały środowiska (otoczenia) wspomagającego uczenie się. Później mogą wymagać uczęszczania do szkół specjalnych.

Możesz śledzić rozwój swojego dziecka posługując się informacjami zamieszczonymi w tym artykule lub korzystać z książek, które opisują, w jakim wieku dzieci zwykle osiągają pewne zdolności. To pomoże Ci dowiedzieć się, co Twoje dziecko odkryje jako następne. Jednakże powinieneś pozwolić swojemu dziecku cieszyć się, ćwiczyć i w pełni osiągnąć bieżący stopień rozwoju bez popychania go dalej. Możesz proponować wyzwania i pokazywać, jak bawić się bardziej skomplikowanymi zabawkami oraz czekać na wyrażenie zainteresowania. Dodatkowo specjalny nauczyciel (pedagog) wczesnej interwencji może zaproponować nowe pomysły na czynności, które pomogą rozwiązywać problemy i rozwinąć umiejętność myślenia u dziecka.

**Zabawa**

Wszystkie dzieci uwielbiają się bawić, jest to ich droga do rozwoju. We wczesnym okresie niemowlęcym dzieci bawią się głównie poprzez kontakty z ludźmi, patrzenie i uśmiech. Około szóstego miesiąca umieją już sięgać i chwytać grzechotki, bawić się nimi uderzając i potrząsając. Następny etap zabawy jest bardziej celowy. Wkładanie zabawek do pudeł a potem wyjmowanie ich to ulubiona zabawa. Gdy tylko badanie i odkrywanie zabawek stanie się bardziej kompleksowe dzieci są zainteresowane układaniem trudniejszych gier takich jak elektroniczne „game-boy'e”, puzzle, klocki itp.

Wiele dzieci jest urodzonymi budowniczymi i uwielbia zabawki-konstrukcje. Jednym z najbardziej ekscytujących etapów rozwoju zabawy jest wyobraźnia. Możesz to sobie wyobrazić, gdy dziecko proponuje ci wypicie napoju z wymagowanego kubka. Wyobraźnia rozwija się kompleksowo i obejmuje zabawę lalkami, figurkami i używaniem zestawów typu „folwark zwierzęcy” (gry planszowe, polegające na poznawaniu się np. ze zwierzętami domowymi poprzez nazywanie ich na podstawie rysunków i wydawanych przez nie dźwięków) lub domki dla lalek. Większość dzieci uwielbia się przebierać i udawać. Aktywne zabawy i upadki na placu zabaw sprawiają radość powyżej trzeciego roku życia.

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 12 a 18 miesiącem życia	
<p><u>Ruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pewnie chodzi samodzielnie</li> <li>▪ bawi się przekładaniem klocków</li> <li>▪ zaczyna biegać</li> <li>▪ wspina się po schodach</li> <li>▪ może chodzić samodzielnie</li> </ul> <p><u>Zabawa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bazgroli</li> <li>▪ buduje wieżę z klocków</li> <li>▪ bawi się w dopasowywanie kształtów klocków w odpowiednie otwory</li> <li>▪ zaczyna naśladować w zabawie</li> </ul>	<p><u>Porozumiewanie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ używa 8 lub więcej pojedynczych słów</li> <li>▪ wskazuje części ciała</li> <li>▪ rozumie wiele słów i postępuje według dwuczęściowych instrukcji</li> <li>▪ naśladowuje wymawianie słów</li> </ul> <p><u>Zabawy w towarzystwie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ podaje zabawki do rąk i później je odbiera</li> <li>▪ uwielbia publiczność</li> <li>▪ śmieje się z niektórych śmiesznych rzeczy</li> </ul> <p><u>Samodzielność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ samodzielnie używa łyżki</li> <li>▪ ssie palec</li> <li>▪ współdziała przy ubieraniu</li> <li>▪ zaczyna przestawiać się z butelki na kubek</li> </ul>

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 18 a 24 miesiącem życia	
<p><u>Ruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kopie piłkę</li> <li>▪ wchodzi i schodzi ze schodów trzymając się</li> <li>▪ zaczyna skakać</li> </ul> <p><u>Zabawa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ układa proste puzzle</li> <li>▪ rysuje</li> <li>▪ buduje zabawki</li> </ul>	<p><u>Porozumiewanie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ używa wielu pojedynczych słów</li> <li>▪ buduje 2, 3 wyrazowe zdania</li> <li>▪ postępuje według dwuetapowych instrukcji</li> <li>▪ cały czas uczy się nowych słów</li> </ul> <p><u>Zabawy w towarzystwie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wzrasta niezależność</li> <li>▪ zdarzają się przypadki buntowniczego zachowania</li> <li>▪ rozwija się poczucie humoru</li> </ul>

	<p><u>Samodzielność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ posługuje się łyżką</li> <li>▪ pije z kubka</li> <li>▪ prawie nie używa butelki</li> <li>▪ samodzielnie zakłada elastyczne spodenki</li> <li>▪ samodzielnie zdejmuje kurtkę</li> </ul>
--	--

Zabawa jest obszarem dużych możliwości Twojego dziecka. Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, tak jak wszystkie dzieci, uwielbiają się bawić, kontaktować z dorosłymi, odkrywać zabawki i nimi manipulować oraz testować nowe formy aktywności. Czasem są bardzo dobre w zabawianiu się samemu i często, gdy poda im się zabawki na podłogę mogą długo bawić się nimi na wiele sposobów. Zabawa jest jednym z najlepszych sposobów, aby zachęcić twoje dziecko do rozwoju.

### Język

Wszystkie przedszkolaki z zespołem mikrodelecji 22q11.2, nawet te najlepiej rozwinięte, zmagają się z problemami wyraźnego wymawiania słów. Początkowo, pierwsze słowa i ich prawidłowe użycie nie daje się zaobserwować przed upływem drugiego, trzeciego roku życia. Nie znaczy to, że do tego czasu dzieci nie komunikują się. Zwykle porozumiewają się za pomocą wskazywania, gestykulacji i w inny dostępny im sposób. Zanim mowa się rozwinię wiele dzieci ma niezwykłą barwę głosu w kombinacji z chrypką, nosowymi dźwiękami lub słabą artykulacją. Nawiązywanie komunikacji powinno stać się bardzo ważnym celem zanim dziecko skończy pierwszy rok życia. Gdy Twoje dziecko chrząka lub pokazuje Ci palcem, czego chce, docień i pochwal te wysiłki. Zalecana jest wczesna pomoc ze strony logopedy, który pomoże skupić się na wielu różnych strategiach rozwijania komunikacji i umiejętności mówienia. Dla dzieci z tym zaburzeniem genetycznym, które mają opóźnienia językowe zalecane jest używanie oficjalnego języka migowego.

### Zachowania

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 2 a 3 rokiem życia	
<p><u>Ruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobrze się wspina</li> <li>▪ wchodzi i schodzi ze schodów</li> <li>▪ kopie piłkę</li> <li>▪ skacze na obydwu nogach</li> </ul> <p><u>Umiejętność myślenia:</u></p>	<p><u>Porozumiewanie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ buduje zdania 4, 5-cio wyrazowe</li> <li>▪ wypowiada swoje imię i nazwisko</li> <li>▪ używa zaimków</li> <li>▪ mówi w większości zrozumiale</li> <li>▪ opowiada przeżycia</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prawidłowo trzyma ołówek</li> <li>▪ rysuje kółka, pionowe i poziome linie</li> <li>▪ kojarzy rysunki i kształty</li> <li>▪ rozumie pojęcie „jeden”</li> </ul>	<p><u>Zabawy w towarzystwie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozumie dialogi rodziców, skierowane do dziecka</li> <li>▪ rozwija przyjaźnie</li> <li>▪ naśladuje zachowania innych</li> <li>▪ może protestować przeciwko zmianom w rutynowym rozkładzie zajęć</li> </ul> <p><u>Samodzielność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ samo zakłada spodenki</li> <li>▪ samo korzysta z toalety</li> <li>▪ używa łyżki</li> <li>▪ myje zęby z pomocą dorosłych</li> <li>▪ porusza się między łóżeczkiem a łóżkiem</li> </ul>
--	--

Zwykle dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają czarujące zdolności obdarowywania „miłością” wyjątkowych w ich życiu ludzi. Okazują radość i smutek, podniecenie i ciekawość. Być może nie zawsze okazują te emocje wyrazem twarzy. Gdy bawią się same ich twarze są mniej ruchliwe i ekspresyjne, prawdopodobnie z powodu słabszego napięcia mięśni. Należy pamiętać, aby zachęcać swoje dziecko, by otwarcie wyrażało emocje do innych „używając” wyrazu twarzy. To pozwoli innym ludziom, których spotkają oni na swej drodze, lepiej zrozumieć ich uczucia. Nie ma jednego wzorca zachowania czy temperamentu w grupie małych dzieci z tym zaburzeniem genetycznym. Część dzieci jest bardziej wyciszona i mniej reaguje na otoczenie. Inne są pełne zapału i niezależności, często z elementami impulsywnymi. Ta ostatnia grupa dzieci może stanowić wyzwanie dla swoich rodziców i nauczycieli. Nie zaleca się żadnej „sprawdzonej” techniki dyscyplinowania czy umiejętnego kierowania zachowaniem. Jeśli się niepokoisz możesz przedyskutować to z psychologiem dziecięcym (pedagogiem) lub zapytać swojego pediatrę o skierowanie do odpowiedniego specjalisty zajmującego się takimi problemami.

