



Průvodce syndromem delece 22q11.2

Pro rodiče a pacienty

Diagnóza 22q11.2DS

Co je syndrom delece 22q11.2?

Syndrom delece 22q11.2 (22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2DS) je genetické onemocnění způsobené ztrátou malé části chromozomu 22. Tato „mikrodelece“ se většinou objeví náhodně (tzv. de novo mutace) – dítě ji tedy obvykle nezdědí po svých rodičích. Jedná se o nejčastější deleční syndrom; frekvence výskytu se odhaduje na 1 : 3000 až 1 : 6000 narozených dětí.

Syndrom se projevuje rozmanitými příznaky, které vyplývají z poruch prenatálního vývoje a postihují zejména srdce, thymus (brzlík), příštítná tělíska a tvrdé i měkké patro. U některých pacientů je diagnóza určena již v novorozeneckém období, nejčastěji na základě vrozené srdeční vady, zatímco u jiných se klinické příznaky objevují později – často v podobě opožděného vývoje řeči, poruch učení či problémů s imunitou. Projevy syndromu jsou vysoce variabilní – příznaky se liší dítě od dítěte, mohou být téměř neznatelné i velmi závažné a ne každý pacient má všechny typické znaky vyjádřeny.

Tento syndrom byl dříve znám pod různými názvy, jako například DiGeorgeův syndrom, syndrom Sedláčkové, CATCH22, Takao syndrom, Shprintzenův syndrom, nebo velo-kardio-faciální syndrom (VCFS). Dnes však víme, že všechny tyto termíny označují projevy téhož genetického onemocnění – delece části chromozomu 22. (Extrémně vzácně mohou být projevy 22q11.2DS způsobeny jinými genetickými příčinami - pak onemocnění nazýváme dle konkrétní genetické vady, třeba *TBX1* deficiency.)

Genetika

Genetické vyšetření a poradenství

Při podezření na 22q11.2DS je třeba provést specializované genetické testy, například tzv. “array CGH” nebo “MLPA”, k jejichž provedení se využívá vzorek odebrané žilní krve. Po potvrzení delece by měli být testováni oba rodiče, jelikož je možné (byť vzácné), že je jeden z nich nositelem mutace s mírnými nebo žádnými příznaky.

Pokud delece u rodičů potvrzena není, jedná se o tzv. „de novo“ delecii – tedy novou mutaci vzniklou náhodně při vývoji dítěte. V takovém případě je riziko, že se delece projeví u dalších dětí, velmi nízké. Pokud má však jeden z rodičů delecii 22q11.2, existuje 50 % pravděpodobnost, že ji předá dítěti. Prenatální diagnostika může detekovat přítomnost delece, avšak nedokáže předpovědět závažnost či konkrétní projevy syndromu. Výjimkou jsou vrozené srdeční vady, které lze odhalit při ultrazvukových vyšetřeních během těhotenství (fetální echokardiografické vyšetření). Lze případně využít i metod preimplantačního testování embryí. Při tomto procesu je vybráno embryo bez nálezu delece 22q11.2 a to vloženo do dělohy matky v rámci metod asistované reprodukce.

Po dosažení rané dospělosti by měl genetické poradenství podstoupit i samotný pacient, aby si byl vědom rizika přenosu delece na své potomky – což je při každém těhotenství bez ohledu na pohlaví 50 %.

Co to pro Vás znamená?

Je velmi důležité si uvědomit, že za vznik syndromu delece 22q11.2 nenese žádný rodič vinu. Jedná se o genetickou poruchu, která vzniká náhodně – nemohli jste tomu zabránit, nijak jste to nezpůsobili.

22q11.2DS ovlivňuje každé dítě jinak. Některé děti mají jen mírné potíže, jiné potřebují více podpory. Závažnost postižení nelze předem přesně určit, většina dětí se však dožívá dospělosti a vede plnohodnotný život. S přibývajícím věkem se některé projevy, jako jsou srdeční vady nebo problémy s vývojem řeči, typicky zlepšují a stávají méně významnými. Obtíže v oblasti učení, chování nebo duševního zdraví mohou přetrvávat a ovlivňovat každodenní fungování i v dospělosti. Mnoho dospělých se syndromem delece 22q11.2 žije běžným způsobem a často jsou schopni samostatného života. I přesto ale mohou mít celoživotní zdravotní potíže, kvůli kterým je důležité docházet na pravidelné lékařské prohlídky, které pomáhají včas odhalit případné komplikace. FN Motol nabízí také konzultace v oblasti sociální pomoci a poradenství.

