

Wrodzone błędy odporności Zespół DiGeorge'a wybrane aspekty diagnostyki i leczenia

Dr hab. n. med. Małgorzata Pac
Klinika Immunologii IP CZD



INSTYTUT „POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA”



Ila. CID with associated or syndromic features

Congenital thrombocytopenia

XL Wiskott Aldrich Sd or XL thrombocytopenia WAS (LOF). Recurrent bacterial and viral infections; bloody diarrhea; eczema; lymphoma; autoimmune disease; IgA nephropathy; vasculitis. Small platelets; Decreased IgM. Low antibody to polysaccharides; often increased IgA and IgE. NI Bc. Tc: Progressive decrease in numbers; Low Tc responses to anti-CD3. Patients with XL-thrombocytopenia have later onset of complications and more favourable life expectancy but eventually develop similar complications as observed in WAS

AR: WIP deficiency*. WIPF1. WAS protein absent. +/- small platelets; increased IgE. Bc: NI to low. Tc: Reduced; defective lymphocyte responses to anti-CD3.

AR: Defective Arp2/3-mediated filament branching. ARPC1B. Recurrent invasive infections, colitis, vasculitis. Mild thrombocytopenia, normal sized platelets; autoantibodies (ANA, ANCA); eosinophilia. High IgA and IgE.

Ataxia telangiectasia. ATM: Ataxia; telangiectasia; pulmonary infections; lymphoreticular and other malignancies; increased α -fetoprotein; increased radiosensitivity, chromosomal instability and translocations. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Tc: Progressive decrease, abnormal prolif to Mitogens.

Nijmegen breakage Sd. NBS1. Microcephaly; bird-like face; lymphomas; solid tumors; increased radiosensitivity; chromosomal instability. Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM; antibodies variably decreased. Bc: Variably reduced. Tc: progressive decrease.

Bloom sd. BLM. Short stature; bird like face; sun-sensitive erythema; marrow failure; leukemia; lymphoma; chromosomal instability. Low Ig.

PMS2 def. PMS2. Café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumors. HGM and abnormal antibody responses. Reduced Bc, switched and non-switched.

Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies: ICF1. DNMT3B; ICF2. ZBTB24; ICF3. CDCA7; ICF4. HELLS. Facial dysmorphism; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; malignancies. Cytopenias; multiradial configurations of chromosomes 1,9,16; no DNA breaks. Ig: Hypogammaglobulinemia; Tc and Bc: decreased or NI.

MCMA4 def. MCMA4. Viral infections: EBV, HSV, VZV. short stature. Bc lymphoma; Adrenal failure; NK: low number and function.

RNF168 de P (RIDDLE sd). RNF168. Short stature; mild defect of motor control to ataxia; normal intelligence to learning difficulties; mild facial dysmorphism to microcephaly; increased radiosensitivity. Low IgG or IgA.

POLE1 (Polymerase ϵ subunit 1) deficiency (FILS syndrome). POLE1. Recurrent respiratory infections; meningitis; facial dysmorphism, livido, short stature. Low IgM, lack of antibody to PPS. Low memory Bc. Decreased Tc proliferation.

POLE2 (Polymerase ϵ subunit 2) deficiency. POLE2.** Recurrent infection, disseminated BCG infections, autoimmunity (type 1 diabetes, hypothyroidism), facial dysmorphism; Low Ig; Very low Bc. Lymphopenia, lack of TRECS, absent proliferation of antigens.

NSMCE3 deficiency*. NSMCE3. Severe lung disease (possibly viral); thymic hypoplasia, Chromosomal breakage; radiation sensitivity. Ig: Decreased Ab responses to PPS, normal IgG, IgA, normal to elevated IgM. Tc: Low, poor responses to mitogens and antigens.

Ligase I deficiency*. LIG1. Recurrent bacterial and viral infections; growth retardation; sun sensitivity; lymphoma; radiation sensitivity. Macrocytic red blood cells. Hypogammaglobulinemia. Reduced Ab response. Lymphopenia, increased γ 5Tc, decreased mitogen response.

GIN1 def*. GIN1. IUGR. Neutropenia, NK cells very low. Tc and Bc: low or normal. High IgA, Low IgG and IgM.

BMF52 (Hebo def). ERCC6L2. AR. Facial dysmorphism; microcephaly, learning difficulties. Bone marrow failure.

DNA Repair Defects other than those listed in Table1: Karyotype

Immuno- osseous dysplasias

Thymic Defects with Additional Congenital Anomalies

Cartilage Hair Hypoplasia RMRP.

Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, bone marrow failure; autoimmunity; susceptibility to lymphoma and other cancers; impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine. Ig: NI or $\downarrow$. Tc: varies from $\downarrow$ (SCID) to NI; impaired lymphocyte proliferation.

Schimke Sd SMARCA1

Short stature, spondilo-epiphyseal dysplasia, IUGR; nephropathy; bacterial, viral, fungal infections; may present as SCID; bone marrow failure. Tc: $\downarrow$

MOPD1 Deficiency.

RNU1ATAC. Recurrent bacterial infections, lymphadenopathy. Spondyloepiphyseal dysplasia, IUGR, retinal dystrophy, facial dysmorphism; +/- microcephaly. short stature. Ig: $\downarrow$, specific antibodies variably decreased

Immunoskeletal dysplasia with neurodevelopmental abnormalities. EXT13.

Short stature; cervical spinal stenosis, neurodevelopmental impairment. Eosinophilia; Ig: variably $\downarrow$ Tc: $\downarrow$

MYSM1 de P MYSM1, AR

Short stature, congenital bone marrow failure, myelodysplasia. Skeletal anomalies; cataracts; developmental delay. Affects granulocytes. Bc: Immature. Tc: lymphopenia, reduced naive Tc. Hypogammaglobulinemia

AD. Hypoparathyroidism, conotruncal cardiac anomalies, neonatal hypocalcemia, facial dysmorphism, intellectual disability. Ig: Normal or decreased. Tc: $\downarrow$ or NI May have low TRECS at NBS.

DiGeorge/velocardiofacial Sd. Chr22q11.2 deletion Sd. 22q11.2 DS.

TB01 deficiency. TBX1

Chromosome 13p13-p14 deletion Syndrome. 10p13-p14 DS. AD.

Hypoparathyroidism; renal anomalies; facial dysmorphism; cardiac defects may be present

AD. CHARGE Sd. CHD7, SEMA3E. Coloboma, heart anomaly, choanal atresia, intellectual disability, genital and ear anomalies; CNS malformation; some are SCID-like

may have low TRECS. Tc: normal or decreased. Tc: Decreased or normal; response to PHA may be decreased

Jacobsen Sd. 11q23del.

Recurrent respiratory infections; multiple warts; facial dysmorphism, growth retardation. Lymphopenia, Low NK, Bc and switched memory Bc. Hypogammaglobulinemia.

FOXN1 haploinsufficiency. FOXN1, AD

Recurrent, viral and bacterial respiratory tract infections; skin involvement (eczema, dermatitis), nail dystrophy. T cell lymphopenia may normalize by adulthood.

