

СОГЛАСОВАНО:  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН  
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ  
ПРОФЕССОР

«ОБ» \_\_\_\_\_ А.А.МАСЧАН  
«ОБ» \_\_\_\_\_ 2014

## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ 22-Й ХРОМОСОМЫ

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

**Щербина Анна Юрьевна** — д-р мед. наук, проф., зав. отделением иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

### **Лечение и диагностика синдрома делеции 22-й хромосомы**

Код по МКБ-10 : D 82.1

### **Синдром делеции 22-й хромосомы**

**Нозологическая группа:** Первичные иммунодефициты

**Код по МКБ-10:** D 82.1

Нозологические единицы: синдром делеции 22 хромосомы, синдром Ди Джорджи, синдром del22q11.2

### **О п р е д е л е н и е**

Синдром делеции 22-й хромосомы, описанный как синдром Ди Джорджи или велокардиофациальный синдром, — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча 1 копии 22-й хромосомы — del 22q11.2.

В классическом понятии этот синдром представляет собой триаду, состоящую из врожденного порока сердца, гипоплазии (аплазии) тимуса и гипокальциемии, как результат гипоплазии паращитовидной железы.

Как ни один другой синдром, синдром Ди Джорджи варьиабелен в количестве признаков и степени их выраженности, что объясняет тот факт, что этот синдром имеет порядка десятка различных названий, включая САТСН 22, велокардиофациальный синдром, Шпрингцена синдром, Кай-лера синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д.

### **К л а с с и ф и к а ц и**

Полный или частичный синдром Ди Джорджи (классификация ESID, диагностические критерии). Исторически сложилось, что в литературе часто используется разделение синдрома на полный и неполный (частичный). Однако с развитием генетики, новых иммунологических технологий и вариабельности симптоматики данная классификация несколько утратила свой смысл.

■ Полный синдром Ди Джорджи использовался у пациентов, имеющих полный спектр типичных проявлений, включая выраженный иммунодефицит.

■ Частичный синдром Ди Джорджи использовался у пациентов, если они имели лишь некоторые типичные признаки, особенно без проявлений выраженного иммунодефицита. Частичный синдром Ди Джорджи в значительной степени превалирует по количеству в сравнении с полным. ■ В настоящее время оценка количества наивных Т-клеток (CD4+CD45RA+ T-cell) является более достоверным показателем для различия полного синдрома от неполного.

Кроме того, что синдром Ди Джорджи ассоциируется с дефицитом Т-клеточного звена, в последнее время обнаружено немало пациентов, имеющих изменения в других звеньях иммунитета (количество В-клеток, количество иммуноглобулинов). В одном из исследований, включающих более 1000 пациентов с синдромом Ди Джорджи старше трех лет, больные имели гипогаммаглобулинемию, половина из них регулярно получали заместительную терапию ВВИГ.

### **Эпидемиология**

Синдром Ди Джорджи (СДД), или делеция 22-й хромосомы, — самая частая делеция среди других мутаций в человеческом геноме, по частоте она уступает лишь синдрому Дауна, трисомии по 21-й хромосоме. Часто та встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:6000 новорожденных. При изучении анамнеза пациентов выявлено, что не наблюдается ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому. Большинство пациентов с делецией 22-й хромосомы имеют врожденный порок сердца или гипокальциемию вскоре после рождения. Пациенты, не имеющие данных симптомов, зачастую просматриваются, и правильный диагноз выставляется позже на основании других признаков. С развитием кардио-хирургии, генетики и иммунологии все большему количеству пациентов выставляют правильный диагноз, к тому же у них увеличивается продолжительность жизни.

### **Этиология и патогенез**

Цитогенетические и молекулярные исследования показали, что del 22q11.2 является ведущей причиной синдрома Ди Джорджи и встречается спорадически более чем в 90%. В 10% случаев делеция наследуется от одного из родителей, так как наследование происходит аутосомно-доминантным путем. В редких случаях синдром является проявлением перестроек других хромосом.

