

Диџорџов синдром – приказ болесника

Смиљка Поповић-Деушић^{1,2}, Душица Лечић-Тошевски^{1,2}, Милица Пејовић-Милованчевић^{1,2},
Савета Драганић-Гајић^{1,2}, Оливера Алексић-Хил², Јелена Радосављевић-Кирћански²

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Институт за ментално здравље, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Диџорџов (*DiGeorge*) синдром је генетски поремећај узрокован делецијом 22. хромозома. Одликује се конгениталним аномалијама срца, недостатком или хипоплазијом тимуса (уз имунодефицијенцију и честе инфекције), хипопаратиреоидизмом с последичном хипокалцемијом, гастроинтестиналним проблемима, успореним психомоторним развојем, стигматама лица и главе и склоношћу ка развоју психијатријских поремећаја и криза свести. Синдром је могуће открити пре рођења или током раног развоја, што је значајно за предузимање превентивних и терапијских мера. Смртност је висока током прве године по рођењу, углавном због срчаних мана. Уз правовремену дијагнозу и лечење већина деце преживи и доживи одрасло доба, али су то деца с посебним потребама, којима су неопходни стална брига и надзор (због менталне ретардације, криза свести, неуролошких и психијатријских поремећаја).

Приказ болесника Код седмогодишњег дечака је убрзо након рођења хируршки коригована урођена срчана мана. Дијагностиковане су урођене измене лица и тела и успорен психомоторни развој. Од четврте године дечак је имао и кризе свести, које су уз антиепилептичку терапију донекле контролисане. У седмој години код њега почињу да се испољавају изразита аутоагресивност и хетероагресивност. Уз интензивно психијатријско и дефектолошко лечење и саветодавни рад с мајком дечаково стање се побољшало: он се смирио, остваривао је бољу социјалну комуникацију и савладао одређене вештине самоопслуживања.

Закључак Симптоми Диџорџовог синдрома уочљиви су одмах након рођења, нарочито они који се односе на урођене срчане мане. Правовремено постављање дијагнозе и брза хируршка интервенција спасавају детету живот. Због многих других симптома, најчешће следе дијагностичке процедуре које могу да открију овај синдром, а потом је потребно дуготрајно стимулативно лечење, као и третман криза свести и психијатријских поремећаја.

Кључне речи: Диџорџов синдром; срчане мане; имунодефицијенција; хипопаратиреоидизам; кризе свести; успорен развој

УВОД

Диџорџов (*DiGeorge*) синдром је генетски поремећај који се може испољити различитим симптомима чак и међу члановима исте породице. Ипак, чести симптоми су: срчане мане, специфичан изглед лица, недостатак или недовољна развијеност тимуса и паратиреоидних жлезда. Средином шездесетих година двадесетог века амерички педијатар Анџело Диџорџ (*Angelo DiGeorge*; 1921–2009) запазио је да се одређени симптоми код деце често појављују заједно: хипопаратиреоидизам (с последичном хипокалцемијом), недостатак или хипоплазија тимуса (изазивајући проблеме с имунитетом и честе инфекције), срчане мане и расцепи непца и усана. Седамдесетих година др Роберт Спринцен (*Shprintzen*) описао је групу болесника са сличним симптомима и тај поремећај назвао велокардиофацијални синдром (*VCFS*); поремећај је касније добио назив и по самом аутору – Спринценов синдром [1]. Осамдесетих година двадесетог века развила се цитогенетска технологија, која је откривена специфична хромозомска

аномалија код ових синдрома – делеција 22. хромозома у пределу *22q11.2*. Пошто је ова хромозомска аномалија подлога свим симптомима ових синдрома, сматра се да се ради о истом синдрому који се због тога назива и „*22q11.2* делециони синдром”. Синоними за тај поремећај су: Диџорџов синдром, велокардиофацијални синдром, Спринценов синдром, *22q11.2* делециони синдром [2].

