

Marta Ogrodowczyk¹, Natalia Olszak¹, Karolina Pietraszewska¹, Bożena Polańska^{1,2}

Zaburzenia odporności u dzieci z cechami dysmorfii

Immunodeficiency in children with dysmorphic disorders

¹ III Katedra i Klinika Pediatrii, Immunologii i Reumatologii Wzrostowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska. Kierownik Katedry i Kliniki: dr n. med. Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska

² Oddział Immunologii i Reumatologii Wzrostowego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, Polska. Ordynator: dr n. med. Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska

Adres do korespondencji: Marta Ogrodowczyk, ul. Ślonecznikowa 20, 53-224 Wrocław, e-mail: martaanja@op.pl

¹ 3rd Research and Teaching Department of Paediatrics, Immunology and Rheumatology of Developmental Age at Wrocław Medical University, Poland. Head of the Department: Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, MD, PhD

² Department of Immunology and Rheumatology of Developmental Age at the J. Gromkowski Regional Specialist Hospital in Wrocław, Poland. Head of the Department: Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska, MD, PhD

Correspondence: Marta Ogrodowczyk, Ślonecznikowa 20, 53-224 Wrocław, Poland, e-mail: martaanja@op.pl

Streszczenie

Zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Nijmegen i zespół DiGeorge'a to wrodzone zaburzenia należące do pierwotnych niedoborów odporności. Charakteryzują się one występowaniem nawracających infekcji, a także skłonnością do nowotworów i chorób autoimmunologicznych. W zespole ataksja-teleangiektazja oraz zespole Nijmegen istotna jest zwiększona wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące, natomiast zespół DiGeorge'a cechuje się dodatkową obecnością wad serca i zaburzeń endokrynologicznych. Cechę wspólną wszystkich trzech zaburzeń stanowi występowanie cech dysmorficznych o różnym nasileniu, które dopełniają obraz kliniczny. Objawy mogą być niejednoznaczne, pojawiają się w różnych okresach życia, a przebieg choroby jest indywidualny. Celem pracy było przedstawienie cech charakterystycznych dla poszczególnych zespołów ze szczególnym zwróceniem uwagi na cechy dysmorficzne występujące u chorych. Lekarze powinni potrafić rozpoznać znamienne zaburzenia fenotypowe i dysfunkcje układu immunologicznego i na tej podstawie zdiagnozować odpowiedni zespół genetyczny. Istotne jest więc odpowiednie zebranie wywiadu, przeprowadzenie dogłębnego badania fizykalnego oraz wykorzystanie licznych narzędzi diagnostycznych. Mimo że schorzenia te należą do rzadkich i są nieuleczalne, to szybkie prawidłowe rozpoznanie daje chorym szansę na znaczną poprawę jakości oraz długości życia. Wdraża się, co prawda, tylko leczenie objawowe, ale odpowiednia profilaktyka może zapobiegać rozwojowi chorób nowotworowych. Stąd kluczowa jest dobra znajomość objawów towarzyszących opisywanym zespołom przez lekarzy rodzinnych, pediatrów i innych specjalistów oraz ich współpraca z rodzicami pacjentów.

Słowa kluczowe: pierwotne zaburzenia odporności, cechy dysmorficzne, ataksja-teleangiektazja, zespół Nijmegen, zespół DiGeorge'a

Abstract

Ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome and DiGeorge syndrome are congenital disorders belonging to the category of primary immunodeficiencies. They are characterised by remittent infections as well as predisposition to cancer and autoimmune diseases. An important sign of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome is an increased sensitivity of cells to ionising radiation, while DiGeorge syndrome is additionally characterised by heart defects and endocrine disorders. What all these diseases have in common are dysmorphic features of different severity, which complement the clinical picture. The signs and symptoms of the diseases may be inconclusive, they appear at various stages of life and their course is unique for every individual. The aim of the study was to present the characteristics of each syndrome while drawing special attention to dysmorphic features occurring in patients. It is important for doctors to be able to diagnose characteristic disorders of the phenotype and immune system and to match them to the right genetic syndrome. Therefore, they should take the patient's medical history properly, perform thorough physical examination and use multiple diagnostic tools. Despite the fact that these syndromes are rare and incurable disorders, fast and accurate diagnosis gives patients a chance for an improved quality and length of life. The treatment is only symptomatic, but proper prevention can help to avoid the development of a cancer. Therefore, it is of vital importance for the general practitioners, paediatricians and other specialists to know the characteristic signs and symptoms of these syndromes and to cooperate closely with the patients' parents.

Key words: primary immunodeficiency, dysmorphic features, ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome, DiGeorge syndrome

WSTĘP

Ateksja-teleangiektazja, zespół Nijmegen oraz zespół DiGeorge'a to wieloukładowe zaburzenia genetyczne zaliczane do pierwotnych niedoborów odporności (PNO)⁽¹⁾. PNO występują rzadko, więc ich rozpoznanie może nastęrczać trudności, ale szczegółowy wywiad, dokładne badanie fizykalne i prawidłowo zaplanowane badania diagnostyczne powinny pozwolić na postawienie właściwej diagnozy⁽²⁾. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu można uniknąć poważnych nawracających infekcji, niepotrzebnej ekspozycji na promieniowanie jonizujące oraz inne związki radiomimetyczne, a także zwrócić uwagę na zwiększoną predyspozycję do nowotworów i chorób z autoagresji. W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze cechy charakterystyczne dla ataksji-teleangiektazji, zespołu Nijmegen oraz zespołu DiGeorge'a, ze szczególnym uwzględnieniem występujących u chorych zmian fenotypowych i dysmorficznych.

ATAKSJA-TELEANGIEKTAZJA

Ataksja-teleangiektazja (AT), inaczej zespół Louis-Bar, to wrodzona postępująca choroba spowodowana mutacją genu *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*)⁽³⁾, znajdującego się na chromosomie 11q22-23, i dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Produkt genu – białko ATM – jest odpowiedzialny za kontrolę cyklu komórkowego i procesów naprawy DNA, stąd mutacja w obrębie tego genu powoduje zaburzenia mechanizmów naprawy DNA, niestabilność chromosomową, a także większą wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące⁽⁴⁻⁶⁾. Częstość występowania AT waha się od 1:40 000 do 1:100 000 i jest trudna do określenia, gdyż wielu pacjentów nie zostaje poprawnie zdiagnozowanych⁽⁵⁾ (tab. 1). To jedna z najczęstszych ataksji mózdkowych dotykających niemowlęta i dzieci. Występuje u obu płci bez tendencji rasowych czy geograficznych. Objawy zaburzeń neurodegeneracyjnych mają charakter postępowy⁽⁷⁾. Nazwa zespołu AT pochodzi od jego dwóch głównych objawów: ataksji mózdkowej, czyli niezdolności ruchowej,

INTRODUCTION

Ataxia telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome and DiGeorge syndrome are multisystemic genetic disorders classified as primary immunodeficiencies (PI)⁽¹⁾. PI are rare, therefore diagnosing them may be difficult. However, detailed medical history, thorough physical examination and correctly planned diagnostic tests should make it possible to determine the right diagnosis⁽²⁾. Thanks to early diagnosis serious recurrent infections, unnecessary exposure to ionising radiation and other radiomimetic compounds can be avoided and increased propensity to cancer and autoaggressive disorders can be taken into consideration.

This paper presents the most important characteristics of ataxia-telangiectasia, Nijmegen breakage syndrome and DiGeorge syndrome with a special attention to phenotypic and dysmorphic changes.

ATAXIA TELANGIECTASIA

Ataxia telangiectasia (AT), or Louis-Bar syndrome, is a progressive congenital disease caused by a mutation of the *ATM* gene (*ataxia telangiectasia mutated*)⁽³⁾, located on the 11q22-23 chromosome, and is inherited in an autosomal recessive pattern. The product of the gene – the ATM protein – is responsible for the control of the cell cycle and DNA repair processes; therefore, a mutation in this gene causes disturbances in DNA repair processes, chromosomal instability as well as increased sensitivity of cells to ionising radiation⁽⁴⁻⁶⁾. The prevalence of AT lies between 1:40 000 and 1:100 000 and is difficult to determine, since many patients are not diagnosed correctly⁽⁵⁾ (Tab. 1). It is one of the most common cerebellar ataxias affecting infants and children. It is found in both sexes with no racial or geographical bias. The neurodegenerative signs and symptoms are progressive in nature⁽⁷⁾.

