

Дефиниција

Ди-Џорџ Синдром спада у групу примарних имунодефицијенција која је узрокована абнормалном миграцијом и развојем одређених ћелија и ткива током феталног периода. Као део развојног поремећаја јавља се дисфункција штитне жлезде и смањена продукција Т-лимфоцита што резултује поновљеним инфекцијама.

Ди-Џорџ Синдром представља облик примарне имунодефицијенције која је узрокована абнормалном миграцијом и развојем одређених ћелија и ткива током раста и диференцијације фетуса. Често се дешава да се из једне групе ембрионалних ћелија развију различита ткива и органи, која касније, код потпуно формираног детета, не морају бити у директној вези.

Већина, али не сви пацијенти са Ди-Џорџ Синдромом, имају малу делецију (брисање) на специфичном делу хромозома број 22 на позицији 22q11.2. Друго име за овај Синдром је Синдром делеције хромозома 22q11.2. Код пацијената са Ди-Џорџ Синдромом не оболевају увек исти органи и симптоми нису увек једнаки. Дешава се да одређени орган нема никакве симптоме или су симптоми толико слабо приметни да се чини као да је тај орган потпуно здрав.

Клиничка слика

Пацијенти са Ди-Џорџ Синдромом, могу имати неку од манифестација болести или могу имати и све манифестације.

Изглед лица

Деца са овим Синдромом могу имати неразвијену браду, очи са јаким очним капцима, упадљиво клемпаве уши или дефектне горње делове ушних шкољки. Ове карактеристике врло варирају од детета до детета, а могу бити и врло дискретне.

Поремећај паратиреоидних жлезда

Код деце са овим Синдромом паратиреоидне жлезде су неразвијене. Та појава се зове Хипопаратиреоидизам. Паратиреоиде су мале жлезде које се налазе у предњем делу врата, близу тиреоидне (штитне) жлезде (отуда и назив „паратиреоидне“ жлезде). Њихова улога у организму је да регулишу метаболизам и одржавају ниво калцијума у крви. Услед недовољне развијености ових жлезда јављају се потешкоће у одржавању нормалног нивоа калцијума у крви што може довести до појаве конвулзија. У неким случајевима, поремећај паратиреоидних жлезда су релативно мали или уопште нису присутни и сам поремећај обично временом постаје мање озбиљан.

Оштећења на срцу

Поремећаји на срцу или кардиолошка оштећења код ове деце могу бити различита. Аномалије најчешће захватају аорту или део срца из кога се аорта развија. Ипак, симптоми се разликују од детета до детета. Код неке деце оштећења на срцу могу бити врло блага, а често их уопште нема.

Поремећај тимуса

Тимус је жлезда нормално локализована у горњем делу груди са њихове предње стране. Она настаје у прва три месеца развоја плода (фетуса) у телу мајке и тада је смештена високо у врату. Како плод сазрева и постаје већи тимус се спушта до своје крајње локације - у грудима, одмах испод грудне кости, а испред срца.

Тимус контролише развој и сазревање Т- лимфоцита („Т“ од Тимус). Од величине тимуса зависи и број Т-лимфоцита који ће се развити. Особе са мањим тимусом развијају мањи број лимфоцита него особе са тимусом нормалне величине. Т-лимфоцити имају кључну улогу у одбрани организма од вирусних и гљивичних инфекција. Неки Т-лимфоцити, на пример цитотоксични Т-лимфоцити, директно убијају вирусе. Т-лимфоцити такође помажу Б-лимфоцитима да се развију у плазма ћелије и продукују имуноглобулине, тј. антитела. Особе са Ди-Џорџ Синдромом могу имати смањену продукцију Т-лимфоцита а као резултат тога јавља се појачана осетљивост на вирусне, бактеријске и гљивичне инфекције.

Као и други поремећаји код Ди-Џорџ Синдрома, и овај варира од особе до особе. Мали или средњи недостатак (дефицијенција) Т-лимфоцита може се временом изгубити.