Анализ ДНК пациентов с делецией 22-й хромосомы выявил, что в 85-90% случаев выпадающий участок является одним и тем же. Локализация проецируется между

D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. В этом участке локализовано не менее 40 генов, что составляет около 3 млн пар нуклеиновых оснований. В 10-12% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5-2 млн парных оснований. Было описано несколько пациентов с синдромом Ди Джорджи, имеющих делеции за пределами наиболее часто выпадающих участков. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что степень выраженности фенотипа не коррелирует с размером делеции, т.е. пациент с потерей 1,5 млн парных оснований может иметь такой же по тяжести фенотип, как и с делецией в 3 млн парных оснований. Кроме того, было замечено, что вариабельность фенотипических проявлений варьирует как внутри одной семьи, так и между семьями, несмотря на идентичные участки делеции.

В 1993 г. было выявлено, что в месте участка, где происходят делеции, лежат низкокопийные повторы (LCRs), что привело к предположению о том, что именно эти участки являются нестабильным местом в хромосоме. В процессе исследования в районе микроделеции было выявлено, что участки с повторами имеют протяженность более 100 пар нуклеиновых оснований. Было выявлено 4 отдельных блока таких повторов. Каждый блок состоит из нескольких групп оснований, имеющих различную протяженность и расположение внутри блока. Эти блоки были названы LCR A—D, где LCR A занимает проксимальное положение.

Последовательность генов 22-й хромосомы полностью была расшифрована в 1999 г. При сравнении генома человека и крысы было обнаружено, что генетический материал, находящийся на 22-й хромосоме у человека, на 98% совпадает с таковым на 16-й хромосоме у крысы, различаясь только по двум аминокислотам. В связи с этим большинство выводов, полученных при исследовании генома на моделях этих животных, может быть отнесено и к человеческому геному.

Делеция вызывает выпадение участка, включающего TBX 1, фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим изменениям, расщеплению нёба и верхней губы, гипопаратиреоидизму, задержке умственного развития.

У мышинных моделей TBX 1 экспрессируется в фарингеальной мезенхиме и эндодермальном кармане. Фарингеальная мезенхима — первичная структура для формирования лица и верхней части грудной клетки. Эндодермальный карман дает начало паращитовидной железе и тимусу. Гаплонедостаточность по гену TBX 1 приводит к более мелким по размерам структурам-предшественникам, что в последующем приводит к нарушению формирования лицевых структур,

паращитовидной железы и тимуса. Из этого можно заключить, что ген *TBX 1* необходим на ранних стадиях формирования органов. Также *TBX 1* дополнительно активирует факторы роста фибробластов — *FGF8* (*fibroblast growth factor*) и *FGF10*, миогенный фактор 5 (*MYFS*) и фактор миогенной дифференцировки 1 (*MYOD1*). Считается, что *FGF8* и *FGF10* помогают расти окружающим клеткам и могут играть роль в миграции клеток нейрального креста. *TBX 1* также регулирует экспрессию фактора *PITX2*. Этот фактор ответственен за развитие сруктур лица и слияние половин неба и асимметрию сердца. *TBX 1* экспрессируется в развивающейся мезодерме мозга и склеротоме, дающей начало разнообразным структурам в спинном стволе.

Несмотря на то что *TBX 1*, без сомнения, является главным геном, формирующим фенотип при синдроме делеции 22-й хромосомы, в результате исследований были выявлены и другие гены, недостаточная экспрессия которых может играть роль в формировании фенотипических проявлений. Прежде всего интересны гены, играющие роль в миграции и функции клеток нейрального креста.

Одним из таких генов является *DGCR6*, локализованный в проксимальном отделе наиболее часто удаленного локуса. Присутствует во всех тканях человека, за исключением плаценты. Максимальное проявление в сердечной и скелетных мышцах. Возможно, этот ген играет роль в миграции клеток нейрального креста.

**Ген *DGCR2*** кодирует рецептор адгезии, который может участвовать в специфических реакциях адгезии. Его отсутствие влечет нарушение миграции или взаимодействия между клетками нейрального креста и бронхиальных дуг.

*GSCL* также был картирован внутри наиболее часто удаленного локуса. *GSCL* экспрессируется у человека на ранних стадиях развития и играет роль в формировании органов — производных нервного гребня. Его гипонедостаточность может приводить к нарушению слуха и психическим заболеваниям.

