

## 22q11- heilkenni

### Ingólfur Einarsson barnalæknir og Tinna Björk Baldvinsdóttir sálfræðingur Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins

#### Inngangur

Heilkennið sem fjallað er um hér getur haft margbreytilega mynd. Orsök þess er, eins og nafn þess bendir til, afar lítil úrfelling úr litnings 22. Um er að ræða algengasta úrfellingargallann sem fundist hefur í mannlegum erfðabreytileika. Eins og nafngiftin bendir til er um að ræða úrfellingu á litlu svæði (microdeletion), svæði 11q, á lengri armi litnings 22. Þessi litla úrfelling veldur mismiklum einkennum hjá einstaklingum með gallann. Áhrif litningagallans gætir víða í líkama einstaklinganna, en kannski helst á efri hluta líkamans (hjarta, hálssvæði, andlit og heila). Áhrifa gætir á þroskamyndun ýmissa líffærakerfa og ekki síst þroska miðtaugakerfisins. Birtingarmynd erfðagallans er ansi breytileg, en reynt verður að draga upp heildarmynd hér í þessari grein. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að sjaldnast finnast öll einkenni hjá einum og sama einstaklingnum, en vert að hafa fylgikvilla litningagallans í huga við eftirlit og umönnun einstaklinga með heilkennið. Mjög mikið hefur verið skrifað um heilkennið á seinustu árum og þekking eykst jafnt og þétt. Í raun er mjög stutt síðan (um 15 ár) að hægt var að greina heilkennið með blóðprófi. Vegna þess að margir eru með mjög væg einkenni, þá eru líklega margir með þennan litningagalla án þess að hafa greinst. Íslenskur vísindamaður og læknir, Sólveig Óskarsdóttir, hefur tekið þátt í ritun margra greina um efnið og nafn hennar kemur oft upp þegar gerð er leit að greinum um efnið. Sólveig hefur varið doktorsritgerð um efnið, en hún hefur tekið þátt í umfangsmiklum rannsóknum á einstaklingum sem greinst hafa með heilkennið og búsettir eru í Svíþjóð. Stuðst er við skrif Sólveigar við ritun þessarar greinar.

#### Sögulegar vangaveltur og nafngiftir

Fyrstu heimildir um heilkennið eru taldar vera frá árinu 1829, en þar lýsir læknir ungabarni sem virðist vanta alveg hóstarkirtilinn (thymus gland). Tengsl hóstarkirtilsins við heilkennið var aftur varpað fram með skrifum barnalæknisins Angelo DiGeorge árið 1965. Hann lýsti þá þremur ungbörnum sem vantaði bæði hóstarkirtil og kalkkirtlana. Heilkenni þessu var þá gefið nafnið DiGeorge-heilkenni (DiGeorge syndrome), og varð mikilvægt í að varpa ljósi á mikilvægi hóstarkirtilsins í starfsemi ónæmiskerfi líkamans. Vegna þess að kalkkirtlana vantaði í suma einstaklingana fannst hjá þeim lækkað kalk í blóði. Börnin gátu í sumum tilvikum verið með hjartagalla, sérkenni í andlitsfalli og jafnvel klofinn góm. Árið 1978 lýsir Shprintzen sama heilkenni (stundum einnig kennt við hann; “Shprintzen syndrome”), þar sem einstaklingarnir eru með hjartagalla, sérkenni í andlitsfalli og námserfiðleika. Hann nefndi heilkennið, “velo-cardio-facial syndrome” (VCFS). Ýmsar getgátur komu fram á þessum árum um orsök þessa heilkennis, en árið 1981-1982 fundist tengsl á milli DiGeorge-heilkennis og úrfellingar úr hluta litnings 22. Það var svo 10 árum síðar sem farið var að beita meira sérhæfðum prófum til að finna svo smágerða litningagalla (FISH-prófið), að farið var að tengja heilkennið í mjög mörgum tilvikum, þessari litlu úrfellingu á lengri armi litnings 22. Í framhaldi af þessari

