

Zespół Di George'a – opis przypadku

DiGeorge syndrome – case report

Małgorzata Laskowska¹ **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0003-0052-0850)
Magdalena Dąbkowska² **B D E F**
Joanna Witanowska¹ **B D E** (ORCID ID: 0000-0002-0289-6969)
Monika Walerzak¹ **B D E** (ORCID ID: 0000-0003-0838-3811)
Małgorzata Zadurska¹ **A D E** (ORCID ID: 0000-0002-2303-4102)

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

¹ Zakład Ortodontji, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Department of Orthodontics, Medical University of Warsaw

² Zakład Ortodontji, Uniwersyteckie Centrum Stomatologii CMWUM
Department of Orthodontics, Dentistry Center at the Medical University of Warsaw

Streszczenie

Zespół Di George'a jest stosunkowo często występującym zespołem genetycznym (1:4000) związanym z mikrodelecją w locus 22q11.2. Do najbardziej charakterystycznych objawów zespołu zalicza się: wady serca, obniżoną odporność, nieprawidłowości w budowie podniebienia. Spotykane są również zaburzenia w innych układach i narządach. Wady zgryzu występujące u pacjentów z zespołem Di George'a to wady klasy II oraz hipodoncja. **Cel.** Celem pracy był opis przypadku pacjenta z zespołem Di George'a zakwalifikowanego do leczenia w Zakładzie Ortodontji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. **Opis przypadku.** Przedstawiono opis pacjenta z zespołem Di George'a, u którego postawiono diagnozę w wieku 4 lat. Pacjent miał skorygowaną wadę serca

Abstract

DiGeorge syndrome is a relatively common genetic disorder (1:4000) associated with a microdeletion in the locus 22q11.2. The most characteristic symptoms of this syndrome include heart defects, weakened immunity, palatal structural abnormalities. Abnormalities of other systems and organs can also be present. Malocclusions observed in patients with DiGeorge syndrome include class II malocclusions and hypodontia. **Aim.** The aim of this paper was to describe a case of a male patient with DiGeorge syndrome, eligible for treatment at the Department of Orthodontics, the Medical University of Warsaw. **Case report.** A case report of a male patient with DiGeorge syndrome diagnosed at 4 years old was presented. The patient underwent repair surgeries for

Adres do korespondencji/*Correspondence address:*
Małgorzata Laskowska
Zakład Ortodontji, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Stanisława Binińskiego 6
02-097 Warszawa



Copyright: © 2005 Polish Orthodontic Society. This is an Open Access journal, all articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

DiGeorge syndrome – case report

oraz zaburzenia ze strony układu moczowo-płciowego i układu narządu ruchu. Wykazywał nieznaczne zaburzenia poznawcze. Nie stwierdzono natomiast defektu odporności ani nieprawidłowości budowy podniebienia. W badaniu ortodontycznym zwracała uwagę nasiloną wadą dotylną, która nie poddała się korekcji pod wpływem leczenia czynnościowego. **Podsumowanie.** W artykule zwrócono uwagę na charakterystyczne cechy fenotypu pacjentów z zespołem Di George'a, które powinny być znane lekarzom różnych specjalności, także stomatologom. Dzięki temu możliwa będzie wczesna diagnoza pacjentów. Postawienie rozpoznania i odpowiednie leczenie pacjentów z tym zespołem wpływa na poprawę jakości i długości ich życia. **(Laskowska M, Dąbkowska M, Witanowska J, Walerzak M, Zadurska M. Zespół Di George'a – opis przypadku. Forum Ortod 2020; 16 (1): 56-67).**

Wpłynęło: 02.03.2020

Przyjęto do druku: 31.03.2020

<https://doi.org/10.5114/for.2020.94868>

Słowa kluczowe: zespół Di George'a, mikrodelecja, TBX1, wady dotylne

Wstęp

Zespół Di George'a, zwany inaczej zespołem podniebieno-sercowo-twarzowym, zespołem Shprintzen, zespołem CATCH-22, zespołem Takao, OMIM #192430, #188400 jest spowodowany mikrodelecją prążka chromosomu 22q11.2 (1, 2, 3). Chromosom 22 jest drugim najmniejszym chromosomem u człowieka i zawiera 1,6% informacji genetycznej, mimo to jego uszkodzenie wpływa na powstawanie zaburzeń rozwoju wielu narządów, m.in. struktur powstających z łuków gardłowych (podniebienia, grasicy), serca i mózgu (1).

Zespół Di George'a jest najczęściej występującym zaburzeniem spowodowanym mikrodelecją u ludzi. Mutacja prowadząca do manifestacji zespołu najczęściej powstaje de novo (> 90%), może być również dziedziczona autosomalnie dominująco (8–28% przypadków) (1). Frekwencję szacuje się na 1:1000 do 1:6000, według większości badaczy – 1:4000 (1, 4, 5, 6). Obie płcie dotknięte są tą wadą z jednakową częstością, przy czym zespół występuje częściej u Latynosów (1).

W 1965 Angelo Di George opisał przypadek wrodzonej aplazji grasicy i przytarczyc, później do spektrum zespołu dodano wady serca, zaburzenia rozwoju podniebienia, opóźnienie wzrostu, zaburzenia rozwoju psychicznego i innych narządów. Współczesne badania sugerują, że głównym genem odpowiedzialnym za fenotypową manifestację zespołu Di George'a jest TBX1. Zaburzenie jego ekspresji w tkankach łuków gardłowych i aparatu gardłowego wpływa na powstawanie takich objawów, jak dysmorfizm twarzy, defekty podniebienia, hipoplazja przytarczyc i grasicy, nieprawidłowości

a heart defect and disorders of the urogenital system and motor system. He had mild cognitive disturbances. However, no weakened immunity or abnormal palatal structures were observed. The orthodontic examination demonstrated a severe posterior defect that did not respond to correction with functional treatment. **Summary.** The article presents characteristic phenotypic features of DiGeorge syndrome that should be well-known to physicians of various specialties, including dental surgeons. This would lead to an early diagnosis of patients. Making a diagnosis and starting appropriate treatment in patients with this syndrome will improve the quality of life and length of their lives. **(Laskowska M, Dąbkowska M, Witanowska J, Walerzak M, Zadurska M. DiGeorge syndrome – case report. Orthod Forum 2020; 16 (1): 56-67).**

