

Marta Skoczyńska¹, Izabela Lehman²

Zespół mikrodelecji 22q11.2 jako problem wielodyscyplinarny

22q11.2 microdeletion syndrome as a multidisciplinary problem

¹ Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Klinika Neonatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Marta Skoczyńska, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel.: +48 888 916 736, e-mail: marta.skoczyńska@gmail.com

¹ Department and Clinic of Rheumatology and Internal Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

² Department and Clinic of Neonatology, Wrocław University Hospital, Wrocław, Poland

Correspondence: Marta Skoczyńska, Department and Clinic of Rheumatology and Internal Diseases, Wrocław University Hospital, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland, tel.: +48 888 916 736, e-mail: marta.skoczyńska@gmail.com

Streszczenie

Zespół mikrodelecji 22q11.2, znany również pod nazwą zespołu DiGeorge'a, jest najczęstszą delecją ludzkiego chromosomu. Częstość jego występowania określono na 1:9700 żywych urodzeń, choć jest to wartość prawdopodobnie niedoszacowana. W ponad 90% przypadków jest spowodowany mikrodelecją *de novo* w zakresie długiego ramienia chromosomu 22., rzadziej utratą fragmentu ramienia krótkiego chromosomu 22. lub mutacją punktową genu *TBX1*. W efekcie wymienionych zaburzeń genotypu w trakcie życia płodowego dochodzi do powstania anomalii rozwojowej trzeciego i czwartego łuku skrzelowego, która prowadzi do zaburzeń rozwoju grasicy, przytarczyc oraz dużych naczyń serca. Do triady charakterystycznych objawów należą: wada serca, ciężka hipokalcemiczna (niedoczynność przytarczyc) oraz zaburzenia odporności. Zespół ten wiąże się także z występowaniem dysmorfii twarzy, wad podniebienia, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, nerwowego, zaburzeń psychicznych oraz chorób autoimmunologicznych. Standardowymi testami służącymi do rozpoznania są badania molekularne, takie jak fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*, hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy i odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy, amplifikacja sondy zależna od ligacji. Leczenie zespołu DiGeorge'a obejmuje m.in. wyrównywanie hipokalcemii, korekcję chirurgiczną wad serca oraz podniebienia, wyrównywanie niedoborów odporności poprzez podaż immunoglobulin, przeszczep komórek macierzystych szpiku, a w wyjątkowych przypadkach przeszczep grasicy. Postępowanie z pacjentem z zespołem DiGeorge'a wymaga podejścia wielodyscyplinarnego. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia znacząco poprawiają szanse na prawidłowe funkcjonowanie chorych w życiu dorosłym.

Słowa kluczowe: mikrodelecja, wada serca, ciężka hipokalcemiczna, zaburzenia odporności

Abstract

22q11.2 microdeletion syndrome, known also under the name of DiGeorge syndrome, is the most frequent deletion in the human chromosome. Its prevalence is estimated at about 1:9,700 newborns, but this is probably an underestimation. In over 90% of cases, the disease is caused by *de novo* microdeletion in the long arm of chromosome 22, and more rarely by microdeletion of the short arm of this chromosome or by a gene *TBX1* point mutation. The consequences of these genotypic disorders are developmental anomalies of the third and fourth pharyngeal arches during the foetal life, which leads to abnormal development of the thymus, parathyroid glands and major cardiac vessels. The characteristic triad of symptoms includes a cardiac defect, hypocalcaemic tetany (hypoparathyroidism) and immunodeficiency. The syndrome may also manifest as facial dysmorphism, palate defects, gastrointestinal abnormalities, urogenital malformations, autoimmune diseases and psychiatric disorders. Standard tests to diagnose this syndrome are molecular studies, such as fluorescence *in situ* hybridization, array comparative genomic hybridization and a type of polymerase chain reaction: multiplex ligation-dependent probe amplification. The therapy of DiGeorge syndrome may include: calcium supplementation, surgical correction of cardiac and palate defects, treatment of immunodeficiency by injections of immunoglobulins, stem cell transplantation or, in rare cases, thymus transplantation. The management of DiGeorge syndrome requires a multidisciplinary approach. Early diagnosis and treatment significantly improve patient's chances for normal functioning in adult life.

Keywords: microdeletion, cardiac defect, hypocalcaemic tetany, immunodeficiency

WSTĘP

Zespół mikrodelecji 22q11.2 jest najczęstszą delecją chromosomową u ludzi. W ponad 90% przypadków mutacja ta powstaje *de novo*, natomiast w 5–10% jest dziedziczona jako cecha autosomalnie dominująca od jednego z rodziców⁽¹⁾. Do triady charakterystycznych objawów należą: wada serca, tężyczka hipokalcemiczna (niedoczynność przytarczyc) oraz zaburzenia odporności.

Jako pierwsi dane na temat typowych objawów opublikowali w 1927 roku szwedzcy naukowcy E. Böttiger oraz W. Wernstedt⁽²⁾. Jednak dopiero praca DiGeorge'a z 1968 roku, w której opisał on wrodzoną aplazję grasicy z towarzyszącą hipokalcemią, dała nazwę nowej jednostce chorobowej⁽³⁾.

Mikrodelecje 22q11.2 mogą obejmować zmiennej długości obszar w regionie chromosomu 22q11, a identyfikowane są najczęściej jako zespoły: DiGeorge'a (*DiGeorge syndrome*, DGS), Shprintzena (zespół podniebieno-sercowo-twarzowy; *velo-cardio-facial syndrome*, VCFS) i Takao (*conotruncal anomaly face syndrome*, CTAFS), a także CATCH 22 [akronim powstały od wyrażenia angielskich: C – *cardiac defects* (wady serca), A – *abnormal facies* (dysmorfia twarzy), T – *thymic hypoplasia* (hipoplazja grasicy), C – *cleft palate* (rozszczerzenie podniebienia), H – *hypocalcaemia* (hipokalcemia wtórna do aplazji przytarczyc) oraz od numeru chromosomu, na którym doszło do mikrodelecji]⁽⁴⁾.

Obrazy kliniczne tych jednostek w znacznej mierze pokrywają się ze sobą. Wraz z wprowadzeniem badań genetycznych ustalono, że wszystkie te zespoły stanowią manifestację jednej choroby, u podłoża której leży utrata fragmentu długiego ramienia chromosomu 22.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania zespołu DiGeorge'a została określona na podstawie Europejskiego Rejestru Wad Wrodzonych (www.eurocat-network.eu) na 1:9700 żywych urodzeń, ale prawdopodobnie jest znacznie większa. Wskazuje na to m.in. badanie populacji szwedzkiej przeprowadzone przez Oskarsdottir i wsp., które wykazało istotnie wyższą prevalencję choroby w Göteborgu, dużym ośrodku miejskim posiadającym multidyscyplinarne zaplecze diagnostyczne, w porównaniu ze średnią zachorowalnością w regionie Gotlandii (23,4 vs 18,1:100 000 żywych urodzeń)⁽⁵⁾.

Natomiast w badaniach genetycznych przeprowadzonych u 156 pacjentów z wrodzoną wadą stożka naczyniowego w klinice kardiologicznej jednego ze szpitali w Hongkongu wcześniej nierozpoznaną mikrodelecję 22q11.2 wykryto u 18 (11,5%) z nich⁽⁶⁾. Powyższy wynik świadczy o tym, że w grupie pacjentów z wrodzoną wadą serca, również dorosłych, celowe może być wykonanie badania genetycznego w kierunku opisywanego zespołu.

Częstość zachorowań nie jest zależna od płci⁽⁷⁾.

INTRODUCTION

22q11.2 microdeletion syndrome is the most frequent deletion in humans. More than 90% of cases are *de novo* mutations and only 5–10% are inherited as autosomal dominant traits from one of the parents⁽¹⁾. The characteristic triad of symptoms includes a cardiac defect, hypocalcaemic tetany (hypoparathyroidism) and immunodeficiency.