uppgötvun var farið að tengja öll ofangreind heilkenni saman, enda var oft verið að lýsa einkennum sem sköruðust heilmikið. Eftir þetta hefur nokkuð verið skrifað um hvaða nafngift eiga að nota fyrir heilkennið, þar sem sama fyrirbrigði hafði fengið mismunandi heiti í gegnum tíðina; DiGeorge-heilkenni, Shprintzen-heilkenni, “velo-cardio-facial”-heilkenni og “conotruncal anomaly”. Árið 1993 var lagt til að nota heitið “CATCH 22” (sjá box 1). Þetta heiti, CATCH22, þótti ekki henta vel, sérstaklega ekki hjá enskumælandi löndum, þar sem hugtak þetta hefur skýrskotun til annarra hluta algjörlega ótengt umræddu heilkenni.

### Box 1

C=	Cardiac anomaly (hjartagalli)
A=	Abnormal facies (sérkennilegt andlitsfall)
T=	T frumuskortur vegna vöntunar á hóstarkirtli
C=	Cleft palate (klofinn gómur)
H=	Hypocalcaemia (lækkun á kalki í blóði) vegna skertrar kalkkirtlastarfemi
22=	litningur 22

Vert þótti að nefna þetta hugtak hér, því oft er hægt að rekast á hugtakið þegar verið er að leita að upplýsingum um heilkennið, en í raun hefur verið mælt gegn notkun þess. Til marks um þetta þá hefur til dæmis heimasíða sænsku samtakanna um heilkennið breytt sinni heimasíðuslóð úr [www.catch22.nu](http://www.catch22.nu) í [www.22q11.se](http://www.22q11.se). Félagið í Svíðþjóð heitir þó enn “Föreningen CATCH22”, en þetta heiti festi nokkuð vel rætur hjá þeim sænsku.

Nú er oftast notað heitið “22q11 deletion syndrome” (sumir nota 22qDS og aðrir 22q11DS), sem snara mætti yfir á “góða” íslensku, sem 22q11 úrfellinga-heilkennið. Við ákváðum að nota fremur stytta útgáfu af þessari þýðingu og þá sem Sóveig Óskarsdóttir barnalæknir hefur sett fram í sýnum skrifum um heilkennið; **22q11-heilkenni**. Á enskum heimasíðum og ritum má sjá heitið “velo-cardio-facial syndrome” (sjá box 2) notað í miklum mæli og reynt er að nota “DiGeorge syndrome” yfir þá einstaklinga sem eru með skert ónæmiskerfi vegna skertrar starfsemi hóstarkirtils, en það ber að taka fram að ekki eru allir þeirra sem hafa 22q11 úrfellingu með skerta starfemi ónæmiskerfisins og einungis mjög fáir með alvarlega ónæmisskerðingu.

## Box 2

**Velo** – (velum) er latneska heitið á gómnum/þekju (enska; palate) og þá er verið að vitna þess að byggingargalli finnist í gómpaki (harða og/eða mjúka gómi) munnhols (þ.e. í vefnum sem skilur að munnhol og nefhol)

**Cardio** – er latneska heitið á hjarta og vísat til byggingargalli sé til staðar á hjarta.

**Facial** – latneska heitið andliti. Þá er verið að vitna til sérkennandi andlitsfall.

## Tíðni

Nýgengi litningagallans er talinn 1:4000, það er að segja að af hverjum 4000 nýfæddum einstaklingum greinist að meðaltali 1 með heilkennið. Ef þessar tölur eru yfirferðar yfir í íslenskar tölur, þá ætti um 1 barn að greinast árlega hér á landi, að meðaltali.

