

22q11-deletion (CATCH 22) – ofta förbisedd orsak till medicinska problem och med neuropsykiatriska funktionshinder

Sólveig Óskarsdóttir

Anders Fasth

Lena Niklasson

Peder Rasmussen

Christopher Gillberg

22q11-deletion ger upphov till ett mångfacetterat syndrom med skiftande symtombild och varierande svårighetsgrad. Minst ett barn av 4000 drabbas. Typiskt är t ex hjärtfel, infektionsbenägenhet, tal- och språksvårigheter, inlärningssvårigheter och beteendeavvikelser. Många andra avvikelser och missbildningar kan förekomma. I Göteborg pågår ett multidisciplinärt projekt för att kartlägga symtombilden hos personer med 22q11-deletion med målsättningen att ett vårdprogram skall kunna utformas. Den komplexa symtombilden ger sammantaget ett betydande funktionshinder. Syndromet är tämligen okänt och av den anledningen gravt underdiagnostiserat.

Sólveig Óskarsdóttir (projektledare) är specialistläkare inom sektionen för immunologi, Anders Fasth är överläkare vid samma enhet och professor i pediatrik immunologi. Lena Niklasson är neuropsykolog, Peder Rasmussen är docent och överläkare vid enheten för barnneuropsykiatri och Christopher Gillberg är professor i barn- och ungdomspsykiatri samt överläkare vid samma vårdenhet. Alla är verksamma vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus.

Bakgrund

Vid detta syndrom finns en deletion på den långa armen (q-armen) på en av kromosomerna i det 22:a kromosomparet. Detta innebär att en liten del av arvsmassan inom detta område saknas och att den normala funktionen därmed gått förlorad. Det finns inga säkra uppgifter om hur vanligt syndromet är. Internationella studier talar för att ungefär ett barn på 4000 föds med 22q11-deletion. Man kan därför räkna med att det i Sverige föds 20 – 25 barn per år med 22q11-deletion. Före 1993 var syndromet närmast okänt i Sverige. Under de senaste 7 åren har antalet personer som

diagnostiserats med 22q11-deletion ökat markant och i dag känner vi i Sverige till mellan 100 och 200 individer. Kunskaperna om syndromet är fortfarande begränsade, och det finns sannolikt ett stort antal individer med syndromet där korrekt diagnos ej kunnat ställas.

Kromosomavvikelsen leder till en symtombild som varierar mellan drabbade individer och där svårighetsgraden kan variera påtagligt. Inlärningssvårigheter, beteendeavvikelser, tal- och språksvårigheter, hjärtfel och infektionsbenägenhet ses hos majoriteten med 22q11-deletion. Många andra miss-

bildningar och avvikelser kan förekomma.

Ny teknik ger ny kunskap

Barnläkaren Angelo DiGeorge från Philadelphia fick 1965 ge namn till ett nytt syndrom med underutveckling av brässen (thymus), låg kalkhalt i blodet, hjärtfel samt vissa särdrag i utseendet. 1978 beskrev Robert Shprintzen, logoped i New York, ett syndrom med störd funktion av mjuka gommen, med eller utan gomspalt, som medförde talsvårigheter i form av ett öppet nasalt tal samt medfött hjärtfel, inlärningssvårigheter och ett karakteristiskt utseende. Han benämnde syndromet Velo-cardio-facialt syndrom (Velo = gomsegel, cardio = hjärta, facialt = ansikte). I början av 90-talet fann man att samma kromosomavvikelse, en deletion av kromosom 22q11.2, orsakade båda dessa syndrom. De bägge syndromen var således olika manifestationer av ett och samma kromosomfel. Numera kan man vid många genetiska laboratorier ställa diagnosen med hjälp av sk FISH-teknik men det krävs att klinikern efterfrågar just denna kromosomavvikelse.

Vilken benämning av syndromet är lämplig?