In 1927, E. Böttiger and W. Wernstedt were the first to publish information about the typical symptoms⁽²⁾. However, the disease was ultimately named after DiGeorge whose work, published in 1968, reported congenital thymic aplasia with concurrent hypocalcaemia⁽³⁾.

22q11.2 microdeletions may involve an area of a variable length in chromosome region 22q11 and are usually identified as the following syndromes: DiGeorge syndrome (DGS), Shprintzen syndrome or velo-cardio-facial syndrome (VCFS), and Takao syndrome or conotruncal anomaly face syndrome (CTAFS) as well as CATCH 22 (an acronym from: C – cardiac defects, A – abnormal facies, T – thymic hypoplasia, C – cleft palate, H – hypocalcaemia, and the number of the involved chromosome)⁽⁴⁾.

The clinical pictures of these disease entities largely overlap. As genetic testing was introduced, it was found that all these syndromes are a manifestation of a single disease associated with deletion of a fragment of chromosome 22 long arm.

EPIDEMIOLOGY

The prevalence of DiGeorge syndrome has been estimated based on the European Surveillance of Congenital Anomalies (www.eurocat-network.eu) at 1:9,700 live births, but it is probably much higher. This is suggested, for instance, by a study conducted in the Swedish population by Oskarsdottir et al. It revealed a significantly higher prevalence of this disease in Göteborg, a large municipal centre with multidisciplinary diagnostic facilities, compared with the average prevalence in Götaland (23.4 vs. 18.1:100,000 live births)⁽⁵⁾.

Moreover, genetic tests performed in 156 patients with conotruncal anomalies in the cardiac clinic in Hong Kong detected a previously unrecognised 22q11.2 microdeletion in 18 (11.5%) cases⁽⁶⁾. This result implicates that genetic tests for this syndrome might be justified also in patients, including adults, with congenital cardiac defects.

The incidence is not related to gender⁽⁷⁾.

PATHOGENESIS

The most frequent cause of DiGeorge syndrome is 22q11.2 deletion or microdeletion. This defect results in disrupted migration of dorsal neural tube neurons and abnormal development of the structures that make up the described phenotype⁽⁸⁾, historically known as DiGeorge syndrome. In 90% of cases, it occurs in 6–8-week-old fetuses due

PATOGENEZA

Najczęstszą przyczyną zespołu DiGeorge'a jest delecja bądź mikrodelecja 22q11.2. Defekt ten przyczynia się do zaburzenia migracji neuronów grzbietowej części cewy nerwowej oraz zaburzenia rozwoju struktur składających się na opisywany fenotyp⁽⁸⁾, historycznie znany pod nazwą zespołu DiGeorge'a. W 90% przypadków powstaje w 6.–8. tygodniu życia płodowego, na skutek mikrodelecji *de novo* fragmentu o długości 3 milionów par zasad ramienia długiego chromosomu 22. (22q11.2)⁽⁹⁾. W obrębie regionu krytycznego zidentyfikowano około trzydziestu genów, tzw. „genów kandydatów”, kodujących czynniki odpowiedzialne za rozwój i migrację komórek grzebienia nerwowego⁽¹⁰⁾. W trakcie rozwoju embrionalnego komórki te z tylnej części tyłomózgowia migrują do trzeciego, czwartego i szóstego łuku skrzelowego, gdzie uczestniczą w rozwoju dużych naczyń, a także w tworzeniu przegrody tętniczo-płucnej, podszczek stożka i pnia. Część z nich w wyniku dalszej migracji uczestniczy w rozwoju grasicy, tarczycy i przytarczyc. Cały ten proces wymaga koordynacji wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych i ich receptorów, a także cząsteczek adhezyjnych. Nawet niewielkie zaburzenia ekspresji genów kodujących te białka, polegające m.in. na utracie przynajmniej jednego genu w regionie, w którym występuje zaburzenie, mogą być powodem wystąpienia wady⁽¹¹⁾.

Delecja prowadząca do wystąpienia zespołu DiGeorge'a jest umiejscowiona w niewielkim obszarze długiego ramienia chromosomu 22. Badania z wykorzystaniem metod biologii molekularnej pozwoliły na zdefiniowanie regionu krytycznego tego zaburzenia. Obejmuje on 480–575 tysięcy par zasad⁽¹⁰⁾.

Częstość postaci rodzinnych zespołów delecji 22q11.2 określa się z dużą rozpiętością na 6–28%. Mikrodelecje rodzinne charakteryzują się zazwyczaj rodowodem autosomalnie dominującym ze zmienną u poszczególnych członków rodziny ekspresją. Sekwencje ulegające delecji są w ~73% pochodzenia matczynego⁽⁴⁾. Ryzyko powtórzenia się wyżej wymienionej aberracji chromosomowej u następnego dziecka wynosi 50% (1:2)^(10,12). U rodziców, którzy są bezobjawowymi nosicielami mikrodelecji 22q11.2, obserwuje się subtelne cechy dysmorfii. Notowane są także pojedyncze przypadki zdrowych rodziców bez rozpoznanej delecji^(1,13). Najczęstszymi cechami wskazującymi na możliwość wystąpienia warunkowań rodzicielskich są obecne u jednego z rodziców: opóźnienie umysłowe, nosowa barwa głosu, dysmorfie twarzy i zaburzenia psychiczne, takie jak choroba afektywna dwubiegunowa czy schizofrenia⁽⁴⁾.

Przyczyną zespołu DiGeorge'a może być również mutacja punktowa genu *TBX1*, który reguluje ekspresję czynników transkrypcyjnych. Mutacja homozygotyczna powoduje ciężką, letalną postać choroby; u heterozygot rozwija się postać łagodna⁽¹⁴⁾. Efekt addycji w stosunku do mutacji *TBX1* wykazuje mutacja występującego w sąsiednim obszarze ramienia długiego chromosomu 22. genu *CRKL*, kodującego

to *de novo* mikrodelecji o długości fragmentu z długością 3 milionów par zasad w ramieniu długim chromosomu 22 (22q11.2)⁽⁹⁾. Około trzydziestu genów, które kodują czynniki odpowiedzialne za rozwój i migrację komórek grzebienia nerwowego (tzw. geny kandydatów) zostały zidentyfikowane w regionie krytycznym (tzw. geny kandydatów)⁽¹⁰⁾. Podczas życia embrionalnego, te komórki migrują z tyłomózgowia do trzeciego, czwartego i szóstego łuku skrzelowego, gdzie uczestniczą w rozwoju dużych naczyń i w tworzeniu przegrody tętniczo-płucnej, podszczek stożka i pnia. Część z nich w wyniku dalszej migracji uczestniczy w rozwoju grasicy, tarczycy i przytarczyc. Cały ten proces wymaga koordynacji wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych i ich receptorów, a także cząsteczek adhezyjnych. Nawet niewielkie zaburzenia ekspresji genów kodujących te białka, polegające m.in. na utracie przynajmniej jednego genu w regionie, w którym występuje zaburzenie, mogą być powodem wystąpienia wady⁽¹¹⁾.

Delecja, która prowadzi do zespołu DiGeorge'a, jest umiejscowiona w niewielkim obszarze długiego ramienia chromosomu 22. Badania z wykorzystaniem metod biologii molekularnej pozwoliły na zdefiniowanie regionu krytycznego tego zaburzenia. Obejmuje on 480–575 tysięcy par zasad⁽¹⁰⁾.