## Hvenær greinast einstaklingar með heilkennið

Það er afar mismunandi hvenær einstaklingur greinist með 22q11 heilkenni. Greining getur átt sér stað allt frá fósturgreiningu á meðgöngu og upp í að greina fólk komið vel á fullorðinsár. Ástæða þess er sú að einkenni eru misalvarleg og einnig að fagfólk er misvel vakandi fyrir einkennum heilkennisins. Það eru helst börnin sem greinast með meðfæddan hjartagalla sem greinast fyrst. Á sumum stöðum er skimað fyrir heilkenninu á mjög skipulagðan hátt þegar börn greinast með ákveðnar tegundir meðfæddra hjartagalla. Þau sem ekki fæðast með hjartagalla greinast oftast síðar. Þá er mjög mismunandi á hvers vegum sú greining fer fram. Stundum gerist það í gegnum ungbarnaeftirlit, þegar athugasemdir berast um frávik í þroskaframvindu, eða ef barninu er vísað til taugalækna eða barnalækna vegna annarra einkenna frá taugakerfi. Önnur greinast vegna sögu um tíðar sýkingar og vegna mótunarferðleika. Enn önnur greinast eftir skoðun hjá talmeinafræðingi og háls- nef- og eyrnalækni vegna leynds klofins góms. Fólk sem greinist á fullorðinsaldri eru stundum foreldrar barna sem greinst hafa með heilkennið og eru oftast með vægari einkenni.

## Orsök

Eins og fram hefur komið má rekja orsök heilkennisins til lítillar úrfellingar á lengri armi litnings 22. Hvers vegna þessi úrfelling gerist er ekki almennilega vitað, en nokkur svæði í genamengi mannsins eru útsett fyrir úrfellingu af þessu tagi þegar að frumuskiptingu kemur. Langoftast (í um 90% tilvika) er um að ræða nýja stökkbreytingu (de novo) hjá viðkomandi einstaklingi, sem hefur átt sér stað á kynfrumustigi eða fósturstigi. Í færri

tilvikum (um 10%) erfist heilkennið frá öðru hvoru foreldri. Ef einstaklingur með heilkennið eignast barn, þá eru 50% líkur á að barnið erfi litningagallann.

### **Hlutverk genanna á svæðinu**

Flestir einstaklinganna með 22q11 úrfellingu eru með svipaða stærð svæðis sem vantar. Svæðið er afar lítið og sést ekki í venjulegum smásjárskoðunum á litningum. Á svæðinu er um 30 gen. Nokkrir hafa minni úrfellingu, en ekki hefur verið sýnt fram á minni einkenni hjá þeim. Margir eru að skoða hlutverk þessara gena en það er óþekkt í flestum tilvikum. Það virðist sem að ferli frumna við myndun kím boganna (pharyngeal pouches and arches) fari úr skorðum hjá einstaklingum með litningagallann. Hóstarkirtill, kalkkirtlar, stóru æðarnar á hálssvæði frá hjarta og neðri hluti andlits eru upprunin frá þessu frumusvæði á fósturstigi.

### **Helstu einkenni**

Helstu líkamlegu kvillar sem finnast hjá einstaklingum með 22q11-heilkenni eru hjartagallar (tíðni um 50-70%), tíðar sýkingar, lækkað kalk í blóði, mótunarerfiðleikar, klofinn gómur (oftast mjúki gómur) og nokkur sérkenni varðandi andlitsfall. Ýmsum öðrum líkamlegum kvillum hefur verið lýst, en þau einkenni sem nefnd eru hér að ofan eru oftast sameiginleg margra einstakling með heilkennið. Meðfæddir hjartagallar uppgötvast oftast snemma hjá börnum, og meira að segja oft á fósturstigi vegna markvissrar skimunar fyrir slíkum göllum hér á landi. Þeir sem greinast með hjartagalla greinast sumir hverjir síðar með 22q11-heilkennið. Tíðar og alvarlegar sýkingar hjá ungabörnum, leiðir oft til þess að ónæmiskerfi þeirra er skoðað og ef vísbendingar koma fram um T-frumubundinn ónæmisgalla, og þá er oftast skimað fyrir 22q11. Ennfremur ef lækkun kalks í blóði stafar af vanstarfsemi í kalkkirtlum, þá er einnig oftast skimað fyrir 22q11. Saga um að fæða gúlpist frá munnholi upp og út um nef ætti að leiða til skoðunar á hversu vel mjúki gómur lokar á milli koks og nefhols. Ef merki um vanstarfsemi á þessu svæði og ef saga er um nefmælg, þá ber að hafa 22q11 í huga. Ekki síst ef þroskaáfangar einstaklingsins eru seinkaðir. Einkenni námserfiðleika og/eða hegðunarfrávika eru oft þau einkenni sem leiða til greiningar hjá eldri einstaklingum.