Den nya kunskapen gav upphov till ett nytt problem: vilken benämning skulle användas? *DiGeorge syndrom*, *velo-cardio-facialt syndrom (VCFS)*, *DiGeorge / velo-cardio-facialt syndrom*, *22q11-deletionssyndrom* eller en helt ny benämning, *CATCH 22*? Det sistnämnda föreslogs av en engelsk forskargrupp 1993 som en acronym där **C** står för **C**ardiac defect (hjärtfel), **A** för **A**nomalous face (karakteristiskt ansikte), **T** för **T**hymic hypoplasia (underutveckling av brässen), **C** för **C**left palate (gomspalt), **H** för **H**ypocalcemia (låg kalknivå i blodet) och **22** för kromosom

nummer **22**. Denna benämning skulle göra det lättare att komma ihåg vanliga delar i syndromet. *CATCH 22* (momnet 22) är det namn som hittills mest använts i Sverige. På grund av kopplingen till Joseph Hellers välkända roman och innebörden i termen catch 22, anser många, inte minst den amerikanska föräldraorganisationen, att denna benämning är olämplig. Ett annat problem är att denna acronym bara beskriver en del av det breda symtomspektrum som ingår i syndromet. Den säger t ex inget om de stora problem med inlärning och beteendekontroll som är så vanliga. 22q11-deletionssyndrom är den benämning som oftast används internationellt och bör kanske därför användas också i Sverige, möjligen förkortat till 22q11-syndrom. Det är dock viktigt att tydligt markera när man syftar på syndromet med dess kliniska manifestationer till skillnad från när man talar om själva kromosomavvikelsen.

Kromosomfelet oftast nymutation - ärftligheten autosomt dominant

Omkring 90 procent av dem som har 22q11-syndrom har en nymutation, dvs förändringen i arvmassan uppträder för första gången hos den drabbade personen och är inte nedärvd. Föräldrarna till ett barn med en nymutation löper ingen ökad risk att på nytt få ett barn med syndromet. Hos ungefär 10 procent har emellertid kromosomfelet ärvts från en av föräldrarna. Om en vuxen person har en 22q11-deletion är risken för denna person att få ett barn med syndromet 50 procent

Omkring 90 procent har en nymutation, dvs förändringen i arvmassan uppträder för första gången hos den drabbade personen och är inte nedärvd

De flesta har många olika problem av varierande svårighetsgrad och problemen förändras ofta under livets gång

oavsett om det är fadern eller modern som har avvikelser, så som autosomal dominant nedärvning. Det är dock omöjligt att förutsäga hur allvarliga symtom som barnet i så fall kommer att uppvisa. Den kliniska bilden - fenotypen - kan nämligen variera mycket inom samma familj.

Medicinska aspekter - många problem med varierande svårighetsgrad

Trots att personer med 22q11-deletion har många likheter är variationen inom gruppen mycket stor. De flesta har många olika problem av varierande svårighetsgrad och problemen förändras ofta under livets gång. Under första levnadsåret utgör t ex hjärtfel tillsammans med matningssvårigheter och infektioner de mest påtagliga problemen. Under förskoleåren dominerar många gånger tal- och språksvårigheter medan inläringssvårigheterna står alltmer i centrum med ökande ålder och ökande krav. Svåra psykiska problem i form av bipolär sjukdom (manodepressiv sjukdom) och schizofreniliknande tillstånd är enligt flera rapporter överrepresenterade bland vuxna med 22q11-syndrom.

Ett multidisciplinärt projekt i Göteborg

Vid Drottning Silvias barn- och ungdomsjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, och Institutionen för kvinnors och barns hälsa vid Göteborgs universitet, pågår sedan 1997 ett multidisciplinärt projekt i syfte att kartlägga symtombilden hos barn och vuxna med 22q11-deletion. Avsikten är att

öka kunskapen om syndromet och att utarbeta ett vårdprogram, som avser utredning, uppföljning och behandling av personer med 22q11-syndrom.

Utredningen sker enligt ett särskilt utformat program som omfattar flera olika områden, däribland hjärta, immunförsvar, bisköldkörtel- och sköldkörtelfunktion, tal-språk-gom, öron, ögon och munhälsa. En neuropsykologisk/neuropsykiatrisk utredning samt bedömning av barnets skolsituationen ingår också. Hittills har drygt 60 individer genomgått denna utredningen varav merparten är barn. Deletionen har i samtliga fall verifierats med FISH-teknik.

Specialister inom olika områden har genom undersökning av många patienter skaffat sig erfarenhet och kunskap om olika delar av det breda symtomspektrum som 22q11-deletion kan medföra. Det har visat sig vara mycket viktigt att ha en helhetssyn för att förstå sammanhanget mellan de olika problemen.

Resultat av egna undersökningar – medicinska aspekter

Av de som hittills är undersökta har drygt 60 % hjärt- eller kärllmissbildning. Många olika hjärtfel kan förekomma, såväl lindriga som allvarliga. Gemensamt är att de vanligen ger symtom tidigt i livet, oftast under de första levnadsdagarna eller veckorna.