Częstość postaci rodzinnych zespołów delecji 22q11.2 określa się z dużą rozpiętością na 6–28%. Mikrodelecje rodzinne charakteryzują się zazwyczaj rodowodem autosomalnie dominującym ze zmienną u poszczególnych członków rodziny ekspresją. Sekwencje ulegające delecji są w ~73% pochodzenia matczynego⁽⁴⁾. Ryzyko powtórzenia się wyżej wymienionej aberracji chromosomowej u następnego dziecka wynosi 50% (1:2)^(10,12). U rodziców, którzy są bezobjawowymi nosicielami mikrodelecji 22q11.2, obserwuje się subtelne cechy dysmorfii. Notowane są także pojedyncze przypadki zdrowych rodziców bez rozpoznanej delecji^(1,13). Najczęstszymi cechami wskazującymi na możliwość wystąpienia warunkowań rodzicielskich są obecne u jednego z rodziców: opóźnienie umysłowe, nosowa barwa głosu, dysmorfie twarzy i zaburzenia psychiczne, takie jak choroba afektywna dwubiegunowa czy schizofrenia⁽⁴⁾.

Przyczyną zespołu DiGeorge'a może być również mutacja punktowa genu *TBX1*, który reguluje ekspresję czynników transkrypcyjnych. Mutacja homozygotyczna powoduje ciężką, letalną postać choroby, natomiast heterozygoty rozwijają postać łagodną⁽¹⁴⁾. Efekt addycji w stosunku do mutacji *TBX1* wykazuje mutacja występującego w sąsiednim obszarze ramienia długiego chromosomu 22. genu *CRKL*, kodującego

to *de novo* mikrodelecji o długości fragmentu z długością 3 milionów par zasad w ramieniu długim chromosomu 22 (22q11.2)⁽⁹⁾. Około trzydziestu genów, które kodują czynniki odpowiedzialne za rozwój i migrację komórek grzebienia nerwowego (tzw. geny kandydatów) zostały zidentyfikowane w regionie krytycznym (tzw. geny kandydatów)⁽¹⁰⁾. Podczas życia embrionalnego, te komórki migrują z tyłomózgowia do trzeciego, czwartego i szóstego łuku skrzelowego, gdzie uczestniczą w rozwoju dużych naczyń i w tworzeniu przegrody tętniczo-płucnej, podszczek stożka i pnia. Część z nich w wyniku dalszej migracji uczestniczy w rozwoju grasicy, tarczycy i przytarczyc. Cały ten proces wymaga koordynacji wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych i ich receptorów, a także cząsteczek adhezyjnych. Nawet niewielkie zaburzenia ekspresji genów kodujących te białka, polegające m.in. na utracie przynajmniej jednego genu w regionie, w którym występuje zaburzenie, mogą być powodem wystąpienia wady⁽¹¹⁾.

Delecja, która prowadzi do zespołu DiGeorge'a, jest umiejscowiona w niewielkim obszarze długiego ramienia chromosomu 22. Badania z wykorzystaniem metod biologii molekularnej pozwoliły na zdefiniowanie regionu krytycznego tego zaburzenia. Obejmuje on 480–575 tysięcy par zasad⁽¹⁰⁾.

białkowe czynniki wzrostu. Samodzielnie mutacja ta nie powoduje żadnych zaburzeń, jednak u heterozygot z mutacją *TBX1* nasila objawy zespołu DiGeorge'a⁽¹⁵⁾.

Dynamiczny rozwój genetyki molekularnej pozwolił na zidentyfikowanie wielu innych genów mogących odgrywać rolę w etiologii tego zespołu (*HIRA/TUPLE1, UFDIL*), jednak do chwili obecnej nie jest możliwe ambulatoryjne wykonywanie badań poszczególnych genów⁽⁸⁾.

Nie ma oczywistych różnic w fenotypie oraz stopniu ciężkości zespołu związanych z zakresem delecji ramienia długiego chromosomu 22. U pacjentów z rozległą delecją wykrywalną w badaniach cytogenetycznych były obserwowane niewielkie objawy, natomiast znaczne nasilenie objawów zdarzało się u osób z mikrodelecją wykrywaną metodami molekularnymi⁽¹⁶⁾.

Bardzo rzadko (1:200 000) występuje tzw. zespół DiGeorge'a II, spowodowany utratą fragmentu ramienia krótkiego 10p chromosomu 22. Stanowi on odrębną jednostkę chorobową, w przebiegu której – w porównaniu z zespołem mikrodelecji 22q11.2 – częściej występują zaburzenia wzrostu, objawy neurologiczne oraz nerkowe⁽¹⁷⁾.

Efektym wymienionych mutacji jest anomalia rozwojowa trzeciego i czwartego łuku skrzelowego, z których w normalnych warunkach rozwijają się grasicca, przytarczycy oraz duże naczynia serca^(10,11). Prawidłowo od 8. tygodnia życia płodowego do grasiccy przenikają limfocyty T, a wzajemne interakcje pomiędzy nimi a komórkami grasiccy warunkują jej dalszy rozwój⁽¹⁸⁾. W przypadku defektu komórek macierzystych szpiku dochodzi do całkowitego lub częściowego upośledzenia funkcji grasiccy⁽¹⁹⁾.

Na podstawie oznaczeń poziomu limfocytów T we krwi osób z mikrodelecją 22q11.2 wyróżniono: niepełnoobjawowy zespół DiGeorge'a o zróżnicowanym obrazie klinicznym, od braku jawnych klinicznie zaburzeń aż po ciężkie niedobory odporności; a także znacznie rzadszy, występujący u zaledwie 0,5–1,0% badanych, pełnoobjawowy zespół DiGeorge'a, przebiegający jako ciężki, złożony niedobór odporności⁽¹⁾.

Niepełnoobjawowemu zespołowi DiGeorge'a częściej towarzyszy hipokalcemia. W przypadku zbliżonej do normy liczby limfocytów T u pacjenta ze stwierdzoną hipoplazją lub aplazją grasiccy prawdopodobna jest obecność grasiccy ektopowej⁽²⁰⁾. Często liczba limfocytów T jest obniżona, przy na ogół prawidłowej liczbie limfocytów B, które wykazują jednak defekt dojrzewania w kierunku komórek pamięci oraz upośledzenie produkcji przeciwciał, głównie w klasie IgM⁽²¹⁾. Odpowiedź limfocytów na mitogen jest prawidłowa. U większości pacjentów nie występują infekcje oportunistyczne, a jedynie nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, wynikające prawdopodobnie przede wszystkim z nieprawidłowości anatomicznych podniebienia, refluku żołądkowo-przelykowego oraz deficytu odpowiedzi humoralnej⁽²²⁾. U tych pacjentów częściej dochodzi do autoimmunizacji⁽²³⁾.

W pełnoobjawowym zespole DiGeorge'a występują ciężkie, złożone niedobory odporności, związane z aplazją grasiccy.

Patients with extensive deletion detectable in cytogenetic tests have exhibited minor symptoms while those with microdeletion detectable in molecular studies have had much more severe symptoms⁽¹⁶⁾.

Very rarely (1:200,000), so-called DiGeorge syndrome II can be observed. It is caused by 10p deletion from the short arm of chromosome 22. It is a separate disease entity, more frequently manifested by growth disorders as well as neurological and renal symptoms than 22q11.2 microdeletion syndrome⁽¹⁷⁾.

The consequence of these mutations is a developmental anomaly of the third and fourth pharyngeal arches which, in normal conditions, give rise to the thymus, parathyroid glands and large cardiac vessels^(10,11). In normally developing fetuses from week 8, T cells migrate to the thymus, and reciprocal interactions between them and thymic cells precondition its further development⁽¹⁸⁾. In the case of a bone marrow stem cell defect, thymic function is completely or partially impaired⁽¹⁹⁾.

Based on T cell assays in blood of patients with 22q11.2 microdeletion, the following have been distinguished: non-full-blown DiGeorge syndrome of a variable clinical picture ranging from the absence of clinically evident disorders to severe immune deficiency, and much rarer (merely 0.5–1.0% of cases) full-blown DiGeorge syndrome with severe and complex immune deficiency⁽¹⁾.