### **Heilsufarseftirlit**

Læknisfræðileg meðferð er eins og gefur að skilja mjög mismunandi eftir því hvaða fylgikvillar fylgja heilkenninu hjá hverjum og einum. Hjartagalla ná lagfæra með aðgerð og þörf er á ævilöngu eftirliti í slíkum tilvikum. Sýkingar þarf að meðhöndla á viðeigandi hátt og stundum þarf að gefa mótefni (immunoglobulin) í æð reglulega til að bæta upp ónæmisskerðingu. Ef lágt kalk, þá þarf að auka kalk inntöku. Huga þarf að mataræði og veita ráðgjöf með fæðuinntöku ef erfiðleikar á því sviði. Sum börn þurfa tímabundið fæðugjöf um sondu. Hægt er að lagfæra gómgalla með aðgerð og mikilvægt að nefkirtlataka sé ekki gerð á börnum með gómgalla. Mælt er með að skoða ástand og starfsemi þvagkerfis/nýrna við greiningu. Mælt er með að vera vakandi fyrir sjálfsöfnæmissjúkdómum (t.d. skjaldkirtilsvanda, liðbólgu, glutein-ofnæmi), sem stundum finnast í auknum mæli. Mikilvægt að fylgjast með sjón og heyrn.

## **Sérkenni í útliti og andlitsfalli**

Þau einkenni sem oftast finnast sameiginlega eru breið nefrót og rúnaður nefbroddur, nett kinnbein, fylling í efri augnlokum (hooded eyelids), lágstæð hringlaga ytri eyru með áberandi fellingu á efsta brjóski og nettum eyrnasneplum. Lýst er skertum andlitssvipbrigðum hjá einstaklingum með heilkennið. Líkamsvöxtur er hægari en almennt gerist og einstaklingarnir því fremur lágvaxnir.

## **Þroski**

Þroskaáfangar eru oft seinkaðir. Rannsóknir hafa sýnt að um helmingur fer ekki að ganga fyrir en um og eftir 18 mánaða aldur og margir hafa sögu um að hafa aldrei skriðið fjórfótarskriði, heldur mjakað sér á rassi. Margir eru með slaka vöðvaspennu og skerta samhæfingu.

Eins og fram hefur komið fylgir litningaútfyllingunni mismunandi frávik í taugaproska sem hefur áhrif á þroskaframvindu og hegðun barna. Frávik í þroska og hegðun eru einstaklingsbundin en þó hafa rannsóknir sýnt fram á að heilkenninu fylgja ákveðin þroskamynstur og hegðunareinkenni. Oftast eru frávik í vitsmunaproska væg. Stöðluð greindarpróf eru notuð til að mæla greind, þar sem meðaltalsskor í almennu þýði liggja á bilinu 85-115. Rannsóknir sýna að þroskastaða þessara barna liggur stundum innan meðallags, en oftast undir meðallagi. Þroskatölur liggja oftast á bilinu 60-80 og er að meðaltali um 70. Alvarlegri þroskafrávik eru sjaldgæf.

Fyrstu árin er seinkun í málþroska mest áberandi en jafnframt eiga þau í erfiðleikum með fínhyringar og samhæfingu sjónar og handa. Þegar líður á bernskuna taka þau verulegum framförum í málþroska og vitsmunalegir styrkleikar þessara barna liggja oft í mállegri færni. Þau eiga tiltölulega auðvelt með að læra og muna málrænar staðreyndir og í skóla ná þau góðum tókum á lestri og stafsetningu.

Veikleikar eru fyrst og fremst í sjónrænum þáttum svo sem athygli, óyrtri rökhugun, rýmdarskynjun og óyrta minni. Veikleikar koma einnig fram á málsviði varðandi flóknari merkingu og málnotkun. Í skóla birtast þessir erfiðleikar í slökum lesskilningi og erfiðleikum með skilning á stærðfræði og annað óhlutbundið efni.