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 3 a 4 rokiem życia	
<p><b>Ruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rzuca piłką (podaje do drugiej osoby)</li> <li>▪ jeździ na rowerku trzykołowym</li> <li>▪ skacze na jednej nodze</li> <li>▪ skacze do przodu</li> <li>▪ cieszy się wyposażeniem placu zabaw dla dzieci</li> </ul> <p><b>Umiejętność myślenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rysuje ludzi</li> <li>▪ używa nożyczek</li> <li>▪ umie nazwać kolory</li> </ul>	<p><b>Porozumiewanie się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ opowiada swoje ostatnie doświadczenia</li> <li>▪ buduje zdania sześciowyrazowe</li> <li>▪ rozumie pojęcia duży, mały</li> </ul> <p><b>Zabawy w towarzystwie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozważa traktowanie niektórych dzieci jako bliskich przyjaciół</li> <li>▪ bawi się wspólnie z innymi</li> <li>▪ przyjmuje zmiany</li> </ul> <p><b>Samodzielność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ myje i wyciera ręce i buzię</li> <li>▪ używa łyżki i widelca</li> <li>▪ lubi obrządek kładzenia spać</li> <li>▪ porządkuje zabawki</li> </ul>

### Wczesna interwencja

Wczesna interwencja to pewne działania terapeutyczne takie jak terapia zajęciowa, fizykoterapia, edukacja, doradztwo oraz porady psychologa dla dzieci. Usługi tego typu są dostępne we wszystkich miejscach kraju i możesz zasięgnąć porady u swojego pediatry, aby dowiedzieć się, gdzie należy zgłosić się ze swoim dzieckiem. Pamiętaj, iż każde dziecko z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma prawo otrzymać stosowną pomoc. Od trzeciego roku życia dziecka do końca okresu przedszkolnego w większości miast możesz otrzymać odpowiednią pomoc edukacyjną i terapeutyczną.

### Podsumowanie

Nie jest możliwym przewidzieć jak będzie rozwijało się Twoje dziecko. Zalecamy korzystanie z usług wczesnej interwencji dla wszystkich dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, aby w ten sposób zapobiec problemom z przyswajaniem wiedzy oraz znaleźć najlepsze z możliwych otoczenie. To Ty jako rodzic jesteś stałym obserwatorem zabaw i działalności swojego dziecka oraz jego komunikowania się i poruszania. Ucz się od swojego dziecka i pracuj nad umiejętnościami, które dostrzegasz. Jest też wiele książek dla młodych rodziców, które pomogą Ci w rozwijaniu różnych umiejętności swojego dziecka.

Umiejętności rozwojowe pomiędzy 4 a 5 rokiem życia	
<p><u>Ruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fika koziółki</li> <li>▪ wspina się na urządzenia na placu zabaw</li> <li>▪ łapie piłkę</li> <li>▪ jeździ na rowerku z dodatkowymi kółkami</li> </ul> <p><u>Umiejętność myślenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gra w proste gry planszowe</li> <li>▪ zapamiętuje abecadło</li> <li>▪ zaczyna liczyć</li> <li>▪ rysuje ludzi, składających się z 6 części ciała</li> <li>▪ kopiuje kółka i kwadraty</li> </ul>	<p><u>Porozumiewanie się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ swobodnie opowie, co się stało</li> <li>▪ zadaje pytania</li> <li>▪ używa pełnych zdań</li> <li>▪ definiuje znajome słowa</li> </ul> <p><u>Zabawy w towarzystwie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozważa traktowanie niektórych dzieci jako bliskich przyjaciół</li> <li>▪ bawi się wspólnie z innymi</li> <li>▪ przyjmuje zmiany</li> </ul> <p><u>Samodzielność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ubiera się i rozbiera (poza wiązaniem butów)</li> <li>▪ zaczyna uczyć się zachowań</li> <li>▪ samodzielnie kąpie się w wannie</li> </ul>

Tłumaczenie: Monika Kondratowicz

### **Trudności językowe a sukcesy szkolne. Część III**

*dr Nancy J. Scherer*

*Nauczyciel akademicki; Wydział Zaburzeń Mowy, Ease Tennessee State University*  
[artykuł adjustowany]

Kiedy dzieci rozpoczynają naukę w szkole, spotykają się z wieloma nowymi społecznymi i naukowymi doświadczeniami. Spośród wielu umiejętności wymaganych do rozpoczęcia nauki, osiągnięcia w nauce mówienia oraz rozwój mowy są jednymi z decydujących o sukcesie w szkole. Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 często zaczynają szkołę, mając już za sobą problemy z rozwojem mowy czy też podejrzenia różnorodnych dysfunkcji podniebienia co przekłada się na zwiększone prawdopodobieństwo problemów szkolnych. W tym artykule odpowiemy Państwu na pytanie: co wiemy na temat wpływu tych wczesnych opóźnień na funkcjonowanie w szkole?

Zostały przeprowadzone drobiazgowe badania na temat rozwoju mowy i języka podczas lat szkolnych u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. (Shpritzten, Goldberg, Lewin, Sidoti, Berkman, Argamaso&Young, 1978; Moss, Batshaw, Solot, Gerdes, 1999; D'Antonio, Kalbfleisch & Bartley, 2001). W badaniach tych zauważono, co następuje:

- podczas lat szkolnych rozwój mowy stopniowo ulega poprawie,

- opóźnienia w rozumieniu i wyrażaniu językowym są kontynuowane od lat przedszkolnych poprzez lata szkolne.

Wiele dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 gdy są niemowlętami, potem zaś w wieku przedszkolnym, doświadczą kilku patologii rozwoju mowy zwłaszcza przy współistnieniu dysfunkcji podniebienia. Często problemy te stają się przedmiotem intensywnej terapii mowy, bądź chirurgicznych interwencji. Przed rozpoczęciem wieku szkolnego wiele dzieci ze zdiagnozowanymi wczesnymi trudnościami udoskonala mowę, jednakże ciągle wymaga terapii językowej. Opóźnienia w rozumieniu i wyrażaniu językowym utrzymują się w wieku szkolnym i nie zawsze są poddane odpowiedniej terapii a co za tym idzie mają długofalowy wpływ na proces uczenia. Ostatnie badania, które porównały językowe osiągnięcia dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 z dziećmi mającymi określone i znane terapeutom problemy językowe wykazały, że te 2 grupy były bardzo do siebie podobne (Swillen, Devriendt, Shesquiere & Fryns, 2001). Wynika z tego, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 wydają się mieć opóźnienia językowe podobnie jak inne dzieci z trudnościami językowymi określanymi mianem SLI, które nie są dotknięte tym zaburzeniem genetycznym. Wydaje się to istotne w świetle faktu, iż jest ograniczona ilość informacji na temat upośledzeń językowych dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, natomiast istnieje bogata literatura dotycząca trudności językowych i związków z osiągnięciami szkolnymi dla dzieci z problemami językowymi jak SLI.

Badania nad dziećmi z SLI wykazały, że dzieci te mają trudności z następującymi czynnościami:

- umiejętności dźwiękowo-logiczne,
- zgodność dźwiękowo-literowa,
- szybkie nazywanie zadań,
- opóźnione rozumienie złożonych wskazówek,
- problemy z literowaniem,
- zdolność czytania,
- pojęcia matematyczne.

Jak więc w takim razie te trudności językowe przyczyniają się do problemów z nauką? U dzieci w wieku szkolnym, występujące trudności językowe mogą powodować problemy już u samych podstaw nauczania. W tych przypadkach dziecko nie odnosi powodzenia w szkole od samego początku. Wpływ ten może być jednak na tyle subtelny, że dziecko nabywa trochę więcej umiejętności, ale nie wszystkich, więc osiągnięcia jego mogą być zmienne w czasie.

Poza wpływem na uczenie się, trudności językowe wpływają na zdolność prowadzenia konwersacji, która jest sprawą kluczową dla społecznej interakcji z rówieśnikami, nauczycielami czy rodzinami. Jednakże zdolność opowiadania historii jest również istotna dla uczenia się. Zdolność narracji, opowiadania historii rozwija się w czasie lat przedszkolnych i szkolnych. Zdolności narracji są wielokrotnie używane w zajęciach szkolnych - od opisywania ruchu do opowiadania książki. Wymaga się, aby dziecko używało i rozumiało słownictwo, konstrukcje gramatyczne, jak również, aby układało właściwie opisy i dawało wystarczającą ilość informacji słuchaczowi tak, aby opowiadanie miało sens. Oprócz problemów z używaniem potocznego i opisowego języka, dzieci z trudnościami językowymi mają również problemy ze zrozumieniem

języka im prezentowanego. Jeśli dziecko ma trudności ze zrozumieniem słownictwa i konstrukcji zdania używanego przez nauczyciela, kiedy ten tłumaczy pojęcie w klasie, później będzie w gorszym położeniu, przy uczeniu się tego pojęcia. Staje się to szczególnie ważne, kiedy dziecko uczy się każdej nowej umiejętności, jak czytanie albo literowanie. Dodatkowo dla starszych dzieci czytanie staje się podstawowym sposobem przyswajania nowych informacji. Te wszystkie „deficyty” mogą mieć długofalowy i niekorzystny wpływ na proces uczenia się. Kiedy przeprowadzono dodatkowe badania nad trudnościami językowymi u dzieci w wieku szkolnym, sformułowano kilka zaleceń dla rodziców. Po pierwsze, choć Twoje dziecko może być zapisane na terapię mowy, jest istotne, aby jego rozwój językowy oceniany był na bieżąco. Pełne oszacowanie zdolności rozumienia języka powinno zawierać odpowiednie do wieku, ujednolicone testy dotyczące rozwoju języka, które porównują poziom rozwoju języka prezentowany przez dziecko, do norm dla danego wieku. Jeszcze ważniejsze jest to, aby oszacowanie zawierało procedury, które oceniają rozumienie i użycie języka w rozmowie, czytaniu książek bądź w innych zadaniach, które odzwierciedlają rzeczywistość. Po drugie, późniejsza interwencja powinna być także skierowana na owe trudności językowe. Logopeda, terapeuta Twojego dziecka mogą dostarczyć wskazówek dotyczących dostosowania programów językowych do wyjątkowych potrzeb Twojej pociechy.