The name of the AT syndrome is derived from its two main signs: cerebellar ataxia, i.e. impaired motor coordination

Zespół <i>Syndrome</i>	Częstość występowania <i>Prevalence</i>	Maksymalny czas przeżycia <i>Maximum time of survival</i>	Rokowanie <i>Prognosis</i>
Ataksja-teleangiektazja <i>Ataxia telangiectasia</i>	1:40 000–1:100 000 (trudna do jednoznacznego określenia) <i>1:40 000–1:100 000 (difficult to determine precisely)</i>	Maksymalne zanotowane przeżycie – 52 lata <i>Maximum recorded survival: 52 years</i>	• Złe, brak leczenia przyczynowego <i>Poor, lack of causal treatment</i> • Główna przyczyna zgonów – nowotwory i niewydolność oddechowo-kръżeniowa <i>Main cause of deaths: cancer and cardiorespiratory failure</i>
Zespół Nijmegen <i>Nijmegen breakage syndrome</i>	1:100 000–1:200 000	Maksymalne przeżycie – 33 lata <i>Maximum survival: 33 years</i>	• Złe, brak leczenia przyczynowego <i>Poor, lack of causal treatment</i> • Główna przyczyna zgonów – nowotwory <i>Main cause of deaths: cancer</i>
Zespół DiGeorge'a <i>DiGeorge syndrome</i>	1:3000–1:4000 żywych urodzeń ⁽⁵⁶⁾ <i>1:3000–1:4000 live births⁽⁵⁶⁾</i>	• Najwięcej zgonów obserwuje się w okresie niemowlęcym⁽⁵⁷⁾ <i>Most deaths occur during the period of infancy⁽⁵⁷⁾</i> • Chorzy mogą dożywać wieku dorosłego <i>The patients may survive into adulthood</i>	• Zależy od ciężkości przebiegu choroby <i>Depends on the severity of the disease</i> • Najczęstszą przyczyną zgonów są wrodzone wady serca oraz ciężkie niedobory odporności <i>The main causes of deaths are congenital heart defects and severe immunodeficiencies</i>

Tab. 1. Częstość występowania zespołów AT, NBS i DGS oraz czas przeżycia i rokowanie u dzieci z tymi zaburzeniami

Tab. 1. Prevalence of AT, NBS and DGS syndromes and time of survival and prognosis for children with these disorders

oraz teleangiektazji – rozszerzonych naczynek krwionośnych, występujących przede wszystkim na spojówkach i skórze uszu, karku oraz kończyn. O ile ataksja pojawia się stosunkowo wcześnie, tj. około 12.–18. miesiąca życia, o tyle teleangiektazje skórne mogą wystąpić dopiero w okresie szkolnym, a u części pacjentów nie rozwijają się w ogóle⁽⁸⁾. Z tego powodu zespół ten często mylony jest z ataksją Friedreicha, ataksją rdzeniowo-mózdkową, ataksją z apraksją okoruchową czy zespołem Nijmegen. Należy go też różnicować z zespołem *ataxia-telangiectasia-like disorder*, który cechuje się obecnością ataksji i apraksji okoruchowej bez podatności na występowanie nowotworów oraz zaburzeń immunologicznych⁽⁸⁾. Osoby z zespołem Louis-Bar są zazwyczaj niższe i smuklejsze niż ich zdrowi rówieśnicy. Mają krótsze kończyny dolne, mniejszą szerokość bioder, mniejsze obwody podudzia. Zaburzenia połykania oraz częste epizody zachłyśnięć mogą nasilać niedożywienie, a w związku z tym sprzyjać osiągnięciu niskiego wzrostu i małej masy ciała – poniżej 3. percentyla. Dostrzegalne są również pewne różnice fenotypowe. Twarz dzieci staje się maskowata z ubogą mimiką – wydają się one przygnębione i upośledzone umysłowo, co wynika też z obecności dłuższego nosa, mniejszej wysokości warg oraz mniejszej szerokości szpary ustnej⁽⁹⁾. Skóra jest sucha, atroficzna. U wielu zauważalne są plamy bielacze i przebarwienia typu *café au lait*. Pojawianie się siwych włosów nawet u kilkuletnich dzieci jest obok teleangiektazji objawem przedwczesnego starzenia się⁽⁵⁾ (tab. 2). U dzieci występują także zaburzenia układu endokrynologicznego, głównie w postaci pierwotnego hipogonadyzmu⁽¹⁰⁾. Stwierdza się ponadto dysplazję grasicy⁽⁷⁾. W badaniu neurologicznym niemowlęta z ataksją-teleangiektazją mogą wykazywać nieznaczłą hipotonię. Preferują jednostronne odwracanie główki lub wzroku. Wśród objawów ocznych poza teleangiektazjami obserwuje się również apraksję okoruchową, zez albo oczopląs. U starszych dzieci, które nabyły umiejętność chodzenia, uwidacznia się ataksja móżdkowa. Uwagę lekarza powinny zwrócić częste epizody upadków, niepewny oraz niestabilny chód. Rodzice mogą zgłaszać problemy w karmieniu dziecka, niewyraźną mowę i nadmierne ślinienie^(5,7,9). Rozwój umysłowy w przypadku większości pacjentów mieści się w granicach normy, u części jest umiarkowanie lub lekko opóźniony, a tylko u niektórych dochodzi do znacznego upośledzenia⁽⁵⁾. W badaniach laboratoryjnych na uwagę zasługuje narastające z wiekiem dziecka podwyższone stężenie α -fetoproteiny⁽⁵⁾. U niektórych chorych stwierdza się również wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz dehydrogenazy mleczanowej⁽⁵⁾. W morfologii krwi odnotowuje się leukopenię z limfopenią. Badania cytometryczne wykazują obniżenie frakcji limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8+), co świadczy o zmniejszonej odporności komórkowej organizmu. Upośledzona jest też odpowiedź humoralna dotycząca limfocytów B, mimo że ich liczba może być prawidłowa. Występuje obniżone stężenie immunoglobulin klas IgA, IgG, zwłaszcza podklas IgG2 oraz IgG4, a nierzadko także IgE,

and telangiectasia, i.e. dilated small blood vessels occurring mainly on the conjunctivas as well as skin of the ears, nape of the neck and limbs. While ataxia occurs relatively early, i.e. at approximately 12–18 months of age, skin telangiectasias may occur as late as at school age and in some patients they do not develop at all⁽⁸⁾. For this reason this syndrome is frequently mistaken with Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxia, ataxia with oculomotor apraxia or the Nijmegen breakage syndrome. This syndrome should also be differentially diagnosed from the ataxia-telangiectasia-like disorder, which is characterised by the presence of ataxia and oculomotor apraxia without propensity to cancer or immune system disorders⁽⁸⁾. Individuals with the Louis-Bar syndrome are usually shorter and slimmer than their healthy peers. They have shorter legs, narrower hips and a smaller circumference of the lower legs. Dysphagia and frequent episodes of choking may exacerbate malnutrition and as a result contribute to lower body height and weight – below the 3rd percentile. Some differences in the phenotype are also observed. Children's faces become mask-like with poor expression – they appear depressed and intellectually disabled, which is also due to the fact that they have a longer nose, lower height of the lips and narrower oral opening⁽⁹⁾. The skin is dry with signs of atrophy. In many patients vitiligo patches and *café au lait* spots are observed. The appearance of grey hair even in children of a few years of age is the sign of premature ageing, apart from telangiectasia⁽⁵⁾ (Tab. 2). Endocrine system disorders are also found in children, mainly in the form of primary hypogonadism⁽¹⁰⁾. Thymic dysplasia is also found⁽⁷⁾. Infants with ataxia telangiectasia can display slight hypotonia in a neurological examination. They tend to turn the head or gaze to one side. Apart from telangiectasias ocular signs also include oculomotor apraxia, heterotropia or nystagmus. In older children who have learnt to walk cerebellar ataxia becomes evident. Frequent falls, uncertain and unstable gait should draw the attention of the doctor. Parents may report problems with feeding the child, its unclear speech and excessive salivation^(5,7,9). Intellectual development in most patients falls within the norm; in a number of patients it is mildly or moderately delayed and only some patients have profound intellectual disability⁽⁵⁾. In laboratory tests the level of α -fetoprotein rising with the age of the child is an important sign⁽⁵⁾. In some patients increased levels of alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase are also observed⁽⁵⁾. In a complete blood count leukopaenia with lymphopaenia is found. Cytometric tests demonstrate a decrease in the T lymphocyte fraction (CD3+, CD4+ and CD8+), which is evidence for a decreased cell-mediated immunity of the body. The humoral immune response involving B lymphocytes is also impaired, even though their number may be normal. There are decreased levels of class IgA and IgG immunoglobulins, especially of subclass IgG2, IgG4 and sometimes also IgE, which may result in, among other phenomena, a decreased

co może skutkować m.in. zmniejszoną odpowiedzią na antygeny polisacharydowe i białkowe. U niektórych pacjentów obserwuje się wysokie stężenie przeciwciał klasy IgM. Zaburzenia immunologiczne mają charakter progresywny; w niektórych przypadkach dodatkowo rozwijają się schorzenia autoimmunologiczne^(5,7,9) (tab. 2).