Received: 02.03.2020

Accepted: 31.03.2020

<https://doi.org/10.5114/for.2020.94868>

Key words: DiGeorge syndrome, microdeletion, TBX1, posterior defects

Introduction

DiGeorge syndrome, otherwise known as velocardiofacial syndrome, Shprintzen syndrome, CATCH-22 syndrome, Takao syndrome, OMIM #192430, #188400 is caused by a microdeletion of the 22q11.2 chromosome band (1, 2, 3). Chromosome 22 is the second smallest human chromosome and contains 1.6% of genetic information, yet its damage affects the development of many organs, including structures formed from the pharyngeal arches (palate, thymus), heart and brain (1).

DiGeorge syndrome is the most common disorder caused by a microdeletion in humans. A mutation leading to the manifestation of this syndrome most often occurs de novo (> 90%), but it can also be inherited in an autosomal dominant pattern (8–28% of cases) (1). The incidence is estimated at 1:1000 to 1:6000, and according to most researchers – 1:4000 (1, 4, 5, 6). Both sexes are affected with equal frequency, but the syndrome occurs more frequently in Latinos (1).

In 1965, Angelo Di George described a case of congenital aplasia of the thymus and parathyroid glands, later this syndrome spectrum was supplemented with heart defects, palatal developmental disorders, growth retardation, mental developmental disorders and other organ abnormalities. Contemporary studies suggest that TBX1 is the primary gene responsible for phenotypic manifestation of DiGeorge syndrome. When its expression is affected in tissues of the pharyngeal arches and the pharyngeal apparatus, it leads to such symptoms as facial dysmorphism, palatal defects, hypoplasia of the parathyroid glands and thymus, dental abnormalities, problems with nutrition and swallowing.

zębowe, problemy z odżywianiem i połykaniem. Ponadto pośrednio wpływa na proces podziału drogi odpływu na aortę i pień płucny oraz reguluje ekspresję wielu czynników wzrostu i czynników transkrypcyjnych (1). Badania na zwierzętach dowiodły wpływu delekcji genu TBX1 i obecności wrodzonej wady serca, rozszczepu podniebienia, hipoplazji żuchwy, deformacji uszu oraz niskiej masy i długości urodzeniowej (5).

Zespół manifestuje się różnymi objawami u poszczególnych pacjentów nim dotkniętych. Do najczęściej występujących można zaliczyć (Tab. 1):

1. Choroby układu sercowo-naczyniowego; występują u 75% chorych, ich stwierdzenie po urodzeniu jest najczęstszą przyczyną, która prowadzi do diagnozy zespołu Di George'a w dzieciństwie. Do najczęściej spotykanych wad serca występujących w zespole należą tetralogia Fallota (z lub bez atrezji tętnicy płucnej), przerwanie łuku aorty typ B, wady zastawek komorowych, wspólny pień tętniczy, dwuuściowa prawa komora. Spośród tych chorób najczęściej spotyka się tetralogię Fallota, natomiast przerwanie łuku aorty jest najbardziej specyficzne (1, 4).
2. Niedobory odporności; dotyczą 75% chorych z zespołem. Wynikają z hipoplazji grasicy i związanej z tym zaburzonej produkcji limfocytów T. Objawy obejmują chroniczne infekcje, nieprawidłową odpowiedź na szczepionki związaną z osłabioną odpowiedzią humoralną, niedobór przeciwciał IgA, alergię, astmę. Często występują również choroby autoimmunologiczne, takie jak młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, idiopatyczna trombocytopenia, anemia hemolityczna, choroby tarczycy (4).
3. Zaburzenia budowy podniebienia występują u 75% chorych z zespołem, z czego tylko 10% ma rozszczep podniebienia, a 1–2% – rozszczep wargi; u pozostałych chorych z anomalią podniebienia występuje rozszczep podśluzówkowy podniebienia, rozdwojony języczek, niewydolność podniebienno-gardłowa i wynikające z niego problemy z mową, np. nosowanie otwarte. Zespół Di George'a jest również drugą najczęstszą genetyczną przyczyną sekwencji Pierre-Robin (11% przypadków SPR) (5). Wszystkie te zaburzenia są przyczyną nieprawidłowego rozwoju mowy oraz nawracających i przewlekłych chorób zatok przynosowych (4, 7).
4. Zaburzenia hormonalne; najczęściej spotyka się hipoplazję przytarczyc, która dotyka 50–65% pacjentów. Jej konsekwencją jest hipokalcemia, która objawia się tężyczką, drgawkami, trudnościami w karmieniu, szmerem krtaniowym i zmęczeniem. Ponadto obserwuje się niedoczynność lub nadczynność tarczycy, niedobór hormonu wzrostu, wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu, niski wzrost (4).

Moreover, it indirectly affects the process of dividing the outflow tract into the aorta and pulmonary trunk and regulates the expression of many growth and transcription factors (1). Animal studies have demonstrated the effects of TBX1 gene deletion and the presence of a congenital heart defect, cleft palate, mandibular hypoplasia, ear deformities and low birth weight and length (5).