Zespół DiGeorge'a (DGS)



- **DGS** [1 : 3 000 – 1 : 6 000], DiGeorge AM – 1965, wcześniej 1927 E. Bottiger oraz W. Wernstedt
- 22q11 del – > 90 –[de novo, AD] **Aktualnie zespół delecji 22q11**
- TBX1 (22q11.21) – wśród 30-40 genów delecji 22q11 (mutacje punktowe: wada serca, aplazja/hipoplazja grasicy i przytarczyc, cechy dysmorfii)

Inne zaburzenia rozwoju grasicy i zaburzenia odporności

- delecja 10p [1 : 200 000 urodzeń]
- CHARGE (Coloboma, Heart disease, Atresia (nozdrzy tylnych), Retardatio, Genitourinary defects, Ears) [CHD7], chromosom 8q12.1, 1 : 10 000 – 1 : 15 000, 1979 Hall, 1981 – *kryteria + nazwa*
- Czynniki zewnętrzne: cukrzyca, alkoholizm matki



Delecja/mikrodelecja 22q11

- zaburzenia migracji neuronów grzbietowej części cewy nerwowej oraz zaburzenia rozwoju struktur składających się na opisywany fenotyp
- W 90% przypadków powstaje w 6–8 tygodniu życia płodowego, na skutek mikrodelecji de novo fragmentu o długości 3 milionów par zasad ramienia długiego chromosomu 22. (22q11.2)
- W obrębie regionu krytycznego - około 30-40 genów, kodujących czynniki odpowiedzialne za rozwój i migrację komórek grzebienia nerwowego.
- W trakcie rozwoju embrionalnego komórki z tylnej części tyłomózgowia migrują do trzeciego, czwartego i szóstego łuku skrzelowego, gdzie uczestniczą w rozwoju dużych naczyń, a także w tworzeniu przegrody tętniczo-płucnej, poduszczonek stożka i pnia.
- Część z nich w wyniku dalszej migracji uczestniczy w rozwoju grasicy, przytarczyc.
- Cały ten proces wymaga udziału wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych i ich receptorów, a także cząsteczek adhezyjnych.

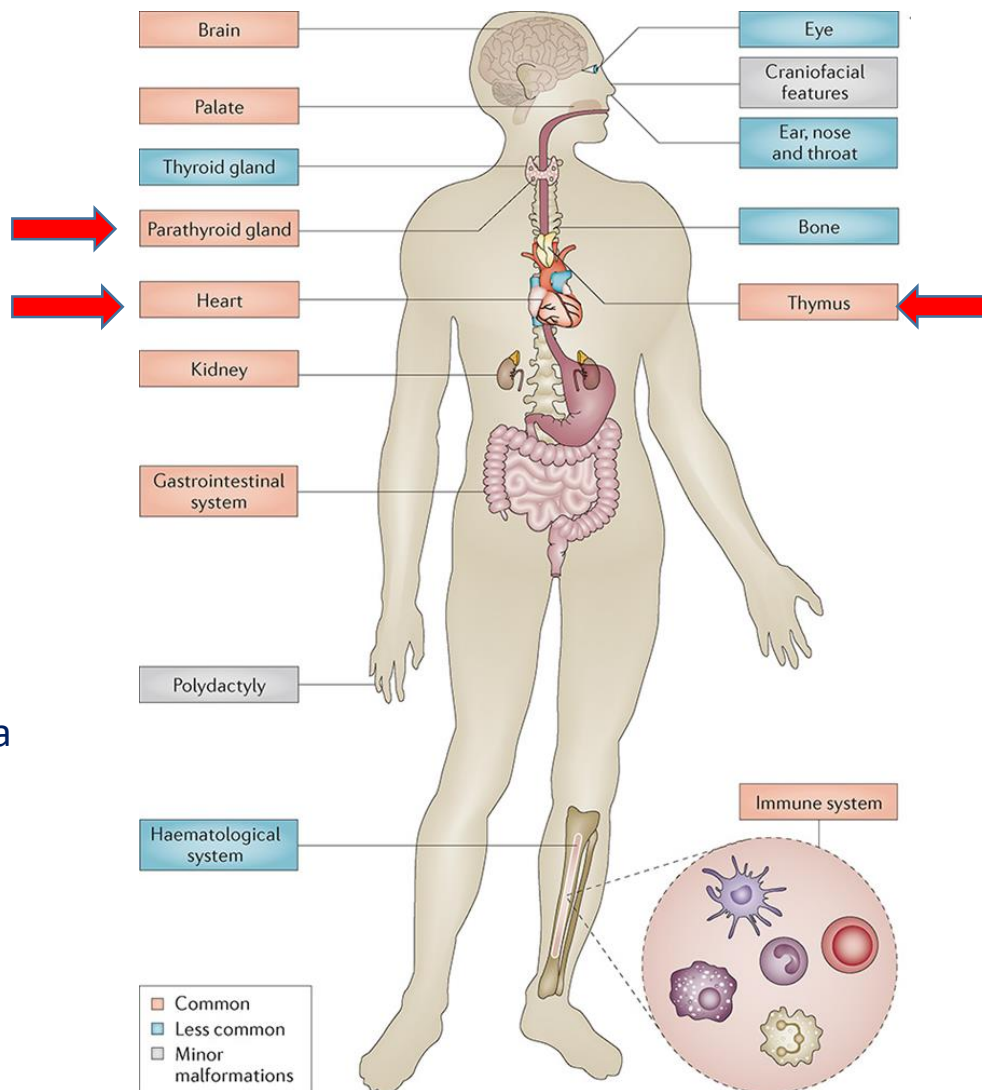
DGS

- Wrodzone wady serca
- Hipoplazja/aplazja przytarczyc → niedoczynność przytarczyc
- Hipoplazja/aplazja grasicy → niedobór odporności
- Dysmorfia twarzy

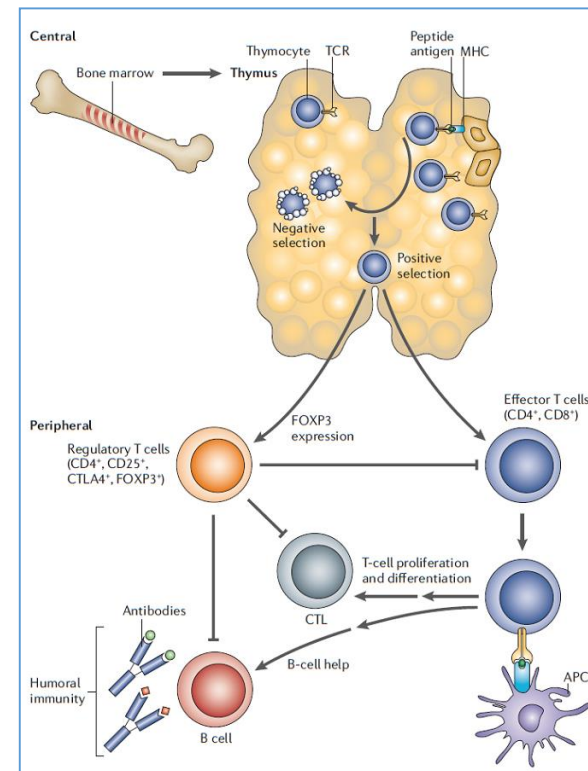
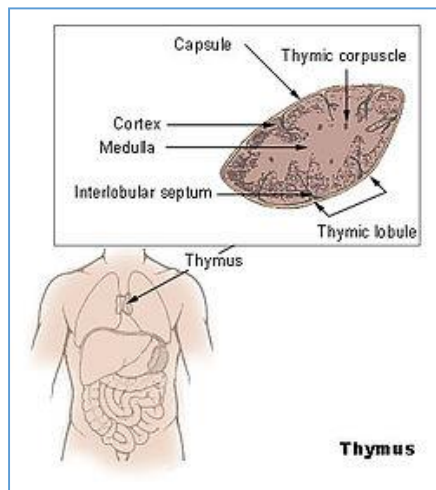
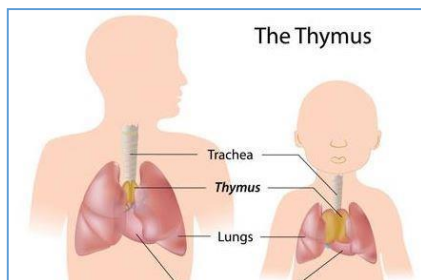
TBX1
mutacje
punktowe