ZESPÓŁ NIJMEGEN

Zespół Nijmegen (*Nijmegen breakage syndrome*, NBS) należy do pierwotnych niedoborów odporności oraz schorzeń o genetycznie uwarunkowanej niestabilności chromosomowej z defektem systemów naprawczych DNA⁽¹¹⁾. Spowodowany jest mutacją genu *NBN* (*Nijmegen breakage nibrin*; dawny *NBS1*) w regionie chromosomu 8q21⁽¹²⁾ i zaburzeniem produkcji nibriny, białka biorącego udział w procesach naprawczych DNA^(13,14). Większość chorych na NBS wykazuje mutację homozygotyczną w genie *NBN* (mutacja słowiańska). Badania skринingowe noworodków wykazały nosicielstwo nieprawidłowego genu u heterozygot ze średnią częstotliwością 1/177 wśród dzieci z Polski, Czech i Ukrainy⁽¹⁵⁾ w porównaniu z 1/866 w Niemczech. Ze względu na podobieństwo zaburzeń molekularnych NBS nazywany jest też wariantem pierwszym (AT-V1) lub drugim zespołu ataksja-teleangiectazja (AT-V2; *Berlin breakage syndrome*)^(16,17). Jednakowo chorują zarówno dziewczęta, jak i chłopcy. Chorobowość i zapadalność na NBS ocenia się szacunkowo. Interesujące jest, że zespół najczęściej występuje u pacjentów populacji słowiańskiej, w tym aż około 80% przypadków pochodzi z Polski i Czech^(18,19). Szacuje się, że NBS może występować z częstotliwością 1:100 000–200 000⁽¹⁵⁾ (tab. 1).

Zmiany fenotypowe u chorych na NBS występują z różną częstością. Mogą ujawnić się już po urodzeniu, a nawet w życiu płodowym, mają różne nasilenie i zwykle pogłębiają się z wiekiem^(20,21). Do najbardziej charakterystycznych objawów należą: pierwotne małogłowie^(18,19,22), małe i przedwcześnie zarastające ciemię (w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia), zmiany dysmorficzne dające „ptasi” wygląd twarzy (*bird-like face*) – w postaci niskiego i pochyłego czoła, wydłużonej środkowej części twarzy z wyraźnie zaznaczonym nosem i cofniętej brody^(22–24) (tab. 2). Charakterystyczne są jasne, delikatne włosy. Często występuje zrośnięcie palców stóp i skrzywienie pięciu palców dłoni. Czasami mogą wystąpić takie wady, jak rozszczep wargi i podniebienia, wady serca, wady układu moczowo-płciowego⁽²⁵⁾. Dzieci mają niedobór wzrostu i masy ciała. Ich masa urodzeniowa jest niższa niż u zdrowych noworodków. Parametry długości i masy ciała mieszczą się najczęściej w okolicach 3. percentyla, a u części około 10.–25. percentyla. Pierwsze dwa lata życia cechuje wyraźne zahamowanie wzrastania, po czym następuje poprawa dynamiki przyrostu masy i długości ciała. Z wiekiem wskaźnik ten jest coraz gorszy, a niedobór wzrostu i masy ciała pogłębia się⁽²⁶⁾. U dziewcząt charakterystyczne są zaburzenia dojrzewania płciowego (brak rozwoju gruczołów piersiowych i brak miesiączki),

response to polysaccharide and protein antigens. In some patients high levels of class IgM antibodies are observed. Immune system disturbances are progressive in nature; in some cases autoimmune disorders additionally develop^(5,7,9) (Tab. 2).

NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME

Nijmegen breakage syndrome (NBS) is a primary immunodeficiency and a disorder involving genetically determined chromosomal instability with defective DNA repair systems⁽¹¹⁾. This syndrome is triggered by a mutation in the *NBN* gene (Nijmegen breakage nibrin; formerly *NBS1*) in the area of the 8q21 chromosome⁽¹²⁾ and impaired production of nibrin, a protein participating in DNA repair processes^(13,14). Most NBS patients have a homozygotic mutation in the *NBN* gene (Slavic mutation). Screening of infants demonstrated that the abnormal gene was carried by heterozygotes at an average rate of 1/177 among children from Poland, the Czech Republic and Ukraine⁽¹⁵⁾, as compared to 1/866 in Germany. Due to the similarity of molecular disturbances NBS is also called the first variant (AT-V1) or second variant (AT-V2; Berlin breakage syndrome) of the ataxia telangiectasia syndrome^(16,17). Girls and boys are equally frequently affected by the disease. The prevalence and incidence of NBS is based on estimates. Interestingly enough, the syndrome is most commonly found in patients from the Slavic population, including as many as 80% of cases from Poland and the Czech Republic^(18,19). It is estimated that NBS may occur at a rate of 1:100 000–200 000⁽¹⁵⁾ (Tab. 1).

Phenotype changes are found at various rates among NBS patients. They can become evident already after birth and even during foetal life; they are of various severity and usually advance with age^(20,21). The most characteristic signs of the syndrome include primary microcephaly^(18,19,22), a small and prematurely fusing fontanelle (during the first three months of life), dysmorphic features creating a bird-like face, such as a low and slanted forehead, distinct central part of the face with a prominent nose and a retracted chin^(22–24) (Tab. 2). Another characteristic feature is fair, delicate hair. Fused toes and five crooked fingers are also frequently observed. Sometimes defects such as cleft lip and palate, heart defects and defects of the urogenital tract can occur⁽²⁵⁾. Children have a body height and weight deficit. Their birth weight is lower than in healthy neonates. The body length and weight usually falls near the 3rd percentile and in some children near the 10th–25th percentile. The first two years of life are characterised by evident growth retardation, which is followed by improved dynamics of increase in body weight and length. This parameter becomes worse with age and height and weight deficit progresses⁽²⁶⁾. Girls typically experience abnormal puberty (lack of mammary gland development and amenorrhoea) caused by dysfunctional ovaries (hypergonadotropic hypogonadism)⁽²⁷⁾. Psychomotor and intellectual development usually