Хромозом 22 је први људски хромозом који је потпуно рашчлањен. Радећи на „Пројекту људског генома”, истраживачи су 1999. године детерминисали секвенце парове база које чине овај хромозом (око 49 милиона парова база) и гене (693). Делеција је мутација у оквиру које недостаје део хромозома или секвенца ДНК. То оштећење је узрок тешких генетских болести. Код Диџорџовог синдрома недостаје око три милиона парова база на једној копији хромозома 22 у свакој ћелији. Делеција се дешава близу средине хромозома, на локацији која је означена као *q11.2*. Ова област хромозома има око 30 гена, али многи од њих још нису довољно проучени [3]. Постоје болести које зависе од гена на хромозому 22, као

Correspondence to:

Smiljka POPOVIĆ-DEUŠIĆ
Institut za mentalno zdravlje
Palmotićeва 37
11000 Beograd
Srbija
deusic@gmail.com

што су амиотрофичка латерална склероза, карцином дојке, 22q11.2 делециони синдром или Диџорцов синдром, 22q13 делециони синдром или Фелан–Мекдермидов (*Phelan-McDermid*) синдром, неурофиброматоза тип 2, Рубинстајн–Тажбијев (*Rubinstein-Taybi*) синдром, синдром мачјег ока (*Cat Eye Syndrome*), метхемоглобинемја, шизофренија [3, 4, 5].

Основни симптоми Диџорцовог синдрома су: 1) кардиоваскуларне аномалије, које се обично најраније откривају (тетралогичка Фало, вентрикуларни септални дефект, атријални септални дефект, коарктација аорте); 2) поремећаји исхране и други гастроинтестинални проблеми; 3) аномалије непца (расцеп непца и усне, расцеп непца); 4) проблеми са слухом; 5) генитоуринарне аномалије (недостатак или малформација бубрега); 6) тешка имунолошка дисфункција, због чега се јављају честе инфекције; 7) хипокалцемија; 8) микроцефалија, ниско постављене и мале уши, хипертелоризам, асиметрично лице, мала уста и брада; 9) проблеми с растом; 10) успорен развој, са IQ који је 70-90; 11) психијатријски проблеми (висок ризик за настанак шизофреније; 30% болесника доживи бар једну психотичну епизоду, док се код четвртине развије слика шизофреније); 12) кризе свести (које нису изазване хипокалцемијом) [1, 6]. Инциденција је један оболели на 4.000 живорођене деце. Стопа је виша откад се примењују савремене цитогенетичке технике. Раније је била 1:20.000. Нема разлике у инциденцији између дечака и девојчица [7].

Дијагноза Диџорцовог синдрома се може поставити како пре, тако и после рођења. Пренатално се поставља ултразвучним прегледом труднице у 18. недељи трудноће, када се могу открити аномалије срца и непца. Друга метода је тзв. *FISH* метода (флуоресцентна хибридизација *in situ*), која се изводи на ћелијама након амниоцентезе и може се радити већ у 14. недељи трудноће. Метода у 95% случајева потврђује Диџорцов синдром. Постнатално дијагноза се поставља на основу знакова и симптома који се развијају након рођења. Симптоми се најчешће јављају док су деца још у породицишту (цијаноза, симптоми срчане мане итд.), а могу се испојити и после неколико недеља или месеци. Код неких болесника проблем се дијагностикује тек у одраслом добу, због кашњења у развоју говора или проблема с исхраном. То указује на велику варијацију симптома у оквиру овог синдрома [8].

Када је реч о прогнози, конгениталне срчане мане и инфекције најчешћи су узрок морбидитета и mortalитета болесника. Смрт се дешава убрзо након рођења или током прве године. Ипак, уз правовремену дијагнозу и одговарајуће лечење већина деце преживи и доживи одрасло доба, али то су деца с посебним потребама, којима су неопходни стална туђа брига и нега [4, 5, 9, 10, 11]. Ради превенције поремећаја, потребно је генетско саветовање родитеља деце с овим синдромом, јер се он пренатално може открити. Мада већина деце не наслеђује хромозомску делецију од својих родитеља, постоји вероватноћа од 50% да ову аномалију пренесу на своје потомство.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Дечак узраста од седам и по година прво је дете из прве, хормонски одржаване трудноће. Порођај је био у термину и нормалан. Телесна тежина дечака на рођењу била је 3800 g, а телесна дужина 51 cm; обим главе био је 36,5 cm, а Апгар скор 5. Дечак је имао асфиксију и аспирацију зелене плодове воде, те је одмах смештен на одељење интензивне неге. Другог дана по рођењу код њега се развио респираторни дистрес, због чега је премештен у Институт за неонатологију без знакова живота. Реанимиран је двадесет минута. Ехокардиографским прегледом дијагностикована је дуктус-зависна срчана мана. У Универзитетској дечјој клиници потврђена је дијагноза срчане мане с прекидом аортног лука и вентрикуларним септалним дефектом, због чега је дете шестог дана по рођењу оперисано. Од другог месеца вршено је интензивно физикално лечење због генерализоване хипотоније и тортиколиса.