DGS – inne objawy (180)

- Zjawiska autoimmunizacyjne – m.in.:
cytopenie, zapalenie tarczycy
- Opóźniony rozwój ruchowy, psychiczny,
mowy
- Niedysprawność intelektualna
- Predyspozycja do chorób psychicznych
(schizofrenia, depresja, otępienie)
- Obniżone napięcie mięśniowe
- Skrzywienie kręgosłupa
- Wrodzone wady układu moczowo-
płciowego (niedorozwój nerek,
spodziectwo u chłopców), nerwowego
(wodogłowie, torbiele mózgu, przepuklina
rdzeniowo-ołonowa), pokarmowego
(przepukliny, wady odbytu)
- Zaburzenia połykania
- ZAKAŻENIA
- NA OGÓŁ – OK. 20 OBJAWÓW



DGS – spektrum zaburzeń komórkowych

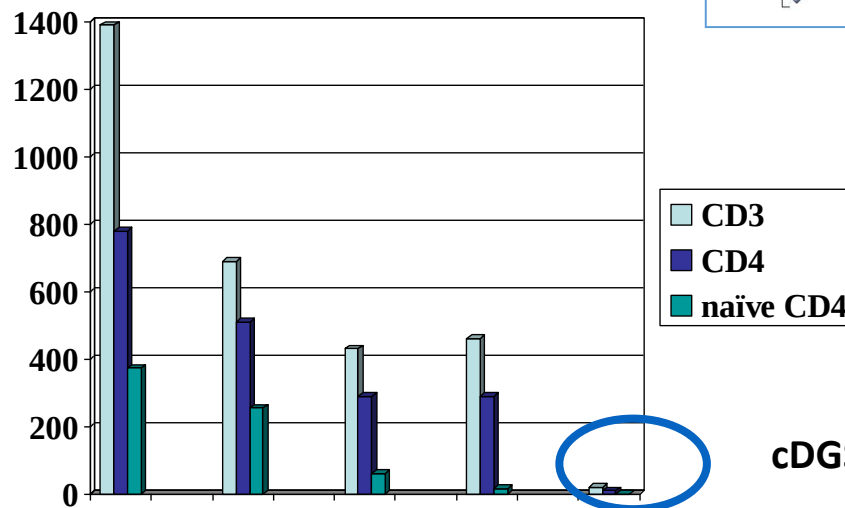


Hipoplazja/aplazja grasicy →

niedobór odporności



Częściowy (*partial*) całkowity (*complete*) [0.5-1.5%]



cDGS - CD3<50k/ul

Kryteria DGS wg ESID („stare”)

Rozpoznanie pewne

Dziecko płci męskiej lub żeńskiej, ze zmniejszoną liczbą limfocytów T CD3+ (**poniżej 500/mm³**) oraz dwoma z trzech poniższych charakterystycznych cech:

- 1) Wada serca lub dużych naczyń (przetrwwały przewód tętniczy, tetralogia Fallota, przerwany łuk aorty, nieprawidłowe odejście prawej tętnicy podobojczykowej)
- 2) Hipokalcemia trwająca powyżej 3 tygodni, wymagająca leczenia
- 3) Delecja w obrębie chromosomu 22q11.2

Rozpoznanie prawdopodobne

Dziecko płci męskiej lub żeńskiej, ze zmniejszoną liczbą limfocytów T CD3+ (**poniżej 1 500 k/mm³**) oraz delecją w obrębie chromosomu 22q11.2

Rozpoznanie możliwe

Dziecko płci męskiej lub żeńskiej, ze zmniejszoną liczbą limfocytów T CD3+ (**poniżej 1 500 k/mm³**) oraz przynajmniej jednym z następujących zaburzeń:

- 1) Wada serca
- 2) Hipokalcemia trwająca powyżej 3 tygodni , wymagająca leczenia
- 3) Dysmorficzne cechy twarzy lub nieprawidłowości podniebienia

Kryteria DGS wg ESID nowe – 2014 -2019
Złożone niedobory odporności związane z cechami zespołów

- Mikrodelecja 22q11 lub 10p
i
- Cechy niedoboru odporności, np. zakażenia (nawracające,
ciężkie bakteryjne)
i/lub
- Cechy immunodysregulacji

Spektrum objawów klinicznych DGS wg ESID

U większości chorych z zespołem Di George'a defekt odporności rozpoznawany jest w pierwszych kilku miesiącach życia, podczas diagnostyki kardiologicznej wad serca, które bardzo często towarzyszą temu zespołowi i/lub delecjom w obrębie chromosomu 22.q11.

Niektórzy chorzy demonstrują objawy przewlekłego zakażenia wirusowego lub grzybiczego bądź tężyczki.

Ciężkość defektów odporności w zakresie układu T-komórkowego jest bardzo zróżnicowana.

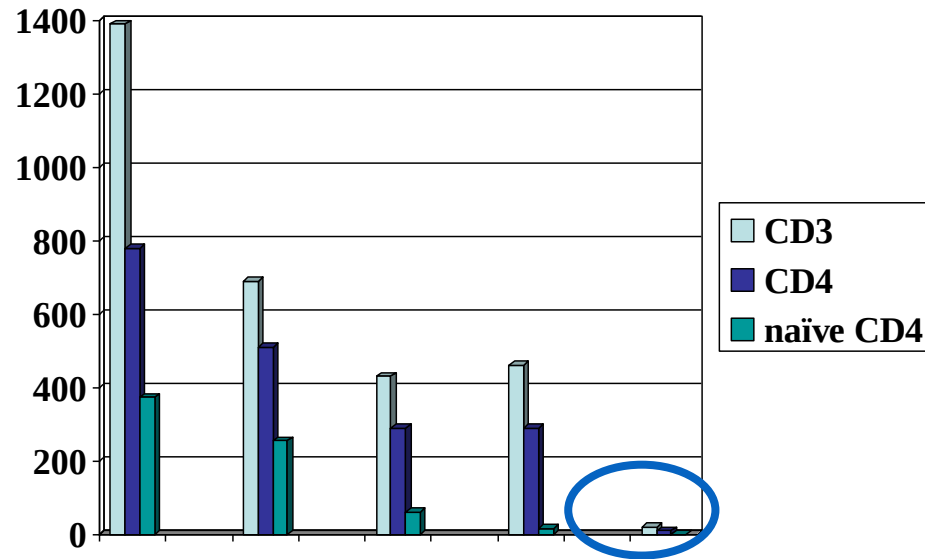
U wielu chorych zaburzenia odporności typu komórkowego ustępują w ciągu pierwszych lat życia.

Częstym objawem zespołu są dysmorficzne rysy twarzy oraz opóźnienie rozwoju intelektualnego.

Choroby o podłożu autoimmunizacyjnym mogą występować u starszych pacjentów.

Całkowity DGS - < 50 kom/ul

Spektrum zaburzeń komórkowych 22q.11 del.



Całkowity DGS – TCD3 < 50 kom/uł

Immunofenotyp dziecka zdrowego, z DGS i cDGS

	Zdrowe dziecko	Częściowy DGS	Całkowity cDGS
CD3	N	↓	↓↓↓
CD19	N	N	↑
NK	N	N	↑
RTE	N	N	↓↓↓
PHA	N	N/↓	↓↓↓
IgG*	N/↓	N/↓	↓↓↓
IgA*	↓	↓	↓↓↓
IgM*	N/↓	N/↓	↓↓↓
Naïve T cells	N	N/↓	↓↓↓
TREC	N	N/↓	↓↓↓

Immunofenotyp dziecka zdrowego, pDGS i cDGS

	Zdrowe dziecko	Częściowy DGS	Całkowity DGS
CD3 [k/ μ l]	3797	1435	6
CD19[k/ μ l]	1600	297	744
NK [k/ μ l]	168	268	306
CD8 [k/ μ l]	N	↓/N	1
CD4 [k/ μ l]	N	↓/N	3
IgG	↓/N	N	↓↓↓
PHA	N	↓/N	↓↓↓
		Poprawa z wiekiem.	