The syndrome manifests with different symptoms in affected patients. The most common symptoms include (Tab. 1):

1. Cardiovascular diseases; they occur in 75% of patients, their diagnosis at birth is the most common cause leading to the diagnosis of DiGeorge syndrome in childhood. The most common heart defects occurring in the syndrome include tetralogy of Fallot (with or without pulmonary artery atresia), type B interrupted aortic arch, ventricular valvular defects, common arterial trunk, double outlet right ventricle. Tetralogy of Fallot is the most common, while interrupted aortic arch is the most specific (1, 4).
2. Immunodeficiencies; they affect 75% of patients with the syndrome. They result from thymus hypoplasia and associated impaired T-cell production. Symptoms include chronic infections, abnormal response to vaccines associated with a diminished humoral response, deficiency of IgA antibodies, allergy, asthma. Autoimmune diseases such as juvenile rheumatoid arthritis, idiopathic thrombocytopenia, haemolytic anaemia, thyroid diseases are also common (4).
3. Palatal structure abnormalities occur in 75% of patients with the syndrome, of which only 10% have cleft palate and 1–2% have cleft lips; remaining patients with a palatal anomaly have submucous cleft palate, split uvula, velopharyngeal incompetence and the resulting speech problems, e.g. rhinolalia aperta. DiGeorge syndrome is also the second most common genetic cause of the Pierre-Robin sequence (11% of SPR cases) (5). All these abnormalities are the cause of abnormal speech development and recurrent and chronic paranasal sinus diseases (4, 7).
4. Hormonal disorders; parathyroid hypoplasia is the most common and it affects 50–65% of patients. It leads to hypocalcaemia, which manifests in tetany, convulsions, difficulties in feeding, stridor and fatigue. In addition, hypothyroidism or hyperthyroidism, growth hormone deficiency, intrauterine growth restriction, short stature are observed (4).
5. Gastrointestinal disorders; they affect 30% of patients, and include gastroesophageal reflux disease, oesophageal motility disorders, nasopharyngeal reflux, vomiting and constipation. Rare diseases include intestinal malrotation, anal atresia, Hirschprung's disease, oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula (4).

DiGeorge syndrome – case report

5. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe; dotyczą 30% pacjentów, wśród nich wymienia się chorobę refluksową przełyku, zaburzenia motoryki przełyku, refluksu nosowo-gardłowy, wymioty i zaparcia. Do rzadko spotykanych chorób należą malrotacja jelit, atrezja odbytu, choroba Hirschprunga, atrezja przełyku, przetoka przełykowo-tchawicza (4).
6. Zaburzenia układu moczowo-płciowego; u 30% pacjentów można zaobserwować agenezję jednej lub obu nerek, dysplastyczne lub torbielowate nerki, wodonercze, dyatację miedniczki nerkowej, wnetrostwo, spodziectwo, agenezję pęcherza, przepuklinę pachwinową (4, 7).
7. Charakterystyczny wygląd twarzy: twarz wydłużona, zwłaszcza górna i środkowa część, wydatne i szerokie czoło, wydatne łuki brwiowe, spłaszczenie okolicy podoczodołowej, wydatna okolica przysieczna, zwężony dolny odcinek twarzy, retrogenia/mikrogenia; hiperteloryzm, brzeg oczodołu wypukły w rejonie górnobocznym i wklęsły w rejonie górnoprzyśrodkowym, skośne szpary powiekowe, zwężone powieki; zwiększona długość nosa, zwężona podstawa nosa, płaska nasada nosa, wydatny i zakrąglony koniuszek nosa; wydatne, cienkie i wywinięte wargi, nawykowo otwarte usta, skośność ust, wąska szpara ust; małe, nisko osadzone uszy (1, 6).
8. Nieprawidłowości budowy oczu: zez, amblyopia (leniwe oko) (1).
9. Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego: hipotonia mięśni, wiotkość stawów, deformacje kręgosłupa, idiopatyczny ból nóg, anomalie budowy żeber, stopy końsko-szpotałe (1, 7).
10. Opóźnienia rozwojowe dotyczą zdolności motorycznych, ale przede wszystkim rozwoju psychicznego. Przeważnie występują trudności w rozwoju mowy oraz trudności w nauce, zwłaszcza matematyki i języków. Iloraz inteligencji osób dotkniętych zespołem wynosi średnio 70 (4).
11. Zaburzenia psychiczne; w zespole Di George'a istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych, dotyczą one 25% dorosłych chorych. Wśród nich wymienia się zaburzenia lękowe, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia spektrum autyzmu i schizofrenię. Mikrodelecja w regionie 22q11.2 jest najczęstszym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju schizofrenii (4, 6).

Wśród zaburzeń szkieletowych i zębowych, będących głównym tematem zainteresowania ortodontów u chorych z zespołem Di George'a, wymienia się dystalną relację zuchwy w stosunku do szczęki (zwiększony kąt ANB, zmniejszony kąt SNB), pionowy wzorzec wzrostu (zwiększony kąt MPA), zwiększony kąt podstawy czaszki. Najczęściej występującą wadą zgryzu jest tyłozgrzyz z protruzją. Do nieprawidłowości zębowych występujących u tych pacjentów należą: hipodoncja, zęby nadliczbowe, nieprawidłowości kształtu

6. Urogenital disorders; in 30% of patients, agenesis of one or both kidneys can be observed, as well as dysplastic or cystic kidneys, hydronephrosis, renal pelvis dilatation, cryptorchidism, hypospadiasis, bladder agenesis, inguinal hernia (4, 7).
7. Characteristic appearance of the face: elongated face, especially its upper and middle part, prominent and broad forehead, prominent eyebrow arches, flattened infraorbital area, prominent incisal area, narrowed lower part of the face, retrogenia/mikrogenia; hypertelorism, the edge of the orbit is convex in the superolateral area and concave in the superomedial area, oblique palpebral fissures, narrowed eyelids; increased nasal length, narrowed nasal base, flat nasal root, prominent and rounded nasal tip; prominent, thin and everted lips, habitually open mouth, slanting lips, narrow oral fissure; small, low set ears (1, 6).
8. Eye structure abnormalities: strabismus, amblyopia (lazy eye) (1).
9. Musculoskeletal system disorders: muscle hypotonia, joint flaccidity, spine deformities, idiopathic leg pain, rib structure anomalies, equinovarus feet (1, 7).
10. Developmental retardation concerns motor skills, but mental development above all. Difficulties in speech development and learning difficulties, especially in mathematics and languages, are observed the most commonly. The average IQ of people affected by this syndrome is 70 (4).
11. Mental disorders; DiGeorge syndrome increases the risk of mental disorders, and they affect 25% of adult patients. These include anxiety disorders, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders and schizophrenia. Microdeletion in the 22q11.2 region is the most common genetic risk factor for schizophrenia (4, 6).