Zespół <i>Syndrome</i>	Zaburzenia immunologiczne <i>Immune system disorders</i>	Cechy dysmorficzne i zaburzenia fenotypowe <i>Dysmorphic features and phenotype disorders</i>	Wiek ujawniania cech dysmorficznych i zaburzeń fenotypowych <i>The age when dysmorphic features and phenotype disorders become evident</i>
Ataksja- teleangiektazja <i>Ataxia telangiectasia</i>	• Limfopenia <i>Lymphopenia</i> Odporność komórkowa: <i>Cell-mediated immunity:</i> • ↓ limfocytów T ↓ <i>T lymphocytes</i> Odporność humoralna: <i>Humoral immunity:</i> • ↓ IgA • ↓ IgG (gł. podklas IgG2 i IgG4) ↓ <i>IgG (esp. IgG2 and IgG4 subclasses)</i> • ↓ IgE • ↑ IgM	• Niskorosłość <i>Short body height</i> • Teleangiektazje skórne (okolica gałek ocznych, małżowin usznych) <i>Skin telangiectasias (eye and pinna areas)</i> • Maskowata twarz: <i>Mask-like face:</i> — dłuższy nos <i>longer nose</i> — mniejsza szerokość szpary ustnej <i>narrower oral opening</i> — mniejsza wysokość warg <i>lower lip height</i> • Objawy przedwczesnego starzenia – siwe włosy <i>Signs of premature ageing: grey hair</i> • Plamy <i>café au lait</i> i bielactwo <i>Café au lait and vitiligo patches</i> • Sucha, atroficzna skóra <i>Dry skin with signs of atrophy</i> • Ataksja mózdkowa <i>Cerebellar ataxia</i> • Apraksja gałkoruchowa <i>Oculomotor apraxia</i> • Zaburzenia dojrzewania płciowego <i>Abnormal puberty</i> • U niektórych opóźniony rozwój intelektualny <i>Delayed intellectual development in some patients</i>	Bardzo zróżnicowany: <i>Very diverse:</i> • teleangiektazje – średnio około 4. roku życia <i>telangiectasias – around 4 years of age on average</i> • ataksja mózdkowa – średnio około 2. roku życia <i>cerebellar ataxia – around 2 years of age on average</i> • przedwczesne starzenie, zaburzenia dojrzewania – okres nastoletni <i>premature ageing, abnormal puberty – teenage period</i>
Zespół Nijmegen <i>Nijmegen breakage syndrome</i>	• Limfopenia <i>Lymphopenia</i> Odporność humoralna: <i>Humoral immunity:</i> • ↓ IgG • ↓ IgA • ↓ IgM i/lub IgE ↓ <i>IgM and/or IgE</i> • ↓ IgG4 i IgG2 ↓ <i>IgG4 and IgG2</i> Odporność komórkowa: <i>Cell-mediated immunity</i> • ↓ CD3+ • ↓ CD4+ • ↓ CD4+/CD8+ • ↑ kom. NK ↑ <i>NK cells</i> • obniżona odpowiedź na mitogeny (fitohemaglutyninę) <i>decreased response to mitogens (phytohemagglutinin)</i> • synteza cytokin: IL-2, IL-4, IFN-γ po stymulacji⁽⁵⁸⁾ ↓ <i>cytokine synthesis: IL-2, IL-4, IFN-γ following stimulation⁽⁵⁸⁾</i>	• Małogłowie (obwód głowy około 26,5–37 cm u noworodków)⁽⁵⁹⁾ <i>Microcephaly (head circumference of approx. 26.5–37 cm in neonates)⁽⁵⁹⁾</i> • Dysmorfia twarzy – „ptasi” wygląd: <i>Facial dysmorphism – bird-like face:</i> — pochyłe i niskie czoło <i>low and slanted forehead</i> — cofnięta broda <i>retracted chin</i> — wydatna część środkowa twarzy <i>prominent central part of the face</i> — uwypuklenie rynienki wargowej <i>convex philtrum</i> — zmarszczki nakątne <i>epicanthic folds</i> — mongoidalne ustawienie szpar powiekowych <i>mongoloid position of palpebral fissures</i> — dysplastyczne małżowiny uszne <i>dysplastic pinnae</i> • Jasne, delikatne włosy <i>Fair, delicate hair</i> • Plamy skórne typu <i>café au lait</i> i postępujące bielactwo <i>Café au lait skin patches and progressive vitiligo</i> • Syndaktylia palców stóp, klinodaktylia palców rąk, zdwojenie kciuka <i>Toe syndactyly, finger clinodactyly, thumb duplication</i> • Niedobór wzrostu <i>Deficient height</i> • Niedobór masy ciała <i>Deficient weight</i> • Obniżona sprawność intelektualna <i>Decreased intellectual capacity</i> • Zaburzenia dojrzewania płciowego <i>Abnormal puberty</i>	• W badaniach prenatalnych – widoczne małogłowie i symetryczna hipotrofia⁽⁶⁰⁾ <i>Microcephaly and symmetrical hypotrophy visible in prenatal screening⁽⁶⁰⁾</i> • U noworodka – obniżenie masy oraz zmniejszenie długości ciała i obwodu głowy <i>In a neonate: decreased body weight, length and head circumference</i> • Szybkie zarastanie ciemniączek – między 2. a 6. miesiącem życia⁽⁶¹⁾ <i>Fast fusion of the fontanelles: between 2nd and 6th month of age⁽⁶¹⁾</i> • Okres niemowlęcy – wyraźna dysproporcja pomiędzy małą główką dziecka a wielkością jego ciała <i>In an infant: clear disproportion between the child's small head and the size of its body</i> • W wieku szkolnym – obniżona sprawność intelektualna <i>In a child of school age: decreased intellectual capacity</i> • Od 10. roku życia u dziewczynek widoczne cechy nieprawidłowego rozwoju płciowego (brak rozwoju gruczołów piersiowych i brak miesiączki) <i>In girls of 10 years of age onwards signs of abnormal puberty are visible (lack of mammary glands development and amenorrhoea)</i> • Cechy dysmorficzne twarzy nasilają się wraz z wiekiem dziecka <i>Facial dysmorphism becomes more severe with the child's age</i>

Tab. 2. Zaburzenia immunologiczne i fenotypowe u chorych na AT, NBS i DGS
Tab. 2. Immune system and phenotype disorders in AT, NBS and DGS patients

Zespół <i>Syndrome</i>	Zaburzenia immunologiczne <i>Immune system disorders</i>	Cechy dysmorficzne i zaburzenia fenotypowe <i>Dysmorphic features and phenotype disorders</i>	Wiek ujawniania cech dysmorficznych i zaburzeń fenotypowych <i>The age when dysmorphic features and phenotype disorders become evident</i>
Zespół DiGeorge'a <i>DiGeorge syndrome</i>	Odpowiedź komórkowa: <i>Cell-mediated response:</i> ↓ limfocytów T (w pierwszych miesiącach w granicy 500–1500/mm³) ↓ T lymphocytes (in the first months within the range of 500–1500/mm³) ↓ limfocytów B (przy towarzyszącym SCID) ↓ B lymphocytes (with accompanying SCID) - obniżona odpowiedź na alloantygenu lub/i mitogeny decreased response to alloantigens and/or mitogens Odpowiedź humoralna (rzadko zaburzona): <i>Humoral response (rarely impaired):</i> ↓ IgA ↓ IgM ↓ IgG Procesy autoimmunizacyjne: <i>Autoimmune processes:</i> ↑ MHC klasy II ↑ MHC class II ↑ CD40+ ↑ CD80+ ↑ limfocytów CD5+ ↑ CD5+ lymphocytes	- Wydłużona twarz <i>Abnormally long face</i> - Asymetryczna twarz podczas płaczu <i>Asymmetrical face during crying</i> - Hipertelorizm <i>Hypertelorism</i> - Krótkie szpary powiekowe <i>Short palpebral fissures</i> - Antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych <i>Antimongoloid position of palpebral fissures</i> - Opadające powieki <i>Drooping eyelids</i> - Zmarszczka nakątna <i>Epicanthic fold</i> - Nos z wydatną nasadą i bulwiastym lub rozdwojonym czubkiem <i>Nose with a prominent bridge and bulgy or divided tip</i> - Hipoplasja skrzydełek nosa <i>Nasal alae hypoplasia</i> - Retrognacja <i>Retrognathia</i> - Mikrognacja <i>Micrognathia</i> - Mikrocefalia <i>Microcephaly</i> - Nisko osadzone uszy <i>Low-set ears</i> - Dysplastyczne małżowiny uszne <i>Dysplastic pinnae</i> - Małe (rybie) usta <i>Small (fish-like) mouth</i> - Skrócona rynienka nosowa <i>Shorter philtrum</i> - Gotyckie podniebienie <i>Gothic palate</i> - Rozszczep podniebienia miękkiego, twardego, języczka <i>Cleft velum, palate, uvula</i> - Hipomineralizacja szkliwa <i>Hypomineralised enamel</i> - Hipodoncja <i>Hypodontia</i>	- Wady rozwojowe narządów wewnętrznych obecne przy urodzeniu (niektóre mogą zostać wykryte podczas badań prenatalnych), m.in.: <i>Developmental defects of internal organs present at birth (some of them may be detected during prenatal screening), for example:</i> - tetralogia/pentalogia Fallota <i>tetralogy/pentology of Fallot</i> - wspólny pień tętniczy <i>common arterial trunk</i> - przełożenie dużych naczyń <i>transposition of the great vessels</i> - przerwany łuk tętniczy <i>interrupted arterial arch</i> - koarktaacja aorty <i>coarctation of the aorta</i> - ubytki przegrody międzyprzedsionkowej/międzykomorowej <i>atrial/ventricular septal defects</i> - wady nerek <i>renal defects</i> - spodziectwo <i>hypospadias</i> - wnętrostwo <i>cryptorchidism</i> - rozzszczep podniebienia <i>cleft palate</i> - skolioza <i>scoliosis</i> - stopa końsko-szpotaowa <i>talipes equinovarus</i> - nadruchość stawów <i>joint hypermobility</i> - coloboma - Cechy dysmorficzne o różnym nasileniu – często zauważalne już przy urodzeniu <i>Dysmorphic features of various severity, often noticeable already at birth</i> - Hipokalcemia (napady lub równoważniki tężyczki) – może ujawnić się już w pierwszej dobie po urodzeniu, objawy ustępują około 12.–14. miesiąca życia <i>Hypocalcaemia (tetany seizures or associated signs), which may appear already during the first 24 hours after birth; the signs and symptoms subside at around 12–14 months of age</i> - Zaburzenia neuropsychologiczne (najczęściej pojawiają się u dzieci osiągniętych wiek szkolny) <i>Neuropsychological disorders (usually affecting children of school age)</i>

Tab. 2. Zaburzenia immunologiczne i fenotypowe u chorych na AT, NBS i DGS (cd.)