Tłumaczenie: Agnieszka Podwysocka

---

### [Mowa i rozwój języka u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2](#)

dr Cyntia Solot, Children's Seashore House [artykuł adjustowany]

Pacjenci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają rozmaite problemy językowe wymagające niejednokrotnie interwencji medycznej. Często zdarzają się trudności z rezonansem, wymową, rozwojem języka czy problemami żywieniowymi.

### [Żywienie](#)

Miękkie podniebienie jest mięsistą częścią jamy ustnej, znajdującą się w jej górnej części. Wiele osób z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma problemy z poruszaniem mięśniami miękkiego podniebienia, które są bardzo ważne, ponieważ zamykają przestrzeń pomiędzy nosem i jamą ustną podczas połykania i mówienia. To naturalne zamknięcie zapobiega przedostawaniu się jedzenia lub powietrza do nosa. W przypadku, gdy miękkie podniebienie nie jest zbudowane normalnie lub nie działa prawidłowo, głos i mowa mogą brzmieć za bardzo nosowo. Ma to związek z niewydolnością podniebiennie-krtaniową (VPI). W okresie niemowlęcym (i czasem później) niektórym dzieciom może cofać się płynny pokarm do nosa. Ta dolegliwość zwykle zmniejsza się, gdy dziecko trochę podrośnie i przyzwyczai się do jedzenia.

Rzadziej spotyka się u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 otwarty rozszczep podniebienia. W takim przypadku pomocne są techniki karmienia z użyciem specjalnej butelki dla dzieci z rozszczepem podniebienia lub miękkim, skośnie ukształtowanym smoczkiem oraz karmienie w pozycji pionowej. Ważnym jest, aby tego typu problemy były wcześniej wyleczone; w naszym centrum odpowiednie zabiegi wykonywało się między 9 a 12 miesiącem życia. Pewna ilość dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma podśluzówkowy rozszczep podniebienia?. Jest to rozszczepienie kości i mięśni podniebienia ukryte pod cienką śluzówką wewnątrz jamy ustnej. Tego typu rozszczep podniebienia może (lecz nie musi) powodować problemy u dziecka. W takim przypadku dziecko może mieć nosowy głos, może mieć problemy z cofaniem pokarmu do nosa czy też mieć problemy z mówieniem. Podśluzówkowy rozszczep podniebienia może być skorygowany operacyjnie. Problemy rozwojowe i/lub neurologiczne mogą mieć wpływ na zdolność dziecka do przyjmowania pokarmów. Na przykład dziecko może mieć trudności w ssaniu, połykaniu lub poruszaniu językiem. U niektórych dzieci trudności te zmieniają się i dotyczą różnego stanu skupienia pokarmów. U niektórych dzieci może występować problem zalegania lub cofania się treści żołądkowej do przetyku. Może to sprawiać dyskomfort i wpływać na karmienie. Wykwalifikowany terapeuta żywieniowy (logopeda, fizykoterapeuta lub pielęgniarka) mogą nauczyć pewnych technik rozwiązujących te problemy. Czasem również może być potrzebna diagnoza pediatry gastroenterologa.

## Język

Język jest systemem symboli używanych w celu komunikowania się. Składa się on z dwóch równorzędnych elementów: nadawania i odbioru. Język może być uszkodzony w różnych obszarach, włączając w to fonologię (system dźwiękowy), składnię (gramatyka), semantykę (znaczenie) i pragmatykę (aspekt społeczny używania języka). Rozróżniamy dwa systemy porozumiewania się: werbalny i niewerbalny. Są także niesymboliczne środki komunikacji (np. wskazywanie i dosięganie), znaczenia symboliczne (np. wskazywanie ręką na usta symbolizuje głód, słowa) i konwencjonalne formy komunikacji (np. potrząsanie głową, machanie ręką, słowa). Język jest elementem krytycznym, gdyż jest jednym z głównych sposobów regulacji naszych zachowań, porozumiewania się i nauki w szkole. Różni się od mowy, która jest rozumieniem i artykułowaniem dźwięków. Istnieje sensowny język bez mowy, lecz nie istnieje zrozumiała mowa bez języka. Niemal wszystkie dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, które przebadaliśmy, wykazywały opóźnienia językowe lub miały już historię opóźnienia pojawienia się mowy. Jak tylko zostanie to odkryte ważne jest dokonanie oceny przez wykwalifikowanego lekarza, zajmującego się patologią mowy-języka i zapewnienie wczesnego leczenia lub indywidualnej terapii językowej. Niektóre dzieci mają opóźnienia mowy, ponieważ są opóźnione ogólnorozwojowo. Wymaga to ustalenia poziomu rozwoju, tak jak robi to psycholog lub pediatra rozwojowy dzieci.

Naszym zdaniem najlepszą metodą pomocy u dzieci opóźnionych w mowie i języku jest komunikacja. Pokazując swojemu dziecku, że może z powodzeniem komunikować o swoich przemyśleniach, uczuciach i potrzebach, nawet tylko za pomocą gestów lub przybliżonego znaczenia żądanych słów można w znaczny stopniu zredukować ich frustrację. Tego rodzaju zwyczajstwo w komunikacji rozwija motywację, aby kontynuować ciężkie wyzwania w terapii. Zachęcamy do używania języka gestów i języka migowego w połączeniu z wymową. Jak pokazują nasze doświadczenia jest to

najbardziej efektywna droga ku komunikacji konwencjonalnej. Niektóre dzieci wykazują szczególny rodzaj opóźnienia w wysławianiu się, taki jak upośledzenie uczenia się. Taka sytuacja ma miejsce, gdy rozwój języka jest bardziej opóźniony niż poziom ogólnych zdolności dziecka. Te opóźnienia mogą ciągnąć się przez okres nauki szkolnej i mieć wpływ na stosunki towarzyskie oraz późniejsze nauczanie w szkołach wyższych. Testowanie jest bardzo ważnym elementem przy przyjmowaniu dzieci do szkoły i pomaga określić stopień rozwoju mowy oraz potrzeby dziecka tak, aby zoptymalizować naukę.

### Mowa

U dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mogą również wystąpić opóźnienia w mówieniu. Generalizując, błędy w mówieniu mogą być rezultatem:

- opóźniony rozwój mowy
- 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 (mięśnie), nazywane dyzartria (zaburzenia mowy, jąkanie) lub dyspraksją
- nienormalna budowa: nieprawidłowości stomatologiczne

U każdego dziecka indywidualnie może wystąpić kombinacja powyższych czynników. Rozwój mowy może pomóc określić, czy problemy Twojego dziecka z mówieniem są znaczące i czy zastosowanie terapii przyniesie skutki.

### Rezonans i głos

Powtórzę raz jeszcze: jeśli podniebienie nie funkcjonuje normalnie głos dziecka może brzmieć nosowo z powodu zbyt dużej ilości powietrza w zatoce nosa. Czasem głos dziecka może być zachrypnięty. W kilku przypadkach dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 stwierdziliśmy opadającą chrząstkę w krtani, problemy z ruchomością krtani, mokrą chrypkę, ich głosy były wysokie. Każda różnica w jakości głosu lub głośne oddychanie powinny być ocenione przez odpowiedniego specjalistę (logopeda/foniatra).

### Źródła

Kiedy Twoje dziecko powinno być ocenione przez foniatrę/logopedę?

- okres noworodkowy: należy ocenić problemy w przyjmowaniu pokarmu
- rozwój w odstępach 6-cio miesięcznych do 1 rocznych (w zależności od dziecka): monitorować pojawienie się zdolności językowych/mowy
- ocena przed pójściem do szkoły: określić jak rozwija się język i jaka pomoc może ułatwić dziecku naukę
- starsze dzieci: kontynuacja początkowej oceny, uzupełnienie powinno być dopasowane do indywidualnych potrzeb dziecka

*Każde dziecko z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinno być rozważane jako kandydat wczesnej Interwencji na podstawie opóźnień wysokiego ryzyka w rozwoju języka i przyswajaniu wiedzy.*

Specjaliści logopedzi są dostępni w większości szpitali, szkół i specjalistycznych klinikach. Prowadzone są także prywatne praktyki w zakresie patologii językowych. Można bardzo wiele zrobić, aby pomóc Twojemu dziecku w związku z tym bardzo zalecamy podejmowanie szybkiej interwencji.

Tłumaczenie: Monika Kondratowicz

## **Rozwój dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2**

*Paul Wang, lekarz medycyny, pediatra rozwojowy dzieci, Szpital Dziecięcy w Filadelfii* [artykuł adjustowany]

Opóźnienia rozwojowe i trudności w zdobywaniu i przyswajaniu wiedzy dotyczą większości dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Z naszych doświadczeń wynika, iż ich wpływ na życie dziecka może być nawet większy niż innych, poważnych anomali charakterystycznych dla zespołu mikrodelecji 22q11.2. Właśnie dlatego wczesne zdiagnozowanie i szybka interwencja są bardzo ważne. W tym artykule chciałbym opisać wyniki naszych ostatnich badań, które pomogły zrozumieć naturę tych opóźnień oraz pozwoliły opracować najlepsze sposoby leczenia.