У узрасту од једанаест и по месеци дечак је болнички испитиван ради процене неурошког развоја и индикација за неурохируршко лечење због сумње на краниостенозу. *NMR* налаз је показао дискранију, хипоплазију левог фронталног лобуса и читаве десне хемисфере великог мозга, уз асиметрију бочних комора, која није била клинички значајна. Описана је и тешка кортикална дисплазија фронтотемпорално са десне стране.

У узрасту од три године анализирани су цитогенетски препарати *FISH* методом, када је у 100% анализираних метафаза (укупно 30) откривена хемизиготна делеција 22q11.2, чиме је потврђена дијагноза Диџорцовог синдрома.

У узрасту од три и по године дечак је поново болнички лечен због криза свести (гранд мал типа) узрокованих повишеном температуром. У терапију је уведен карбамазепин. На *ЕЕГ* запису утврђене су спора дисфункција и благе епилептиформне промене десно П-Т. Дечака су дотад редовно амбулантно контролисали ендокринолог, кардиолог и хематолог.

У узрасту од седам и по година дечак је доведен на преглед у Институту за ментално здравље због изражене аутоагресивности и хетероагресивности, напада беса, немотивисане љутње и плача. Из развојне анамнезе се сазнало да је његов рани психомоторни развој у целисти протицао успорено. Самостално је седео са 10 месеци, пузао са 18, а ходао са 28 месеци. Утврђене су блага кифоза кичменог стуба и дестроконвексна сколиоза умереног степена. Као одојче имао је проблема са исхраном, много је повраћао и прихватао углавном кашасту храну. И сада је јео само оно што он жели, а користио се кашиком и виљушком. Говор је дуго био неразвијен, а касније на нивоу удвајања гласова; тек после четврте године почео је да изговара прве речи. На прегледу је установљено да уме да формира просте реченице. Мајка је почела да га обучава контроли сфинктера после треће године. Контролу мокрења није успоставио (носи пелене ноћу и дању када спава). Није умео самостално да се обуче, а при сила-

жењу низ степенице показивао је несигурност. Такође није умео да се чува од опасних предмета у кући и на улици. У предшколском узрасту означен је као дете вишеструко ометено у развоју, те му је одложен полазак у школу. Укључен је у развојну групу при редовном обданишту.

Психичко стање детета током прегледа: упадљивог спољашњег изгледа и понашања; промене на лицу (ниско постављене уши, широко постављене очи), високо готско непце, неправилан распоред зуба; нижег раста, благо несигурног хода; у екстремном је моторном мириру – на најмању провокацију мајку снажно удара главом по телу или удара себе, дуго плаче, пљује око себе; контакт се не успоставља; изговара понеку неразумљиву реч.

Неуролошки налаз: обим главе у границама очекиваног за узраст, уз дискранични облик (благо аплатирана десно окципитално); налаз на кранијалним нервима нормалан; леви екстремитети краћи од десних; моторика спонтана и провоцирана, а моторика левих екстремитета смањена у односу на десну страну; прихвата понуђене играчке десном руком, мање левом; тонус мишића повећан лево по спастичном типу, израженије на горњим екстремитетима; миотатски рефлекси услужнији лево на горњим екстремитетима, на доњим симетрични.