Rannsóknir hafa ítrekað sýnt að málleg greind er jafnan hærri en óyrta eða verkleg greind og getur misræmi verið það mikið að það samsvari þroskamynstri óyrtra námserfiðleika (NLD). Talsvert minna er vitað um vitsmunagetu fullorðinna með 22q11 en barna. Þær rannsóknir sem gerðar hafa verið að hún sé sambærileg og hjá börnum á skólaaldri.

## **Hegðun og líðan barna**

Einkenni tilfinningalegra og/eða hegðunarerfiðleika virðast vera algeng meðal barna með 22q11 og valda oft fjölskyldum þeirra miklum áhyggjum. Meðal algengra raskana eru kvíði, tilfinningalegt ójafnvægi og athyglisbrestur með eða án ofvirkni. Í sumum tilvikum er börnunum lýst sem hvatvísu og félagslega óhömluðum og þá fyrst og fremst í tengslum við athyglisbrest með ofvirkni. Á hinn bóginn er þeim oftast lýst sem

félagslega hlédrægum og feimnum. Erfiðleikar í máltjáningu gætu lagt sitt af mörkum og ýtt undir hlédrægni þessara barna en aðrir þættir eru einnig líklegir áhrifavaldar. Algengt er að börn með 22q11 sýni einkenni um ójafnvægi í hinu innra stjórnkerfi sem lýsir sér eins og þeim skorti “innri drifkraft”. Þau eiga erfitt með að sýna frumkvæði og hefja athafnir, viðhalda athygli og eru almennt frekar hæg. Þessir erfiðleikar draga vissulega úr getu til að hefja og viðhalda félagslegum tengslum. Jafnframt eru einhverfueinkenni talsvert tíð sem lýsa sér meðal annars í skertri færni í samskiptum við aðra.

Sýnt hefur verið fram á verulega aukna tilhneigingu til geðraskana meðal meðal unglunga og fullorðinna einstaklinga með 22q11. Geðræn einkenni eru fyrst og fremst talin tengjast litningagallanum en vissulega hafa umhverfisþættir eins og auknar akademískar og félagslegar kröfur áhrif. Á seinni hluta bernskunnar og á unglingsárunum hafa rannsóknir sýnt fram á sterk tengsl 22q11 við geðhvarfasyki. Auk þess eru athyglisbrestur, geðrofseinkenni (t.d. ofskynjanir og ranghugmyndir), depurð og erfiðleikar í skapi meðal algengra einkenna. Oft eru þessi einkenni aðstandendum dulin og því er mikilvægt að þeir séu vakandi fyrir breytingum í skapi eða hegðun, veiti viðeigandi stuðning og leiti til fagaðila ef tilefni er til. Á fullorðinsárum eru aftur á móti tengsl 22q11 við geðklofa mun sterkari, en algengi geðklofa er talið um 30 % meðal þessara einstaklinga. Einnig er talsvert um kvíðaröskun og þunglyndi. Vert er að benda á að margir einstaklingar með 22q11 eru við góða geðheilsu en mikilvægt er að vera meðvitaður um þessa auknu tilhneigingu og grípa þá fljótt inn í ef fram koma vísbendingar um geðræna erfiðleika.

## **Íhlutun**

Eins og fram hefur komið geta börn með 22q11 sýnt mjög flókna þroskaframvindu, sem felur í sér seinkun á málþroska og vitsmunafærni. Það er því mikilvægt að fylgjast náið með þroskaframvindu barna með 22q11. Íhlutunar- og námsáætlun þarf að vera einstaklingsmiðuð og byggjast á mati á þroska, færni og líðan barnsins. Æskilegt er að íhlutun fari af stað sem fyrst en hún getur falist í sjúkrapjálfun, talþjálfun, iðjuþjálfun og öðru skipulögðu starfi í leikskóla og heima fyrir. Almennt séð ætti allt starf með barninu að hafa það að leiðarljósi að ýta undir styrkleika þess og nýta þá til að vinna upp veikleika.