Zespół psychologów, logopedów i pediatrów rozwojowych ze szpitala dziecięcego w Filadelfii oraz domu dziecięcego *Seahore* wykonał bardzo obszerną ocenę 40 przypadków dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, w wieku 1–27 lat. Ocena obejmowała oszacowanie zdolności językowych, motorycznych, ilorazu inteligencji (IQ) oraz osiągnięć naukowych. Informacje, które zgromadziliśmy tworzą największą na świecie bazę danych profili rozwojowych i naukowych ludzi z zespołem mikrodelecji 22q11.2.

### *Małe dzieci i przedszkolaki*

Poczynając od małych dzieci, które zostały przebadane, nasze wyniki do znużenia wykazywały to, o czym mówiło nam wielu rodziców: ich dzieci wykazywały drobne

opóźnienia w umiejętności mówienia i rozwoju zdolności motorycznych. Wiek, w którym zaczynały mówić i chodzić był o kilka miesięcy późniejszy niż u zdrowych dzieci. Opóźnienia występowały we wszystkich obszarach rozwoju, poczynając od rozwoju mowy przez większość zdolności motorycznych (chodzenie, bieganie, skakanie, itp.) do precyzyjnych czynności (używanie łyżki, pisanie, rysowanie) jak i ogólnego poznania (układanie puzzli, pamięć, naśladowanie). Opóźnienia stwierdzano bez względu na to, czy dziecko miało problemy z sercem lub rozszczepem podniebienia. W 2/3 przypadków dzieci te miały słabe napięcie mięśniowe (gibkie mięśnie i stawy), częściowo odpowiedzialne za opóźnienia motoryczne. W grupie dzieci w wieku przedszkolnym nadal obecne były opóźnienia w rozwoju mowy. Wiele dzieci miało tzw. nosową mowę, oczywiście miały też inne symptomy złej artykulacji, opóźnienia w nauce słów oraz w składaniu słów we frazy i zdania. Tym wyrazistym opóźnieniom towarzyszyły podobne opóźnienia w rozumieniu języka. Ogólnie rzecz biorąc: tylko 15% przebadanych dzieci nie miało żadnych opóźnień językowych, 46% znalazło się na pograniczu niedorozwoju mowy, a 39% wykazywało zdecydowane i zauważalne opóźnienia.

Z powodu tych częstych opóźnień rozwojowych dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinny być poddawane systematycznej ocenie oraz powinny uczestniczyć w specjalnych zajęciach terapeutycznych (jeśli zachodzi taka potrzeba). Terapia językowa oraz nauka poprawnej artykulacji pomoże im uporać się z takimi problemami jak: nosowa mowa, opóźnienia w rozwoju mowy czy problemy żywieniowe. Wyniki powyższych badań wskazują na to, że około połowa wszystkich dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinna ćwiczyć z terapeutą językowym. Dzieci, które wykazują opóźnienia w rozwoju motorycznym powinny ponadto ćwiczyć z fizykoterapeutą. Nieoceniona może okazać się także pomoc pedagoga, gdyż może on pracować z opóźnionymi dziećmi w obydwu powyższych obszarach, współpracując z różnymi specjalistami a także skupić się na rozwijaniu umiejętności poznawczych, tj. układanie puzzli, gry pamięciowe itp. Z pomocą i pod przewodnictwem tych wszystkich specjalistów dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 nauczą się chodzić i mówić, skakać i grać nawet jeśli są nieco opóźnione w przyswajaniu tych umiejętności. Dla przykładu w stanie Pensylwania nawet dzieci bez opóźnień uczestniczą w takich zajęciach, aby zminimalizować ryzyko późniejszych opóźnień.

### [Dzieci w wieku szkolnym](#)

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 osiągnąwszy wiek 5–6 lat zaczynają chodzić do przedszkola i pierwszych klas tak samo jak inne dzieci. Wyniki naszych ostatnich badań wskazują, że większość dzieci z tym zaburzeniem genetycznym powinno być zapisywanych do normalnych klas/szkoł tak jak dzieci zdrowe. Umieszczenie w zwykłych klasach pozwoli na naturalne uspołecznienie i zapewni takie same wyzwania naukowe, jakie powinny być postawione przed wszystkimi dziećmi. Jeśli niezbędna jest dodatkowa pomoc w pewnych przedmiotach, może być ona zapewniona dzięki korepetycjom lub w inny dostępny w danej szkole sposób (możesz zasięgnąć porady pedagoga szkolnego). W rzeczywistości nasze badania nie sugerują, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 będą potrzebowały korepetycji czy też specjalnego wsparcia edukacyjnego, zwłaszcza z matematyki. Przede wszystkim znaleźliśmy niezwykle wzorce w testach IQ: „ustne IQ” było generalnie wyższe niż „techniczne IQ”. Ten wzorec IQ jest raczej rzadki w ogólnej populacji i zwykle wiąże się z relatywnymi

trudnościami w matematyce. Kiedy badaliśmy wyniki testów osiągnięte przez dzieci z tym zaburzeniem genetycznym rzeczywiście stwierdziliśmy, że punkty za matematykę były nieco niższe niż punkty za czytanie i pisownię. Te rezultaty były zadziwiające w obliczu faktu opóźnień językowych i wymowy u przedszkolaków z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Pomimo wszystko jasnym jest, że wszystkie dzieci powinny być starannie kontrolowane ze względu na możliwość wystąpienia trudności w przyswajaniu wiedzy zwłaszcza, jeśli chodzi o matematykę. Jeśli odkryje się takie trudności dodatkowa pomoc powinna być udzielona tak szybko jak to tylko możliwe.

### **Późniejsze lata**

Do tej pory nie widzieliśmy wielu dzieci starszych niż w wieku szkolnym a dotkniętych tym zaburzeniem genetycznym. Wydaje się jednak, że matematyka sprawia trudności w pierwszych latach nauki, lecz później dzieci robią znaczące postępy. W starszych klasach, zwłaszcza w czasie studiów możliwe jest dobranie takich kierunków, które pasują do silnych i słabych stron uczniów. Wśród młodzieży z zespołem mikrodelecji 22q11.2, którą poznaliśmy, wszyscy ukończyli szkoły średnie, część studia oraz pracowali lub zakładali rodziny. Na tej podstawie stwierdziliśmy, że nie należy ograniczać oczekiwań w stosunku do tych dzieci.

### **Przyszłe badania**

Nadal kontynuujemy nasze badania nad dziećmi i młodzieżą z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Mamy nadzieję dowiedzieć się więcej na temat zasadniczych problemów, które czynią matematykę szczególnie trudną a dużo łatwiejszymi czyniąc czytanie i pisanie, pomimo wcześniejszych problemów językowych. Dodatkowo mamy nadzieję nauczyć się więcej o objawach, które obserwujemy u dzieci z tym zaburzeniem genetycznym, zwłaszcza problemów z koncentracją. Ponieważ część dzieci poddała się badaniom z użyciem rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) zaczynamy również sprawdzać, czy istnieją jakieś różnice w budowie anatomicznej mózgu, które mogą być powiązane z opóźnieniami rozwojowymi i trudnościami w uczeniu się (patrz: artykuł o anatomii mózgu). Celem wszystkich naszych badań nad dziećmi z zespołem mikrodelecji 22q11.2, zarówno w szpitalu dziecięcym w Filadelfii jak i w domu dziecięcym *Seahore* jest niesienie pomocy rodzinom dotkniętym tym zaburzeniem genetycznym. Nasze badania rozwojowe pokazały już, że dzieci takie powinny być szczególnie kontrolowane jeśli chodzi o możliwe opóźnienia językowe i motoryczne w okresie przedszkolnym oraz, że rodzice i nauczyciele powinni być szczególnie czujni jeśli w późniejszym okresie pojawią się trudności z opanowaniem matematyki. Mamy nadzieję, że nasze dalsze badania rzucają światło na ten skomplikowany temat i pozwolą opracować skuteczne techniki w rozwiązywaniu opisywanych problemów.

Tłumaczenie: Monika Kondratowicz

---

### **Różnice hormonalne u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2.**

*dr Stuart A. Wenzimer, [artykuł adjustowany]*

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mogą urodzić się z niedoborami pewnych hormonów lub braki te mogą rozwinąć się w czasie dzieciństwa. Hormony są związkami chemicznymi, produkowanymi w wyspecjalizowanych gruczołach i

wydzielanymi do krwioobiegu. Mają wpływ na wiele organów i tkanek ciała, regulują funkcje życiowe, takie jak wzrost i metabolizm.

### **Hypoparathyroidsism (niedoczynność przytarczyc)**

Najlepiej poznanym problemem hormonalnym dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jest niedobór wapnia – hipokalcemia. Wapń jest niezwykle ważnym związkiem chemicznym i najobfitszym minerałem w ludzkim ciele; ponad 97% wapnia znajduje się w kościach. Na poziomie komórkowym i w krwioobiegu wapń odpowiedzialny jest za przekazywanie sygnałów wewnątrz i pomiędzy komórkami, komunikację nerwową, ruchy mięśni, metabolizm energetyczny, wzrost komórek i wielu innych podstawowych procesów życiowych. Poziom wapnia we krwi jest bardzo ściśle regulowany przez kilka hormonów. Najważniejszy z nich to parathormon (PTH), którego nazwa pochodzi od miejsca jego produkcji – gruczołów przytarczycznych. Te cztery gruczoły wielkości rodzyneków osadzone są w pobliżu tarczycy, poniżej krtani. Hormony z gruczołów przytarczycznych są wydzielane, gdy poziom wapnia we krwi spada zbyt nisko, ciało reaguje pobierając wapń z kości, odzyskując z moczu lub nasilając absorpcję z układu trawiennego. Ta ostatnia funkcja jest właściwie wykonywana dzięki witaminie D, która tak do końca nie jest witaminą, lecz hormonem. Celem tych zmian jest zwiększenie poziomu wapnia we krwi, aby wrócić do normy.