Skeletal and dental abnormalities, which are the main focus of interest for orthodontists, in patients with DiGeorge syndrome include a distal relation of the mandible to the maxilla (increased ANB angle, decreased SNB angle), vertical growth pattern (increased MPA angle), increased cranial base angle. Distocclusion with protrusion is the most common malocclusion. Dental abnormalities occurring in these patients include: hypodontia, supernumerary teeth, abnormalities of shape and sequence of eruption, tooth impaction and transposition. In addition, the following are observed: hypoplasia and hypomineralisation of enamel and a higher incidence of caries, resulting from difficulties in learning how to brush teeth, reduced salivary flow and buffer capacity and increased amount of cariogenic *S. mutans* bacteria in saliva (3, 8).

Genetic testing is necessary to diagnose DiGeorge syndrome. FISH is the test of choice, and it can also be used in the prenatal period. Its disadvantage is that it does not detect microdeletions in a non-specific region of chromosome 22

Tabela 1. Objawy zespołu Di George'a dotyczące poszczególnych układów i narządów
Table 1. Symptoms of DiGeorge syndrome characteristic of individual systems and organs

Układy i narządy <i>Systems and organs</i>	Częstość występowania <i>Incidence</i>	Charakterystyczne objawy <i>Characteristic symptoms</i>
Układ sercowo-naczyniowy <i>Cardiovascular system</i>	75%	Tetralogia Fallota, przerwanie łuku aorty typ B, wady zastawek komorowych, wspólny pień tętniczy, dwuuściowa prawa komora <i>Tetralogy of Fallot, type B interrupted aortic arch, ventricular valvular defects, common arterial trunk, double outlet right ventricle</i>
Układ immunologiczny <i>Immune system</i>	75%	Hipoplazja grasicy, chroniczne infekcje, nieprawidłowa odpowiedź na szczepionki, osłabiona odpowiedź humoralna, niedobór przeciwciał IgA, alergia, astma, choroby autoimmunologiczne <i>Hypoplasia of the thymus, chronic infections, abnormal response to vaccines, diminished humoral response, deficiency of IgA antibodies, allergy, asthma, autoimmune diseases</i>
Podniebienie <i>Palate</i>	75%	Rozszczep podniebienia, rozszczep wargi, rozszczep podśluzówkowy podniebienia, rozdwojony języczek, niewydolność podniebienna-gardłowa, nosowanie otwarte, sekwencja Pierre-Robin <i>Cleft palate, cleft lip, submucous cleft palate, split uvula, velopharyngeal incompetence, rhinolalia aperta, Pierre-Robin sequence</i>
Układ wewnątrzwydzielniczy <i>Endocrine system</i>	50–65%	Hipoplazja przytarczyc hipokalcemia, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedobór hormonu wzrostu <i>Hypoplasia of the parathyroid glands, hypocalcaemia, hypothyroidism, hyperthyroidism, growth hormone deficiency</i>
Układ pokarmowy <i>Digestive system</i>	30%	Choroba refluksowa przełyku, zaburzenia motoryki przełyku, refluks nosowo-gardłowy, wymioty, zaparcia, malrotacja jelit, atrezja odbytu, choroba Hirschrunga, atrezja przełyku, przetoka przełykowo-tchawicza <i>Oesophageal reflux disease, oesophageal motor disorders, nasopharyngeal reflux, vomiting, constipation, intestinal malrotation, anal atresia, Hirschprung's disease, oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula</i>
Układ moczowo-płciowy <i>Urogenital system</i>	30%	Agenezja jednej lub obu nerek, dysplastyczne lub torbielowate nerki, wodonercze, dylatacja miedniczki nerkowej, wnętrostwo, spodziectwo, agenezja pęcherza, przepuklina pachwinowa <i>Agenesis of one or both kidneys, dysplastic or cystic kidneys, hydronephrosis, renal pelvis dilatation, cryptorchidism, hypospadiasis, bladder agenesis, inguinal hernia</i>
Twarz <i>Face</i>	>51%	Twarz wydłużona, wydatne i szerokie czoło, wydatne łuki brwiowe, spłaszczenie okolicy podoczodołowej, retrogenia/mikrogenia, hiperteloryzm, skośne szpary powiekowe, zwężone powieki; zwiększona długość nosa, zwężona podstawa nosa, płaska nasada nosa, wydatny i zaokrąglony koniuszek nosa, wydatne, cienkie i wywinięte wargi, wąska szpara ust, małe, nisko osadzone uszy <i>Elongated face, prominent and wide forehead, prominent eyebrow arches, flattened infraorbital area, retrogenia/microgenia, hypertelorism, oblique palpebral fissures; increased nasal length, narrowed nasal base, flat nasal root, prominent and rounded nasal tip; prominent, thin and everted lips, narrow oral fissure; small, low set ears</i>
Oczy <i>Eyes</i>		Zez, amblyopia („leniwe oko”). <i>Strabismus, amblyopia (lazy eye)</i>
Układ mięśniowo-szkieletowy <i>Musculoskeletal system</i>	19%	Hipotonia mięśni, wiotkość stawów, deformacje kręgosłupa, idiopatyczny ból nóg, anomalie budowy żeber, stopy końsko-szpotawe <i>Muscle hypotonia, joint flaccidity, spine deformities, idiopathic leg pain, rib structure anomalies, equinovarus feet</i>
Rozwój umysłowy <i>Mental development</i>		Trudności w rozwoju mowy, trudności w nauce, zwłaszcza matematyki i języków, iloraz inteligencji wynosi średnio 70 <i>Difficulties in speech development, learning difficulties, especially in mathematics and languages, IQ is usually 70</i>
Zdrowie psychiczne <i>Mental health</i>	25%	Zaburzenia lękowe, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia spektrum autyzmu, schizofrenia <i>Anxiety disorders, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders, schizophrenia</i>

DiGeorge syndrome – case report

i kolejności wyrzynania, zatrzymanie zębów i transpozycja. Ponadto stwierdza się hipoplazję i hipomineralizację szkliwa oraz większą częstość występowania próchnicy, wynikającą z trudności w nauce szczotkowania, redukcji przepływu i zdolności buforowych śliny oraz zwiększonej ilości bakterii kariogennych *S. mutans* w ślinie (3, 8).