The former type is more frequently accompanied by hypocalcaemia. In the case of near-to-normal T cell counts in a patient with thymic hypoplasia or aplasia, the presence of ectopic thymus is probable⁽²⁰⁾. Frequently, T cell counts are decreased with usually normal B cell counts, which, however, exhibit a defect in the maturation towards memory cells and antibody production impairment, mainly in the IgM class⁽²¹⁾. The lymphocyte response to a mitogen is normal. Most patients do not develop opportunistic infections, but merely have recurring upper and lower respiratory tract infections resulting mainly from palatal anatomical anomalies, gastroesophageal reflux and humoral response deficits⁽²²⁾. Autoimmunisation is more common in these patients⁽²³⁾.

Full-blown DiGeorge syndrome is characterised by severe, complex immune deficiency linked with thymic aplasia. Usually, B cell counts are normal, while T cell counts are lower than 50/mm³, which results in the lack of a proper mitogen response and frequently leads to severe life-threatening opportunistic infections⁽²⁴⁾.

CLINICAL PICTURE

To date, approximately 180 dysmorphic features and defects have been described to occur in 22q11.2 deletion syndromes with variable frequency. Congenital cardiac defects (particularly conotruncal) as well as facial dysmorphism and cleft palate are deemed to be the most significant. These features, however, do not form an unambiguous clinical picture and do not provide a highly probable diagnosis at the phenotypic level or a high level of confirmation

Zazwyczaj liczba limfocytów B jest w normie, a liczba limfocytów T wynosi poniżej 50/mm³, co skutkuje brakiem prawidłowej odpowiedzi na mitogen, często prowadząc do poważnych, zagrażających życiu infekcji oportunistycznych⁽²⁴⁾.

OBRAZ KLINICZNY

Dotychczas opisano około 180 cech dysmorficznych i wad charakteryzujących z różną częstością występowania zespoły delecji 22q11.2. Za najbardziej istotne uważa się wady wrodzone serca (głównie dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego), cechy dysmorficzne twarzy i rozszczep podniebienia. Cechy te nie tworzą jednak na tyle jednoznacznego obrazu klinicznego, aby umożliwić z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznanie zespołu na poziomie fenotypu i wysoką częstość potwierdzeń w dalszej diagnostyce cytogenetycznej i molekularnej. Żadna z tych cech nie jest patognomoniczna, można jednak wyróżnić pewne główne cechy, których obecność może być wskazówką sugerującą rozpoznanie zespołu DiGeorge'a⁽²⁵⁾.

Należą do nich anomalie rozwojowe serca, charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, różne odmiany rozszczepu podniebienia, w tym jego niewydolność (ulewanie przez nos), brak lub niedorozwój grasicy, zaburzenia limfocytów T (odporności komórkowej), a także zaburzenie funkcji gruczołów przytarczycznych (zaburzenie gospodarki wapniowo-fosforanowej). Ponadto obserwuje się nieprawidłowości naczyń krwionośnych, uogólnioną hipotonię, niedobór wzrostu i masy ciała, niedosłuch oraz w części przypadków lekkiego stopnia niepełnosprawność intelektualną⁽²⁶⁾.

Wrodzone wady serca w zespole DiGeorge'a występują u 75–82% osób nim dotkniętych. Dotyczą głównie wspólnego pnia tętniczego, stożka naczyniowego, powstającego z podziału pierwotnej opuszki, a także łuku aorty. Najczęstszymi wadami są wady aorty: przerwany łuk aorty, koarkcja aorty, prawostronny łuk aorty, tetralogia Fallota, wady przegrody międzykomorowej, a także przetrwały wspólny pień tętniczy⁽⁸⁾. Około 30–50% wszystkich przypadków tej wady u noworodków wynika właśnie z mikrodelecji 22q11.2⁽²⁶⁾.

Zespół DiGeorge'a najczęściej (49–83%) manifestuje się jako izolowana wada serca, bez współistniejącej hipokalcemii czy zaburzeń odporności, dlatego choroba jest rozpoznawana głównie przez kardiologów dziecięcych, a większość dzieci z zespołem DiGeorge'a wymaga operacji kardiologicznej w pierwszym roku życia. U około 30% pacjentów nie występuje żadna wada układu sercowo-naczyniowego. Niektóre wady, m.in. prawostronny łuk aorty, mogą przebiegać bezobjawowo⁽²⁷⁾.

U około 50% pacjentów z zespołem DiGeorge'a oprócz wad stożka naczyniowego współistnieją inne dodatkowe nieprawidłowości⁽⁸⁾.

Pierwszą manifestacją choroby u noworodka mogą być trudności w ssaniu i połykaniu, wynikające nie tylko z wady serca, ale także z anomalii w budowie podniebienia,

in cytogenetic and molecular tests. None of these features is pathognomonic, but certain major characteristics suggesting DiGeorge syndrome can be selected⁽²⁵⁾.

They include developmental cardiac anomalies, typical facial dysmorphism, various types of cleft palate, including its insufficiency (nasal leak), thymic hypoplasia or aplasia, T cell disorders (cell-mediated immunity) and parathyroid disorders (disorders of calcium and phosphate metabolism). Moreover, vascular abnormalities, generalised hypotonia, failure to thrive, hypoacusis and, in certain cases, mild intellectual disability are observed⁽²⁶⁾.

Congenital cardiac defects are found in 75–82% of patients with DiGeorge syndrome. These are mainly defects of the truncus and cone, formed from the primary bulb separation, and aortic arch. The most common aortic defects are: interrupted aortic arch, coarctation of the aorta, right-sided aortic arch, tetralogy of Fallot, ventricular septal defects and persistent truncus arteriosus⁽⁸⁾. Approximately 30–50% of all cases of this defect in neonates result from 22q11.2 microdeletion⁽²⁶⁾.

DiGeorge syndrome is usually (49–83%) manifested as an isolated heart defect without concurrent hypocalcaemia or immune deficiency. That is why the disease is recognised mainly by paediatric cardiologists, with most patients requiring cardiac surgery in the first year of life. Approximately 30% of patients present no cardiovascular defects. Certain anomalies, e.g. right-sided aortic arch, may be asymptomatic⁽²⁷⁾.

In approximately 50% of patients with DiGeorge syndrome, conotruncal anomalies are concomitant with other abnormalities⁽⁸⁾.

The first manifestation of the disease in a neonate, seen in approximately 69% of cases, may be suction and swallowing difficulties, which not only result from a cardiac defect, but also from palatal anomaly. These include: palatolaryngeal insufficiency, submucous and open cleft, uvular cleft and high-arched palate⁽²⁷⁾. These defects are conducive to upper respiratory tract infections. Hearing impairment or loss are mainly seen in patients with palatopharyngeal disorders and with recurring otitis media⁽⁸⁾. Hearing disorders intensify cognitive dysfunctions. Currently, more and more attention is paid to otolaryngological problems in DiGeorge syndrome patients as they significantly deteriorate patients' functioning in adulthood⁽²⁸⁾.

Another early sign of DiGeorge syndrome occurring in neonates is hypocalcaemic tetany caused by hypoparathyroidism. Hypocalcaemia is found in 50% of patients with 22q11.2 microdeletion. The lack of proper treatment causes recurring seizures which, when failed to be diagnosed correctly, can be mistaken for epileptic fits. The literature knows some cases of incorrect treatment with antiepileptics in children with DiGeorge syndrome and seizures in the course of a hypocalcaemic crisis. Tetany attacks subside spontaneously with age due to compensatory overgrowth of residue parathyroid tissue⁽²⁸⁾.