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mogą mieć niedobór parathormonu z powodu braku lub niedorozwoju gruczołów przytarczycznych, co prowadzi do niskiego poziomu wapnia we krwi (hipokalcemia). Dzieje się tak, gdyż bez parathormonu (PTH) absorpcja wapnia jest znacznie ograniczona. Hipokalcemia może wywołać drżenie mięśni, zaburzenia oddychania, zaburzenia rytmu serca. Niedobór hormonów z gruczołów przytarczycznych, gdy jest objawowy, wykrywany jest na podstawie badań laboratoryjnych, lecz u niektórych dzieci może umknąć lekarskiej diagnozie aż do późnego dzieciństwa. Czasem stwierdzenie niskiego poziomu wapnia jest powodem zlecenia przez lekarza badań i diagnostyki w kierunku wykluczenia bądź potwierdzenia zespołu mikrodelecji 22q11.2. Dzieci dotknięte tym zaburzeniem genetycznym, u których stwierdzono normalny poziom wapnia mogą nie odczuwać skutków niedoboru tego hormonu (jeśli występuje) w późnym dzieciństwie, choć zdarzają się wyjątki.

Nie da się łatwo uzupełnić niedoborów parathormonu w ludzkim ciele, toteż leczenie polega zwykle na stosowaniu diety bogatowapniowej i suplementacji wapnia. Większość suplementów z łatwością można kupić w supermarketach i aptekach, gdzie są dostępne bez przepisu lekarza jednakże zaleca się, aby tego typu leczenie prowadził lekarz specjalista od zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Niedobór parathormonu, jeśli występuje, jest problemem, z którym dziecko musi się borykać przez całe życie.

### **Niedobór hormonu wzrostu**

Inną ważną różnicą hormonalną, która może zdarzyć się dzieciom z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jest brak hormonu wzrostu lub jego duży niedobór. Hormon wzrostu jest produkowany przez przysadkę mózgową, która mieści się dokładnie w centrum mózgu. Dokładna jej lokalizacja to obszar w dół od podstawy mózgu

(podwzgórze), ponad tylnym sklepieniem podniebienia. Narząd ten kształtuje się w okresie płodowym jako przekształcone tkanki mózgu i podniebienia. Dzieci z wadami podniebienia, a zwłaszcza z jego rozszczepem lub innymi anomaliami tkanek miękkich tej okolicy mogą również mieć uszkodzenia w obrębie przysadki mózgowej. Gruczoł przysadki został nazwany „szefem gruczołów”, ponieważ odgrywa pierwszoplanową rolę w regulacji systemu hormonalnego, włączając w to wzrastanie, rozwój seksualny, metabolizm energetyczny i poziom płynów w organizmie. Hormon wzrostu ma szczególne znaczenie u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Wiele dzieci ma niedobór wzrostu i wagi (nawet do 5% niedoboru w stosunku do średniej wagi równoletków). Duża część niskich dzieci nie ma problemu hormonalnego – są niskie, bo jedno lub obydwój rodzice są niscy lub dziecko jest opóźnione w rozwoju somatycznym. Wiele problemów zdrowotnych powstaje z powodu niskiego przyrostu wagi ciała i wzrastania (czasem bez innych objawów), więc u dzieci, które rosną wolniej często podejrzewa się takiego rodzaju zaburzenia.

Istnieją pewne uwarunkowania genetyczne, które towarzyszą niskiemu wzrostowi (tj. zespół Downa, Turnera, Silvera-Russela oraz zespół mikrodelecji 22q11.2). Sądzi się, że niski wzrost jest po prostu jednym z objawów klinicznych charakterystycznym dla zespołu mikrodelecji 22q11.2. Ostatnio naukowcy ze szpitala dziecięcego w Filadelfii odkryli, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 czasami mają niedobór hormonu wzrostu lecz można z pozytywnym skutkiem zaradzić tego typu problemom poprzez stosowanie terapii zastępczej syntetycznym hormonem wzrostu. Tymczasem niedobór hormonu wzrostu zdarza się w ok. 1 przypadku na 3.000 dzieci zdrowych; 1 na 25 w przypadku dzieci z tym zaburzeniem genetycznym; oraz 1 na 10 przypadków dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, które dodatkowo mają przyrost ciała niższy o 5% od rówieśników.

Dzieci z niedoborem hormonu wzrostu są zwykle normalnych rozmiarów w chwili urodzenia. Zwykle „wyłamują się” z siatek centylowych po ukończeniu pierwszego roku życia – mają niższe wskaźniki przyrostu (mniej niż 5 cm w ciągu roku). Inne oznaki niedoboru hormonu wzrostu to wysoki głos, wydatne guzy czołowe, powolny wzrost dłoni i stóp. Chłopcy mogą mieć małe genitalia. Takie objawy nie zdarzają się we wszystkich przypadkach. Wszystkie dzieci w czasie okresowych wizyt u pediatry powinny mieć porównywane ich wartości wagi i wzrostu z normami z siatek centylowych. Dzieci z mikrodelecją 22q11.2 powinny być traktowane ze specjalną uwagą i każdorazowo porównywane z odpowiednimi normami.

Stwierdzenie niedoboru wzrostu większego niż 5%, zwolnienie krzywej wzrostu lub opóźnienia w dojrzewaniu powinny być szybko kwalifikowane i poddawane ocenie pod kątem niedoboru hormonu wzrostu. Taka ocena powinna zostać dokonana przez specjalistę pediatrii i endokrynologii, który ma doświadczenie z diagnozowaniem zaburzeń wzrostu. Ocena powinna brać pod uwagę pełną historię rozwoju fizycznego dziecka, pomiary antropometryczne, testy z krwi i prześwietlenia rentgenowskie nadgarstka (wiek kostny). Badania laboratoryjne krwi powinny zdiagnozować inne przyczyny chorobowe niskorosłości takie jak: anemia, choroby nerek, problemy z tarczycą. Wiek kostny pozwala na ocenę wieku rozwojowego, zupełnie jak liczenie sęków w drzewie. Badania krwi pokażą również poziom hormonów zwanych czynnikami wzrostu tj. insulino-podobny czynnik wzrostu – 1 (IGF-1) i insulino-podobny czynnik wzrostu wiążący białko-3 (IGFBP-3). Te hormony są bezpośrednio powiązane z hormonem wzrostu i u dzieci z niedoborami hormonu wzrostu poziom tych czynników we krwi jest niski. Jeśli jednak poziom czynników wzrostu jest niski u dziecka z niskim

wzrostem lub słabym przybieraniem na wadze, zalecane jest wykonanie czynnościowych testów na hormon wzrostu. Mierzenie poziomu hormonu wzrostu w placówce medycznej za dnia jest bezcelowe, gdyż hormon uwalniany jest z przysadki mózgowej w nocy pewnymi cyklami. W ciągu dnia poziom hormonu wzrostu jest zwykle niski. W testach prowokacyjnych po podaniu środków chemicznych stymulujących przysadkę do wydzielania hormonu wzrostu odpowiedź na tę stymulację jest mierzona za pomocą badań krwi na obecność hormonu po 1 – 2 godzinach. Dwa kolejne testy prowokacyjne są zwykle powtarzane jeden za drugim, gdyż niektóre dzieci ze zdrową przysadką będą słabo reagowały na pojedynczy test.

Jeśli stwierdzono niedobór hormonu wzrostu leczenie odbywa się przy zastosowaniu hormonów zastępczych. Hormon wzrostu jest podawany przez wstrzyknięcie podskórne, tak samo jak insulina dla diabetyków. Zastryk hormonu wzrostu jest wykonywany raz dziennie, zwykle wieczorem, przed pójściem spać. Rodzice i dzieci początkowo zwykle obawiają się zastrzyków, lecz szybko się uczą, że czynność ta jest łatwa i bezbolesna. Odpowiedź organizmu na tego typu terapię jest zwykle bardzo szybka i podwaja poziom hormonu wzrostu w ciągu roku. Dzieci, którym wstrzykuje się hormon wzrostu powinny być ściśle monitorowane przez endokrynologa w czasie regularnych wizyt, aby sprawdzać postępy we wzrastaniu i poziomie hormonów. Leczenie kontynuowane jest aż do okresu dojrzewania.

Tłumaczenie: Monika Kondratowicz

---

### **Jak anatomia mózgu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 wpływa na proces uczenia się?**

*dr Wendy R. Kates, [artykuł adjustowany]*

Rodzice dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 nieustannie wyczekują informacji na temat fizycznych, rozwojowych i naukowych wyzwań, które ten zespół stawia przed ich dziećmi. Jednym z obszarów wzrastającego zainteresowania są badania nad rozwojem i budową mózgu. Materiały przedstawiane podczas specjalistycznych konferencji dowodzą, że anatomia mózgu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 różni się od anatomii mózgu zdrowych dzieci. Jednakże związek pomiędzy mózgiem i zachowaniami nie zawsze jest jasny, więc nasuwa się ważne pytanie: co te naukowe odkrycia znaczą dla mojego dziecka? Jak te różnice w rozwoju mózgu wpłyną na zdolność uczenia się mojego dziecka? W tym artykule opisane zostaną różnice w budowie mózgu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 i ich wpływ na proces uczenia się.