Srdeční vady

U dětí se syndromem delece 22q11.2 se často vyskytují vrozené srdeční vady. Nejčastěji se jedná o poruchy tepen, které vycházejí ze srdce a vedou krev do těla nebo do plic – tzv. konotrunkální defekty. Patří mezi ně například Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, plicní atrezie a interrupce aorty. U některých pacientů se může objevit také defekt síňového nebo komorového septa.

Chirurgická korekce většiny těchto srdečních vad může být provedena již krátce po narození, avšak s růstem dítěte mohou být zapotřebí další zákroky.

Jaká je prognóza?

Díky moderní lékařské péči a včasné diagnostice mají dnes děti s 22q11.2DS mnohem lepší vyhlídky než v minulosti. Pravidelné kontroly u kardiologa pomáhají sledovat zdraví srdce a předcházet komplikacím. Mnoho dětí může žít aktivní a plnohodnotný život.

Na co si dát pozor?

Srdeční vady se mohou projevit několika příznaky, které je potřebné znát. Patří sem například:

- cyanóza - modré nebo nafialovělé zbarvení rtů či kůže
- dušnost, zejména při krmení nebo fyzické aktivitě
- rychlý nebo nepravidelný tep srdce
- zvýšená únava
- nízký přírůstek na váze

Pokud některý z těchto příznaků u svého dítěte zaznamenáte, je důležité co nejdříve kontaktovat svého dětského lékaře.

Hlava, krk, řeč a polykání

Rozštěp, funkce patra

Nejčastějším příznakem 22q11.2DS v oblasti nosu a úst je nedostatečná funkce patra, tzv. velofaryngeální insuficience. Přibližně jedno z deseti dětí postižených syndromem delece 22q11.2 má rozštěp patra, který je viditelný již při narození, a asi jedno z dvaceti má jemnější submukózní rozštěp patra, kde je vada skrytá pod sliznicí.

Příjem potravy, tekutin, sání a polykání

U dětí s 22q11.2 DS se mohou objevit obtíže se sáním a polykáním, které ztěžují příjem potravy již od novorozeneckého období. Tyto komplikace mohou vést k potížím s příjmem potravy a k nedostatečnému přírůstku hmotnosti. Proto je důležité vyšetření klinickým logopedem s cílem umožnit dítěti bezpečný a efektivní příjem potravy bez nutnosti využití nasogastrické sondy, jejíž použití může být u některých dětí nevyhnutelné.

Řeč

Pacienti s 22q11.2DS zpravidla začínají mluvit později než jejich zdraví vrstevníci. Vývoj řeči je také komplikován častým výskytem rozštěpů patra a velofaryngeální insuficience, které způsobují úniky vzduchu nosem a vedou k nosovému zabarvení řeči (hypernazalitě). Tyto obtíže výrazně ovlivňují srozumitelnost a celkovou kvalitu komunikace. Včasné vyšetření klinickým logopedem je důležité pro doporučení vhodného terapeutického postupu.

Obličej

Některé děti s 22q11DS mají charakteristické rysy obličeje, které ale nemusí být vždy nápadné a mohou se projevit až v průběhu dětství. Část dětí může mít zúženou či zcela nevyvinutou jednu či obě nosní dírký (choany), což se obvykle řeší dilatací ve spolupráci se specialisty na ORL.

Zuby

Chrup může být méně početný, atypicky tvarovaný a náchylnější ke vzniku zubního kazu v důsledku oslabení zubní skloviny. Správná dentální hygiena je proto velmi důležitá již od prořezání prvních zubů. Stomatolog může pomoci řešit rozsáhlejší nálezy kariezního chrupu.

Endokrinologické abnormality

Štítná žláza

Syndrom 22q11.2DS ovlivňuje několik endokrinních (hormonálně aktivních) žláz, především příštítná tělíska a štítnou žlázu. Výsledkem bývá nejčastěji snížená funkce těchto žláz (hypofunkce), avšak v některých případech se může objevit i zvýšená činnost štítné žlázy (hypertyreóza). U všech pacientů by proto měla být funkce štítné žlázy pravidelně sledována.

Příštítná tělíska

Snížená funkce příštítných tělísek vede ke snížené hladině vápníku v krvi (hypokalcemii), která může vyvolat svalové křeče – tzv. neonatální tetanii. Tyto křeče mohou být prvním vodítkem k diagnóze u některých novorozenců s 22q11.2DS. Hladiny vápníku je důležité sledovat alespoň jednou ročně, protože hypokalcemie se může projevit i později, například v obdobích rychlého růstu či při infektech.