Facial dysmorphism is another group of symptoms. Dysmorphic features may frequently be subtle in young

dotyczących około 69% chorych. Należą do nich: niewydolność podniebieno-krtaniowa, rozszczep podniebienia podśluzówkowy i otwarty, rozszczep języzka oraz podniebienie gotyckie⁽²⁷⁾. Sprzyjają one zakażeniom górnego odcinka układu oddechowego. Głuchota lub ubytki słuchu stwierdzane są głównie u pacjentów z zaburzeniami struktur podniebieno-gardłowych oraz nawracającymi zapaleniami ucha środkowego⁽⁸⁾. Niedosluch nasila zaburzenia funkcji poznawczych. Obecnie zwraca się coraz większą uwagę na problemy otolaryngologiczne u pacjentów z zespołem DiGeorge'a, ponieważ istotnie wpływają one na pogorszenie funkcjonowania chorych w życiu dorosłym⁽²⁸⁾.

Kolejnym wczesnym, występującym już w okresie noworodkowym, objawem zespołu DiGeorge'a jest tężyczka hipokalcemiczna spowodowana niedoczynnością przytarczyc. Hipokalcemia dotyczy 50% pacjentów z mikrodelecją 22q11.2. Brak odpowiedniego leczenia powoduje nawracające napady drgawek, które przy braku prawidłowej diagnozy bywają mylnie rozpoznawane jako napady padaczkowe. W literaturze opisano kilka przypadków zastosowania nieprawidłowej terapii lekami przeciwdrgawkowymi u dzieci z zespołem DiGeorge'a i drgawkami w przebiegu przełomu hipokalcemicznego. Z wiekiem napady tężyczki zazwyczaj ustępują samoistnie, w związku z kompensacyjnym przerostem często obecnej szczątkowej tkanki gruczołu przytarczycowego⁽²⁸⁾.

Istotną grupą objawów są cechy dysmorfii twarzy, często słabo zaznaczone u młodszych dzieci, pogłębiające się wraz z upływem lat i widoczne dopiero w wieku szkolnym. Należą do nich: podłużny kształt twarzy, hiperteloryzm, oczy o „migdałowatym” kształcie, krótkie i wąskie szpary powiekowe, zez, antymongoidalne skośne ustawienie oczu, płaska nasada nosa, krótka rynienka nosowa, duże, nisko osadzone i zniekształcone małżowiny uszne oraz mikro- i retrognacja^(11,27).

Stosunkowo często z zespołem DiGeorge'a współistnieją wady ośrodkowego układu nerwowego, tj. przepuklina oponowo-rdzeniowa, niedorozwój lub zanik mózdzku i robaka mózdzku, nieprawidłowości naczyń mózgowych, niedokonyany podział przodomózgowia (holoprosencefalia), torbiele mózgu, głównie okołokomorowe, oraz wodogłowie⁽⁸⁾.

Wady układu moczowo-płciowego występują u blisko 36% pacjentów pod postacią braku lub niedorozwoju nerek, nerki zdwojonej, nerki ektopicznej, torbielowości nerek, odpływów pęcherzowo-moczowodowych oraz spodziectwa i wnętrostwa u chłopców. Tak wysoka częstość współistniejących wad układu moczowego sugeruje, żeby u wszystkich pacjentów z podejrzeniem i rozpoznaniem zespołem DiGeorge'a wykonywać badanie ultrasonograficzne nerek⁽⁸⁾. Spośród wad przewodu pokarmowego obserwuje się zarówno przetyku, wady odbytu, nieprawidłowy zwrot jelit, chorobę Hirschsprunga, przepuklinę przeponową, pępkową i inne przepukliny brzuszne⁽⁸⁾.

Na uwagę zasługuje także sekwencja Pierre'a Robina, która podawana jest jako pierwsze rozpoznanie u 17% pacjentów z potwierdzoną mikrodelecją 22q11.2⁽⁸⁾.

children, but become more prominent with age and visible only in school-age children. They include: elongated face, hypertelorism, almond-shaped eyes, short and narrow palpebral fissures, strabismus, antimongoloid slant of the eyes, flat nasal bridge, short philtrum, large, low-set and deformed ear conchae as well as micro- and retrognathia^(11,27). DiGeorge syndrome is relatively frequently associated with central nervous system defects, such as myelomeningocele, atrophy or hypoplasia of the cerebellum and cerebellar vermis, cerebral vascular abnormalities, holoprosencephaly, brain cysts, mainly periventricular, and hydrocephalus⁽⁸⁾. Urogenital malformations are found in nearly 36% of patients in the form of the atrophy or hypoplasia of the kidneys, duplex kidney, ectopic kidney, polycystic kidneys, vesicoureteral reflux as well as hypospadias and cryptorchidism in boys. Such a high frequency of concomitant urogenital defects suggests that kidney ultrasonography should be performed in all patients with suspected and diagnosed DiGeorge syndrome⁽⁸⁾.

Gastrointestinal defects include oesophageal atresia, anal defects, intestinal malrotation, Hirschsprung's disease as well as diaphragmatic, umbilical and other abdominal hernias⁽⁸⁾. Moreover, Pierre Robin sequence, which is the first diagnosis in 17% of cases with confirmed 22q11.2 microdeletion, must also be mentioned⁽⁸⁾.

Mental and behavioural disorders are common, but rarely diagnosed. They are observed in 80–100% of patients with DiGeorge syndrome⁽²⁹⁾, usually as mild intellectual disability (IQ: 70–75) as well as anxiety and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Young adults with DiGeorge syndrome have an increased risk of depression and bipolar disorder. 22q11.2 microdeletion is also associated with a 30-fold increase in the risk of schizophrenia compared with the general population. The lifetime risk of schizophrenia in individuals with DiGeorge syndrome is 30–40%⁽²⁹⁾, and 22q11.2 microdeletion is the most significant single risk factor of psychotic disorders found to date⁽³⁰⁾. Brain magnetic resonance imaging has shown cortical and subcortical defects in patients with DiGeorge syndrome, which might be responsible for both psychotic episodes and cognitive symptoms⁽²⁹⁾. Immune deficiency in children with DiGeorge syndrome, resulting from thymic aplasia and reduced circulating T cell counts, are found only in children with the full-blown disease. They are most frequently manifested as recurring upper and lower respiratory tract infections: sinusitis, otitis media and pneumonia. Factors favouring infections include cardiac defects and palatal abnormalities⁽²⁷⁾.

Patients are also predisposed to autoimmune diseases, such as juvenile arthritis, Graves' disease⁽³¹⁾, thrombocytopenic purpura⁽³²⁾, haemolytic anaemia and autoimmune liver disease⁽³³⁾.

WORK-UP AND DIAGNOSIS

The diagnosis of DiGeorge syndrome is difficult, as shown by a study of Oskarsdottir et al., conducted in 100 patients with DiGeorge syndrome, which revealed that the disease

Zaburzenia psychiczne i behawioralne należą do powszechnych, ale rzadko diagnozowanych objawów choroby. Występują one u 80–100% pacjentów z zespołem DiGeorge'a⁽²⁹⁾, najczęściej pod postacią niewielkiego stopnia upośledzenia umysłowego (IQ: 70–75) oraz zaburzeń lękowych i zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD). U młodych dorosłych z zespołem DiGeorge'a zwiększone jest ryzyko depresji oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. Obecność mikrodelecji 22q11.2 wiąże się również z około 30-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia schizofrenii w porównaniu z populacją ogólną. W grupie chorych wynosi ono około 30–40% w ciągu całego życia⁽²⁹⁾, a mikrodelecja 22q11.2 stanowi najistotniejszy dotąd poznany pojedynczy czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń psychotycznych⁽³⁰⁾. Badania rezonansem magnetycznym mózgu osób z zespołem DiGeorge'a wykazały zaniki w zakresie ośrodków korowych oraz podkorowych, które mogą odpowiadać zarówno za epizody psychozy, jak i za objawy otępienne⁽²⁹⁾.