Do postawienia diagnozy zespołu Di George'a konieczne jest wykonanie badań genetycznych. Badaniem z wyboru jest metoda FISH, która może być również wykorzystana w okresie prenatalnym. Jej wadą jest fakt, że nie wykrywa mikrodelecji w niespecyficznym regionie chromosomu 22, które mają taką samą manifestację fenotypową. Dokładniejszym badaniem jest metoda PCR (1).

Zespół Di George'a może zostać zdiagnozowany w różnym wieku. Często przy niewielkiej liczbie objawów pozostaje niezdiagnozowany przez całe życie. W życiu płodowym najczęściej jest wykrywany, jeżeli w badaniu ultrasonograficznym zostanie zaobserwowana wada serca, nieprawidłowości grasicy, wady dróg moczowych, wady cewy nerwowej, nieprawidłowości budowy mózgu, wielowodzie czy rozszczep podniebienia. Wskazane jest wtedy wykonanie badań prenatalnych, które ujawniają obecność mikrodelecji (1, 7).

U noworodków do wykonania badań genetycznych mogą skłonić wada serca, nieprawidłowości budowy podniebienia, niedobór odporności, hipokalcemia i charakterystyczny wygląd twarzy. Wraz ze wzrostem i rozwojem dodatkowo mogą się ujawnić trudności w nauce i zaburzenia wymowy, takie jak nosowanie otwarte (1).

Wśród dorosłych pacjentów wykonanie badań w kierunku zespołu Di George'a mogą sugerować opóźnienia rozwojowe, choroby psychiczne, głównie schizofrenia, wcześniej pojawiająca się choroba Parkinsona oraz niedobór parathormonu. Zdarza się również, że jest on wykrywany u rodziców dzieci z dziedziczną odmianą zespołu (1).

Pacjenci dotknięci zespołem Di George'a wymagają wielospecjalistycznej opieki lekarskiej, w zależności od stwierdzonych objawów. Często konieczna jest również opieka psychologiczna lub też psychiatryczna. Specjaliści, którzy mogą mieć kontakt z pacjentami z tym zespołem genetycznym, w tym lekarze ortodonta, powinni znać fenotypowe cechy zespołu. W przypadku niepostawienia diagnozy w wieku dziecięcym mogą oni zwrócić uwagę pacjenta na obserwowane zaburzenia i skierować go na badania genetyczne. Pozwoli to na objęcie chorego właściwym leczeniem i działaniami profilaktycznymi.

Cel

Celem pracy był opis przypadku pacjenta z zespołem Di George'a, przyjętego do leczenia w Zakładzie Ortodoncji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zwrócono uwagę na charakterystyczne manifestacje zarówno w obrębie części twarzowej czaszki, jak i innych układów i narządów, które mogą sugerować obecność tego zespołu i wskazywać na celowość wykonania badań genetycznych.

that have the same phenotypic manifestation. PCR is a more accurate test (1).

DiGeorge syndrome can be diagnosed at different ages. If symptoms are few, it remains undiagnosed for the whole life. In foetal life, it is most often detected if an ultrasound examination reveals a heart defect, abnormalities of the thymus, urinary tract, neural tube defects, brain structure abnormalities, hydramnion or cleft palates. It is then recommended to perform prenatal tests which reveal the presence of a microdeletion (1, 7).

In newborn babies, genetic testing may be triggered by a heart defect, palatal structure abnormalities, immunodeficiency, hypocalcaemia and characteristic facial appearance. As children grow and develop, learning difficulties and pronunciation disorders, such as rhinolalia aperta, may also appear (1).

Among adult patients, tests for DiGeorge syndrome may be performed due to developmental retardation, mental illnesses, mainly schizophrenia, early onset Parkinson's disease and parathormone deficiency. This syndrome may also be detected in parents of children with a hereditary variant of this syndrome (1).

Patients affected by DiGeorge syndrome require multi-specialist medical care, depending on the symptoms observed. Psychological or psychiatric care is also often necessary. Medical specialists who may have contact with patients with this genetic syndrome, including orthodontists, should be familiar with phenotypic features of the syndrome. If a diagnosis is not made in childhood, they may draw the patient's attention to observed disorders and refer them for genetic testing. Consequently, the patient will receive appropriate treatment and preventive measures.

Aim

The aim of this paper was to describe a case of a male patient with DiGeorge syndrome, admitted to treatment at the Department of Orthodontics, the Medical University of Warsaw. We paid attention to characteristic manifestations both within the facial skeleton and other systems and organs that may suggest the presence of this syndrome and indicate that genetic testing was recommended.

Case report

This patient was admitted to treatment at the Department of Orthodontics, the Medical University of Warsaw, at the age of 13 years because he was referred by an orthodontist due to severe malocclusion and lack of response to previous treatment with a functional removable appliance. He is a child from the first pregnancy, born naturally. The delivery was at 38 weeks of pregnancy, no complications. The newborn's Apgar score was 10. His weight was 2800 g, body length – 51 cm. On the second day of life, a heart murmur was detected, and echocardiography was performed, then on the

Opis przypadku

Pacjent, przyjęty do leczenia w Zakładzie Ortodontji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wieku 13 lat, został skierowany przez lekarza ortodontę z powodu znacznego nasilenia wady zgryzu i braku odpowiedzi na dotychczasowe leczenie aparatem zdejmowanym czynnościowym. Jest dzieckiem z pierwszej ciąży, urodzonym siłami natury. Poród odbył się w 38 tygodniu ciąży, bez komplikacji. Noworodek otrzymał 10 punktów w skali Apgar. Waga wynosiła 2800 g, długość ciała – 51 cm. W drugiej dobie życia wykryto szmery nad sercem i wykonano echo serca, następnie w czwartej dobie powtórzono badanie i skierowano pacjenta do Centrum Zdrowia Dziecka. Rozpoznano wrodzoną wadę serca pod postacią podwójnego odpływu z komory prawej (zespołu DORV), hipoplazji pierścienia zastawki płucnej, zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej, zwężenia odejścia lewej tętnicy płucnej. W siódmym miesiącu życia odbył się zabieg korekty wady serca.

