

SPOSTRZEŻENIA KLINICZNE

Joanna Madej, Renata Socha

Zespół DiGeorge'a – opis przypadku

Ze Specjalistycznego Oddziału Dziecięcego
Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie
Ordynator: dr med. J. Rusin

Autorzy opisują przypadek dziecka z wadą naczyniową łuku aorty w przebiegu zespołu DiGeorge'a.
Słowa kluczowe: zespół DiGeorge'a, wada naczyniowa łuku aorty.

DiGeorge Syndrome – case report

The authors describe the case of a child with malformation of the aortic arch in the course of DiGeorge Syndrome

Key words: *DiGeorge Syndrome, the malformation of the aortic arch.*

Zespół DiGeorge'a, velo- cardio- facjal syndrome (zespół Shprinzena) oraz zespół Takao uważane są za delecję 22 q11 i prawdopodobnie są to modyfikacje tej samej choroby. W zespole DiGeorge'a dominują hipokalcemia, pierwotny niedobór odporności, w zespole Takao nieprawidłowości w zakresie układu sercowo-naczyniowego, natomiast zespół Shprinzena cechują głównie dysmorfie twarzy. Obecnie w piśmiennictwie można także spotkać skrót CATCH22, pochodzący od głównych objawów (C – cardiac defect, A – abnormal facies, T – thymic hypoplasia, C – cleft palate, H – hypocalcemia, 22 – 22q11 deletion), i najczęściej używany DG/VCFS (DiGeorge/Velo- cardio-Facial-Syndrome) [3].

Chłopiec ur. 08.12.2005- C II, P II, ciąża niepowikłana, rozwiązana cięciem cesarskim (stan po CC), Apg – 1'–9, 5'–10 pkt.; m. ur. – 3400 g, obw. głowy – 36 cm, bez obciążeń w rodowodzie. W stanie ogólnym dobrym w trzeciej dobie wypisany do domu. Obserwowano w tym czasie trudności w karmieniu dziecka, krztuszenie się, ulewianie pokarmu nosem.

Przyjęty został do szpitala (25.12.05) po epizodzie zachłyśnięcia się pokarmem, w stanie ogólnym ciężkim, z dusznością, sinicą, z objawami osłuchowymi zapalenia płuc.

Kilkakrotnie powtarzane badania laboratoryjne (morfologia, jonogram, glukoza, mocznik, tran-

saminazy, bilirubina) w granicach normy, natomiast w gazometrii stwierdzono obniżenie- Sat O₂. RTG płuc przy przyjęciu wykazało obecność drobnooplamistych cieni w dolnych i środkowych polach obu płuc [Ryc. 1].

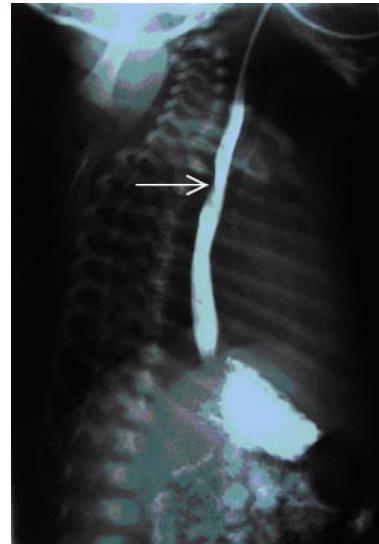
Ze względu na ciężki stan ogólny dziecko było konsultowane przez kardiologa. Wykonane badania echokardiograficzne serca: (25.12.05; 28.12.05; 03.01.06) wykazały podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej, poszerzoną prawą połowę serca – bez cech obecności anomalii naczyniowej łuku aorty. W EKG cechy przewagi elektrycznej prawej komory. USG jamy brzusznej wykazało poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego w nerce lewej, natomiast USG OUN obecność cysty przegrody przeźroczystej. Ze względu na obserwowane dysmorfie twarzy, po konsultacji genetycznej umówiono termin badania kariotypu.

Stan dziecka wyraźnie pogarszał się przy każdej próbie karmienia doustnego. Konsultujący laryngolog sugerował obecność niedowładu podniebienia miękkiego, równocześnie poszerzono diagnostykę, wykonując badanie kontrastowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Kolejne radiogramy wykazały modelowanie światła przełyku na wysokości Th3- Th4 od strony lewej i od tyłu. Nie uwidoczniło obecności przetoki