Růst

Ve srovnání se svými vrstevníky bývají pacienti často menšího vzrůstu. Tento pomalejší růst jen zřídka souvisí s nedostatkem růstového hormonu – mnohem častěji bývá způsoben obtížemi s příjmem potravy. Většina dětí však v období dospívání dospěje k výšce v rámci normy. Pacienti s výraznou poruchou růstu by měli být vyšetřeni v auxologické a endokrinologické ambulanci a lze u nich možnost terapie růstovým hormonem pečlivě zvážit.

Psychomotorický vývoj, učení

Mnoho dětí se syndromem 22q11.2DS se potýká s různými problémy v chování a učení. Často mají sníženou schopnost soustředění a jednají impulzivně – jejich chování může připomínat projevy poruchy pozornosti (ADHD) nebo poruchy autistického spektra. Může jim chybět sebevědomí a navazování vztahů s vrstevníky pro ně může být obtížné, nicméně mnoho dětí s 22q11.2DS je velmi sociálních a kontakt s vrstevníky rády vyhledávají. Některé děti vykazují nezralé či nevhodné vzorce chování, a proto je často potřeba je cíleně učit, jak se vhodně chovat ve společnosti ostatních.

Při nástupu do školy děti zpočátku drží krok se svými spolužáky, postupně však během školní docházky začínají zaostávat. Často mají potíže s porozuměním a logickým myšlením. Mnoho z nich však zvládá běžnou školní docházku, pokud mají k dispozici individuální podporu. Většinu pacientů vyhovuje spíše přímá, strukturovaná výuka než metody, které kladou důraz na samostatné objevování a učení.

Psychiatrické poruchy

Mnoho pacientů se syndromem 22q11.2DS trpí psychiatrickými poruchami a poruchami učení. Některé diagnózy – jako porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), úzkostné poruchy, poruchy nálady a psychotické poruchy – se v této skupině vyskytují častěji než v běžné populaci.

Jedním z nejzávažnějších psychických onemocnění je schizofrenie, která podle současných odhadů postihuje až třetinu pacientů s diagnózou 22q11DS. Vzhledem k vysokému riziku rozvoje psychiatrických poruch v období dospívání a dospělosti je důležité, aby si pacienti a jejich rodiny byli této možnosti vědomi a vyhledali odbornou pomoc při prvních známkách potíží.

Neurologické obtíže

Mnoho dětí s 22q11.2DS trpí poruchami motoriky – bývají nemotorné, mají potíže s koordinací hrubé motoriky (např. chůze, běh) i jemné motoriky (např. psaní, používání klávesnice, stříhání apod.). Fyzioterapie a ergoterapie mohou výrazně přispět ke zlepšení pohybových dovedností a soběstačnosti v každodenních činnostech.

Imunitní systém

Poruchy imunity

Imunitní systém je tvořen různými typy buněk a signálních molekul, které společně bojují proti infekcím. Část tohoto systému je řízena thymem (brzlíkem), který zodpovídá za správný vývoj a funkci speciálních bílých krvinek – tzv. T lymfocytů. Ty následně pomáhají regulovat a koordinovat činnost dalších buněk imunitního systému.

U dětí s 22q11.2DS bývá thymus vyvinut abnormálně – může být menší, nesprávně uložený nebo mít sníženou funkci. Většina dětí s delecí 22q11.2 má však alespoň částečně funkční T lymfocyty, které se časem naučí pracovat relativně správně a kompenzují počáteční oslabení. Nejslabší období imunity je u pacientů s 22q11.2DS v prvních cca 3 letech života.

Snížená funkce imunity bývá spojena s opakovanými infekcemi (zejména uší, krku a plic), k nimž může přispívat i velofaryngeální insuficience, která je u části pacientů přítomna. I když může být imunodeficience u syndromu 22q11.2DS velmi závažná, život ohrožující formy jsou vzácné.

Imunologické testy by měly být provedeny krátce po stanovení diagnózy – a to u všech pacientů bez ohledu na věk. Nejtěžší vrozené formy imunodeficience mohou být v současnosti zachyceny v rámci screeningu závažné kombinované imunodeficience (SCID), který je součástí novorozeneckého screeningového programu v ČR.