*HIRA* — ген, являющийся регулятором транскрипции. *HIRA* экспрессируется в развивающейся нейральной трубке и ее производных. Нарушение экспрессии этого гена в опытах с куриными эмбрионами в процессе эмбриогенеза приводило к сохранению общего артериального ствола.

**Ген *UFDIL*** экспрессируется в фарингеальных карманах и 4-й артериальной дуге, предполагая участие в фенотипе синдрома Ди Джорджи.

Ген *CRKL* может играть роль в формировании фенотипа пациентов. Исследования показали, что модели мышей, гомозиготные по данному гену, имеют нарушения схожие с таковыми при делеции 22-й хромосомы у людей: поражение дуги аорты, выводящих магистральных сосудов и изменения в лицевой области.

Ген катехол-О-метилтрансфераза (*COM2*) участвует главным образом в метаболизме катехоламинов — адреналина, норадреналина и допамина. Его недостаточность приводила к снижению активности ферментов и изменению в поведении и, возможно, психиатрическим заболеваниям.

Ген *CPT* экспрессируется в головном мозге, легких, печени и почках. Этот ген был картирован в критическом районе и участвует в транспорте цитратов в митохондриях. Авторы считают, что гаплонедостаточность по этому гену может отразиться на умственном развитии человека.

Гликопротеин *Ibr*, кодируемый геном *GP1BB*, является компонентом фактора Виллебранда рецептора тромбоцитов. Дефекты в этом рецепторе приводят к редкому аутосомно-рецессивному заболеванию — синдрому Бернара—Сулье. Гаплонедостаточность *GP1BB* может играть роль в появлении идиопатической тромбоцитопении, очень часто наблюдаемой у пациентов с *del 22q1 1.2*.

Учитывая результаты работ по выяснению молекулярных основ заболевания, ясно, что в формировании фенотипа играет роль комплексное нарушение экспрессии и взаимодействия генов, их модификаторов и других составляющих, что приводит к дальнейшему нарушению эм-брио- и органогенеза.

Соответственно при отсутствии или нарушении функции и экспрессии генов и дальнейших процессов происходит формирование пороков развития, характерных для синдрома микроделеции 22-й хромосомы.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк и достаточно часто выходит за рамки аббревиатуры *CATCH 22*. Кроме того, для этого синдрома характерно преобладание тех или иных признаков в зависимости от возраста пациента, чего не скажешь о других иммунодефицитных состояниях. Так, у детей после рождения на первом месте по тяжести преобладают врожденный порок сердца и гипокальциемия, в то время как с возрастом появляются проблемы другого характера: задержка психомоторного развития, инфекционные и аутоиммунные осложнения. Поэтому необходимо определить ключевые симптомы и признаки, сочетание которых должно насторожить врача и отправить пациента на обследование для исключения синдрома делеции 22-й хромосомы.

Ребенок должен быть отправлен на исследование для исключения синдрома Ди Джорджи, если есть сочетание хотя бы 2 признаков из перечисленной группы.

- Врожденный порок сердца составляет не менее 80% случаев. Некоторые из пороков являются более патогномичными: так, прерывание дуга аорты, общий

артериальный ствол и тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей. Однако другие пороки не исключают данного синдрома, особенно в сочетании с другими признаками этого синдрома.

- Гипокальциемия/гипопаратиреоз может проявляться судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте.

- Поражение носоглоточного аппарата выявлено примерно в 70% случаев и проявляется в виде велофарингеальной недостаточности, расщеплении нёба, губы, раздвоении уздечки нёба, гнусавым оттенком голоса, также описано снижение обоняния, кондуктивная и/или сен-соневральная тугоухость.

- Характерные черты лица (удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа).

Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев. Однако инфекционные проявления вследствие дефекта иммунной системы дебютируют не с рождения. Чаще других звеньев поражается Т-клеточное звено, что проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям.

- Нарушение выработки Т-клеток может предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям. До настоящего времени были выявлены сочетания синдрома Ди Джорджи и ЮРА, ХТП, АИГА, ВЗК, болезни Грейвса, аутоиммунного увеита, бронхиальной астмы. Так, в одном из исследований, состоящем из 130 пациентов, доля выявления аутоиммунных заболеваний составила 8,5%, причем развитие аутоиммунных осложнений происходило чаще у пациентов с низким содержанием CD4<sup>+</sup>,

- Задержка физического развития. В настоящее время опубликованы центильные таблицы для пациентов с делецией 22-й хромосомы, которые несколько отличаются от стандартных таблиц.

- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом, однако тестирование пациентов с задержкой развития имеет смысл только в сочетании с другими признаками.

- Частые заболевания, преимущественно дыхательной системы.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что спектр клинических проявлений достаточно широк, поэтому необходим внимательный подход ко всем пациентам, имеющим хотя бы один из перечисленных признаков, так как более ранняя диагностика

первичного иммунодефицитного состояния способствует предотвращению тяжелых воспалительных осложнений.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Физикальное обследование**

*Оценка физического развития.* Большинство пациентов имеют низкое и дисгармоничное по весу физическое развитие, что, скорее всего, проявляется следствием синдромальной патологии и наличием сердечнососудистой патологии у подавляющего большинства пациентов.

Стигмы дисэмбриогенеза широко вариабельны и не являются патогномоничными, однако чаще других признаков обращают на себя внимание глазной гипертелоризм, бульбообразный кончик носа и разной формы низко посаженные ушные раковины. С возрастом необычные черты лица сглаживаются, и синдром можно предположить по другим признакам.

Поражение области носоглотки может варьировать от велофарингеальной недостаточности до подслизистого расщепления и полного расщепления нёба и верхней губы. Гнусавый оттенок голоса имеет место у подавляющего большинства пациентов.

Могут проявляться признаки дыхательной и сердечной недостаточности, особенно при тетраде Фалло и общем артериальном стволе — двух характерных патологиях при данном синдроме.

Могут встречаться пороки развития дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем.

Задержка умственного и речевого развития встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом.

### *Лабораторная диагностика*

#### *Клинический анализ крови*

- Уровень ионизированного кальция.
- Уровень паратиреоидного гормона.
- Уровень гормонов щитовидной железы.
- Уровень сывороточных иммуноглобулинов и клеточного иммунитета, включая определение количества наивных Т-лимфоцитов.
- Митогенный ответ (Т-клеточный пролиферативный ответ на воздействие антигенов).
- Уровень TREC в.
- Уровень специфических антител, если ребенок вакцинирован.



## Инструментальные обследования

- ЭКГ.
- ЭхоКГ.
- УЗИ органов мочевыводящей системы.
- РГ органов грудной клетки.
- Назофарингеальная эндоскопия.
- Аудиометрия.
- Офтальмологическое обследование.
- Оценка физического развития.
- МРТ/КТ по показаниям.
- Ангиография, по показаниям.

## Консультации специалистов

- Консультация кардиолога.
- Консультация иммунолога.
- Консультация эндокринолога.
- Консультация ЛОР-врача.
- Консультация челюстного хирурга.
- Консультация офтальмолога.
- Консультация невролога/психиатра.
- Консультации других специалистов по показаниям.

## Молекулярно-генетическое обследование

Наиболее часто выполняемые тесты для подтверждения данного диагноза — это метод флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) и метод полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определенным локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы. Встречаются пациенты с клиническими проявлениями синдрома делеции 22-й хромосомы, но с отрицательными результатами по диагностике делеции 22-й хромосомы. В таких случаях нельзя исключить мутации в гене TBX 1 или делецию 10p13—p 14. Некоторые пациенты с CHARGE-ассоциацией также имеют делецию 22-ой хромосомы при стандартном обследовании

## **КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА**

Диагноз подтверждают при помощи молекулярно-генетического исследования. На сегодняшний день правомерны следующие результаты обследования: положительный тест методом флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA), обнаружение локусов с отсутствием генетического материала методом

полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определенным локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы, мутации в гене TBX1 или обнаруженная делеция в коротком плече 10-й хромосомы p 13—p 14.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Повышенное употребление ретиноидов во время беременности приводит к тому, что плод имеет схожие стигмы дисэмбриогенеза с теми, что при синдроме делеции 22-й хромосомы. Однако при генетическом обследовании мутации не подтверждаются.

- Диабетическая эмбриопатия.
- Схожие симптомы имеют пациенты с CHARGE-ассоциацией.
- ТКИН.
- Аладжилля синдром .
- Голденхара синдром .