Rozwój technik diagnostycznych a zwłaszcza rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu w czasie ostatnich 15-20 lat pozwolił lekarzom i uczonym na badanie rozwoju mózgu bez narażania dzieci na jakiegokolwiek ryzyko medyczne. MRI jest bezpiecznym i bezbolesnym zabiegiem diagnostycznym, w wyniku, którego tworzony jest trójwymiarowy obraz mózgu. Pierwsze badania anatomii mózgu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, z uwagi na ówczesne możliwości, były „jakościowe” co znaczy, że naukowcy przebadali obraz mózgu każdego dziecka wizualnie, ale nie przeprowadzili ilościowych pomiarów mózgu. Owe jakościowe badania wykazały, że u wielu dzieci z tą wadą genetyczną występują torbiele w komorach mózgu, ogniska przejaśnień oraz stosunkowo niewielki mózdzek. Jednakże niektóre z różnic pomiędzy

mózgami dzieci z tą mikrodelecją a typowo rozwijającymi się dziećmi są zbyt małe aby wykryć je poprzez badanie przy użyciu MRI. A zatem żeby wykryć owe bardzo delikatne różnice, naukowcy przenieśli obrazy wytworzone przez rezonans magnetyczny do komputerów a następnie użyli specjalnego oprogramowania w celu zmierzenia określonych rejonów mózgu. Prace te pozwoliły wykryć znaczące ilościowe różnice pomiędzy dziećmi z tym zespołem genetycznym a dziećmi zdrowymi. Okazało się iż mózgi większości dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 są o około 11% mniejsze niż mózgi zdrowych dzieci, które są w podobnym wieku.

Mózg każdego z nas jest wyposażony w tzw. istotę szarą (część mózgu odpowiedzialną za przetwarzanie informacji) i istotę białą (włókna, poprzez które transmitowane są informacje pomiędzy komórkami w mózgu i resztą systemu nerwowego). U większości dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, istota szara w ogólnej objętości mózgu jest o około 7% mniejsza niż istota szara u typowo rozwijających się dzieci, zaś istota biała jest mniejsza o 15%. Ponieważ określone umiejętności są połączone z określonymi okolicami mózgu, lekarze i naukowcy są również zainteresowani jak brak lub mutacja genów z obszaru 22q11.2 wpływa na rozwój określonych okolic mózgu. Jeśli ta mikrodelecja wpływa na wszystkie rejony w równym stopniu, spodziewalibyśmy się, że istota szara w każdym regionie będzie o około 7% mniejsza u dzieci z tym zespołem genetycznym, zaś istota biała będzie mniejsza w każdym regionie o około 15%. Okazało się jednak, że jest nieco inaczej. Kilka określonych regionów w mózgach dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 jest zmienionych w większym stopniu niż byśmy się tego spodziewali. Oznacza to, iż brak lub mutacja genów obszaru 22q11.2 wpływa na niektóre regiony w większym stopniu niż na inne. Jednym z ważnych regionów, który jest zmieniony u dzieci z tym zespołem genetycznym, jest płat ciemieniowy. Obydwie, biała i szara istoty w tym regionie, są zmniejszone w porównaniu do odpowiednich istot u typowo rozwijających się dzieci. Jak wiemy płat ciemieniowy odgrywa główną rolę w rozumieniu związków wizualno-przestrzennych, które są często trudnym wyzwaniem dla tych dzieci. Trudność w rozumieniu wizualno-przestrzennych relacji, ma z kolei związek z trudnościami w matematyce (bardzo charakterystyczne). Żeby zrozumieć dokładnie co się dzieje w płacie ciemieniowym dzieci, kiedy próbują rozwiązywać problemy matematyczne, musimy przeprowadzić badania czynnościowe MRI, z pomiarami zmian utlenowania krwi w mózgu, w chwili gdy jest przeprowadzany rezonans magnetyczny. Jednakże zmniejszenie szarej i białej istoty w płacie ciemieniowym sugeruje, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają trudności zarówno z przetwarzaniem jak i przekazywaniem matematycznych informacji. Płat ciemieniowy jest również połączony z „pamięcią operacyjną”. Pamięć operacyjna jest to zdolność do przechowywania tymczasowych informacji - w gotowości, kiedy osoba wykonuje określone zadanie. Podam teraz przykład: poprosiliśmy, aby dzieci zapamiętały wskazówki ułatwiające dotarcie do celu przeznaczenia. Zasadniczo używamy naszej pamięci operacyjnej, aby przetrzymać takie właśnie informacje „w naszej głowie” kiedy podróżujemy. Okazało się, iż wiele dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 ma trudności z zadaniami, które zostały zapisane w „pamięci operacyjnej” i najprawdopodobniej trudność ta jest związana z subtelnymi zmianami w płacie ciemieniowym.

Płat czołowy mózgu także jest zaangażowany w działanie „pamięci operacyjnej”. Co ciekawe, naukowcy odkryli, że istota szara płata czołowego wydaje się być niezmienną w przypadku zespołu mikrodelecji 22q11.2. Oznacza to właściwie, że gdy porównamy płat czołowy dzieci z tym zespołem genetycznym z płatem czołowym ich zdrowych rówieśników, okaże się, że nie jest on mniejszy, ani zmieniony tak bardzo

jak istota szara w innych regionach mózgu. Jest to ważne, ponieważ płat czołowy odgrywa znaczącą rolę w pamięci, jak również w szeregu funkcji intelektualnych, które angażują myślenie złożone. Jednakże naukowcy zauważyli również, iż istota biała w płacie czołowym dzieci z mikrodelecją 22q11.2 jest zmieniona: dzieci te mają znacząco mniej białej istoty w płatach czołowych niż typowo rozwijające się dzieci. Ta zmiana w istocie białej może utrudniać przekazywanie informacji do reszty mózgu i tworzenie skojarzeń. Zmiana w istocie białej może się również przyczyniać do trudności w rozumowaniu abstrakcyjnym, które zostały zauważone u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2.

Zmiany w obrębie hipokampa, stwierdzane u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2, mogą być przyczyną narastających z wiekiem trudności z uczeniem się. Hipokamp jest umiejscowiony w płacie skroniowym i odgrywa ważną rolę zarówno w pamięci długoterminowej jak i w uczeniu się. Naukowcy odkryli, iż hipokamp u dzieci z mikrodelecją 22q11.2 jest o około 11% mniejszy niż u typowo rozwijających się dzieci, czego można się było spodziewać po różnicach pomiędzy wielkością mózgu u obu grup dzieci. W odróżnieniu do mózgu typowo rozwijających się dzieci, rozmiar hipokampa jest w rzeczywistości mniejszy u dzieci z tym zespołem genetycznym w okresie dojrzewania niż u dzieci młodszych. Dodatkowo, oprócz zaobserwowanych problemów z matematyką, „pamięcią operacyjną” i myśleniem abstrakcyjnym, rodzice jak i lekarze zauważyli, że dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają osłabioną zdolność koncentracji i organizacji. Naukowcy twierdzą, że problemy te związane są ze zmianami w połączeniach pomiędzy płatem czołowym a jądrem ogoniastym mózgu. Niewątpliwie rodzice niejednokrotnie będą musieli uświadamiać nauczycielom, iż trudności w nauce prezentowane przez ich dziecko są najprawdopodobniej związane z anatomią strukturalną mózgu. Jest przy tym niezwykle istotne, aby nauczyciele rozumieli, że rozwój mózgu Twojego dziecka, zwłaszcza istoty białej, następuje aż do osiągnięcia dorosłości i w dużej mierze jest podatny na pomoc z zewnątrz. Ten fakt znany jest pod pojęciem „neuroplasty” (neuroplastyczność), która jest zdolnością mózgu do zmiany przez całe życie, jako wynik nowych doświadczeń i nowej wiedzy. Poprzez odpowiednią do możliwości, zaplanowaną edukację i wielopłaszczyznowe wspomaganie rozwoju dzieci te mogą maksymalnie wykorzystać swój potencjał. Ciągłe powinniśmy więc śledzić badania nad rozwojem i funkcjonowaniem mózgu dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Miejmy jednak nadzieję, że współpraca pomiędzy rodzicami i badaczami, która pozwoliła nam na otwarcie tego okna wiedzy, będzie kontynuowana by lepiej zrozumieć związek pomiędzy tym zaburzeniem genetycznym a anatomią mózgu.

Tłumaczenie: Agnieszka Podwysocka

#### *WAŻNE ADRESY PLACÓWEK MEDYCZNYCH I ORGANIZACJI*

Instytucje poradnictwa genetycznego, pracownie genetyki i inne organizacje związane z genetyką w Polsce.

<b>BIAŁYSTOK</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Klinicznej Akademii Medycznej
Adres	15-089 Białystok 8; skr. poczt. 22 ul. Waszyngtona 13
Telefon	(0-85) 748-59-80; 748-59-92
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. Alina T. Midro <a href="mailto:midro@amb.edu.pl">midro@amb.edu.pl</a> <a href="mailto:genetyka@amb.edu.pl">genetyka@amb.edu.pl</a>

<b>BYDGOSZCZ</b>	
Nazwa instytucji	Pracownia Cytogenetyczna - Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej AM
Adres	85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
Telefon	(0-52) 341-51-71, 341-00-71 w. 421, 425
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Olga Haus <a href="mailto:haus@aci.amb.bydgoszcz.pl">haus@aci.amb.bydgoszcz.pl</a>

<i>GDAŃSK</i>	
Nazwa instytucji	Katedra - Zakład Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku
Adres	80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 1
Telefon	(0-58) 349-15-30 do 34
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Limon <a href="mailto:jlimon@amg.gda.pl">jlimon@amg.gda.pl</a> <a href="mailto:katgen@amed.amg.gda.pl">katgen@amed.amg.gda.pl</a>

<b>KATOWICE</b>	
Nazwa instytucji	Katedra i Zakład Biologii Ogólnej, Molekularnej i Genetyki Śl. AM
Adres	40-752 Katowice, ul. Medyków 18
Telefon	(0-32) 204-61-51

<b>ŁÓDŹ</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Instytutu CZMP w Łodzi
Adres	93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289
Telefon	(0-42) 271-11-83