Zaburzenia odporności u dzieci z zespołem DiGeorge'a, wynikające z aplazji grasicy i spadku liczby krążących limfocytów T, występują jedynie u dzieci z pełnoobjawową postacią zespołu. Najczęściej manifestują się jako nawracające zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych: zatok, ucha środkowego oraz płuc. Czynniki sprzyjającymi zakażeniom są wady serca oraz nieprawidłowości w budowie podniebienia⁽²⁷⁾.

Chorzy predysponowani są również do wystąpienia chorób autoimmunologicznych, wśród których opisywano przypadki młodzieńczego zapalenia stawów, choroby Gravesa–Basedowa⁽³¹⁾, płamicy małopłytkowej⁽³²⁾, niedokrwistości hemolitycznej oraz autoimmunologicznej choroby wątroby⁽³³⁾.

DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE

Diagnostyka zespołu DiGeorge'a jest trudna, co pokazuje retrospektywne badanie Oskarsdottir i wsp. przeprowadzone w grupie 100 pacjentów z rozpoznanyim zespołem DiGeorge'a, które wykazało, że choroba była diagnozowana średnio dopiero w 6. lub 7. roku życia. Najczęściej występującymi objawami, niezależnie od grupy wiekowej, były wady serca. W grupie dzieci poniżej drugiego roku życia najczęstszymi manifestacjami choroby były hipoplazja grasicy oraz nawracające infekcje dróg oddechowych; u dzieci starszych zwracały uwagę nieprawidłowości w budowie podniebienia miękkiego i opóźnienie rozwoju mowy, a u dzieci w wieku szkolnym – dysmorficzne rysy twarzy, mowa nosowa oraz niepełnosprawność intelektualna^(5,27).

Zespół DiGeorge'a rozpoznaje się obecnie najczęściej za pomocą analizy FISH (fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* – *fluorescence in situ hybridisation*) limfocytów T uzyskanych z krwi żyłnej, stosując sondę celowaną na krytyczny region mikrodelecji, lub alternatywnie za pomocą analizy ilościowej genomu, badania wysokorozdzielczej porównawczej

was identified late: in the 6th or 7th year of life. The most common symptoms, irrespective of age, were cardiac defects. The most frequent symptoms in children younger than two years of age were thymic hypoplasia and recurring respiratory tract infections, older children usually presented with abnormal structure of the soft palate and speech delay, while school-age children manifested the disease with facial dysmorphism, nasal speech and intellectual disability^(5,27). DiGeorge syndrome is currently most frequently diagnosed using fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) of T cells acquired from venous blood, using a probe targeted to the critical region of microdeletion, or alternatively using quantitative genomic analysis, high-resolution comparative genomic hybridisation, which is less sensitive than FISH. FISH identifies microdeletions in the critical region but is not sufficiently sensitive to detect point mutations, including these in *TBX1*. A tool appropriate for this purpose is a recently described type of polymerase chain reaction, i.e. multiplex ligation-dependent probe amplification with high-density (MLPA-HD), which is capable of simultaneously detecting mutations in 37 different loci in region 22q11.2, including new, previously unreported defects⁽³⁴⁾. Patients with negative FISH should undergo further tests using molecular techniques: array comparative genomic hybridisation (a-CGH) and short tandem repeat polymorphism (STRP), in order to detect potential family predisposition and search for other karyotype anomalies⁽¹⁸⁾.

Owing to the asymptomatic course of various immune deficiencies, a test for lymphopenia was added to dry blood spot testing of neonates in 26 American states in 2010⁽³⁵⁾. This test utilised T-cell recombination excision circles (TREC), which correlate well with the presence of naive T cells: a very low or undetectable TREC concentration was usually suggestive of severe lymphopenia⁽³⁶⁾. However, the analysis by Froňkova et al. showed that this test identified merely 8% of patients with DiGeorge syndrome (1:13). The results were normal in most patients⁽³⁷⁾. Californian researchers drew similar conclusions about the efficacy of such screening after testing approximately one million newborns and detecting 1 case of full-blown DiGeorge syndrome and 8 cases of lymphopenia associated with 22q11.2 microdeletion⁽³⁸⁾. These results indicate that screening for DiGeorge syndrome in the general neonatal population is not plausible.

TREATMENT

The management of DiGeorge syndrome requires a multidisciplinary approach. Mortality of neonates and infants with DiGeorge syndrome is mainly associated with concomitant heart defects. That is why surgical correction in the first year of life is significant. As for cleft palate, early correction is essential for hearing loss prevention. The child should remain under laryngological care after the procedure. Urogenital defects, including kidney abnormalities and hypospadias, should be ruled out.

hybrydyzacji genomów, które jest jednak metodą o nieco niższej czułości niż badanie FISH. Badanie FISH wykrywa mikrodelekcje w regionie krytycznym, ale nie jest badaniem wystarczająco czułym, by wykryć mutacje punktowe, w tym *TBX1*. Odpowiednim do tego celu narzędziem diagnostycznym jest opisana ostatnio odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy, MLPA-HD (*multiplex ligation-dependent probe amplification with high-density*), wykrywająca mutacje jednocześnie w 37 różnych loci w regionie 22q11.2, w tym nowe, dotąd nieopisane defekty⁽³⁴⁾. U pacjentów z ujemnymi wynikami badania techniką FISH wskazana jest dalsza analiza przy użyciu technik molekularnych – hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (*array comparative genomic hybridisation*, a-CGH) oraz badania markerów polimorficznych (*short tandem repeat polymorphism*, STRP), w celu wykrycia możliwych uwarunkowań rodzinnych oraz poszukiwania innych anomalii kariotypu⁽¹⁸⁾.

Ze względu na asymptomatyczny przebieg wielu zaburzeń odporności u noworodków w 2010 roku w 26 stanach Ameryki do panelu badań przesiewowych z suchej kropli krwi dodano test w kierunku limfopenii⁽³⁵⁾. Test ten wykorzystywał oznaczenia stężeń TREC (*T-cell recombination excision circles*), które dobrze korelują z obecnością limfocytów T naiwnych; bardzo niskie lub nieoznaczalne stężenie TREC najczęściej świadczyło o ciężkiej limfopenii⁽³⁶⁾. Analiza Froňkovej i wsp. wykazała, że badanie to zidentyfikowało jedynie 8% pacjentów z zespołem DiGeorge'a (1:13). U większości chorych wynik badania był prawidłowy⁽³⁷⁾. Podobną skuteczność testów przesiewowych osiągnięto w Kalifornii, gdzie w ciągu dwóch lat prowadzenia skriningu po przebadaniu około miliona noworodków wykryto 1 przypadek pełnoobjawowego zespołu DiGeorge'a oraz 8 przypadków limfopenii związanej z mikrodelecją 22q11.2⁽³⁸⁾. Wyniki te wskazują na brak zasadności przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku zespołu DiGeorge'a w populacji ogólnej noworodków.

LECZENIE

Dziecko z zespołem DiGeorge'a wymaga opieki wielospecjalistycznej. U noworodków i niemowląt z zespołem DiGeorge'a śmiertelność związana jest przede wszystkim ze współistniejącą wadą serca, dlatego duże znaczenie ma jej korekcja w pierwszym roku życia. W przypadku rozszczepu podniebienia niezbędna jest wczesna korekcja wady jako profilaktyka niedosłuchu; po zabiegu dziecko powinno pozostać pod opieką logopedy. Należy wykluczyć wady układu moczowo-płciowego, w tym wady nerek i spodziectwo. Długoletnią przeżywalność po przeszczepie komórek macierzystych szpiku obserwowano u mniej niż połowy (41–48%) pacjentów⁽³⁹⁾; wynik był lepszy (75%) w przypadku przeszczepu od rodzeństwa, zgodnego w układzie HLA⁽⁴⁰⁾. Najwyższą śmiertelność stwierdzano w związku z infekcjami, szczególnie cytomegalowirusowymi, oraz chorobą typu przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Long-term survival after bone marrow stem cell transplantation has been observed in fewer than a half of patients (41–48%)⁽³⁹⁾. The outcome was better (75%) in transplants from a HLA-matching sibling⁽⁴⁰⁾. The highest mortality rates are associated with infections, particularly with cytomegalovirus, and graft-versus-host disease. Following transplantation, humoral response was satisfactory, but, as expected, CD4 cell counts remained low and there were no naive T cells. Stem cell transplantation utilises the mechanisms of reciprocal interactions between lymphocytes and the thymus, which precondition its proper functioning⁽⁴¹⁾. Its advantages include good short-term effect and greater availability compared to thymus transplantation⁽⁴⁰⁾.