En tredjedel har någon form av läpp-käk-gomspalt, i de flesta fall endast gomspalt, och drygt 80% har avvikande gomfunktion (velofarynxinsufficiens) med öppet nasalt tal

Det har visat sig vara mycket viktigt att ha en helhetssyn för att förstå sammanhanget mellan de olika problemen

(luftläckage till näsan i samband med tal). Drygt hälften har, utöver talträning, fått eller bedöms vara i behov av kirurgisk behandling för att förbättra gomseglets funktion. 75% har haft försenad/avvikande språkutveckling.

Merparten av individerna är infektionsbenägna med återkommande infektioner under de första levnadsåren, främst i luftvägar och öron. I enstaka fall föreligger en allvarlig immundefekt. Det finns en ökad risk att drabbas av autoimmuna sjukdomar senare i livet i form av t ex ledgångsreumatism och sköldkörtelsjukdomar. Utredningen visar avvikelser i immunsystemet hos majoriteten av de undersökta. Vanligast är att man finner ett lågt antal av de vita blodkroppar vars funktion är beroende av utvecklingen av brässen (tymus), de så kallade T-lymfocyterna.

Flertalet barn uppvisar en sämre motorikkontroll jämfört med andra barn. Hälften har nedsatt vilospänning i muskulaturen, ibland kombinerat med nedsatt muskelkraft, och många har svårigheter med balans och samordning av rörelser. Några få har mer uttalade motorikproblem i form av cerebral pares (CP).

Återkommande öronproblem är vanligt, särskilt hos de yngre barnen. Mer än hälften i den undersökta gruppen har lindrig och 10% svår hörselnedsättning. 25% behandlas för underfunktion av bisköldkörtelarna och sköldkörtelsjukdomar är också förhållandevis vanligt.

En ökad förekomst av karies och avvikelser i tänderna i form av emaljstörningar har påvisats. Synnedsättning, brytningsfel och skelning är också vanligare i denna grupp.

Mindre vanliga missbildningar är t ex urinvägsmisbildningar och missbildningar i magtarmkanalen samt skelettmisbildningar. Vi har också noterat ökad förekomst av skolios.

Lätta och relativt karakteristiska avvikel-

ser i utseende föreligger hos de flesta som har 22q11-deletion. Avvikelserna är oftast diskreta och inte så lätta att känna igen om man inte har sett många individer med syndromet. En påtaglig mimikfattigdom är vanligt förekommande. Näsan är ofta jämbred, nästippen rund eller fyrkantig och näsvingarna små. De mindre barnen har ofta en bågformad överläpp där det läpproda är smalt och utan distinkt amorbbåge. Små avvikelser av öronens utformning är vanliga. Många har långa, avsmalnande fingrar. Kroppshållningen präglas ofta av den låga vilospänningen i muskulaturen.

Resultat av egna neuropsykiatriska undersökningar

I tidigare studier har man funnit att en lindrig utvecklingsstörning förekommer hos 40 - 50% av individer med 22q11-deletion. Majoriteten har någon form av inlärningssvårigheter. Åtskilliga speciella beteende- och temperamentsdrag har noterats: impulsivitet och distanslöshet å ena sidan, blyghet och tillbakadragenhet å den andra sidan. ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder), sociala interaktionsproblem, emotionell instabilitet samt ångslan har rapporterats vara vanligare i denna grupp än i befolkningen i stort.

Hittills har 32 av individerna i denna studie, varav 3 vuxna, genomgått en neuropsykiatrisk undersökning. Vi har funnit att medianen för intelligenskvoten (IQ) är 70. Hälften har en utvecklingsstörning (IQ < 70), varav de flesta i lindrig form (IQ 50 - 70). En tredjedel har "svag begåvning" (IQ 71 - 85) medan endast enstaka barn har en IQ över 85. Majoriteten har högre värden på språkliga deltest jämfört med de icke-språkliga testen (performance). Ibland är skillnaden mellan de språkliga och icke-språkliga deltesten så stor att man kan tala om inlärningssvårigheter som

främst beror på nedsatt funktion av höger hjärnhalva.