Ponadto u pacjenta w wieku dziecięcym stwierdzono wodonercze lewej nerki, hipoplazję lewego jądra, zaburzenia napięcia mięśniowego, skoliozę, koślawość lewej stopy, przepuklinę pachwinową. Mnogie objawy ze strony różnych narządów skłoniły lekarzy zajmujących się dzieckiem do wykonania badań genetycznych. Po przeprowadzeniu testu FISH postawiono rozpoznanie zespołu podniebieno-twarzowo-sercowego w wieku 4 lat. Mutacja odpowiedzialna za ujawnienie się zespołu pojawiła się de novo. Pacjent nie ma rodzeństwa.

W wieku 3 lat dziecko przeszło zabieg usunięcia lewego jądra i plastyki przepukliny pachwinowej, w wieku 8 lat – zabieg usunięcia nerki i moczowodu lewego, w wieku 12 lat – zabieg korekcji lewej stopy. Rodzice nie zauważyli zwiększonej liczby infekcji, wyniki laboratoryjnych badań liczby białych krwinek pozostawały w granicach normy. Pacjent był szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień, bez powikłań poszczepiennych, dodatkowo przyjął szczepienie przeciw pneumokokom i ospie. Wyniki badań hormonalnych i poziomu wapnia również utrzymywały się w normie. Pacjent na stałe suplementuje tran i preparaty witaminy D.

Wzrost i waga dziecka do 12 r.ż. utrzymywały się poniżej 3. centyla. W chwili przyjęcia do leczenia rodzice obserwowali przyspieszenie wzrostu związane z okresem dojrzewania. Wzrost w chwili badania wynosił 155 cm i znajdował się na 25 centylu, waga wynosiła 40 kg i plasowała się między 3 a 10 centylem. Rozwój psychoruchowy był w nieznacznym stopniu zaburzony. Kontakt logiczny był zachowany, dziecko wykazywało postawy lękowe w kontakcie z otoczeniem, miało też nieznacznie zaburzoną mowę. Stwierdzono obniżone napięcie mięśniowe, męczliwość, niewielkie osłabienie sprawności wykonywania czynności precyzyjnych.

Rozszczepu podniebienia nie stwierdzono, jednak ze względu na niewyraźną wymowę zasadne wydało się dokładne zbadanie struktur podniebienia. W wieku 4,5 roku, po rozpoznaniu zespołu Di George'a, przeprowadzono samicę w znieczuleniu ogólnym, z leczeniem zachowawczym

fourth day, the examination was repeated and the patient was referred to the Children's Health Centre. A congenital heart defect was diagnosed; namely, double outlet right ventricle (DORV), hypoplasia of the pulmonary valve ring, pulmonary artery valvular stenosis, left pulmonary artery outlet stenosis. In the seventh month of life, the heart defect was repaired.

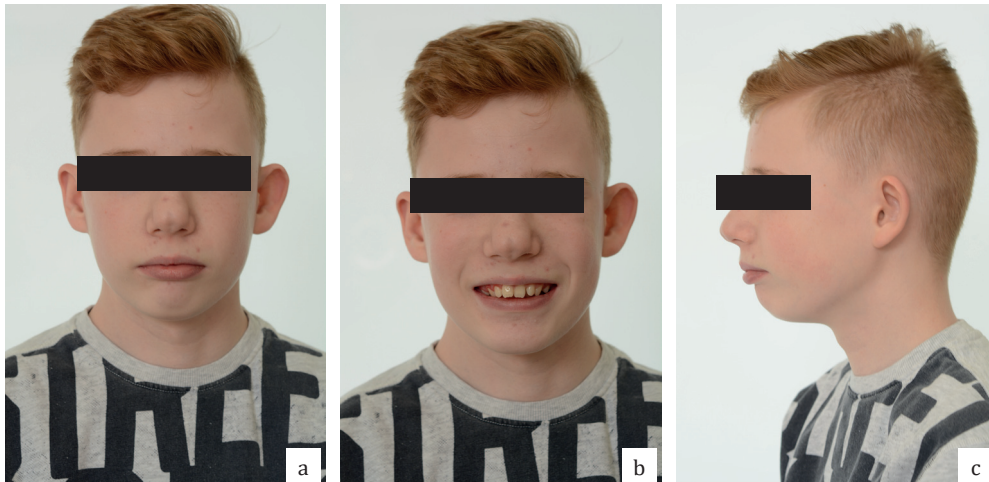
In addition, in the childhood the patient was diagnosed with left kidney hydronephrosis, left testicular hypoplasia, muscular tension disorders, scoliosis, left valgus foot, inguinal hernia. Due to multiple symptoms from various organs, the doctors who were taking care of the child decided to perform genetic tests. After the FISH test had been performed, the diagnosis of velocardiofacial syndrome was made at the age of 4 years. The mutation responsible for this syndrome appeared de novo. The patient has no siblings.

At the age of 3 years, the child underwent surgery to remove the left testicle and plastic surgery for inguinal hernia, at the age of 8 years – left kidney and ureter were removed, at the age of 12 years he had left foot repair surgery. His parents did not notice an increased number of infections, the results of laboratory tests including white blood cell count remained within normal limits. The patient received vaccinations according to the vaccination calendar, without post-vaccination complications, and additionally received vaccinations against pneumococci and smallpox. The results of hormone and calcium level tests were also within the norm. The patient has constantly been taking cod-liver oil and vitamin D supplements.

The child's height and weight remained below the 3rd percentile until the age of 12 years. At the time of admission to treatment, parents observed growth acceleration associated with adolescence. At the time of the examination, the patient's height was 155 cm and he was at the 25th percentile, his weight was 40 kg, namely between the 3rd and 10th percentile. His psychomotor development was slightly disturbed. Logical contact was maintained, the child showed anxiety in contact with the environment and his speech was slightly disturbed. Lowered muscle tension, fatigability, slight impairment of precision activities were demonstrated.