Transplantation of the thymus results in the long-term survival at the level of 72%. This form of treatment is more effective than bone marrow transplantation probably due to the possibility of naive T cell formation and proper mitogen response. This effect makes it possible to discontinue immunoglobulin administration and antibiotic prophylaxis. However, 1/3 of patients do develop autoimmune reactions over time. They are mainly associated with hypothyroidism and cytopenia⁽⁴²⁾. Thymus transplantation was first used in treatment in the 1990s by Markert from Duke University. He used thymuses obligatorily removed during sternotomy while performing cardiac surgeries in neonates⁽⁴³⁾. It is currently treatment of choice in full-blown DiGeorge syndrome. Patients with atypical forms, i.e. with host lymphocytes highly capable of eliciting a severe inflammatory reaction, e.g. in the form of erythrodermia, are prepared for the procedure with the use of antithymocyte globulin and cyclosporin A. This form of preparation does not concern patients with a typical form of the syndrome⁽⁴⁴⁾.

Concomitant immune deficiency in patients with DiGeorge syndrome, involving both cell-mediated and humoral immunity, necessitates immunological work-up and preparation of an individual immunisation schedule.

However, reports on specific antibody synthesis in this group of children are controversial. Irrespective of the clinical form of the syndrome, some of them develop specific antibody synthesis disorders⁽⁴⁵⁾. According to Patel et al., the frequency of hypogammaglobulinaemia in patients with DiGeorge syndrome is 6%, and a half of this group must be administered immunoglobulins⁽⁴⁶⁾. Despite antibody deficiency in patients with an incomplete form of the syndrome, the response to vaccines against polio, rubella, varicella and cytomegalovirus is normal, as measured with the concentration of specific antibodies⁽⁴⁷⁾. These children do not present more adverse effects of immunisation with live vaccines compared to healthy children⁽⁴⁸⁾. Perez et al.⁽⁴⁹⁾ confirm the need to immunise patients with DG/VCFS syndrome. When comparing two groups of children not vaccinated against varicella, the authors showed statistically significant incidence of this disease among children with 22q11.2 microdeletion compared to those without deletion. Due to hypoparathyroidism and an increased risk of osteoporosis, patients with 22q11.2 microdeletion should use calcium and vitamin D₃ supplementation.

Po przeszczepie uzyskiwano dobrą odporność humoralną, ale, zgodnie z oczekiwaniami, liczba limfocytów CD4 pozostawała na niskim poziomie i brak było limfocytów T naiwnych. Metoda przeszczepu komórek macierzystych wykorzystuje mechanizm wzajemnych interakcji między limfocytami a grasicą, warunkujących jej prawidłowe funkcjonowanie⁽⁴¹⁾. Jej zaletami są dobry efekt krótkoterminowy oraz większa dostępność w porównaniu z procedurą przeszczepu grasicy⁽⁴⁰⁾.

Dzięki przeszczepom grasicy osiągnięto przeżywalność długoterminową na poziomie 72%. Większa skuteczność tego leczenia w porównaniu z przeszczepem komórek macierzystych szpiku wynika prawdopodobnie z możliwości powstania limfocytów T naiwnych oraz prawidłowej odpowiedzi na mitogen. Umożliwia to zaprzestanie podawania immunoglobulin oraz profilaktyki antybiotykowej. Jednak u 1/3 pacjentów z czasem dochodzi do reakcji autoimmunologicznych, głównie pod postacią niedoczynności tarczycy i cytopenii⁽⁴²⁾. Przeszczep grasicy został wprowadzony do leczenia po raz pierwszy w latach 90. XX wieku przez Markerta z Duke University. Używał on w tym celu grasic usuwanych obligatoryjnie w czasie sternotomii podczas operacji kardiochirurgicznych u niemowląt⁽⁴³⁾. Obecnie jest to leczenie z wyboru w przypadku pełnoobjawowego zespołu DiGeorge'a. U pacjentów z zespołem atypowym, tj. postacią, w której obecne są limfocyty gospodarza i mają one duży potencjał wywołania nasilonej reakcji zapalnej, m.in. w postaci erytrodermii, w ramach przygotowania do zabiegu stosuje się globulinę antytymocytarną oraz cyklosporynę A. Takie przygotowanie nie dotyczy pacjentów z typową postacią zespołu⁽⁴⁴⁾.

Ze względu na towarzyszące zespołowi zaburzenia odporności, zarówno komórkowej, jak i humoralnej, należy przeprowadzić diagnostykę immunologiczną oraz ustalić indywidualny kalendarz szczepień.

Kontrowersyjne są natomiast doniesienia dotyczące syntezy swoistych przeciwciał w tej grupie dzieci. Bez względu na postać kliniczną zespołu u części z nich występują zaburzenia syntezy swoistych przeciwciał⁽⁴⁵⁾. Zgodnie z analizą Patel i wsp. częstość hipogammaglobulinemii u chorych z zespołem DiGeorge'a wynosi 6%, a u połowy tej grupy konieczne jest podawanie immunoglobulin⁽⁴⁶⁾. Mimo niedoboru przeciwciał u pacjentów z niekompletną postacią zespołu obserwuje się prawidłową, mierzoną stężeniem swoistych przeciwciał, odpowiedź na szczepienia przeciwko wirusom polio, różyczki, ospy wietrznej i przeciwko cytomegalowirusowi⁽⁴⁷⁾. W tej grupie dzieci nie obserwuje się wzrostu liczby objawów niepożądanych po szczepieniu szczepionkami żywymi w porównaniu z grupą dzieci zdrowych⁽⁴⁸⁾. Badania Perez i wsp.⁽⁴⁹⁾ potwierdzają konieczność prowadzenia szczepień ochronnych u pacjentów z zespołem DG/VCFS. Porównując dwie grupy dzieci nieszczepionych przeciwko wirusowi ospy wietrznej, autorzy wykazali istotnie wyższą zachorowalność na tę chorobę wśród dzieci z mikrodelecją 22q11.2 w porównaniu z dziećmi bez delecji.

Moreover, patients with DiGeorge syndrome should remain under psychiatric care for the rest of their lives due to a high risk of mental disorders, including schizophrenia.

CONCLUSIONS

Chromosome 22 long arm deletion syndrome is the most common deletion in the human chromosome. Due to diagnostic difficulties, the prevalence is probably underestimated. Genetic tests and early immunological diagnosis seem necessary irrespective of age in patients with conotruncal defects, palatal abnormality, recurring respiratory tract infections and hypocalcaemic tetany as well as in patients with facial dysmorphism, speech and behaviour disorders and intellectual disability. Early diagnosis and appropriate treatment in the form of surgical correction of congenital defects and immune deficiency compensation significantly improve prognosis and increase chances for normal functioning in adulthood. It must be remembered that the entire family should be consulted by a geneticist in order to determine whether the mutation detected in a child is of *de novo* nature or has been inherited from one of the parents, which might affect the decision about the next pregnancy. The risk of the same anomaly in another child is 50% and constitutes an indication for prenatal testing using a specific FISH probe. Further investigations may be helpful in developing better diagnostic and therapeutic standards for patients with 22q11.2 microdeletion.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

W związku z niedoczynnością przytarczyc oraz zwiększonym ryzykiem osteoporozy pacjenci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 powinni przyjmować wapń i witaminę D₃. Pacjent z zespołem DiGeorge'a powinien przez całe życie pozostawać pod obserwacją psychiatryczną w związku z dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii.