<b>ŁÓDŹ</b>	
Nazwa instytucji	Katedra Genetyki, Zakład Genetyki Medycznej AM w Łodzi
Adres	91-425 Łódź, ul. Sterlinga 1/3
Telefon	(0-42) 632-70-02
e-mail	<a href="mailto:genetyka@psk2.am.lodz.pl">genetyka@psk2.am.lodz.pl</a>

<b>POZNAŃ</b>	
Nazwa instytucji	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM
Adres	60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
Telefon	(0-61) 84-91-310, 84-91-410
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Anna Latos - Bielańska <a href="mailto:jmejnard@poczta.onet.pl">jmejnard@poczta.onet.pl</a> <a href="mailto:katedra.genetyki@sk5usoms.poznan.pl">katedra.genetyki@sk5usoms.poznan.pl</a>

<b>POZNAŃ</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Człowieka PAN
Adres	60-479 Poznań, ul. Strzeszyńska 32
Telefon	(0-61) 823-30-11; 823-31-87
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Jerzy Nowak <a href="mailto:nowakjs@man.poznan.pl">nowakjs@man.poznan.pl</a>

<b>SZCZECIN</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki i Patomorfologii PAM
Adres	70-111 Szczecin, Al. Powstańców Wkp. 72
Telefon	(0-91) 482-24-21 w. 112, 113
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Lubiński <a href="mailto:lubinski@rl.pam.szczecin.pl">lubinski@rl.pam.szczecin.pl</a>

<b>WARSZAWA</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Medycznej Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
Adres	04-736 Warszawa-Międzylesie Al. Dzieci Polskich 20
Telefon	(0-22) 815-22-75
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Małgorzata Krajewska-Walasek <a href="mailto:walasek@czd.waw.pl">walasek@czd.waw.pl</a>

<i>WARSZAWA</i>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka
Adres	01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17 A
Telefon	(0-22) 632-96-57 - kierownik, sekretariat (0-22) 631-09-84 - Zespół Genetyki Molekularnej (0-22) 632-57-92 - Zespół Cytogenetyki Klinicznej (0-22) 632-12-81 w. 138 - Zespół Diagnostyki Klinicznej
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Tadeusz Mazurczak <a href="mailto:tadmaz@imid.med.pl">tadmaz@imid.med.pl</a> <a href="mailto:genetyka@imid.med.pl">genetyka@imid.med.pl</a> - sekretariat <a href="mailto:genmol@imid.med.pl">genmol@imid.med.pl</a> - Zespół Genetyki Molekularnej <a href="mailto:cytogen@imid.med.pl">cytogen@imid.med.pl</a> - Zespół Cytogenetyki Klinicznej <a href="mailto:medgen@imid.med.pl">medgen@imid.med.pl</a> - Zespół Diagnostyki Klinicznej

<b>WARSZAWA</b>	
Nazwa instytucji	Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii
Adres	02-957 Warszawa, Al. Sobieskiego 1/9
Telefon	(0-22) 842-76-50
e-mail	Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Zaremba <a href="mailto:zaremba@ipin.edu.pl">zaremba@ipin.edu.pl</a>

<b>WARSZAWA</b>	
Nazwa instytucji	Międzyzakładowa Pracownia Genetyki Molekularnej Człowieka, II Katedra Pediatrii AM, Klinika Diabetologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Kierownik: prof. dr hab. L. Korniszewski oraz Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM Kierownik: prof. dr hab. A. Dobrzyński
Adres	01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1/3
Telefon	(0-22) 632-27-67

<b>WROCLAW</b>	
Nazwa instytucji	Katedra Patofizjologii - Zakład Genetyki
Adres	50-368 Wrocław, ul. Marcinkowskiego 1
Telefon	(0-71) 784-12-55; 784-12-56
e-mail	Kierownik: Dr hab. med. Maria Sasiadek <a href="mailto:sasiadek@gen.am.wroc.pl">sasiadek@gen.am.wroc.pl</a> <a href="mailto:genetyka@gen.am.wroc.pl">genetyka@gen.am.wroc.pl</a>

<b>WROCLAW</b>	
Nazwa instytucji	Poradnia Genetyczna SPSK-1
Adres	50-368 Wrocław ul. T. Chałubińskiego 4
Telefon	(071) 784-09-74, 784-27-25

Powyższy wykaz przygotowano na podstawie Suplementu 1 "Diagnostyki Laboratoryjnej" tom 37, 2001 (pod redakcją L. Jakubowskiego) oraz Biuletynu Informacyjnego Komisji Genetyki Człowieka Komitetu Patologii Komórkowej i Molekularnej PAN, nr 7, 2001 (pod redakcją M. Krajewskiej - Walasek).

**Institucje i organizacje zagraniczne**

<b>USA</b>	
Nazwa instytucji	Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation
Adres	Upstate Medical University, University Hospital 708 Jacobsen Hall (C.D.U.) 750 East Adams Street Syracuse, NY 13210
Telefon	+01 315-464-6590
e-mail	<a href="mailto:vcfsef@mail.upstate.edu">vcfsef@mail.upstate.edu</a> Kierownik: Robert J. Shprintzen, Ph.D. <a href="mailto:shprintr@mailbox.hscsyr.edu">shprintr@mailbox.hscsyr.edu</a>
www	<a href="http://www.vcfsef.org">www.vcfsef.org</a>

<b>ANGLIA</b>	
Nazwa instytucji	The 22q11 Group
Adres	
Telefon	+44 870 765 2211 , +44 7020 911 400 , +44 7020 911 600
e-mail	<a href="mailto:22q11@vcfs.net">22q11@vcfs.net</a> , <a href="mailto:heather@vcfs.net">heather@vcfs.net</a> , <a href="mailto:philip@vcfs.net">philip@vcfs.net</a> , <a href="mailto:julie@vcfs.net">julie@vcfs.net</a> , <a href="mailto:robert@vcfs.net">robert@vcfs.net</a>
www	<a href="http://www.vcfs.net">www.vcfs.net</a>

*LISTY RODZICÓW NASZYCH DZIECI***List Pani Szczepanik:**

Jacek urodził się z wadą serca Tetralogią Fallota rozpoznaną zaraz po urodzeniu; występowała wada sinicza ust i palców. Ważył 2570g i urodził się w 36 tygodniu ciąży. Po konsultacji w CZD w Warszawie został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego. Bardzo często chorował, co oddalało od nas termin zabiegu. Przed zabiegiem kardiochirurgicznym miał przeprowadzoną sanację jamy ustnej, ponieważ wystąpiła próchnica zębów, również zoperowano przepuklinę pachwinową. W wieku 2.5 lat został przeprowadzony zabieg na otwartym sercu. Po zabiegu zaczęła się długotrwała rehabilitacja, zostaliśmy objęci opieką poradni kardiologicznej, gastrologicznej, genetycznej, stomatologicznej, metabolicznej, laryngologicznej, psychologicznej, logopedycznej, okulistycznej, nefrologicznej i neurologicznej. Jacek zaczął chodzić mając rok i dziewięć miesięcy, przed zabiegiem był to dla niego bardzo duży wysiłek. Ma niewielki niedosłuch, ale wystąpiła bardzo duża wada mowy. Cały czas korzystamy z ćwiczeń u logopedy, rozwój mowy postępował bardzo powoli. Syn idąc do zerówki niewiele mówił, ale systematyczne ćwiczenia przyniosły efekt. Mając 11 lat Jacek nie wyróżnia się mową wśród swoich rówieśników. Nosi okulary, wada wzroku astygmatyzm.

Kiedy syn miał 8 lat było przeprowadzone drugie badanie genetyczne, które określiło zespół mikrodelecji. Wszystkie szczepienia ochronne przeszedł według zaleceń i o wyznaczonym terminie. Jest szczepiony szczepionką od grypy. System immunologiczny – wyniki badań są w normie. Od pójścia do szkoły podstawowej choruje bardzo rzadko. Moczzenie nocne występowało do 9 roku życia. Byliśmy pod opieką nefrologa, wyniki badań były prawidłowe w końcu udało się zastosować prawidłowe leczenie. Obserwujemy u Jacka w czasie snu poruszanie się, kopanie co może wskazywać na bóle nóg.

Problemy neurologiczne – były przeprowadzone badania EEG głowy, wynik jest prawidłowy. Zwracaliśmy się do lekarzy zaniepokojeni powiększeniem czaszki na czubku głowy, uspokajano nas, że czasami tak głowa rośnie, jest mierzony w poradni antropologicznej CZD. Jest dzieckiem nadpobudliwym, nadruchliwym, ma kłopoty z

dłuższą koncentracją, zapamiętywaniem, przy napotkanych trudnościach szybko się męczy i denerwuje. Stara się być obowiązkowy i powierzone zadanie wykonać jak najlepiej. Lubi być chwalony. Unika kontaktu z małymi dziećmi, lepiej się czuje w obecności dzieci starszych. Na co dzień korzystamy z pomocy pedagoga szkolnego, który wspomaga Jacka na lekcjach. Uczęszczamy również na zajęcia rehabilitacyjne do Koła dla Dzieci z Upośledzeniem Umysłowym. Tam Jacek bierze udział w zajęciach z panią logopedą, pedagog i psycholog.

W tej chwili jest uczniem czwartej klasy integracyjnej szkoły podstawowej z orzeczeniem o niepełnosprawności dla dzieci przewlekle chorych z opinią poradni pedagogiczno-psychologicznej wskazującej na dostosowanie programu nauki do możliwości syna. Jest zwolniony z zajęć wychowania fizycznego ale uczestniczy w zajęciach gimnastyki korekcyjnej i basenu. Posiada zdolności muzyczne, co pozwala mu na relaks, odpoczynek i przyjemność. Uczy się gry na pianinie, jest uczniem drugiej klasy ogniska muzycznego. Zaczynamy nowy rok szkolny z myślą, że praca i włożony trud zaowocuje dobrymi wynikami.