No cleft palate was found, but due to slurred speech it seemed reasonable to examine the palatal structures thoroughly. At the age of 4.5 years, after the diagnosis of DiGeorge syndrome, sanitation of the oral cavity was performed under general anaesthesia, with conservative treatment of 11 teeth and extraction of teeth 75 and 85 due to irreversible pulpitis. The patient remains under constant dental care.

The family history of malocclusions was positive – a posterior defect was present in the child's mother and in her family. A nasal breathing route was confirmed. Parafunctions mentioned by the parents include nail biting, whereas dysfunctions include lazy chewing. The patient remained under the care of a speech therapist until the age of 10 years. The parents do not report allergies or facial injuries.



Rycina 1. Rysy twarzy: A – en face, B – w uśmiechu, C – z profilu.

Figure 1. Facial features: A – en face, B – smiling, C – profile.

11 zębów i ekstrakcją zębów 75 i 85 z powodu nieodwracalnego zapalenia mięsni. Pacjent pozostaje pod stałą opieką stomatologiczną.

Wywiad rodzinny w kierunku wad zgryzu był pozytywny – wada dotylna występowała u matki dziecka i w jej rodzinie. Stwierdzono nosowy tor oddychania. Wymieniane przez rodziców parafunkcje to obgryzanie paznokci, a z dysfunkcji – leniwe żucie. Pacjent pozostawał pod opieką logopedy do 10. roku życia. Rodzice nie zgłaszają alergii i urazów w obrębie twarzy.

W badaniu zewnątrzustnym zaobserwowano widoczne wyraźne cechy dysmorfizmu twarzy. Czoło szerokie, oczy rozstawione szeroko, szpary powiekowe skośne, szeroka podstawa i nasada nosa, rozdwojony koniuszek nosa, wydatna okolica przysieczna, wargi wywinięte, odstające uszy. Symetria twarzy względem płaszczyzny strzałkowej była zachowana, bródka cofnięta na tylną granicę pola biometrycznego, pogłębiona bruzda wargowo-bródkowa, wydłużony dolny odcinek twarzy (Ryc. 1).

W badaniu wewnątrzustnym stwierdzono pełne uzębienie stałe z wyjątkiem zębów 35, 45 i trzech zębów trzonowych (Ryc. 2). Higiena jamy ustnej wymagała poprawy. W badaniu zgryzu stwierdzono obustronnie II klasy Angle'a i II klasy kłowe, nagryz pionowy wynosi 7 mm, nagryz poziomy 8 mm, zaznaczona protruzja zęba 11 oraz dolnych siekaczy, zgryz przewieszony w obrębie zębów przedtrzonowych obustronnie. Częściowy brak miejsca na zęby 35 i 45 został spowodowany mezjalizacją zębów 36 i 46 po utracie zębów mlecznych. Na podniebiennej powierzchni korzenia zęba 11 widoczna była recesja wynikająca ze stałego nagryzania na to miejsce zębem 41. Test czynnościowy wysuwania żuchwy ujemny – następowało pogorszenie zarówno rysów twarzy, jak i warunków zgryzowych.

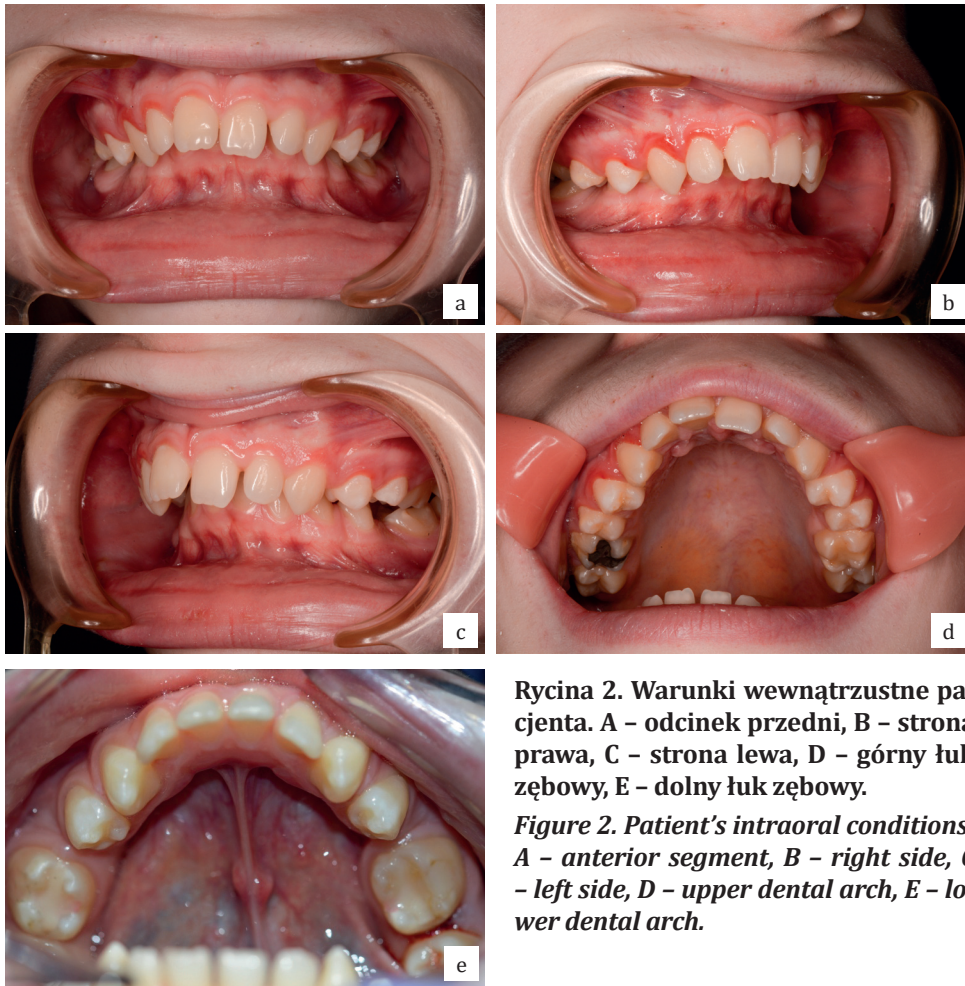
W analizie zdjęcia pantomograficznego stwierdzono brak miejsca dla wyrzynających się zębów 35 i 45 oraz obecność

The extraoral examination showed visible features of facial dysmorphism. Wide forehead, widely set eyes, slanted palpebral fissures, wide nasal base and root, dimple in the nasal tip, prominent incisal area, everted lips, prominent ears. The facial symmetry in relation to the sagittal plane was maintained, the chin retracted to the posterior border of the biometric field, deep labiomental crease, elongated lower part of the face (Fig. 1).