WNIOSKI

Zespół mikrodelecji ramienia długiego chromosomu 22. jest najczęstszą delecją ludzkiego chromosomu, choć ze względu na trudności diagnostyczne prawdopodobnie niedoszacowaną. Badania genetyczne oraz wczesna diagnostyka immunologiczna wydają się zasadne niezależnie od wieku u pacjentów z wadami stożka naczyniowego, wadami podniebienia i nawracającymi infekcjami układu oddechowego, tężyczką hipokalcemiczną, a także u chorych z dysmorfią twarzy, zaburzeniami mowy, zachowania i z niepełnosprawnością intelektualną. Wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia pod postacią korekcji chirurgicznej wad wrodzonych oraz wyrównania niedoborów odporności znacząco poprawiają rokowanie chorych oraz ich szanse na normalne funkcjonowanie w dorosłym życiu. Należy pamiętać, że niezbędna jest konsultacja całej rodziny w poradni genetycznej w celu ustalenia, czy mutacja u dziecka powstała *de novo*, czy też odziedziczyła ją po którymś z rodziców, co mogłoby wpłynąć na ich decyzję o kolejnej ciąży. Teoretyczne ryzyko powtórzenia się anomalii w postaci rodzinnej wynosi 50% i jest wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej, z zastosowaniem specyficznej sondy FISH. Kolejne prace badawcze mogą być pomocne w wypracowywaniu lepszych standardów postępowania diagnostycznego oraz terapeutycznego u chorych z zespołem mikrodelecji 22q11.2.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798–804.
- Böttiger E, Wernstedt W: Beiträge zur Kenntnis der spasmo-philien Diathese. IV. Mitteilung. Tödlich verlaufender Fall von Spasmophilie bei einem Brustkinde mit Anomalien der Thymus und der Parathyreoideae. *Acta Paediatrica Scandinavica* (Stockholm) 1927; 6: 373–382.
- DiGeorge AM: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. In: Good RA, Bergsma D (eds.): *Immunologic Deficiency Diseases in Man*. National Foundation, New York 1968: 116–123.
- Grygienczo-Raźniewska E, Studniak E, Zajączek S: Rodzicielskie uwarunkowania zespołów delecji 22q11.2. *Pediatr Pol* 2008; 83: 513–521.
- Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A: Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89: 148–151.
- Liu AP, Chow PC, Lee PP et al.: Under-recognition of 22q11.2 deletion in adult Chinese patients with conotruncal anomalies: implications in transitional care. *Eur J Med Genet* 2014; 57: 306–311.
- Hillebrand G, Siebert R, Simeoni E et al.: DiGeorge syndrome with discordant phenotype in monozygotič twins. *J Med Genet* 2000; 37: E23.
- Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. Available from: www.rejestrwad.pl.
- Carlson C, Sirotkin H, Pandita R et al.: Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 620–629.
- Yamagishi H: The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med* 2002; 51: 77–88.
- Paśnik J, Cywińska-Bernas A, Piotrowicz M: [The 22q11.2 deletion syndrome: immunological questions]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2007; 61: 361–368.
- Al-Tamemi S, Mazer B, Mitchell D et al.: Complete DiGeorge anomaly in the absence of neonatal hypocalcemia and velofacial and cardiac defects. *Pediatrics* 2005; 116: e457–e460.
- Pavlicek A, House R, Gentles AJ et al.: Traffic of genetic information between segmental duplications flanking the typical 22q11.2 deletion in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome. *Genome Res* 2005; 15: 1487–1495.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H et al.: Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366–1373.
- Guris DL, Fantes J, Tara D et al.: Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene *CRKL* phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet* 2001; 27: 293–298.
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK et al.: Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991; 10: 201–206.
- Van Esch H, Groenen P, Fryns JP et al.: The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns* 1999; 10: 59–65.
- Haynes BF, Heinly CS: Early human T cell development: analysis of the human thymus at the time of initial entry of hematopoietic stem cells into the fetal thymic microenvironment. *J Exp Med* 1995; 181: 1445–1458.
- Poliani PL, Facchetti F, Ravanini M et al.: Early defects in human T-cell development severely affect distribution and maturation of thymic stromal cells: possible implications for the pathophysiology of Omenn syndrome. *Blood* 2009; 114: 105–108.
- Shah SS, Lai SY, Ruchelli E et al.: Retropharyngeal aberrant thymus. *Pediatrics* 2001; 108: E94.
- Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML et al.: Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 382–388.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443–1452.
- Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ et al.: Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422–425.
- Haire RN, Buell RD, Litman RT et al.: Diversification, not use, of the immunoglobulin V_H gene repertoire is restricted in DiGeorge syndrome. *J Exp Med* 1993; 178: 825–834.
- Grygienczo-Raźniewska E, Horodnicka-Józwa A, Wierzba J et al.: Współwystępowanie wad wrodzonych serca, rozszczepu podniebienia i innych cech dysmorficznych u dzieci jako przesłanka diagnostyczna poszukiwania zespołów delecji 22q11.2. *Pediatr Pol* 2007; 82: 300–307.
- Kawalec W, Grenda R, Ziółkowska H (eds.): *Pediatrica*. Vol. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 173.
- Fomin AB, Pastorino AC, Kim CA et al.: DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics* (Sao Paulo) 2010; 65: 865–869.
- Agergaard P, Olesen C: [22q11 deletion syndrome: considerable phenotype variability]. *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 1047–1048.

29. Demily C, Rossi M, Schneider M et al.: [Neurocognitive and psychiatric management of the 22q11.2 deletion syndrome]. *Encephale* 2015; 41: 266–273.
30. Schneider M, Debbané M, Bassett AS et al.; International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome: Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 627–639.
31. Silva JM, Silva CP, Melo FF et al.: [Graves disease and IgA deficiency as manifestations of 22q11.2 deletion syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 572–577.
32. Hernández-Nieto L, Yamazaki-Nakashimada MA, Lieberman-Hernández E et al.: Autoimmune thrombocytopenic purpura in partial DiGeorge syndrome: case presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 465–466.
33. Etzioni A, Pollack S: Autoimmune phenomena in DiGeorge syndrome. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 853.
34. Davies EG: Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol* 2013; 4: 322.
35. Kwan A, Puck JM: History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol* 2015; 39: 194–205.
36. Lima K, Abrahamsen TG, Foelling I et al.: Low thymic output in the 22q11.2 deletion syndrome measured by CCR9⁺CD45RA⁺ T cell counts and T cell receptor rearrangement excision circles. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 98–107.
37. Fronková E, Klopperk A, Svatoň M et al.: The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e114514.
38. Kwan A, Church JA, Cowan MJ et al.: Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 140–150.
39. Janda A, Sedlacek P, Höning M et al.: Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010; 116: 2229–2236.
40. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS et al.: Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 908–915.
41. Müller SM, Kohn T, Schulz AS et al.: Similar pattern of thymic-dependent T-cell reconstitution in infants with severe combined immunodeficiency after human leukocyte antigen (HLA)-identical and HLA-nonidentical stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 4344–4349.
42. Markert ML, Devlin BH, McCarthy EA: Thymus transplantation. *Clin Immunol* 2010; 135: 236–246.
43. Markert ML, Boeck A, Hale LP et al.: Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1180–1189.
44. Markert ML, Alexieff MJ, Li J et al.: Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 2004; 104: 2574–2581.
45. Chinen J, Shearer WT: Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 411–418.
46. Patel K, Akhter J, Kobrynski L et al.; International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium: Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 2012; 161: 950–953.
47. Junker AK, Driscoll DA: Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231–237.
48. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM et al.: Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004; 112: 106–112.
49. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D et al.: Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003; 112: e325.