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní poruchy vznikají tehdy, když imunitní systém napadá vlastní buňky a tkáně. U pacientů s 22q11.2DS byl zaznamenán zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění, jako je například autoimunitní zánět štítné žlázy nebo autoimunitní juvenilní artritida.

Alergie, astma, atopie

Syndrom 22q11.2DS je spojen s vyšším výskytem alergických onemocnění, astmatu a atopického ekzému. Projevy těchto onemocnění se mohou překrývat s jinými komplikacemi syndromu (např. respirační infekce, gastro-ezofageální reflux), a proto je důležité správně určit skutečnou příčinu příznaků.

Očkování

Většina dětí s 22q11.2DS by měla být očkována podle běžného očkovacího kalendáře. Cílem vakcinace je stimulovat imunitní systém k tvorbě ochranných protilátek.

U dětí s velmi nízkým počtem T lymfocytů může být tvorba protilátek po očkování oslabená, přesto ale inaktivované (neživé) vakcíny (např. hexavakcína, pneumokoky, meningokoky aj.) nepředstavují pro tyto děti riziko a měly by být podávány.

Totéž však neplatí pro živé vakcíny (např. proti rotavirům, tuberkulóze či MMR), které jsou u dětí s těžkou poruchou T lymfocytů kontraindikovány. O konkrétním doporučení pro vaše dítě rozhoduje imunolog.

Kontroly imunitního systému

Imunitní systém je potřeba vyšetřit ihned při diagnóze 22q11.2DS, abychom mohli posoudit rozsah jeho postižení. Následně je nutné kontrolovat odpověď na očkování. S přibývajícím věkem se doporučují pravidelné roční kontroly imunitního systému, které pomáhají včas odhalit případné problémy s imunitou nebo rozvoj autoimunitních onemocnění.

Další symptomy

Ačkoli některé potíže spojené se syndromem delece 22q11.2 vyžadují specializovanou lékařskou péči, řadu běžnějších problémů může sledovat a řešit praktický dětský lékař, který – v případě potřeby – doporučí dítě ke konzultaci s příslušným specialistou.

Dýchací obtíže - mohou být způsobeny slabostí nebo abnormální strukturou dýchacích cest v oblasti krku. Poměrně časté je sípání, které se s věkem často zlepšuje. Některé děti však musí v prvních letech života podstoupit lékařský zákrok. Dalším častým problémem je aspirace, tedy vniknutí mléka nebo potravy do dýchacích cest v důsledku poruch polykání. Může se projevovat kašlem nebo dušením při jídle, případně tzv. „tichou aspirací“ s typickým sípáním nebo opakovanými infekcemi dýchacích cest.

Zácpa - může být způsobena „líným“ střevem (sníženou pohyblivostí střev), nedostatkem vlákniny ve stravě nebo nízkým příjmem tekutin. Dlouhodobá zácpa by měla být konzultována s lékařem.

Pohybový aparát - nejčastějším ortopedickým problémem je skolióza (boční zakřivení páteře), která obvykle vyžaduje pravidelné sledování během růstu, ale v závažnějších případech může být řešena i fyzioterapií, korzetem, nebo velmi vzácně i operací. Děti mohou mít také volnější vazy, což vede ke zvýšené pohyblivosti kloubů (hypermobilita).

Poruchy spánku - mohou být způsobeny růstovými bolestmi, bolestmi nohou, syndromem neklidných nohou nebo komplikacemi spojenými s vadami dýchacího systému či srdce.

Ledviny a močové ústrojí - u některých dětí se mohou vyskytnout vývojové vady ledvin, většinou však nezpůsobují vážnější obtíže. U chlapců se může objevit hypospadiie (ústí močové trubice je na spodní straně penisu), často ve spojení s nesestouplými varlaty.

Sluch - vzácně se u některých dětí s 22q11.2DS mohou objevit i trvalé sluchové poruchy, které souvisejí s vývojem vnitřního ucha nebo sluchového nervu.

Zrak - děti se syndromem 22q11.2DS mívají často dalekozrakost a mohou potřebovat brýle pro čtení a lepší orientaci v prostoru. Častější je také výskyt zánětů spojivek (konjunktivitid), které mohou vyžadovat opakovanou léčbu.

**Autoři:**

doc. MUDr. Adam Klocperk, Ph.D.
a kolektiv Centra vrozených thymických vad

Kontakt:

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, Praha 5, 150 06
thymus@fnmotol.cz
adam.klocperk@fnmotol.cz
224 435 961

www.fnmotol.cz/thymus

Další zdroje:

maxappeal.org.uk
22q.org