Дефектолошка дијагностика: груба моторна спретност је делимично очувана, а манипулативна и графомоторна спретност незрела и испод очекиваног нивоа за узраст. Експресивни говор је дисфазичан; добро изговара 15 гласова, а остале неправилно; у говору преовлађује једноставна реченица у вези с конкретном ситуацијом, игром или спонтани говор. Уме самостално да организује игру (најчешће аутомобилима), која је стереотипна. Уз подстицај успева да слаже предмете, да их ниже и ставља на одређена места. Цртање је на нивоу шкрабања, али препознаје основне боје. У сталном је покрету, тешко може да задржи пажњу на одређеној активности. Повремено на забране реагује бурно (пљује, плази језик, руши столице). На похвале реагује осмехом. Закључак: успорен психомоторни развој; развојна дисфазација и диспраксија.

Налаз психолога: током тестирања показује отпор, није мотивисан да ради, немиран је. Постигнућа на различитим тестовима су веома дисхармонична и тешко је проценити његове стварне капацитете због несарадње. На Брине–Лезинеовој (*Brunet–Lézine*) скали његов развојни количник је 57 (указује на успорен психомоторни развој); на Косовом тесту састављања коцки, који је невербалан, остварио је IQ у оквирима нормалног опсега интелигенције; на Винеланд–Доловој скали социјалне зрелости његов SQ количник је 41, што указује на знатно заостајање у односу на очекиване социјалне вештине.

Због постојања изражене аутоагресивности и хетероагресивности, у лечење је уведен нетипични антипсихотик рisperидон. Убрзо по примени овога лека дечак је постао смиренiji и спреман да сарађује. Лек је примењиван постепено, како би се пратили његов те-

рапијски учинак и појава евентуалних нежељених дејстава. Постигнута је доза одржавања од 2 mg дневно, која је подељена у две дозе. Контакт је успостављан преко предмета, а на једноставне налоге мајке дечак је почео да реагује. Укључен је у редован дефектолошки третман два пута недељно, којима је присуствовала и мајка као учесник у лечењу. Мајка је укључена и у групу жена које имају децу са сметњама у развоју, ради подизања родитељских компетенција и смањивања хроничног стреса узрокованог болешћу детета и неповољним животним околностима (самохрана мајка, незапослена). Психијатра су и дете и мајка посећивали једном у две недеље ради праћења стања и контроле ефеката лечења. Предвиђено је одлагање школовања за још годину дана, а потом укључивање у школу за децу с посебним потребама.

ДИСКУСИЈА

Код приказаног дечака одмах након рођења дошло је до појаве тешке асфиксије, а убрзо и до респираторног дистреса, чиме је био животни угрожен. Шестого дана оперисан је због конгениталне срчане мане с прекидом аортног лука и вентрикуларним септалним дефектом. Рани развој је протицао успорено, са хипотонијом мускулатуре, левостраном хемипарезом, стигматама главе и непца. Ове промене на лицу, високо готско непце и неправилан распоред зуба често се јављају код деце са Диорцовим синдромом [11]. Иако је целокупан аспект указивао на неку генетску аномалију, она је доказана *FISH* методом тек у трећој години. Отада је дечак редовно долазио на прегледе код кардиолога, ендокринолога и хематолога. Због неуролошких проблема, рано је започео физијатријски третман, а после треће године и стимулативни дефектолошки третман. Након тога појављују се и кризе свести (углавном при повишеној температури) које су уз примену антиепилептика донекле купиране. Од седме године све више је до изражаја долазило аутоагресивно и хетероагресивно понашање, уз већ ранију тежњу ка социјалној изолацији и стереотипним играма, као и заостајање у развоју и неразвијен говор, што указује на постојање и психијатријске проблематике из групе перзистивних развојних поремећаја [11, 12, 13]. Захваљујући примени малих доза антипсихотика, стање дечака се смирило, а он је боље сарађивао, што је омогућило и успешно стимулативни дефектолошки третман, који је у почетку био угрожен његовом узнемирености [14]. У исто време мајка је укључена у саветодавни поступак, што је веома значајан корак за помоћ у родитељству самохране мајке која има дете с посебним потребама.