Tab. 2. Immune system and phenotype disorders in AT, NBS and DGS patients (cont.)

spowodowane dysfunkcją jajników (hipogonadyzm hiper-gonadotropowy)⁽²⁷⁾. Rozwój psychoruchowy i intelektualny przebiega najczęściej w granicach normy, możliwe jest niewielkie upośledzenie umysłowe w wieku szkolnym^(24,28) (tab. 2). Podobnie jak w AT stwierdza się nawracające infekcje^(22,23), nadwrażliwość na promieniowanie jonizujące⁽¹⁸⁾ i predyspozycję do chorób nowotworowych^(18,19,29). Zaburzenia w układzie immunologicznym pacjentów z NBS przedstawiono w tab. 2. Charakteryzują się one dużą zmiennością i mają charakter progresywny. Występuje limfopenia dotycząca komórek T i B. Do najczęstszych zaburzeń w zakresie odporności humoralnej należą brak lub obniżenie poziomów IgG, IgA, IgM i/lub IgE w surowicy oraz nieprawidłowe proporcje podklas IgG (obniżenie IgG4, obniżenie

has a normal course; however, mild intellectual disability can occur at school age^(24,28) (Tab. 2). Similarly to AT, in NBS recurring infections^(22,23), hypersensitivity to ionising radiation⁽¹⁸⁾ and predisposition to cancer are observed^(18,19,29). Immune system disturbances in NBS patients are presented in Tab. 2. They are characterised by high variability and progressive nature. Lymphopaenia of T cells and B cells is observed. The most common humoral immunity disturbances include the lack of or a decrease in serum levels of IgG, IgA, IgM and/or IgE as well as abnormal proportions between IgG subclasses (decreased IgG4, decreased IgG2)⁽²²⁾, while disturbances in cell-mediated immunity include decreased CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocyte count, decreased CD4+ to CD8+ ratio and an increased NK cell count⁽³⁰⁾.

IgG2)⁽²²⁾, natomiast w obrębie odporności komórkowej obniżenie liczby limfocytów CD3+, CD4+ i CD8+, stosunku CD4+ do CD8+ oraz wzrost liczby komórek NK⁽³⁰⁾.

ZESPÓŁ DIGEORGE'A

W przeciwieństwie do zespołów AT i NBS zespół DiGeorge'a (*DiGeorge syndrome*, DGS) występuje stosunkowo często – 1:2000–1:4000 żywych urodzeń⁽³¹⁾ (tab. 1) – i w około 90% przypadków jest uwarunkowany mikrodelecją regionu 22q11.2^(32,33). Mutacja ta może także powodować inne zespoły chorobowe, takie jak: zespół podniebienne-sercowo-twarzowy (*velo-cardio-facial syndrome*, VCFS), zespół Opitz'a G/BBB, zespół czaszkowo-twarzowy Caylera, zespół Takao oraz zespół CHARGE⁽³⁴⁾, które zostały określone wspólnym akronimem CATCH 22 (*cardiac defects, abnormal facies, thymus hypoplasia, cleft palate, hypocalcaemia, deletion 22q11*), sugerującym główne objawy DGS⁽³⁵⁾. Większość przypadków występuje sporadycznie, jednak u 10–25% zaobserwowano postać rodzinną o różnych sposobach dziedziczenia: autosomalnym dominującym, autosomalnym recesywnym oraz sprzężonym z chromosomem X. Z tego względu zaleca się wykonywanie badań cytogenetycznych i dokładnego badania przedmiotowego u rodziców pacjentów, w celu wykrycia wad genetycznych i łagodnych zmian fenotypowych⁽³⁴⁾.

DGS nie posiada cech patognomonicznych, można jednak wyróżnić główne symptomy pomagające w rozpoznaniu tego zespołu. Typowe przypadki zespołu DiGeorge'a mogą być diagnozowane już przy urodzeniu ze względu na równoczesne występowanie wad serca (sinica, szmery nad sercem) oraz hipokalcemii (drgawki tężyczkowe)⁽³⁶⁾. Pacjenci zwykle posiadają charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, pojawiające się z różnym nasileniem. Do najważniejszych należą: wydłużona twarz, hiperteloryzm, nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne, retro- lub mikrognacja oraz wysoka i szeroka nasada nosa⁽³⁷⁾ (tab. 2). Niekiedy zmiany są na tyle subtelne, że mogą zostać przeoczone podczas badania fizykalnego⁽³⁸⁾. Rozpoznanie jest także utrudnione u noworodków i wcześniaków, które wymagały intubacji lub innych zabiegów mogących powodować zniekształcenie rysów twarzy⁽³⁶⁾. W wyniku nieprawidłowego podziału pnia tętniczego i struktur stożka serca do najczęściej obserwowanych wad zalicza się: tetralogię Fallota, przetrwały wspólny pień tętniczy, przerwany łuk aorty i koarktację aorty. Ponadto mogą się pojawić ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej⁽³²⁾. Dzieci często rodzą się z rozszczepem podniebienia⁽³⁹⁾. Ze względu na niewydolność podniebienne-gardłową do charakterystycznych objawów należą ulewianie pokarmu przez nos oraz związane z tym problemy z karmieniem i słabe przybieranie na wadze. Pacjenci wykazują zaburzenie odruchu ssania i połykania. Mogą pojawić się także problemy z oddychaniem i mową. Hipotonia mięśniowa może skutkować zachłystywaniami podczas karmienia, stąd obserwowany wzrost zapadalności na choroby zapalne górnych dróg oddechowych i uszu, z których ostatnie mogą być

DIGEORGE SYNDROME

Unlike AT and NBS syndromes, DiGeorge syndrome (DGS) occurs relatively frequently – 1:2000–1:4000 live births⁽³¹⁾ (Tab. 1) and in approximately 90% of cases it is determined by a microdeletion of the 22q11.2 region^(32,33). This mutation can also result in other syndromes such as velo-cardio-facial syndrome (VCFS), Opitz G/BBB syndrome, Cayler craniofacial syndrome, Takao syndrome and CHARGE syndrome⁽³⁴⁾, which are collectively referred to with the CATCH 22 acronym (*cardiac defects, abnormal facies, thymus hypoplasia, cleft palate, hypocalcaemia, deletion 22q11*) indicating the main signs of DGS⁽³⁵⁾. Most cases are isolated ones; however, in 10–25% of patients a familial form of the disease with various inheritance patterns is found: autosomal dominant, autosomal recessive and X-chromosome-linked. For this reason, it is recommended that cytogenetic tests and thorough physical examination of the patients' parents be performed in order to detect genetic defects and mild phenotype changes⁽³⁴⁾.

There are no pathognomonic signs of DGS; however, there are a number of most prominent signs of the syndrome which can contribute to the diagnosis. Typical cases of the DiGeorge syndrome can be diagnosed already at birth due to the concurrent presence of heart defects (cyanosis, heart murmur) and hypocalcaemia (tetany seizures)⁽³⁶⁾. Patients usually present with characteristic dysmorphic facial features of different severity. The most important ones include abnormally long face, hypertelorism, low-set, dysplastic pinnae, retro- and micrognathia as well as a high and wide nasal bridge⁽³⁷⁾ (Tab. 2). Sometimes the changes are so subtle that they can be overlooked during a physical examination⁽³⁸⁾. Diagnosis is also difficult in normal and preterm neonates who needed intubation and other procedures that can deform facial features⁽³⁶⁾. The most commonly observed defects as a result of abnormal division of the arterial trunk and arterial cone structures include tetralogy of Fallot, persistent common arterial trunk, interrupted aortic arch and coarctation of the aorta. In addition, atrial and ventricular septal defects can occur⁽³²⁾. Children are often born with a cleft palate⁽³⁹⁾. Due to velopharyngeal insufficiency the characteristic signs include food regurgitation through the nose and the associated problems with feeding and gaining weight. Patients display impaired sucking and swallowing reflexes. Problems with breathing and speech can also occur. Muscle hypotonia may result in choking during feeding, which causes the observed increase in the incidence of inflammatory diseases of the upper respiratory tract and ears, the latter of which can develop into hearing loss or deafness⁽³⁴⁾. Individuals with DGS have their own developmental profile that is different from the population mean. The most significant differences include delayed speech and motor development associated with general muscle hypotonia. Most children with DGS are found to have learning difficulties⁽⁴⁰⁾, especially those associated with abstract thinking. In addition, DGS patients are at a greater

powikłane niedosłuchem bądź głuchotą⁽³⁴⁾. Osoby z DGS posiadają własny profil rozwoju, odmienny od średniej populacyjnej. Do najbardziej wyraźnych różnic należy opóźnienie mowy i rozwoju ruchowego, związane z uogólnioną hipotonią mięśniową. U większości stwierdza się trudności w nauce⁽⁴⁰⁾, w szczególności związane z myśleniem abstrakcyjnym. Ponadto u pacjentów występuje zwiększone ryzyko zachorowania na schizofrenię⁽⁴¹⁾. Kolejnym istotnym elementem są zaburzenia endokrynologiczne – do najczęstszych zalicza się hipokalcemię, pojawiającą się wtórnie do hipoplazji lub aplazji przytarczyc. Ponadto u niektórych chorych odnotowano niedobór hormonu wzrostu, będący przyczyną niskorosłości, oraz niedoczynność tarczycy⁽⁴²⁾.