Liczba limfocytów zależy od wieku dziecka

Parametr		%	Liczba bezwzględna (kom/ul)	15/12 - 24/12 (%)	15/12 - 24/12 (kom/ul)
Limfocyty		67,8		43,3-72,3	
Monocyty		7,4		4,4-10,6	
Granulocyty		24,7		21,7-50,4	
Limfocyty - liczba bezwzględna	CD45+/SSC low		5109		2800-7500
Limfocyty T	CD3+/CD45+	64,5	3297	57,9-75,9	1900-5000
Limf. T supresorowe	CD3+CD8+/CD45+	26,7	1361	13,9-27,7	500-1700
Limf. T pomocnicze	CD3+CD4+/CD45+	35,2	1796	34,5-53,2	1300-3400
Limf. T pom./supr.	CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,6	30	0,5-1,9	20-110
Komórki NK	CD16+56+CD3-/CD45+	3,3	168	3,5-14,3	160-900
Limfocyty T o fenotypie NK	CD3+CD16+CD56+/CD45+	1,5	76	0,6-3,7	29-196
Limfocyty B	CD19+/CD45+	31,33	1600	16,1-34,4	600-1900
Stosunek Li pom./supres.	CD4+/CD8+	1,3		1,4-3,4	
Normy własne IP CZD					

Parametr		%	Liczba bezwzględna (kom/ul)	5/12 - 9/12 (%)	5/12 - 9/12 (kom/ul)
Limfocyty		22,8		57,0-83,6	
Monocyty		21,6		4,6-10,8	
Granulocyty		55,6		11,9-40,0	
Limfocyty - liczba bezwzględna	CD45+/SSC low		1124		4000-8600
Limfocyty T	CD3+/CD45+	0,6	6	58,5-77,1	2800-5700
Limf. T supresorowe	CD3+CD8+/CD45+	0,1	1	12,1-21,7	600-1500
Limf. T pomocnicze	CD3+CD4+/CD45+	0,3	3	38,0-57,4	1800-4400
Limf. T pom./supr.	CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,0	0	0,6-2,0	40-150
Komórki NK	CD16+56+CD3-/CD45+	27,2	306	3,8-10,5	210-800
Limfocyty T o fenotypie NK	CD3+CD16+CD56+/CD45+	0,1	1	0,3-2,6	27-206
Limfocyty B	CD19+/CD45+	66,18	744	15,7-34,1	710-2800
Stosunek Li pom./supres.	CD4+/CD8+	2,4		1,9-4,2	
Normy własne IP CZD					
Komentarz:					

Limfocyty - liczba bezwzględna	CD45+/SSC low	2007	1500-3900
Limfocyty T	CD3+/CD45+	71,5	1435
Limf. T supresorowe	CD3+CD8+/CD45+	19,9	399
Limf. T pomocnicze	CD3+CD4+/CD45+	36,7	736
Limf. T pom./supr.	CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,5	9
Limf. T pom./supr.	CD3+CD4-CD8-/CD45+	21,3	427
Komórki NK	CD16+56+CD3-/CD45+	13,4	268
Limfocyty T o fenotypie NK	CD3+CD16+CD56+/CD45+	2,1	42
Limfocyty B	CD19+/CD45+	14,8	297
Stosunek Li pom./supres.	CD4+/CD8+	1,8	1,1-2,7
Normy własne IP CZD			

Pacjent 1

- CII – nadciśnienie, wielowodzie, opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego
- PII – c.c., 35 t.c. – niedotlenienie, Apgar 9
- Cechy dysmorfii ,
- wada serca (ASD II, VSD, prawostronny łuk aorty z nieprawidłowym odejściem naczyń dogłowych, PDA, lewa tętnica podobojczykowa błędząca, anomalia odejścia lewej tętnicy płucnej z jej początkowym zwężeniem)
- Szczepienia – BCG, wzwb – zgodnie z PSO, w 1-ej dobie życia
- Podejrzenie DGS
- Badania oceniające układ odporności
- 22q11 - MLPA

Pacjent 1 – wyniki badań

	CD3	CD4	CD8	CD19	NK	RTE
l. % [N]	0.1 [54.6 – 80.5]	0.0 [38.1-61.2]	0.1 [10.1-24.7]	43.82 [10.0-30.7]	55.3 [4.0-14.2]	nd
k/ul [N]	3 [2200-5500]	1 [1400-4200]	2 [400-1400]	3349 [700-2800]	1403 [200-980]	nd
	PHA (cpm) [>16 000] Indeks [>65]	647 +/-48 <1.0		286+/-42 1.7		
	antyCD3 (cpm) [>15 000] Indeks [>60]	377+/-25 1.4		415+/-37 1.5		
	Pansorbin (cpm) [>2 000] Indeks [>5]	17 837+/-31 27.6		16 171+/-122 56.5		

Pacjent 1 – wyniki Ig i TTB

	09.19 3-4 t.ż.	11.19 3 m-ce (IgRT)
IgG (g/L)	4.64 [3.36-10.5]	6.91 [1.93-5.32]
IgA (g/L)	<0.07 [<0.06]	
IgM (g/L)	0.11 [0.21-0.51]	
PHA (cpm) [>16 000] Indeks [>65]	647 +/-48 <1.0	286+/-42 1.7
antyCD3 (cpm) [>15 000] Indeks [>60]	377+/-25 1.4	415+/-37 1.5
Pansorbin (cpm) [>2 000] Indeks [>5]	17 837+/-31 27.6	16 171+/-122 56.5

Pacjent.1 – profilaktyka i leczenie

- Leki p/wirusowe, p/bakteryjne, p/grzybicze, profilaktyka P. jiroveci, oseltamivir
- Profilaktyka IVIG – co 10 -14 dni
- Profilaktyka RSV – palivizumab
- Leczenie zakażeń

Pisemna zgoda rodzica na publikację zdjęć



Rozpoznanie

- 22q11

Analiza DNA przy zastosowaniu techniki MLPA z użyciem zestawu P064-C2 wykazała zmienioną liczbę kopii badanych sekwencji DNA i wskazuje na obecność delecji w regionie q11.21 chromosomu 22. Zidentyfikowana zmiana obejmuje obszary genów: *CLTC1*, *CDC45*, *GNB1L*, *DGCR8*, *ZNF74*, *MED15*, *SNAP29* i dotyczy regionu typowego dla zespołu DiGeorge'a (ang. *DiGeorge syndrome*; OMIM#188400).

Otrzymany wynik jest nieprawidłowy, co jest zgodne z wynikiem MLPA uzyskanym zestawem P245.