## **Lokaorð**

Eins og sjá má af ofangreindum skrifum er ýmislegt að huga að hjá einstaklingum með 22q11-heilkenni. Mikilvægt er að veita þjónustu og íhlutun eftir aðstæðum og þörfum einstaklingsins. Mikilvægt er að veita fjölskyldunni góða erfðaráðgjöf og sálfélagslegan stuðning þegar einstaklingur greinist með heilkennið innan fjölskyldunnar. Um flókna líkamlega kvilla, einkennandi þroskamynstur og atferli getur verið að ræða og þörf er á vandaðri þverfaglegri greiningu og íhlutun. Mikilvægt er að endurskoða áætlanir um heilsufarseftirlit, kennslu og stuðning með reglulegu millibili til að tryggja bestu mögulegu þjónustu á hverjum tíma.

## Heimildaskrá

1. Sólveig Óskarsdóttir (2005). The 22q11 deletion syndrome. A clinical and epidemiological study. Thesis. Department of Paediatrics-The Sahlgrenska Academy at Göteborg University. Göteborg, Sweden.
2. Niklasson, L., Rasmussen, P., Óskarsdóttir, S. (2002). Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44, 44-50.
3. Swillen, A., Vogels, A., Devriendt, K., & Fryns, J.P. (2000). Chromosome 22q11 deletion syndrome: Update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 128-135.

## Heimasíður

[www.maxappeal.org.uk](http://www.maxappeal.org.uk)

Bresk heimasíða sem er stjórnað af foreldrum fyrir aðra foreldra. Vel uppsett og einfaldri ensku

[www.22q11.se](http://www.22q11.se)

Síða sænsku samtaka foreldra barna með 22q11. Allt á sænsku.

Á annarri sænskri síðu er hægt að finna ýmislegt um 22q11 á einfaldri ensku:

<http://www.sos.se/smkh/2003-110-6/2003-110-6.htm>

[www.vcfs.com.au](http://www.vcfs.com.au)

Áströlsk síða með nokkrum ágætum upplýsingum

[www.vcfs.ef.org](http://www.vcfs.ef.org)

Alþjóðleg samtök. Upplýsingar fyrir einstaklinga með heilkennið, aðstandendur og fagfólk. Vönduð og góð síða.

[www.c22c.org](http://www.c22c.org)

Þetta er síða samtaka í Kanada sem fjallar um alla litningagalla tengdir litningi 22. Dálítið yfirþyrmandi síða í fyrstu en margar mjög góðar faggreinar tengd inn á síðuna undir 22q11DS

[www.nldontheweb.org](http://www.nldontheweb.org)

Góð síða um óyrta námserfiðleika (NLD), á nokkuð auðskilinni ensku

**Tafla 1 Nýgengi algengustu þekktra heilkenna**

Heilkenni	Nýgengi (fjöldi tilfella á hverja 100.000 fæddra)
Downs-heilkenni	100
Brotgjarnt-X-heilkenni	25
Turner-heilkenni	20
22q11-heilkenni	15-20
Noonan-heilkenni	15-20
Þrístæða 13	10
Angelman-heilkenni	8
Prader Willi-heilkenni	7
Williams-heilkenni	5
Phenylketonuria (PKU)	5

Heimild: Sólveig Óskarsdóttir

**Tafla 2 Einkenni á mismunandi aldurstigum og hugleiða ætti hvort 22q11 úrfelling geti verið til staðar ef 2 af þeim 8 finnast hjá barni**

	Ungbarnaskeið	Leikskólaaldur	Grunnskólaaldur
1.	Hjartagalli (ákveðnar tegundir)	-	-
2.	Enginn eða minnkaður hóstarkirtill eða skert ónæmiskerfi eða tíðar sýkingar	Tíðar loftvegasýkingar	Tíðar sýkingar
3.	Lækkað kalk í blóði	Vanstarfsemi á kalkkirtlum	Vanstarfsemi á kirkkirtlum
4.	Mötunarerfiðleikar		
5.	Klofinn gömur	Frávik í málþroska, sérstaklega máltjáningu og/eða nefmælgis	Nefmælgis, merki skertrar starfsemi mjúkgóms
6.		Almenn þroskafrávik Hegðunarfrávik	Námserfiðleikar Hegðunarfrávik
7.	Aðrir meðfæddir kvillar	-	- (hryggskekkja)
8.	Útlitseinkenni	-	-

Heimild: Sólveig Óskarsdóttir