Obraz kliniczny DGS dopełniają zaburzenia odporności, występujące wtórnie do hipoplazji lub aplazji grasicy^(43,44). W głównej mierze dotyczą one obniżonej liczby limfocytów T, przede wszystkim o fenotypie CD3+ i CD4+. Poza tym niektóre badania wskazują na towarzyszące niedobory odporności humoralnej, zwłaszcza w zakresie immunoglobulin IgA, IgM i poszczególnych podklas IgG⁽⁴⁴⁾ (tab. 2). Zaburzenia immunologiczne nie mają stałego charakteru. U dzieci, u których stwierdzono je niedługo po urodzeniu, często obserwuje się spontaniczne wycofanie zmian. Na rodzaj i nasilenie zaburzeń istotny wpływ ma typ choroby. Pacjenci cierpiący na pełny zespół DiGeorge'a (*complete DiGeorge syndrome*), który cechuje się całkowitym brakiem grasicy, prezentują objawy ciężkich niedoborów. Jednak większość chorych dotknięta jest częściowym DGS (*partial DiGeorge syndrome*), o lepszym przebiegu^(45,46). Upośledzone działanie układu odpornościowego zwiększa również ryzyko wystąpienia chorób autoimmunologicznych⁽⁴⁷⁾.

OBJAWY NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI

Pomimo różnego podłoża genetycznego opisywanych zespołów można znaleźć pewne cechy wspólne. Jedną z nich są niedobory odporności manifestujące się podobnymi objawami klinicznymi. Najważniejsze symptomy to nawracające infekcje dróg oddechowych, którym towarzyszą epizody gorączki, często niewiadomego pochodzenia^(7,24). Obserwuje się głównie zapalenie płuc i oskrzeli oraz infekcje zatok obocznych nosa. Czasami występuje zapalenie uszu, układu pokarmowego lub moczowego⁽¹⁷⁾. Pojawiają się objawy charakterystyczne dla PNO: przewlekła kandydoza jamy ustnej, ciężki przebieg niektórych chorób, np. ospy wietrznej, nawracający charakter infekcji⁽⁴⁸⁾. Mogą im towarzyszyć powiększone węzły chłonne i migdałki, a także bezkrwawe biegunki. Wszystkie powyższe symptomy są bardzo częste u niemowląt oraz małych dzieci.

NOWOTWORY

Niezwykle istotnym problemem, zwłaszcza w przypadku ataksji-telangiectazji oraz zespołu Nijmegen, jest zwiększona predyspozycja pacjentów do występowania nowotworów⁽⁴⁹⁾. To one są najczęstszą przyczyną zgonów tych dzieci.

risk of developing schizophrenia⁽⁴¹⁾. Another important element is endocrine disorders – the most common ones include hypocalcaemia, which appears as secondary to parathyroid hypoplasia or aplasia. Also, in some patients growth hormone deficiency is observed, which is the cause of short body height and hypothyroidism⁽⁴²⁾.

The clinical picture also includes immune disorders, which are secondary to thymus hypoplasia or aplasia^(43,44). They mainly involve a decreased T lymphocyte count, especially with the CD3+ and CD4+ phenotype. Apart from that, some studies indicate the presence of accompanying deficiencies in humoral immunity, especially those involving IgA, IgM and some subclasses of IgG immunoglobulins⁽⁴⁴⁾ (Tab. 2). Immunity disorders do not have a consistent nature. In children in whom they were diagnosed shortly after birth spontaneous recovery is often observed. The type and severity of immunity disorders is determined to a large extent by the type of the disease. Patients with a complete DiGeorge syndrome, which is marked by a complete lack of thymus, present with symptoms of severe deficiencies. However, the majority of patients are affected with partial DiGeorge syndrome of a less severe course^(45,46). An impaired immune system also increases the risk of autoimmune diseases⁽⁴⁷⁾.

SIGNS AND SYMPTOMS OF IMMUNODEFICIENCIES

Despite the different genetic causes of the syndromes described some common features can be identified. One of them is the fact that the immunodeficiencies for each syndrome are manifested by similar clinical signs and symptoms. The most important ones include remittent respiratory tract infections, which are accompanied by episodes of fever, often of unknown origin^(7,24). Pneumonia, bronchitis and paranasal sinusitis are mainly observed. Sometimes otitis and inflammation of the gastrointestinal tract and urinary tract occur⁽¹⁷⁾. Signs and symptoms characteristic to PI occur: chronic oral candidosis, heavy course of some diseases such as chickenpox and remittent infections⁽⁴⁸⁾. Enlarged lymph nodes and tonsils and sometimes diarrhoea with no blood may appear with these diseases. All of the above signs and symptoms are very common in infants and small children.

CANCER

A very important problem, especially in the case of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome, is increased susceptibility of patients to the development of cancer⁽⁴⁹⁾. Cancer is the most common cause of death among these children. Cancer in this group may develop due to chromosomal instability, point mutations at the level of the cell cycle, defects in DNA repair and increased sensitivity of the body to ionising radiation. The largest number of neoplasms develop from the lymphoid system: non-Hodgkin lymphomas, acute lymphoblastic leukaemias,

Mogą wynikać z niestabilności chromosomowej, mutacji punktowych na poziomie cyklu komórkowego, defektów naprawy DNA oraz zwiększonej wrażliwości organizmu na promieniowanie jonizujące. Najwięcej nowotworów wywodzi się z układu limfoidalnego: chłoniaki nieziarnicze, ostre białaczki limfoblastyczne oraz ziarnica złośliwa i ostra białaczka mieloblastyczna. Ich diagnoza jest o tyle skomplikowana, że zazwyczaj towarzyszą im niespecyficzne objawy, dlatego wczesne stwierdzenie nowotworu u dzieci z tymi schorzeniami stanowi dużą trudność. Pacjenci pojawiają się u lekarza ze współistniejącymi nawracającymi infekcjami, które często nie są związane z chorobą rozrostową. Dodatkowo na rokowanie negatywnie wpływa fakt, że nowotwory towarzyszące tym zespołom nierzadko mają bardzo agresywną naturę, a w momencie rozpoznania są już silnie zaawansowane i rozsiane po organizmie. Chorzy umierają głównie z powodu powikłań płucnych lub niepożądanych działań ubocznych chemioterapii, gdyż tolerancja na nią jest u takich dzieci znacznie obniżona^(3,29,50).

LECZENIE

Ze względu na genetyczne podłoże wszystkie trzy zespoły są chorobami nieuleczalnymi, jednak wdrożenie odpowiedniej opieki lekarskiej oraz rehabilitacji może pomóc w łagodzeniu ich skutków (tab. 3). W związku z poważnymi niedoborami odporności istotnym elementem leczenia jest profilaktyka zakażeń. Pacjenci są objęci odrębnym kalendarzem szczepień i nie podaje im się szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje. W celu ograniczenia kontaktu z wszelkimi wirusami czy bakteriami należy unikać przebywania w dużych skupiskach ludzkich, np. poprzez nieuczęszczanie dziecka do przedszkola czy nauczanie indywidualne w wieku szkolnym. W większości przypadków zaleca się także podawanie gammaglobulin oraz stosowanie profilaktyki antybiotykowej. Pacjenci z zespołem Nijmegen oraz ataksją-telangiectazją powinni unikać promieniowania jonizującego (RTG, TK), które w tym przypadku jest czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów. U chorych wymagających diagnostyki obrazowej może być wykonywane badanie ultrasonograficzne oraz rezonans magnetyczny^(9,28) (tab. 3). W badaniach doświadczalnych wykazano, że stosowanie aminoglikozydów u pacjentów z AT może wpływać pobudzająco na produkcję białka ATM⁽⁵¹⁾ i zmniejszać nasilenie objawów chorobowych. Również bezobjawowi nosiciele mutacji genu *ATM* powinni zostać objęci opieką profilaktyczną z powodu większej predyspozycji do nowotworów⁽⁵²⁾. Ze względu na możliwość rodzinnego występowania DGS zaleca się wykonywanie badań cytogenetycznych i dokładnego badania przedmiotowego u rodziców chorych dzieci, w celu wykrycia wad genetycznych i łagodnych zmian fenotypowych⁽³⁴⁾. Pomimo istnienia ogólnych wytycznych postępowania z pacjentami cierpiącymi na AT, NBS czy DGS ważne jest indywidualne dostosowanie sposobu leczenia do wieku pacjenta, zaawansowania choroby czy występujących wad i objawów klinicznych^(28,53).