Мешовити клинички симптоми

Код особа са Ди-Џорџ Синдромом могу се повремено јавити и неки други облици развојних поремећаја као што су расечено непце, лоша функција непца, одложени развој говора са потешкоћама у исхрани и гутању.

Неки пацијенти имају и поремећај учења, проблеме у понашању или су хиперактивни.

Дијагностиковање

Дијагностиковање Ди-Џорџ Синдрома обично се заснива на знацима и симптомима који се јављају одмах на рођењу или убрзо после рођења детета. Најчешће су то дефекти лица (фацијални) или низак ниво калцијума у крви. Ово се може утврдити након извођења рутинског теста за одређивање нивоа калцијума у крви или на основу конвулзија које се код детета јављају као последица ниског нивоа калцијума. Такође, одмах се могу запазити и знаци или симптоми срчаног дефекта - шум на срцу који се уочава током рутинског прегледа, знаци срчане инсуфицијенције, „плава“, или цијанотична артеријска крв услед ниске концентрације кисеоника. Коначно, деца са Ди-Џорџ Синдромом одмах показују знаке инфекција услед недовољне развијености тимуса и недовољне продукције Т лимфоцита. Нека деца показују знаке и симптоме одмах по рођењу или док су још на интензивној нези, а нека тек након неколико недеља или месеци. Код неке деце овај Синдром бива дијагностикован много касније услед одложеног развоја говора, лошег изговора или проблема са исхраном.

Синдром пуно варира и симптоми се практично разликују од детета до детета. Код неке деце, сва ткива и органи су захваћени неком врстом дефекта/поремећаја. То су фацијални дефекти, ниски ниво калцијума у крви услед хипопаратиреоидизма, срчане сметње, недовољно развијен тимус и ниска продукција или лоша функција Т лимфоцита. Код неке деце нису захваћени сви органи и сва ткива, а

код оних органа који јесу захваћени, ниво и озбиљност оштећења могу бити различити.

Ранијих година, дијагноза Ди-Џорџ Синдрома је постављана уколико се препознају бар три од свих могућих симптома. На жалост, ово је допринео томе да многи „међуслучајеви“ буду пропуштени.

У скорије време, много чешће се у дијагностици користе генетски тестови. Промене на хромозому 22 на позицији 22q11.2 могу бити идентификоване на различите начине, али најчешће коришћен начин је ФИСХ анализа (Флуоресцентна In situ Хибридизација). Употреба ове анализе је омогућила да дијагноза Ди-Џорџ Синдрома буде много прецизнија и чешће постављана. За пацијенте који немају делецију (брисање) на хромозому број 22, дијагноза се поставља у зависности од комбинације клиничких симптома, тј. на основу клиничке слике.

Генетика и наслеђивање

Код више од 90% пацијената са Ди-Џорџ Синдромом присутна је мала делеција (брисање) специфичног дела хромозома број 22 на позицији 22q11.2. Дакле, болест је урођена и настаје због дефекта генетског материјала са којим се дете рађа. Према неким проценама (апроксимативно) 1 од 4000 беба се роди са овим Синдромом.

Лечење

Терапија код Ди-Џорџ Синдрома усмерена је на отклањање оштећења захваћених ткива и органа. Због тога

она зависи од нивоа и озбиљности оштећења:

- Ниска концентрација калцијума у крви и хипопаратиреоидизам се може третирати надокнадом калцијума или недостајућег паратиреоидног хормона;

- срчане (или кардиолошке) сметње могу захтевати употребу лекова или корективне хирургије у циљу побољшања функције срца; уколико се препоручује хируршки захват, природа захвата зависиће од природе оштећења срца; хируршки захват може имати приоритет у односу на третирање имунолошких оштећења; важно је само да се предузму све мере предострожности које се иначе педузимају код деце са смањеном продукцијом Т лимфоцита као што је маркирање осветљавањем (ирадијацијом) свих делова/продуката крви. Циљ маркирања је да се спречи тзв. „болест калема“ која може преузети доминацију над „болешћу домаћина“, коју интервенцијом лечимо. Такође, маркирањем се обезбеђује и заштита од потенцијалних вируса који могу напасти крв (они се тада лако препознају као не-маркиране ћелије);