## **ТЕРАПИЯ**

Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлена главным образом на купирование осложнений, возникающих в тот или иной период жизни пациента. Предупреждение осложнений, характерных для разного возрастного периода, и адекватная терапия обеспечивают лучший прогноз пациенту.

### *Первые 5 лет жизни*

Как правило, самый тяжелый период жизни для детей с синдромом Ди Джорджи обусловлен степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Большинство детей требуют оперативного вмешательства в разной степени.

Также имеют место проблемы с кормлением и глотанием вследствие велофарингеальной недостаточности. В тяжелых случаях устанавливается гастростома.

При полном расщеплении нёба и верхней губы проводится оперативное лечение.

У части детей метаболические и электролитные нарушения, преимущественно в виде гипокальциемии, вплоть до гипокальциемических судорог, требующие высоких доз введения кальция, в некоторых случаях витамина D.

По мере взросления ребенка обращает на себя внимание задержка развития речи, которая возникает не только вследствие дефекта неба, но и как проявление неврологических отклонений. В большинстве случаев требуется помощь логопеда, иногда хирургическая коррекция.

Пациенты с иммунологическими отклонениями направляются к иммунологу. Если дефект незначительный или умеренный, специфическая терапия не проводится, однако проводится контроль инфекционной заболеваемости. При значительном дефекте (выраженной Т-лимфопении и выраженном снижении миогенного ответа) назначается профилактическая терапия триметоприм/сульфаметоксазолом. При снижении гуморального иммунитета проводится регулярная заместительная терапия ВВИГ. При наличии выраженного Т-клеточного дефекта проводится трансплантация тимуса, обеспечивая купирование лимфопении.

### *Школьный возраст*

К школьному возрасту у большинства детей порок сердца скорректирован и кормление налажено. Главной проблемой в данной возрастной группе являются проблемы с обучением и поведением. Синдром дефицита внимания, гиперактивность, аутистические заболевания, фобии встречаются чаще, чем в общей популяции детей. Большинство детей консультируются у неврологов, психологов и психиатров. Несмотря на то что эти дети имеют задержку речевого развития в раннем возрасте, в дальнейшем они говорят, хотя и с гнусавым оттенком. Больше других страдают математические способности. В этом возрасте увеличиваются инфекции дыхательных путей вследствие развития контактов, что требует пристального внимания и проведения адекватной терапии.

### *Взрослые*

Наиболее значимые проблемы в данной возрастной группе — психиатрического плана. Пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром». Терапия в большинстве случаев не отличается от таковой от обычных людей, однако у данных пациентов больше выражена резистентность. Если имеет место гипокальциемия, то она должна быть скорректирована, так как она самостоятельно может спровоцировать обострение психоза. Инфекционные и аутоиммунные нарушения должны лечиться адекватно.

## **ПРОГНОЗ**

Синдром делеции 22-й хромосомы очень вариабелен, и прогноз определяется степенью выраженности клинических проявлений. Исход может быть летальным в течение первых месяцев жизни, если порок сердечно-сосудистой системы не скорректирован или присутствуют другие тяжелые врожденные пороки. В то же время, у пациента может быть только небольшой ментальный дефект, и соматически он может быть

здоров. Социальный прогноз определяется умственным развитием и психическими отклонениями.

### **ФАКТОРЫ РИСКА**

Известным фактором риска является наличие одного из родителей с синдромом делеции 22-й хромосомы, так как наследование является аутосомно-доминантным. Следовательно, 50% вероятности того, что патология унаследуется. При этом обнаружено, что у потомства синдром более выражен, чем у родителя. Большинство случаев с синдромом Ди Джорджи носит спорадический характер, и факторы риска неизвестны.

### **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Частота посещения того или иного специалиста и частота анализов зависит от клинических проявлений данного синдрома. Однако годовая диспансеризация необходима для контроля инфекционной заболеваемости, иммунологических показателей и функций основных систем организма.

### **ВАКЦИНАЦИЯ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Пациенты не должны вакцинироваться живыми вакцинами (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, живая полиомиелитная вакцина).

Пренатальная диагностика необходима, если один из родителей имеет делецию 22 хромосомы, так как в 50% случаев патология наследуется с более выраженной тяжестью. Проводится FISH-диагностика при выполнении амниоцентеза.