Hodgkin lymphoma and acute myeloblastic leukaemia. Diagnosis of these diseases is a complex matter due to the fact that they are accompanied by non-specific signs and symptoms; for this reason early diagnosis of cancer in children with these diseases is very difficult. Patients report to the doctor with concurrent remittent infections, which often are not recognised as linked to the neoplastic disease. In addition, the prognosis is negatively affected by the fact that the cancers accompanying these syndromes are often very aggressive in nature and are already highly advanced and diffused at diagnosis. Patients die mainly due to pulmonary complications or adverse effects of chemotherapy, since such children have a significantly lowered tolerance to chemotherapy^(3,29,50).

TREATMENT

Due to their genetic basis all the three syndromes are incurable diseases; however, proper medical care and rehabilitation may help to alleviate their consequences (Tab. 3). Due to serious immunodeficiencies prevention of infections is an important part of the treatment. Patients are covered by a separate inoculation scheme and are not given live attenuated vaccines. In order to limit exposure to any viruses or bacteria the patient should avoid coming into contact with large groups of people; this means, for instance, that affected children should not attend kindergarten and should have individual instruction at school age. In most cases administration of gamma globulins and antibiotic prevention is also recommended. Patients with Nijmegen breakage syndrome and ataxia telangiectasia should avoid ionising radiation (X-ray, CT), which in their case is a risk factor for cancer. In patients requiring imaging diagnostics ultrasound and MRI examination may be performed^(9,28) (Tab. 3). Experimental studies have demonstrated that the use of aminoglycosides in patients with AT can stimulate ATM protein production⁽⁵¹⁾ and alleviate the severity of symptoms of the disease. Asymptomatic carriers of the *ATM* gene mutation should also be covered with preventative care due to their increased propensity to cancer⁽⁵²⁾. Due to the possibility of familial occurrence of DGS cytogenetic tests and thorough physical examination of affected children's parents is recommended in order to detect genetic defects and mild phenotype changes⁽³⁴⁾. Despite the existence of general guidelines for the treatment of AT, NBS and DGS patients it is important to adapt the treatment to the patient's age, stage of advancement of the disease and the defects and clinical signs and symptoms present^(28,53).

CONCLUSION

The syndromes described above are not easy to diagnose due to their rare occurrence and the lack of unambiguous clinical signs and symptoms. Another obstacle is individual course of the disease, especially in children with the Nijmegen breakage syndrome and ataxia telangiectasia⁽⁵⁴⁾.

Zespół <i>Syndrome</i>	Profilaktyka <i>Prevention</i>	Leczenie <i>Treatment</i>
Ataksja-teleangiectazja <i>Ataxia telangiectasia</i>	• Regularne wizyty kontrolne <i>Regular follow-up visits</i> • Substytucja immunoglobulin <i>Immunoglobulin substitution</i> • Indywidualny kalendarz szczepień ochronnych <i>Individual inoculation schedule</i> • Nieużywanie szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje <i>No live attenuated vaccines administered</i> • Unikanie przebywania w dużych skupiskach ludzi <i>Avoiding large groups of people</i>	• Leki inotropowe <i>Inotropic medicines</i> • Leki polepszające ukrwienie <i>Circulation-enhancing medicines</i> • Witaminy z grupy B <i>Group B vitamins</i> • Antyoksydanty jako profilaktyka nowotworów <i>Antioxidants as a means of cancer prevention</i> • Unikanie promieniowania jonizującego <i>Avoiding ionising radiation</i>
Zespół Nijmegen <i>Nijmegen breakage syndrome</i>	• Rehabilitacja ruchowa <i>Motor rehabilitation</i>	• Substytucja hormonalna estrogenami <i>Oestrogen substitution therapy</i> • Unikanie promieniowania jonizującego <i>Avoiding ionising radiation</i> • Kontrola poziomu FSH, LH i estrogenów oraz badanie ultrasonograficzne jajników i macicy (u dziewczynek po 10. roku życia) <i>Controlling the level of FSH, LH and oestrogens and ultrasound examination of the ovaries and uterus (in girls after 10 years of age)</i>
Zespół DiGeorge'a <i>DiGeorge syndrome</i>		• Suplementacja preparatami wapnia i witaminą D <i>Calcium and vitamin D supplementation</i> • Przeszczep tkanek grasicy <i>Thymus tissue transplant</i> • Przeszczep szpiku <i>Bone marrow transplant</i> • Leczenie chirurgiczne: <i>Surgical treatment of:</i> – ciężkich wad serca <i>severe heart defects</i> – rozszczepu podniebienia <i>cleft palate</i> – spodziectwa <i>hypospadias</i>

Tab. 3. Profilaktyka i leczenie pacjentów z zespołami AT, NBS i DGS

Tab. 3. Prevention and treatment of AT, NBS and DGS syndromes

ZAKOŃCZENIE

Opisane powyżej zespoły nie są łatwe do szybkiego rozpoznania ze względu na rzadkie występowanie i brak jednoznacznych objawów klinicznych. Dodatkowym utrudnieniem jest indywidualny przebieg choroby, zwłaszcza u dzieci z zespołem Nijmegen i ataksją-teleangiectazją⁽⁵⁴⁾. Ogromną rolę odgrywają odpowiednio zebrany wywiad oraz badanie fizykalne dziecka, a w dalszej kolejności liczne narzędzia diagnostyczne. Mimo że leczenie przyczynowe AT, NBS i DGS nie istnieje, możliwa jest poprawa komfortu życia pacjentów poprzez zapewnienie im odpowiedniej opieki wielospecjalistycznej. Wszystkie dzieci z cechami dysmorfii i zaburzeniami fenotypowymi należy kierować do poradni genetycznej. Nawracające i przewlekające się infekcje powinny skłonić do poszukiwania zaburzeń w układzie immunologicznym. W zależności od współistniejących wad i objawów klinicznych powinno się zapewnić dziecku: opiekę onkologiczną⁽⁵⁵⁾, kardiologiczną, endokrynologiczną, neurologiczną i dermatologiczną. Dzięki regularnej ocenie rozwoju psychoruchowego i umysłowego chorego możliwe jest dobranie odpowiedniego poziomu edukacji. Niezwykle ważna jest także terapia logopedyczna, współpraca z psychologiem i pedagogiem szkolnym oraz rehabilitacja ruchowa. Tylko dobre współdziałanie oraz kompleksowa opieka nad pacjentem, zarówno ze strony lekarzy, jak rodziców, mogą zapewnić poprawę jakości i przedłużenie życia dziecka.