Många individer visar tecken och symtom på en uppmärksamhetsstörning. Hos 44% är kriterierna för diagnosen ADHD uppfyllda. 25% har svårigheter beträffande förmågan till social interaktion förenliga med diagnosen autismliknande tillstånd och ett barn har autism. Hos 16% föreligger en kombination av båda dessa diagnoser. Fler än hälften i den undersökta gruppen har således någon neuropsykiatrisk diagnos. Ingen korrelation föreligger mellan IQ och förekomsten av neuropsykiatrisk diagnos. Många företer en karakteristisk kombination av "brist på psykisk energi" och stora svårigheter att komma igång med aktiviteter. Bland övriga problem, som ofta framkommer vid den neuropsykologiska undersökningen, märks svårigheter att planera och strukturera samt att förstå och tolka sociala sammanhang. Hos de få vuxna som hittills genomgått utredning ses psykiska problem i form av främst ångest och depression.

Skolgång

Alla barnen i undersökningen som är i skolåldern visar sig vara i behov av någon form av särskilt stöd. Det kan röra sig om behov av placering i särskola eller i särskild undervisningsgrupp, eller i övrigt behov av specialpedagogiska stödinsatser av speciallärare. Många av dem som går i vanlig grundskoleklass behöver ha stöd av elevassistent.

Fallbeskrivning

Nu tonårig flicka med 2 friska syskon. Flickan föddes efter en normal graviditet två veckor före beräknad tid utan några komplikationer men med dubbelsidig klumpfot (pes equinovarus) för vilket hon senare opererats. Hon hade stora ättsvårigheter under spädbarnsåret

med behov av sondmatning i perioder och med otillfredsställande tillväxt. Vidare hade flickan frekventa infektioner under första levnadsåren med bl a urinvägsinfektion, lunginflammation och upprepade öröninfektioner. Logoped blev inkopplad p g a försenad talutveckling och otydligt tal och vid 5 års ålder diagnostiserades en dold gomspalt som opererades. Hon har också opererats för skelning, utretts för kortvuxenhet och det har varit problem med tänderna. Under förskoleåren konstaterades en generellt försenad utveckling och vid 10 års ålder gjordes en psykologutredning som visade att hon hade en lätt utvecklingsstörning. Medicinsk utredning har gjorts vid upprepade tillfällen i syfte att finna en bakomliggande orsak. Misstanke om olika syndrom har dykt upp men kunnat avfärdas och först vid 14 års ålder konstaterades att hon har en 22q11-deletion.

Vid den aktuella utredningen (16 års ålder) beskrivs flickan vara extremt initiativfattig med betydande inlärningsproblem, går i grundsärskola. Hon har svårt med den sociala interaktionen med jämnåriga och tar få initiativ till konversation och social interaktion. Vid undersökningen finner man att hon är fullt puberterad men kortvuxen och att hon har små avvikelser i utseendet som till stor del stämmer med syndromet. Hennes röst har en tydligt nasal prägel och spontanmimiken är begränsad. Den neuropsykiatriska utredningen visar att begåvningsnivån ligger inom nedre området för lindrig utvecklingsstörning. Hon företer svårigheter i visuospatiala och visuomotoriska funktioner. Hon har ett långsamt arbetstempo, stora igångsättnings-svårigheter och bristande uthållighet. Utredningen utmynnar bl a i diagnoserna lindrig psykisk utvecklingsstörning samt autismliknande tillstånd.

Vid utredning av immunförsvaret finner man låg halt av T lymfocyter. Vid tandundersökningen noteras avvikelser i form av emaljstörningar, karies och avsaknad av tandanlag och vid ögonundersökningen utåtskelning och brytningsfel.

Utbildning och nätverk

Vid Ägrenska utanför Göteborg bedrivs verksamheter för barn och ungdomar med olika funktionshinder och deras familjer samt tillhandahåller information och utbildning för andra berörda personer. I samarbete med Ägrenska har hittills tre familjeveckor organiserats för familjer som har barn med 22q11-deletionssyndrom samt därutöver utbildningsdagar för anhöriga och för kringpersonal. Vid familjeveckorna har hållits föreläsningar om medicinska, sociala, pedagogiska och psykologiska aspekter på syndromet och familjerna har fått möjlighet att träffa andra familjer i samma situation. En intresseförening har nu bildats.

Också i många andra sammanhang har vi genomfört utbildning på många håll i landet om detta nya och fortfarande relativt okända syndrom. I samband därmed har också viss konsultation kunnat erbjudas.