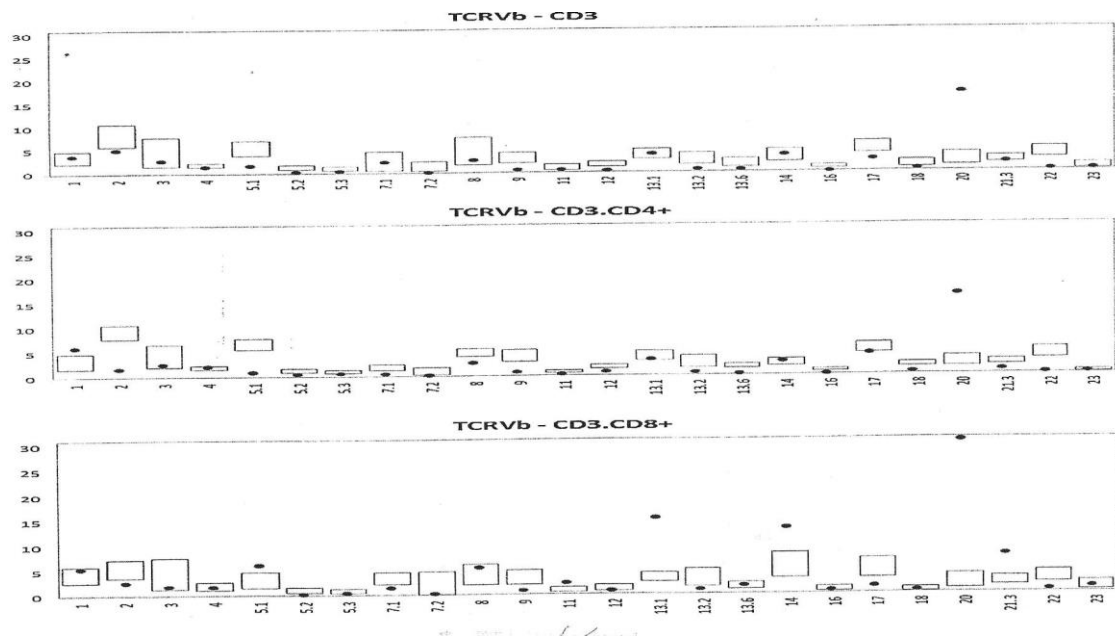
Jednocześnie na podstawie wyniku metody uzyskanego metodą FISH ustalono istnienie delecji regionu 22q11.21.

Pacjent.1 – powikłania

- 6/12
- Zmiany skórne rumieniowe złuszczające
- Limfadenopatia obwodowa
- Omenn's like syndrome – bez cech chimeryzmu matczyno-płodowego, biopsja skóry – bez cech GvHD, oligoklonalność limfocytów T, eozynofilia – cyklosporyna A
- cyklosporyna z db efektem

	CD3	CD4	CD8	CD19	NK	RTE
I. % [N]	0.1 [54.6 – 80.5]	0.0 [38.1-61.2]	0.1 [10.1-24.7]	43.82 [10.0-30.7]	55.3 [4.0-14.2]	nd
k/ul [N]	3 [2200-5500]	1 [1400-4200]	2 [400-1400]	3349 [700-2800]	1403 [200-980]	nd
II. %[N]	<u>12.2</u> [58.5-77.1]	8 [38.0-57.4]	2.1 [12.1-21.7]	74.8 [15.7-34.1]	11.6 [3.8-10.5]	0.2 [55-77]
k/ul [N]	<u>546</u> [2800-5700]	361 [100--4400]	94 [600-1500]	3349 [700-2800]	520 [210-800]	1 [500-1260]

Pacjent.1 – powikłania



Pacjent.1 - powikłania

- 3 epizody małopłytkowości
- 1 epizod AIHA

} IVIG, metyloprednisone, UNKKCZ

- Zabieg kardiochirurgiczny powikłany zaburzeniami rytmu (4 m.ż.), nadciśnienie płucne
- Niedoczynność przytarczyc – PTH < 0.70 [11-62 pg/ml],
Ca – 2.15 mmol/l [2.24-2.74 mmol/l]
- **Powikłania infekcyjne:**
 - Wirusowe: przewlekłe rhinovirus, 2x zapalenie oskrzelików – RSV, zakażenia wirusem grypy A i B – wielokrotnie, paragrypy typ 3
 - Powikłania bakteryjne: Pseudomonas, Enterococcus faecium VRE
 - Podejrzenie zakażenia grzybiczego
 - Miejscowa reakcja po szczepieniu BCG – RMP (złą tolerancja), INH, fluorochinolon, aminoglikozyd, makrolid

Pacjent. 1

- Allogeniczna transplantacja ludzkiej grasicy od dawcy niespokrewnionego – 17.06.2020 (10/12)
- Przygotowanie – CsA + ATG (cechy zespołu Omenn'a): 3x (2 mg/kg)
- 32 fragmenty grasicy – 16 – udo prawe
16 – udo lewe



Pisemna zgoda rodzica na publikację zdjęć

Pacjent 1 – wyniki badań przed (I, II) i 1.5 miesiąca po TTX (III,IV)

	CD3	CD4	CD8	CD19	NK	RTE
I. % [N]	0.1 [54.6 – 80.5]	0.0 [38.1-61.2]	0.1 [10.1-24.7]	43.82 [10.0-30.7]	55.3 [4.0-14.2]	nd
k/ul [N]	3 [2200-5500]	1 [1400-4200]	2 [400-1400]	3349 [700-2800]	1403 [200-980]	nd
II. % [N]	<u>12.2</u> [58.5-77.1]	8 [38.0-57.4]	2.1 [12.1-21.7]	74.8 [15.7-34.1]	11.6 [3.8-10.5]	0.2 [55-77]
k/ul [N]	<u>546</u> [2800-5700]	361 [100--4400]	94 [600-1500]	3349 [700-2800]	520 [210-800]	1 [500-1260]
III. % [N]	0.2 [54.9-79.2]	0.1 [34.8-59.9]	0.0 [14.6-28.8]	91.25 [13.9-28.2]	8.0 [3.4-14.9]	nd
k/ul [N]	10 [1700-6000]	7 [1200-4000]	2 [300-1700]	5480 [400-2900]	482 [130-1110]	nd
IV % [N]	34.4 [54.9-77.6]	26.9 [32.8-46.9]	5.4 [14.5-30.4]	50.86 [14.1-28.5]	14.0 [2.9-19.8]	68.5 [51-74]
k/ul [N]	1280 [1400-5300]	1000 [900-2800]	200 [500-1500]	1893 [400-1700]	521 [120-690]	680



Pacjent 1 – wyniki Ig i TTB przed i po TTX

	09.19	11.19	07.20	11.21
IgG (g/L)	4.64 [3.36-10.5]	6.91 (IgRT) [1.93-5.32]	6.92 (IgRT) [2.19-7.56]	5.01 [4.38-12.3]
IgA (g/L)	<0.07 [<0.06]		<0.07 [0.07-0.45]	
IgM (g/L)	0.11 [0.21-0.51]		0.17 [0.21-1.04]	
PHA [>16 000 cpm] [>65]	647 +/-48 1.4	499+/-32 1.7	249+/-5 1.2	18828+/-191 93.7
antyCD3 [>15 000 cpm] [>60]	377+/-25 1.4	415+/-37 1.5	336+/-23 1.6	28758+/-1891 143.1
Pansorbin [>2 000 cpm] [>5]	17 837+/-31 27.6	16 171+/-122 56.5	1067+/-50 5.0	14961+/-542 74.7

Pacjentka. 2

- Kobieta lat 30
 - Otyłość, niedoczynność tarczycy, astma oskrzelowa
 - Niepełnosprawność intelektualna (orzeczenie)
 - Nawracające zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie, m.in. zapalenia zatok (TK +)
 - Wada serca – VSD – operowana w wieku 6 lat
 - Choroba Crohna – w wieku 15 lat – GKS z redukcją, sulfasalazyna - nadal, wg Pacjentki aktualnie bez dolegliwości, brak opieki specjalistycznej, leki wypisuje lekarz rodzinny
 - Cechy dysmorfii
-
- Opieka lekarska: POZ, alergolog
 - Leki: sulfasalazyna, cetyryzyna, salmeterol – 50 mcg, flutikazon – 50 mcg