Pełni optymizmu życzymy wszystkiego dobrego...

*Rodzina Szczepaników*

#### LISTA ANOMALII ZESPOŁU MIKRODELECJI 22Q11.2

Objawy z rejonu czaszki/twarzy:	Rejon oczu:
1. otwarty lub podśluzówkowy rozszczep podniebienia	17. kręte naczynia siatkówki
2. tyłożuchwie	18. wrażenie podkrążonych oczu z sińcami w obrębie dolnej powieki
3. płaska podstawa czaszki	19. zez
4. asymetryczne ułożenie twarzy przy płaczu	20. wąskie szpary powiekowe
5. asymetria budowy twarzy	21. obecność embriotoxon posterior (wrodzone białawe zabarwienie pierścienia spojówki)
6. funkcjonalnie (w ruchu) asymetryczna twarz	22. mała tarcza nerwu wzrokowego
7. pociągła twarz	23. płytko położone nerwy rogówki
8. płaski profil twarzy	24. zaćma
9. wrodzone obumarcie zawiązków zębów	25. guzki tęczówki
10. drobne zęby	26. szczelina tęczówki
11. hipoplazja szkliva zębów mlecznych	27. szczelina siatkówki
12. hipotoniczna „wiotka” twarz	28. małe gałki oczne
13. zwrócone do dołu kąciaki ust	29. nadmiernie szeroki rozstaw źrenic (hiperteloryzm)
14. rozszczep wargi (rzadko)	30. niewielkie przemieszczenie oczodołów
15. małogłowie	31. obrzęknięte powieki
16. mały tylny dół czaszkowy	

Objawy ze strony uszu/słuchu:

Objawy ze strony nosa:

<p>32. nadmiernie pofałdowany obrąbek ucha  33. przyrośnięty płatek uszny  34. wystające, kubkowane małżowiny uszne  35. małe małżowiny uszne  36. nieznacznie asymetryczne małżowiny uszne  37. częste zapalenia ucha środkowego  38. niedosłuch przewodzeniowy niewielkiego stopnia  39. upośledzenie słuchu pochodzenia odbiorczego  40. dołki lub dodatkowe narośla w obrębie małżowin usznych  41. wąskie zewnętrzne kanały słuchowe</p>	<p>42. wydatna nasada nosa  43. okrągły czubek nosa  44. sprawiający wrażenie rozszczepionego czubek nosa  45. wąskie nozdrza  46. utrudniona drożność nosa</p>
---	---

<b>Objawy z układu krążenia:</b>	<b>Objawy z układu naczyniowego:</b>
<p>47. ubytek międzykomorowy  48. ubytek międzyprzedsionkowy  49. zwężenie lub niedorozwój pnia płucnego  50. tetralogia Fallota  51. prawostronny łuk aorty  52. przetrwały przewód tętniczy  53. wspólny pień tętniczy  54. przerwanie łuku aorty  55. koarktacja aorty  56. wady zastawek aortalnych  57. błędząca tętnica podobojczykowa  58. ring naczyniowy  59. anomalie tętnic szyjnych  60. przełożenie wielkich pni tętniczych  61. atrezja zastawki trójdzielnej</p>	<p>62. nieprawidłowe odejście tętnic szyjnych wewnętrznych  63. kręta, dodatkowa lub nieobecna tętnica szyjna wewnętrzna  64. anomalie żył szyjnych  65. brak tętnicy kręgowej  66. niskie rozgałęzienie tętnic szyjnych wspólnych  67. kręte tętnice kręgowe  68. objaw Raynaud  69. drobne żyły  70. anomalie koła Willisa</p>

<b>Objawy neurologiczne:</b>	<b>Objawy z układu oddechowego:</b>
71. okołokomorowe torbieleki 72. mały robak mózdzku 73. hypoplazja lub dysgeneza mózdzku 74. UBO (niezidentyfikowane jasne punkty w obrębie istoty białej) 75. uogólnione obniżenie napięcia mięśniowego 76. ataksja mózdzkowa 77. drgawki 78. porażenia 79. rozszczep kręgosłupa (przepuklina oponowo-rdzeniowa) 80. umiarkowane opóźnienie rozwoju 81. poszerzenie bruzdy Sylwiusza	82. utrudniony pasaż powietrza w górnych drogach oddechowych (w niemowlęctwie) 83. małe lub nieobecne migdałki 84. błona krtaniowa 85. szeroka tchawica 86. rozmiękanie krtani 87. hipoplazja chrząstki nalewkowatej 88. hipotonia gardła 89. niesymetryczna funkcjonalnie mięśniówka gardła 90. słabo wykształcony aparat mięśniowy gardła 91. jednostronne porażenie strun głosowych

<b>Objawy obrębu jamy brzusznej:</b>	<b>Objawy z kończyn:</b>
92. hypoplastyczne nerki 93. nerki torbielowate 94. przepukliny pachwinowe 95. przepukliny pępkowe 96. brak rotacji trzewi w okresie płodowym (pojedyncze przypadki) 97. wątrobiak zarodkowy (pojedyncze przypadki) 98. przepuklina przeponowa (pojedyncze przypadki) 99. anomalie odbytu (atrezja lub przemieszczony odbyt)	100. małe dłonie i stopy 101. zwięzające się ku obwodowi palce 102. małe paznokcie 103. szorstka, czerwona, łuskowata skóra stóp i dłoni 104. twardzina 105. przykurcze 106. trójpaliczkowe kciuki 107. palce dodatkowe położone przed i poza osiowo 108. zrost tkanek miękkich palców (syndaktylia skórna)

<b>Problemy w dzieciństwie:</b>	<b>Problemy z mową:</b>
109. trudności z karmieniem, słaby przyrost wagi 110. ulewianie przez nos 111. odpływ żołądkowo-przełykowy 112. rerurgitacje przez nos 113. rozdrażnienie 114. przewlekłe zaparcia (ale nie z powodu choroby Hirschsprunga)	115. mowa nosowa 116. zaburzenia artykulacji 117. opóźniony rozwój mowy 118. zaburzona czynność mięśni podniebienia miękkiego i gardła (niewydolność podniebieno-gardłowa) 119. dyspraksja 120. wysoki ton głosu 121. chrapliwy głos

<b>Nauka:</b>	<b>Objawy z tkanki łącznej:</b>
122. trudności w nauce (pojmowanie pojęć matematycznych, czytanie ze zrozumieniem) 123. myślenie konkretne; trudności z myśleniem abstrakcyjnym 124. słabe wyniki IQ w okresie szkolnym 125. pograniczne normalnej inteligencji 126. niekiedy umiarkowane opóźnienie umysłowe 127. nadmierna aktywność ruchowa	128. spontaniczne desaturacje bez występowania bezdechów 129. małopłytkowość 130. choroba Bernard-Soulier 131. młodzieńcze zapalenie stawów

Problemy psychologiczne/psychiatryczne:	Problemy z odpornością:
132. afektywna choroba dwubiegunowa 133. choroba maniakalno-depresyjna i psychoza 134. cykliczne zmiany nastrojów 135. zaburzenia afektywne 136. depresja 137. hipomania 138. choroba schizofrenia 139. impulsywność 140. spłycenie afektu 141. dystymia 142. cyklotymia 143. niedojrzałość społeczna 144. zaburzenia obsesyjno-kompulsywne 145. uogólniona nerwica lękowa 146. fobie	147. częste infekcje górnych dróg oddechowych 148. częste infekcje dolnych dróg oddechowych 149. niedobór komórek T 150. niedobór czynników grasiczych 151. choroby reaktywne dróg oddechowych (astma, alergia)

Układ moczowo-płciowy:	Układ dokrewny:
152. spodziectwo 153. niezstąpione jądra 154. odpiływy pęcherzowo-moczowodowe	155. niski poziom wapnia we krwi 156. niedobór parathormonu 157. rzekomy niedobór parathormonu 158. niedoczynność tarczycy 159. niedobór wzrostu; relatywna niskorosłość 160. aplazja lub hipoplazja grasicy 161. hipoplazja przysadki

Układ kostno-nerwowo-szkieletowy:	Skóra:
162. skrzywienie kręgosłupa 163. półkręgi 164. zamknięty rozszczep kręgosłupa 165. kręgi motyle 166. złane kręgi (najczęściej w odcinku szyjnym) 167. inne patologie rdzenia 168. przetoka rdzenia kręgowego 169. osteopenia 170. anomalia Sprengela 171. stopy końsko-szpotałe 172. mała masa mięśniowa 173. zwichnięcie stawów 174. przewlekłe bóle kończyn 175. płaskostopie 176. luźne stawy 177. dodatkowe żebra 178. złane żebra	179. obfite owłosienie głowy 180. cienka, przeświecająca skóra (widoczne naczynia podskórne)

Anomalie dodatkowe:
181. zespół Robin'a 182. zespół DiGeogre'a 183. zespół Pottera 184. asocjacja CHARGE 185. Holoprosencefalia (pojedyncze przypadki)

## VCFS:

- częstość występowania w populacji średnio 1:2000
- częstość urodzeń 1:1800 porodów
- występowanie u dzieci z wadami stożka tętniczego: 10-30%
- częstość występowania wśród dzieci z rozszczepem podniebienia (bez rozszczepu wargi): 8%

Opracowano na podstawie biuletynu Velo Cardio Facial Syndrome Educational Foundation [*Specialist Fact Sheet*] przez dr **Marię Gajdulewicz** [Poradnia Genetyczna IP-CZD w Warszawie]