Диорцов синдром је генетски поремећај чија се дијагноза може поставити како пре, тако и после рођења. Пренатална дијагностика је важна јер, као скрининг-метода, може да утиче на даљи исход трудноће, док је постнатална значајна због правовременог препознавања знакова и симптома обољења ради што бр-

жег предузимања лечења (нарочито конгениталних срчаних мана). Генетско лечење овог синдрома не постоји. Циљ је препознавање сваког појединачног симптома и његово лечење применом најбољег могућег третмана (кардиохируршки захвати, лечење инфекција антибиотицима, хипокалцемије доживотним узимањем витамина Д и калцијума итд.). Код деце с овим синдро-

мом веома су важни добра процена стања болесника, тимски рад лекара и редовно клиничко праћење. Њихово лечење обухвата дуготрајан дефектолошки третман и лечење од психијатријских поремећаја. Такође су неопходни помоћ родитељима и укључивање деце у школе у којима разреди имају мањи број ученика и индивидуализован приступ.

ЛИТЕРАТУРА

- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti B, Dallapiccola B, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet.* 2003; 63:308-13.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen S, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003; 112:101-7.
- Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, Mizrahy O'Hare A, Hu P, Roe AB, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:489-501.
- Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999; 46:882-91.
- Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H, et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2001; 52:167-70.
- Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, Curtin MS, Wulfsberg EA. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996; 65:309-16.
- Oskarsdottir S, Vujić M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child.* 2004; 89:148-51.
- European Society for Immunodeficiencies. Diagnostic criteria: partial DiGeorge syndrome. November 2008. Available from: <http://www.esid.org> (last accessed 29 June 2009).
- Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45:596-603.
- Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns.* 1999;10:71-8.
- da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106:e46-e51.
- Aleksić O, Popović-Deušiћ S, Stanković M, Pejović-Milovančević M. Shizofrenija sa početkom u detinjstvu (II) – etiološka razmatranja. *Psihijatrija danas.* 2002; 34(3-4):305-18.
- Popović-Deušiћ S, Aleksić O, Pejović-Milovančević M, Stanković M. Shizofrenija sa početkom u detinjstvu (I) – klinička slika i prikaz slučajeva. *Psihijatrija danas.* 2002; 34(3-4):291-304.
- Popovic-Deusic S, Aleksic O, Pejovic-Milovancevic M, Milinkovic V. Risperidon in treatment of children and adolescent refractory psychotic disorders. 16th World Congress of the IACAPAP, 22-26 August 2004, Berlin, Germany. Book of Abstracts 2004; p.257.

DiGeorge Syndrome: A Case Report

Smiljka Popović-Deušiћ^{1,2}, Dušica Lečić-Toševski^{1,2}, Milica Pejović-Milovančević^{1,2}, Saveta Draganić-Gajić^{1,2}, Olivera Aleksić-Hil², Jelena Radosavljev-Kirćanski²

¹School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction DiGeorge syndrome is a genetic disorder caused by deletion of chromosome 22. The main features are congenital heart disease, absence or hypoplasia of thymus (with consecutive immunodeficiency and infections), hypoparathyroidism with consecutive hypocalcaemia, gastrointestinal problems, Delayed psychomotor development, abnormalities of head and face, tendency to develop seizures and psychiatric disorders. Syndrome can be detected prenatally, or during early development, which is of great importance for preventive and therapeutic measures. Death rate is high during the first year of life, mostly because of congenital heart disease. With prompt diagnosis and treatment most of the children can survive to adulthood, but they are children with special needs requiring continual care and supervision (because of mental retardation, seizures, neurological and psychiatric disorders).

Case Outline A seven-year-old boy underwent surgical correction of congenital heart disease soon after the birth. Since the

age of four years he developed seizures, partially controlled by antiepileptic therapy. Entering the seventh year of age he displayed severe auto and heteroaggressive behaviour. His condition has improved by the introduction of intensive psychiatric and defectological treatment, and daily counselling with his mother the child improved in the sense of calming down, better social communication and acquiring some self-help specific skills.

Conclusion Symptoms of DiGeorge syndrome can be detected soon after the birth, especially that concerning congenital heart disease. A prompt diagnosis and surgical intervention can save the child's life. Because of many other symptoms, many diagnostic procedures focused on this syndrome are to be performed, followed by long lasting stimulative treatment and treatment of seizures and psychiatric disorders.

Keywords: DiGeorge Syndrome; congenital heart disease; immunodeficiency; hypoparathyroidism; seizures; learning disability