Pacjentka. 2 – wyniki badań

	CD3	CD4	CD8	CD19	NK	RTE
%	61.7 [59.7-82.0]	35.5 [30.4-51.2]	25.3 [19.0-38.9]	18.6 [7.2-22.5]	19.1 [7.3-24.0]	27.5 [>20]
k/ul	2033 [900-2600]	1169 [500-1600]	833 [300-1200]	613 [100-600]	630 [110-540]	322

Brak badań z dzieciństwa:
Możliwe niższe wartości

	Wynik	Zakres norm dla wieku
IgG (g/L)	15.9	6.62-15.8
IgA (g/L)	2.68	0.52-3.44
IgM (g/L)	0.38↓	0.53-3.44
TTB (cpm/indeks)	nb	nb

Pacjentka. 2 – wyniki badań

Wynik:	46,XX.ish del(22)(q11.2q11.2)(D22S75-,TUPLE1-)		
Warianty:			
Interpretacja wyniku:	Kariotyp żeński, nieprawidłowy		
Opis nieprawidłowości:	Mikrodelecja 22q11.2		

Co łączy i co dzieli pacjentów?

Rozpoznanie

Więzy krwi: dziecko i matka

Różny przebieg choroby cDGS vs pDGS

Różne rokowanie:

- cDGS u dziecka – dużo powikłań, trudne leczenie i rokowanie
- pDGS u matki – łagodniejszy przebieg, późna dg, lepsze rokowanie

Rodzaj diagnostyki:	postnatalna
Wskazanie do wykonania badania:	weryfikacja wyniku MLPA (zestaw P245) - delecja w regionie 22q11.21
Rodzaj (i czułość) procedury badawczej:	MLPA -zestaw: P064-C2 (czułość 99%) (MRC-Holland)
Etapy procedury wykonywane poza IP-CZD:	elektroforeza kapilarna w aplikacji GeneScan (MedGen)
UWAGI:	u matki badanie FISH - delecja 22q11.21
Nazwa badanego locus/genu:	regiony: 1p36.33, 4p16.3, 5p15.33p15.2, 5q35.3, 7p21.1, 7q11.23, 8q23.3q24.11, 11p13p14.1, 15q11.2, 16p13.3, 17p13.3, 17p11.2, 20p12.2, 22q11.21 (CLTCL1, CDC45, GNB1L, DGCR8, ZNF74, MED15, SNAP29), 22q13.33;
WYNIK:	rsa 22q11.21(P064)x1
Analiza DNA przy zastosowaniu techniki MLPA z użyciem zestawu P064-C2 wykazała zmienioną liczbę kopii badanych sekwencji DNA i wskazuje na obecność delecji w regionie q11.21 chromosomu 22. Zidentyfikowana zmiana obejmuje obszar genów: <i>CLTCL1, CDC45, GNB1L, DGCR8, ZNF74, MED15, SNAP29</i> i dotyczy regionu typowego dla zespołu DiGeorge'a (ang. DiGeorge syndrome; OMIM#188400). Otrzymany wynik jest nieprawidłowy, co jest zgodne z wynikiem MLPA uzyskanym zestawem P245. Jednocześnie na podstawie wyniku matki uzyskanego metodą FISH ustalono, iż wykryta delecja regionu 22q11.21 u pacjenta jest pochodzenia rodzicielskiego, odziedziczona od matki. Metoda MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) nie wykrywa delecji i duplikacji obecnych poza wymienionymi regionami reprezentowanymi przez zastosowany zestaw sond. Ponadto nie identyfikuje zrównoważonych translokacji, inwersji, mutacji punktowych, disomii jednorodzicielskiej oraz mozaikowości chromosomowej niewielkiego stopnia (z niskim udziałem linii komórkowej o nieprawidłowej liczbie kopii badanych sekwencji DNA). Zastosowany zestaw MLPA P064 posiada certyfikat CE. Zapis wyniku MLPA jest zgodny z ISCN 2016. Źródła informacji: 1) www.mrc-holland.com 2) OMIM-Online Mendelian Inheritance in Man®; https://omim.org/	

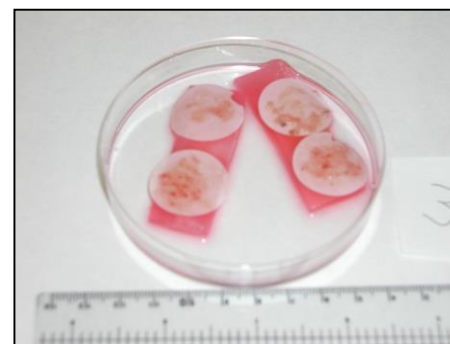
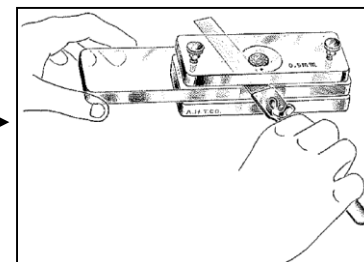
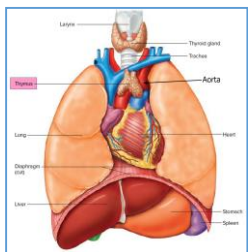
Historia TTX

- Prof. Louise Markert, Duke Medical School, Duke University, Durham, North Carolina – połowa lat 90-ych