**RYC. 1. RTG płuc – drobnoplamiste zacielenia
mięszu płucnego**

**FIG. 1. Roentgen image of lungs – ground-glassed opacity
of the lung parenchyma**

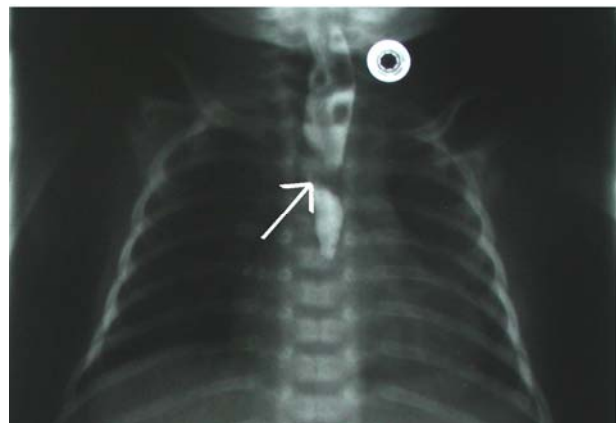


**RYC. 2. RTG przelyku z kontrastem – modelowanie przelyku
od tyłu**

**FIG. 2. Contrast enhanced X-ray image of esophagus
– modeling of esophagus**



RYC. 3. RTG przelyku z kontrastem – ubytek cienia
**FIG. 3. Roentgenogram showing esophagus with con-
trast medium – visible filling defect**



**RYC. 4. RTG przelyku z kontrastem – widoczny ubytek
cienia**
**FIG. 4. Fluoroscopic X-ray image of esophagus – visible filling
defect**



RYC. 5. Obraz TK – pozaprzelykowy przebieg tętnicy podobojczykowej prawej
FIG. 5. CT scan of the retroesophageal course of the right subclavian artery

przełykowo-oskrzelowej. Obraz sugerował obecność pierścienia naczyniowego (Ryc. 2, 3, 4)

Wykonano badanie KT klatki piersiowej: poza zmianami zapalnymi pól płucnych, uwidoczniło się nieprawidłowe odejście i przebieg prawej tętnicy podobojczykowej, która odchodzi od strony prawej, dystalnej części łuku aorty i biegnie za przełykiem, modelując i odsuwając go od kręgosłupa. Prawa tętnica szyjna wspólna odchodzi osobno od łuku aorty (Ryc. 5).

Dziecko przekazano do Kliniki Kardiologii i Kardiochirurgii w Krakowie, gdzie wykonano zabieg przecięcia i podwiązania tętnicy podobojczykowej prawej. W stanie ogólnym dobrym przekazany do Kliniki Chorób Dziecięcych w celu kontynuacji leczenia i dalszej diagnostyki. Wada naczyniowa łuku aorty oraz obserwowane dysmorfie twarzy (mała, cofnięta żuchwa, nisko osadzone, zrotowane małżowiny uszne, wygładzenie rynienki podnosowej, „rybie” usta, namiotowato ustawiona wargą górna, gotyckie podniebienie) nasunęło podejrzenie zespołu DiGeorge’a.

Wykonane badanie cytogenetyczne metodą FISH potwierdziło rozpoznanie anomalii DiGeorge’a (typowa mikrodelecja chromosomu 22 q11.2). Badanie immunologiczne wykazało obniżony poziom subpopulacji limfocytów T oraz słabą proliferację po pobudzeniu mitogenami i antygenami. Ilość limfocytów B w granicach normy.

Od momentu rozpoznania zespołu DiGeorge’a u naszego pacjenta upłynęło 5 miesięcy – w tym okresie był dwukrotnie hospitalizowany z powodu infekcji dróg oddechowych. Chłopiec prawidłowo przybiera na wadze, rozwój psychoruchowy w normie.

Pierwsze doniesienia o zespole DiGeorge’a pochodzą z 1965 roku, natomiast VCFS o autosomalnie dominującym sposobie dziedziczenia wyodrębniono w 1978 roku [1]. Anomalia chromosomalna występuje z częstością 1/2000–1/4000 w populacji ogólnej [1, 2], w wyniku jej dochodzi do nieprawidłowego rozwoju struktur wywodzących się z 3 i 4 kieszonki skrzelowej. Najczęściej ma to miejsce między 4–6 tygodniem życia płodowego [3, 6].

Na obraz zespołu między innymi składają się:

1. Wrodzone wady dużych naczyń, wady serca.
2. Pierwotny niedobór odporności.
3. Hipokalcemia.
4. Dysmorfie twarzoczaszki, zaburzenia rozwoju podniebienia.
5. Wady nerek, układu moczowo-płciowego, układu kostnego, przewodu pokarmowego.

6. Zaburzenia rozwoju psychoruchowego, zachowania, zaburzenia psychiczne, trudności w nauce, zespół nadpobudliwości ruchowej.

Najczęściej obserwowanymi wadami układu krążenia w ww. zespole są: przerwanie łuku oraz prawostronny łuk aorty, wady stożka naczyniowego – wspólny pień tętniczy, odejście obu tętnic z prawej komory, nieprawidłowy przebieg tętnicy podobojczykowej prawej, tetralogia Fallota [1, 3].

Niedobór odporności spowodowany jest hypoplazją lub aplazją grasicy z następowym obniżeniem liczby lub brakiem limfocytów T, co skutkuje zwiększoną podatnością na infekcje wirusowe, grzybicze i zakażenia prątkami. Zwykle nie obserwuje się zaburzeń odporności humoralnej, prawidłowa jest czynność komórek NK. U części chorych stwierdza się położone ekotopowo fragmenty tkanki grasicy, z następowym ich przerośnięciem, w związku z tym w późniejszym wieku niekiedy dochodzi do wyrównania niedoborów odporności [1, 5, 8].