Slutsatser

Erfarenheter från Göteborg och flera internationella centra visar att 22q11-deletion finns hos minst 1 barn av 4.000. Ännu är kunskaperna utanför specialiserade kliniker bristfälliga och många individer får inte sin kromosomavvikelse diagnostiserad trots att de har påtagliga funktionsnedsättningar. Vissa medfödda hjärtfel har en stark association till 22q11-deletion och diagnosen kan då ställas tidigt. I andra fall kan den ökade infektionsbenägenheten eller förekomsten av gomsegel-

Fortsatt forskning, information och spridning av kunskaper är nödvändig. Tidig diagnos förbättrar möjligheterna att sätta in optimala habiliteringsåtgärder

dysfunktion med eller utan gomspalt leda tankarna i rätt riktning. Kombinationen av lindrig eller måttlig kognitiv och neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos ett barn med diskreta avvikelser i utseendet samt öppet nasalt tal måste väcka misstanke om syndromet.

Individer med 22q11-deletion har många och varierande problem som ofta sammantaget innebär ett betydande funktionshinder. Samordnad multidisciplinär utredning behövs för att kartlägga förekomsten av medicinska, kognitiva och neuropsykiatriska problem. Eftersom det ofta behövs insatser från en rad olika medicinska specialiteter är det särskilt viktigt att *en* läkare utses att vara huvudansvarig för varje patient. I de flesta fall behövs insatser från barnhabiliteringen på hemorten. Många är berättigade till stöd enligt LSS. Det är av största vikt att personalen i barnets skola/förskola får adekvat information och i inemot hälften av fallen är barnen i behov av särskolans resurser.

Fortsatt forskning, information och spridning av kunskaper är nödvändig. Tidig diagnos förbättrar möjligheterna att sätta in optimala habiliteringsåtgärder.

REFERENSER

- CATCH 22 syndrome (22q11-deletionssyndrom, DiGeorge syndrom, Velo-cardio-facialt syndrom). Socialstyrelsens databas för små och mindre kända handikappgrupper.
Óskarsdóttir S, Fasth A, Belfrage M, Viggedal G, Persson C, Eriksson BO. CATCH 22-syndrome/22q11-deletionssyndrom: Underdiagnostiserad och

missförstådd sjukdomsgrupp med skiftande klinisk bild. *Läkartidningen* 1999;96:4789-4793.

L Niklasson, P Rasmussen, S Öskarsdóttir, C Gillberg. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. (accepterad för publikation i *Genetics in medicine* år 2001)

D.M. McDonald-McGinn, R Kirschner, E Goldmuntz, K Sullivan, P Eicher, M Gerdes, E Moss, C solot, P Wang, I Jacobs, S Handler, C Knibhtly, K Heher, M Wilson, J.E. Ming, K Grace, D Driscoll, P Pasquariello, P Randall, D Larossa, B.S. Emanuel, E.H. Zackai. The Philadelphia Story: The 22q11.2 Deletion: Report on 250 Patients. *Genetic Counseling*, Vol. 10, No 1, 1999 pp. 11-24

Thomas JA, Graman JM Jr. Chromosome 22q11-deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:253-266.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, Fryns JP. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* 1997;34:453-458

Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Oct;56(10): 940-945.



VETENSKAPSRÅDET

utlyser stöd till forskning i

medicin/hälsa/vård i genusperspektiv

En av Vetenskapsrådets uppgifter är att verka för att genusperspektivet får genomslag i forskning på områden där det är relevant. Regeringen har dessutom anslagit särskilda medel till genusforskning inom Vetenskapsrådet. Rådet har beslutat att rikta dessa medel (ca 3 milj. kr) till forskning med genusperspektiv inom områdena medicin/hälsa/vård för budgetåret 2002. I begreppet medicin/hälsa/vård kan också innefattas projekt som kan ha sin förankring inom andra fakulteter eller ämnesområden än det medicinska.

Ansökan skall vara Vetenskapsrådet tillhanda senast 9 maj år 2001.

Vetenskapsrådet

103 78 Stockholm (skriv genus på kuvertet)

Blanketter kan hämtas in från hemsida <http://www.vr.se> f o m början av april

Information om programmet kan erhållas via

Anne Marie Berggren tel. 08-546 441 29, e-post: amb@vr.se

Birgitta Lindencrona tel. 08-546 441 48, e-post: bl@vr.se

Pia Siirala tel 08-546 441 30, e-post: psi@vr.se