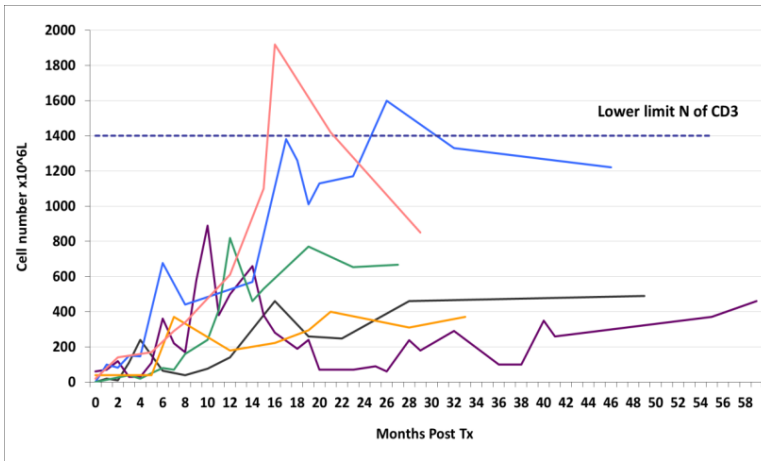


- Prof. Graham Davies, GOSH, London, Wielka Brytania - 2009

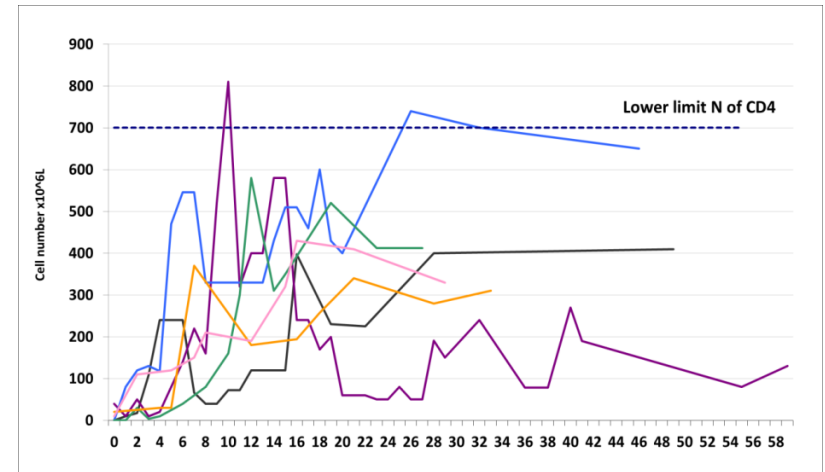




Ocena subpopulacji po TTX

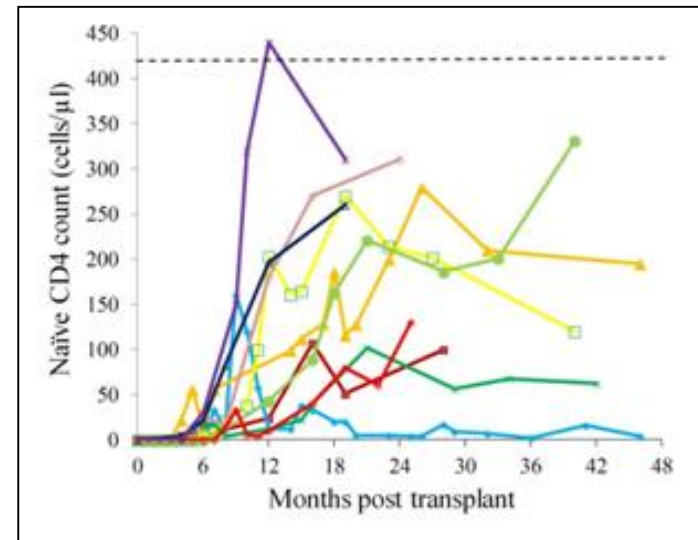
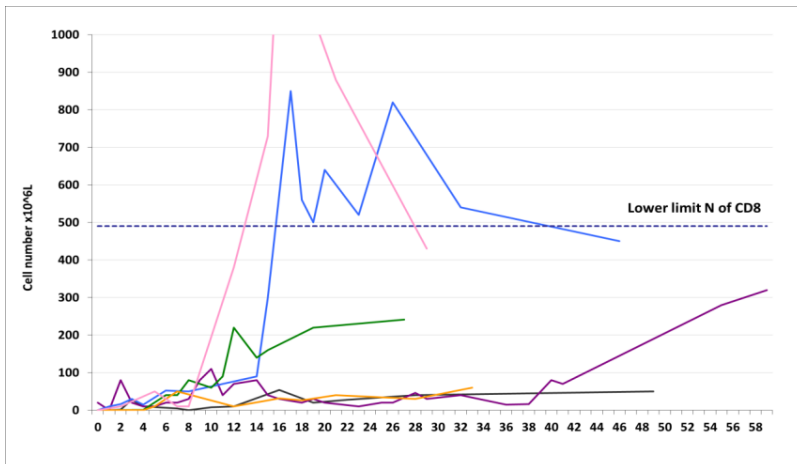


CD3



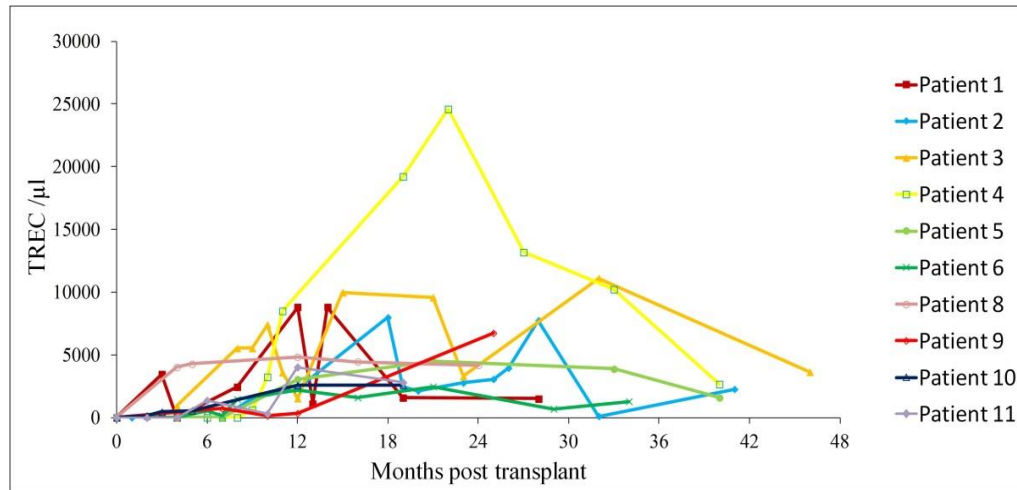
CD4

CD8

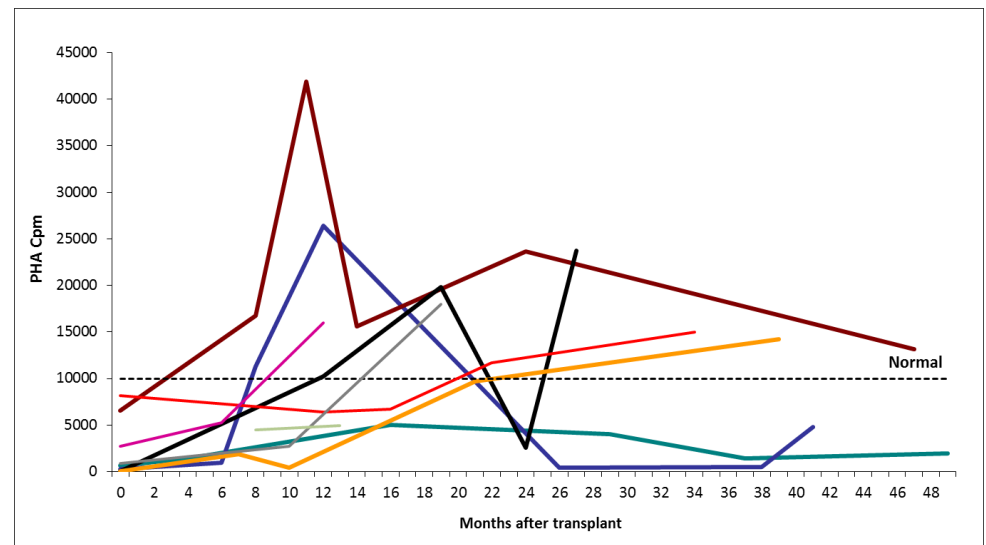


CD4
dziewicze

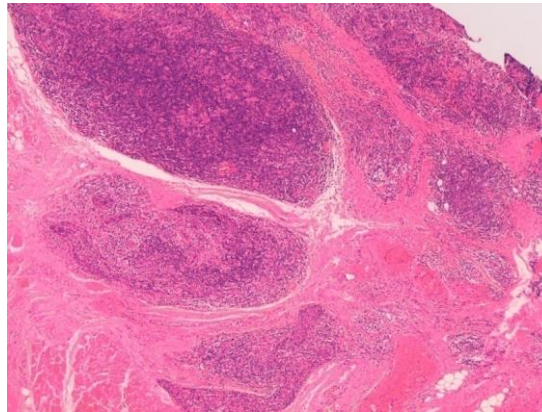
TRECS



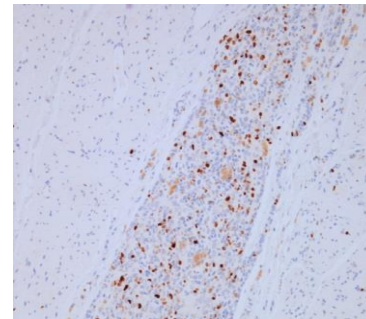
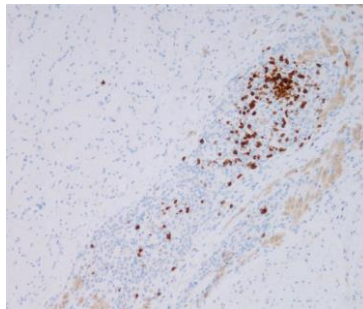
PHA