Appropriately collected medical history and physical examination of the child, and, as a next stage, the use of multiple diagnostic tools play a great role in the diagnosis. Despite the fact that causal treatment of AT, NBS and DGS does not exist, it is possible to improve patients' quality of life by providing them with appropriate multispecialist care. All children with signs of dysmorphism and phenotype disorders need to be referred to a genetics clinic. Remittent, prolonged infections should make the doctors look at the immune system for disorders. Depending on the coexistent defects and clinical signs and symptoms the child should be covered with oncological⁽⁵⁵⁾, cardiological, endocrinological, neurological and dermatological care. Thanks to regular assessment of the psychomotor and intellectual development of the patient it is possible to find the right level of education for the child. Speech therapy, cooperation with the school's counselling staff and motor rehabilitation are also very important. Only through good cooperation and comprehensive care over the patient both by doctors and parents can the quality and length of the child's life be improved.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL *et al.*: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5: 162.
2. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID): Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 204–214.
3. Lavin MF, Kozlov S: DNA damage-induced signalling in ataxia-telangiectasia and related syndromes. *Radiother Oncol* 2007; 83: 231–237.
4. Gilad S, Chessa L, Khosravi R *et al.*: Genotype-phenotype relationships in ataxia-telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 551–561.
5. Pietrucha B, Kmieć T, Mikołuc B *et al.*: Zespół ataksja-telegiek-tazja: obraz kliniczny i zaburzenia immunologiczne. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38 (Suppl. 1): S1–S7.
6. Vujić D, Petrović S, Leskovic AR *et al.*: Accurate diagnostics of ataxia-telangiectasia cellular phenotype by employing in vitro lymphocyte radiosensitivity testing. *Nucl Technol Radiat Prot* 2013; 28: 221–224.
7. Nespoli L, Verri A, Tajé S *et al.*: A precocious cerebellar ataxia and frequent fever episodes in a 16-month-old infant revealing ataxia-telangiectasia syndrome. *Case Reports Immunol* 2013; 2013: 296827.
8. Fernet M, Gribaa M, Salih MA *et al.*: Identification and functional consequences of a novel *MRE11* mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2004; 14: 307–318.
9. Arasimowicz E, Pietrucha B, Róźdzyska A *et al.*: Różnice w budowie głowy i ciała dzieci z zespołem ataksja-telegiek-tazja. *Pediatr Endocrinol Diab Metab* 2009; 15: 196–202.
10. Zadik Z, Levin S, Prager-Lewin R *et al.*: Gonadal dysfunction in patients with ataxia telangiectasia. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 477–479.
11. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM *et al.*: A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 557–564.
12. Cerosaletti KM, Lange E, Stringham HM *et al.*: Fine localization of the Nijmegen breakage syndrome gene to 8q21: evidence for a common founder haplotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 125–134.
13. Varon R, Vissinga C, Platzer M *et al.*: Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998; 93: 467–476.
14. Digweed M, Sperling K: Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 1207–1217.
15. Varon R, Reis A, Henze G *et al.*: Mutations in the Nijmegen breakage syndrome gene (*NBS1*) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Res* 2001; 61: 3570–3572.
16. Jaspers NG, Taalman RD, Baan C: Patients with an inherited syndrome characterized by immunodeficiency, microcephaly, and chromosomal instability: genetic relationship to ataxia telangiectasia. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 66–73.
17. Wegner RD, Metzger M, Hanefeld F *et al.*: A new chromosomal instability disorder confirmed by complementation studies. *Clin Genet* 1988; 33: 20–32.
18. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group: Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82: 400–406.
19. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K *et al.*: Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 900–902.
20. Seeman P, Gebertová K, Paderová K *et al.*: Nijmegen breakage syndrome in 13% of age-matched Czech children with primary microcephaly. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 195–200.
21. Mazurak M, Czyżewska M, Ussowicz M: Nijmegen breakage syndrome in two neonates – case report. *Family Med Prim Care Rev* 2009; 11: 200–202.
22. Weemaes CM, Smeets DF, van der Burgt CJ: Nijmegen breakage syndrome: a progress report. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: 185–188.
23. Chrzanowska KH, Kleijer WJ, Krajewska-Walasek M *et al.*: Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency, and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57: 462–471.
24. Green AJ, Yates JR, Taylor AM *et al.*: Severe microcephaly with normal intellectual development: the Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 73: 431–434.
25. Kowalkowska A: Zespół Nijmegen – zachodniosłowiańska choroba genetyczna. Available from: <http://everydaypl.wordpress.com/2014/01/09/zespól-nijmegen-zachodniosłowiańska-choroba-genetyczna>.
26. Mazurak M, Czyżewska M, Gajewska E: Zespół Nijmegen. *Przegl Pediatr* 2006; 36: 64–69.
27. Chrzanowska KH, Romer T, Krajewska-Walasek M *et al.*: Evidence for a high rate of gonadal failure in female patients with Nijmegen breakage syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000; 8 (Suppl. 1): 73.
28. Korzeniewska J, Chrzanowska KH, Dembowska-Bagińska B: Funkcjonowanie poznawcze i emocjonalno-społeczne pacjentów z zespołem Nijmegen w kontekście koncepcji fenotypu behawioralnego. *Stand Med* 2007; 4: 216–219.
29. Krüger L, Demuth I, Neitzel H *et al.*: Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount of a variant NBS protein. *Carcinogenesis* 2007; 28: 107–111.
30. Michałkiewicz J, Barth C, Chrzanowska K *et al.*: Abnormalities in the T and NK lymphocyte phenotype in patients with Nijmegen breakage syndrome. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 482–490.
31. Sorensen KM, Agergaard P, Olesen C *et al.*: Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2010; 12: 147–151.
32. Piórecka-Makula A, Wróblewska-Kałużewska M, Pawłowska B: Zespół DiGeorge'a u noworodka. *Ped Pol* 2001; 76: 293–296.
33. Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M *et al.*: Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet* 2012; 13: 122.
34. Śmigiel R, Ślęzak R, Jagielski J *et al.*: Zespół CATCH 22 – aspekty patogenetyczne, kliniczne i diagnostyczne. *Pediatr Pol* 2003; 78: 305–313.
35. Sedivá A, Bartůnková J, Zachová R *et al.*: Early development of immunity in diGeorge syndrome. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR182–CR187.
36. Śmigiel R, Błońska A, Kukawczyńska E *et al.*: A newborn with the congenital cardiac defect and dysmorphic features – case report of CATCH 22 syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 175–179.
37. Butts SC: The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 343–350.
38. Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC *et al.*: Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 927–945.
39. Burt IA: Craniofacial dysmorphism and hypodontia in 22q11.2 deletion syndrome. *Marmara Dental Journal* 2013; 1: 29–34.
40. Hacıhamdioğlu B, Berberoğlu M, Şıklar Z *et al.*: Case report: two patients with partial DiGeorge syndrome presenting with attention disorder and learning difficulties. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 95–97.
41. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P *et al.*: The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1580–1586.

42. Weinzier SA: Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001; 3: 19–22.
43. Paśnik J, Cywińska-Bernas A, Piotrowicz M: Zespół mikrodelecji 22q11.2 – zagadnienia immunologiczne. *Postępy Hig Med Dośw (online)* 2007; 61: 361–368.
44. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP *et al.*: Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 362–367.
45. Gennery AR: Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 17–27.
46. Lewandowicz-Uszyńska A, Zwonarz K, Chmielarska A: The 22q11 microdeletion syndrome in children. *Centr Eur J Immunol* 2013; 38: 271–275.
47. Nakada Y, Terui K, Kageyama K *et al.*: An adult case of 22q11.2 deletion syndrome diagnosed in a 36-year-old woman with hypocalcemia caused by hypoparathyroidism and Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 2013; 52: 1365–1368.
48. Dobrzańska A, Ryżko J (eds.): *Pediatrica*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2004.
49. Bienemann K, Burkhardt B, Modlich S *et al.*: Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (ataxia telangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey. *Br J Haematol* 2011; 155: 468–476.
50. Szudy A, Litak J, Zawitkowska J *et al.*: Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja (AT) – trudny problem kliniczny. *Acta Haematologica Polonica* 2012; 43: 291–295.
51. Lai CH, Chun HH, Nahas SA *et al.*: Correction of ATM gene function by aminoglycoside-induced read-through of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15676–15681.
52. Nahas SA, Butch AW, Du L *et al.*: Rapid flow cytometry-based structural maintenance of chromosomes 1 (SMC1) phosphorylation assay for identification of ataxia-telangiectasia homozygotes and heterozygotes. *Clin Chem* 2009; 55: 463–472.
53. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K *et al.*: Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 332.e1–339.e1.
54. Soresina A, Meini A, Lougaris V *et al.*: Different clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia within the same family. *Neuropediatrics* 2008; 39: 43–45.
55. Chrzanowska KH: Zespół Nijmegen – pierwotne małopłowie z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworu. *Postępy w wyjaśnianiu molekularnego podłoża choroby*. *Pediatr Pol* 2001; 76: 327–338.
56. Patel K, Akhter J, Kobrynski L *et al.*: Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 2012; 161: 950–953.
57. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI *et al.*: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798–804.
58. García-Pérez MA, Allende LM, Corell A *et al.*: Role of Nijmegen breakage syndrome protein in specific T-lymphocyte activation pathways. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 757–761.
59. Chrzanowska KH, Janniger CK: Nijmegen breakage syndrome. Available from: <http://www.emedicine.com/derm/topic725.htm>.
60. Lewandowicz-Uszyńska A, Lubieniecka M: Opieka nad pacjentem z zespołem Nijmegen. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13: 601–603.
61. Chrzanowska KH, Gajdulewicz M, Spodar K *et al.*: Zespół Nijmegen – zasady rozpoznawania i postępowania. *Stand Med* 2004; 2: 334–340.