- Поремећај функције Т лимфоцита код деце са Ди-Џорџ Синдромом је веома варијабилан, а самим тим варира и терапија: многа деца имају потпуно нормално развијену функцију Т лимфоцита и не захтевају примену имунолошке терапије; код деце која по рођењу имају благ дефект у функцији Т лимфоцита, њихова функција се обично временом поправља; код друге деце са Ди-Џорџ Синдромом, дешава се да и недовољно развијен тимус продукује количину Т лимфоцита довољну за обављање имунолошке функције; ретко, али ипак је могуће, тимус је

толико неразвијен да не може да продукује довољну количину Т лимфоцита; тада се препоручује специфичан облик трансплантације костне сржи или трансплантација тимуса; такође ретко, поремећај функције Т лимфоцита је толико велики да не дозвољава Б лимфоцитима да нормално обављају своју функцију - да производе антитела, јер је продукција антитела из Б лимфоцита диригована специфичном подкласом Т лимфоцита; тада је неопходна трајна супститутивна/заменска терапија имуноглобулинима. Према неким проценама:

- око 80% пацијената са Ди-Џорџ Синдромом има смањену продукцију Т лимфоцита,
 - код мање од 0,2% пацијената неопходна је трансплантација костне сржи или тимуса,
 - већина деце са Ди-Џорџ Синдромом и имунодефицијенцијом има благу до умерену дисфункцију Т лимфоцита; код њих се трансплантација не препоручује, али стратегија заштите од бактеријских инфекција (као што је антибиотска профилакса и адекватни третман алергијских реакција) свакако може бити од помоћи.
- код комбинованих/мешовитих симптома терапије зависе од клиничке слике:
1. код деце са Ди-Џорџ Синдромом често се јављају алергије које могу допринети развоју

2. инфекција; третирају се истим лековима као и код особа које немају Ди-Џорџ Синдром,
3. око 10 % пацијената са делецијом (брисањем) на хромозому 22 и још увек непознат број ових пацијената - без делеције пати од аутоимуних обољења, када организам сам прави антитела која дејствују против својих ћелија и није познато зашто се то дешава код смањене функције Т лимфоцита,

Ди-Џорџ Синдром најчешће прати идиопатска тромбоцитопенијска пурпура (формирају се антитела која дејствују против тромбоцита-крвних плочица), аутоимуна хемолитичка анемија (антитела против еритроцита), јуvenilни/адултни артритис као и аутоимуна обољења штитне жлезде.

ОЧЕКИВАЊА

Исход лечења и третмана код пацијента са Ди-Џорџ Синдромом зависи од степена захваћености органа. Озбиљност срчаног дефекта често има пресудни утицај. Већина деце има благи до умерени дефицит Т лимфоцита који се са годинама поправља. Генерално, прогноза је добра пошто већина пацијената не пати од инфекција када одрасте. Ипак, код 1/3 пацијената јаве се мање значајне инфекције у зрелом добу.



POSPID
 e-mail: pospid@sezampro.rs
 тел. 011 260 20 30
 моб. 063/ 380 037



Друга издања:

Недостатак субкласа IgG
 и дефицит специфичних антитела
 (X-linked *Agammaglobulinemia and Specific Antibody Deficiency*)

Синдром повишеног IgE
 (X-linked *IgE SYNDROME - HIES*)

Недостатак IgA
 (X-linked *SELECTIVE IgA DEFICIENCY*)

Покривање ове књиге подржали су
 Министарство здравља Републике Србије,
 Министарство рада и социјалне политике,
 Министарство заштите мама с примарном имунодефицијенцијом
 and International organization for primary immunodeficiency



Република Србија
 МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Ди Џорџ Синдром

Брошура је намењена пацијентима и њиховим породицама и не може да замени савете и предлоге за лечење клиничког имунолога

(Di - George Syndrome)