Dla zespołu DiGeorge’a charakterystyczna jest wczesna, obserwowana już w okresie noworodkowym hipokalcemia, manifestująca się drżeniami mięśniowymi, tężyczką. U podłoża leży niedorozwój gruczołów przytarczycznych. W wieku późniejszym mogą występować inne objawy dotyczące: włosów, paznokci, zębów, skóry (grzybica, nieprawidłowe uwapnienie, łysienie i inne) [1, 3, 8].

W wysunięciu podejrzenia anomalii DiGeorge’a może pomóc znajomość dość charakterystycznych dla niego dysmorfii twarzy (mała, cofnięta żuchwa, nisko osadzone i zrotowane małżowiny uszne, ubytki obrąbka małżowiny, hypoteloryzm, zmarszczka nakątna, skośne ustawienie oczu, krótka i wygładzona rynienka podnosowa, namiotowato ustawiona wargą górna, relatywnie małe usta – „rybie”) [1, 2, 3, 8]. U około 62% chorych obserwuje się zaburzenia w budowie i czynności podniebienia – pod postacią rozszczepu podniebienia i/lub języczka, niewydolność podniebienno-gardłową. U młodszych pacjentów w związku z tym występują: trudności w karmieniu, ulewianie pokarmu nosem, następne zachłystowe zapalenia płuc. Starsze dzieci prezentują zaburzenia rozwoju mowy – mowa nosowa, zaburzenia artykulacji [1, 2, 3].

Niekiedy w zespole DiGeorge’a opisywane są wady innych układów np. moczowo-płciowego, pokarmowego, kostnego. W obrazie klinicznym stwierdza się również zaburzenia rozwoju psychoruchowego, zachowania, trudności w nauce, ADHD, zaburzenia psychiczne.

Potwierdzenie anomalii uzyskuje się wykonując badanie kariotypu. Mikrodelecja – nie zawsze zauważalna w mikroskopie świetlnym – jest wykrywalna metodą hybrydyzacji in situ, przy wykorzystaniu techniki FISH. Jako sondy używa się odcinka DNA komplementarnego do fragmentu, który uległ delecji [2, 3, 4]. W związku z możliwością istnienia delecji u jednego z rodziców (12%, przy braku cech fenotypowych) oraz dużym prawdopodobieństwem powtórzenia anomalii (50%) u potomstwa, rodzina powinna uzyskać poradę genetyczną.

Postępowanie lecznicze w zespole DiGeorge'a obejmuje: suplementację wapnia, preparatów witaminy D3, korektę chirurgiczną wad (wady układu krążenia, rozszczepy podniebienia), stymulację rozwoju, pomoc logopedyczną, psychologiczną. Przy ciężkim upośledzeniu odporności możliwy jest przeszczep tkanki grasicy oraz przeszczep szpiku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kubicka K., Kawalec W., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, 2004
2. *Pediatrica po Dyplomie Vol.5/5*, Październik 2001 *Sekwencja Pierre'a Robina – zwięzły przegląd tematu dla praktykującego pediatry, komentarz - Prof. dr hab. med. Krajewska-Walasek M.*, Zakład Genetyki Medycznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
3. *DiGeorge Syndrome*, DGS, Pub.Med. ID: 3188400
4. Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., White R.L., *Genetyka Medyczna*, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. 2000.
5. Jakóbiński M., *Immunologia*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
6. Bartel H., *Embriologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995.
7. Korniszewski L., *Dziecko z zespołem wad wrodzonych*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994, 2005.
8. Kopyś Z., *Kompendium zespołów i rzadkich chorób dziecięcych*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1984.
9. Baldini A., *DiGeorge syndrome: the use of model organism to dissect complex genetics*, Hum Mol Genet. 2002 Oct 1; 11 (20): 2363.
10. Oskarsdottir S., Person C., Eriksson BO, Fasth A., *Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome*, Eur J Pediatr. 2005 Mar; 164 (3).
11. Shprintzen R.J., *Velocardiofacial syndrome and DiGeorge sequence*, J. Med. Genet. 31, 1994, PubMed ID: 8064827.
12. Stevens C.A., Carey J.C.; Shigeoka, A.O., *DiGeorge anomaly and velocardial syndrome*, Pediatrics 85, 1990 PubMed ID: 2314965.
13. Strong, W.B., *Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism*, J. Pediatr. 73 PubMed ID: 5696314.
14. Clin Dysmorphol 2006 Apr, 15 (2), *Genetic heterogeneity and phenotypic anomalies in children with atrioventricular canal defect and tetralogy of Fallot*.
15. Clin Perinatol 2005 Dec, 32 (4) *DiGeorge syndrome: new insights*, Goldmuntz E.

Joanna Madej
Rzeszów