Tymopoeza – pacjent 1 po 2-giej TTX**

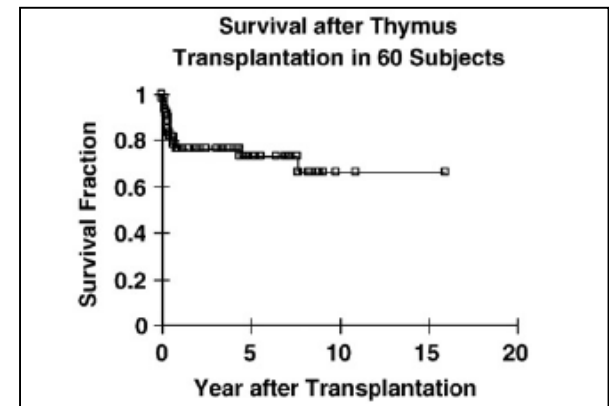


Obraz histologiczny – biopsja grasicy – u zmarłych dzieci



GOSH

- Tymopoeza - 5-6 miesięcy po TTX.
- Wartości TREC, CD3, CD8, CD4 nigdy nie osiągają wartości prawidłowych, ale pozwalają na normalne życie bez profilaktyki antybiotykowej i IgRT.
- 100% chorych z cDGS – bez TTX zgon przed 18 miesiącem życia.
- Po TTX - przeżycie - 75% (GOSH, European Study).
- BMT: MUD – przeżycie 40%, rodzeństwo - 60%,
wysokie ryzyko GvHD i zgonu: Janda (Blood, 2010,116,13:2229-2236),(Markert, Clin Immunol 2010 135(2):236-246).
- TTX wydaje się być obiecującą strategią leczenia cDGS.

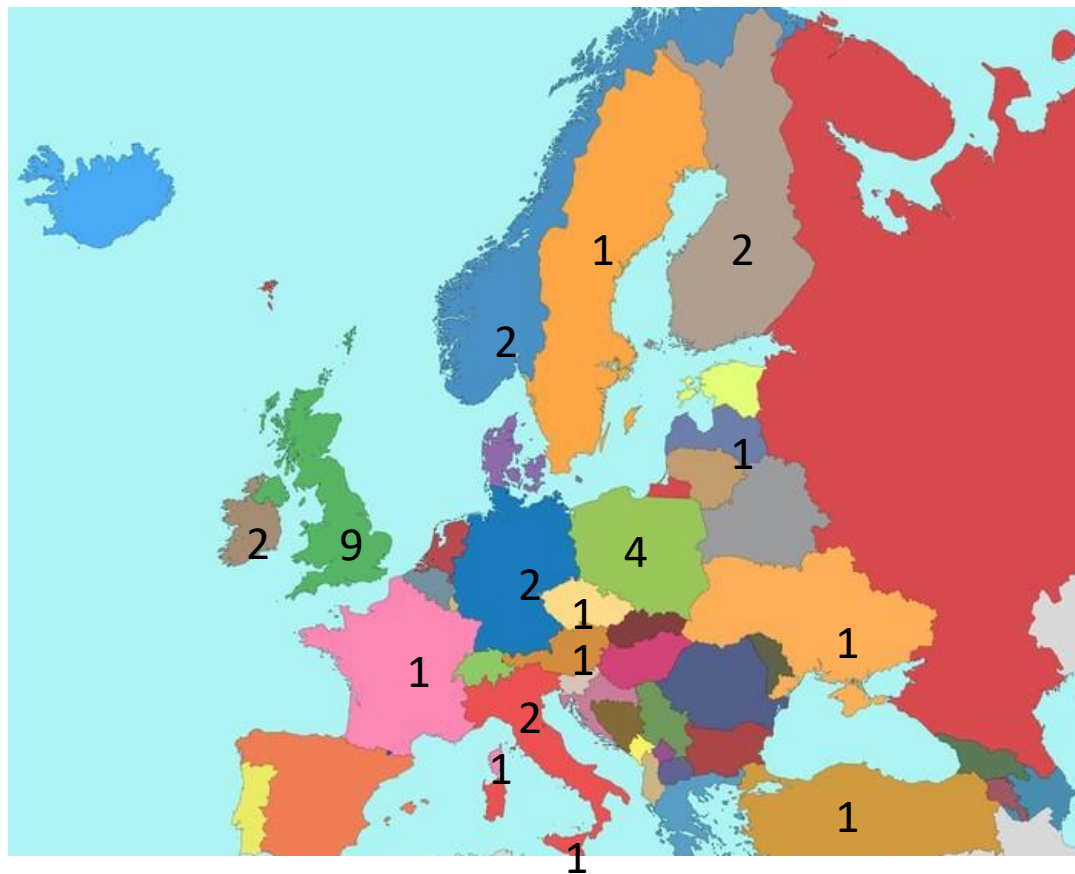


Davies EG et al., Thymus Transplantation for Complete DiGeorge Syndrome: European Experience, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2017), doi:10.1016/j.jaci.2017.03.020
Markert, Clin Immunol 2010 135(2):236-246

TTX w Europie >30 (2019)

- Wielka Brytania – 9
- Polska – 5 (w tym pierwszy pacjent w 2009 r.) + 1 pacjent oczekuje
- Niemcy – 2
- Norwegia – 2
- Finlandia – 2
- Irlandia – 2
- Włochy - 2+1
- Francja – 1 + 1
- Szwecja – 1
- Estonia - 1
- Czechy – 1
- Austria – 1
- Rumunia – 1
- Turcja - 1

Duke > 60



DGS - IP CZD

- Około 180 - 200 chorych
- cDGS – 7 przypadków (od 2008), 5 TTX, 1 zgon, 1 - oczekuje
- Rodzinne występowanie ~ 10 -15
- **Zaburzenia humoralne ~ 3-6% - IgRT**, w IP CZD – 2-4 chorych z DGS
- Zaburzenia komórkowe ~ 75% chorych
- Wada serca ~ 75 % chorych
- Niedoczynność przytarczyc ~ 75 % chorych

Leczenie:

- pDGS:
objawowe, wielospecjalistyczne,
rehabilitacja, opieka logopedy, psychologa,
rzadko IgRT,
profilaktyka ATB,
Szczepienia
- cDGS – TTX + postępowanie jak w SCID

Szczepienia w DGS

Atenuowane	Inaktywowane
Szczepienie BCG przeciwwskazane Szczepionki MMR, VAR, (poza MMRV) mogą być wykonane, gdy: liczba limfocytów T CD4 $\geq 500 \text{ mm}^3$, Oraz liczba limfocytów T CD8 $\geq 200 \text{ mm}^3$	<u>Zabite na ogół są skuteczne,</u> powinny być podawane zgodnie z PSO <u>Konieczne są dodatkowe szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym:</u> H. influenzae typu b, S. pneumoniae, Neisseria meningitidis B i C oraz każdego roku szczepienie przeciw grypie

Przeciw COVID - zalecane

Inne problemy i postępowanie w DGS

- Opieka wielospecjalistyczna (immunolog, kardiolog, endokrynolog, specjalista chorób metabolicznych, laryngolog, neurolog, pulmonolog, gastrolog, ortopeda, hematolog, psychiatra....)
- Rehabilitacja: wczesne wspomaganie, ruchowa, neurologiczna, logopedyczna, psychologiczna
- Edukacja

Do zapamiętania

- cDGS jest stanem nagłym
- pDGS – poprawa liczby i funkcji limfocytów z wiekiem
- chorzy z pDGS – często nie są zdiagnozowani i objęci należytą opieką