The intraoral examination showed full permanent dentition except for teeth 35, 45 and third molars (Fig. 2). Hygiene of the oral cavity needed improvement. The occlusion examination showed bilateral Angle's class II and cuspid class II, the overbite was 7 mm, the overjet was 8 mm, marked protrusion of tooth 11 and lower incisors, lingual bite occlusion within premolars on both sides. Partial lack of space for teeth 35 and 45 was caused by mesialisation of teeth 36 and 46 after the loss of deciduous teeth. On the palatal surface of tooth 11 root, there was a recession resulting from constant biting on this place with tooth 41. The functional test of mandibular protrusion was negative – both facial features and occlusal conditions deteriorated.

The analysis of a panoramic radiograph demonstrated there was no space for teeth 35 and 45 undergoing eruption and there were third molar tooth buds. The cephalometric analysis showed skeletal class II (ANB = 9.3°, Wits = 13 mm), posterior relation of maxillary-mandibular bases, the angle of maxillary-mandibular bases within the norm (NS : ML = 35.7°), decreased interincisal angle (123.7°) (Fig. 3, 4).

Based on the examination, analysis of diagnostic models and radiological documentation, the following diagnosis was made: Skeletal class II (morphological retroposition), intraorally: complete distocclusion with protrusion of incisors, bilateral lingual occlusion, compensatory elongation of incisors in the mandible with the mandibular alveolar part, partial lack of space for teeth 35 and 45, traumatic occlusion in teeth 11 and 41.



Rycina 2. Warunki wewnątrzustne pacjenta. A – odcinek przedni, B – strona prawa, C – strona lewa, D – górny łuk zębowy, E – dolny łuk zębowy.

Figure 2. Patient's intraoral conditions: A – anterior segment, B – right side, C – left side, D – upper dental arch, E – lower dental arch.

zawiązków trzecich zębów trzonowych. Analiza cefalometryczna wykazała II klasę szkieletową (ANB = 9,3°, Wits = 13 mm), dotylną relację podstaw szczęk, kąt podstaw szczęk w normie (NS : ML = 35,7°), zmniejszony kąt międzysieczny (123,7°) (Ryc. 3, 4).

Na podstawie badania, analizy modeli diagnostycznych i dokumentacji radiologicznej postawiono rozpoznanie: II klasa szkieletowa (tyłożuchwie morfologiczne), wewnątrzustnie tyłożgryz całkowity z protruzją siekaczy, zgryz przewieszony obustronny, kompensacyjne wydłużenie zębów siecznych w żuchwie wraz z częścią zębodołową żuchwy, częściowy brak miejsca dla zębów 35 i 45, zgryz urazowy w obrębie zębów 11 i 41.

Pacjent przed przyjęciem do Zakładu Ortodoncji WUM był leczony ortodontycznie. Rodzice podają, że mimo noszenia aparatu blokowego do czynnościowego leczenia tyłożuchwia nie nastąpiła poprawa, dlatego ortodonta skierował pacjenta do ww. placówki. Plan leczenia ortodontycznego w chwili obecnej obejmuje wyrównanie dolnej płaszczyzny zgryzu za pomocą płytki Nance'a, ze stałą przednią płaszczyzną nagryzową poprzez intruzję kompensacyjnie wydłużonych zębów siecznych dolnych oraz dystalizację zębów 36 i 46 i

The patient received orthodontic treatment before admission to the Department of Orthodontics, Medical University of Warsaw. His parents report that despite wearing a block appliance for functional treatment of distocclusion there was no improvement; therefore, an orthodontist referred the patient to the above-mentioned centre. The orthodontic treatment plan currently includes the alignment of the lower occlusal plane with a Nance appliance, with a fixed anterior occlusal plane through the intrusion of lower incisors showing compensatory elongation and distalisation of teeth 36 and 46, and restoration of space for teeth 35 and 45 via a lip bumper attached in rings to teeth 36 and 46. At a later stage, after the patient has completed his growth, multi-disciplinary orthodontic-surgical treatment is planned.

Discussion

DiGeorge syndrome is a genetic disorder that is associated with abnormal development and functions of many organs. According to various authors, the most frequently affected systems and organs include the cardiovascular system (75%), immune system (75%), palate (75%), endocrine system (50–65%), digestive system (30%), urogenital



Rycina 3. Zdjęcie cefalometryczne boczne głowy pacjenta.
Figure 3. A cephalometric photograph of the patient's head.

odtworzenie miejsca dla zębów 35 i 45 za pomocą aparatu lip bumper zamocowanego w pierścieniach na zębach 36 i 46. W dalszym etapie, po zakończeniu przez pacjenta wzrostu, planowane jest zespołowe leczenie ortodontyczno-chirurgiczne.

Dyskusja

Zespół Di George'a jest zaburzeniem genetycznym, które wiąże się z zaburzeniem rozwoju i funkcji wielu narządów. Różni autorzy wśród najczęściej dotkniętych układów i narządów wymieniają układ sercowo-naczyniowy (75%), układ immunologiczny (75%), podniebienie (75%), układ wewnętrzwydzielniczy (50–65%), układ pokarmowy (30%), układ moczowo-płciowy (30%), układ mięśniowo-szkieletowy (19%). Ponadto u ponad 50% chorych stwierdza się dysmorfizm twarzy oraz zaburzenia rozwoju umysłowego i zdrowia psychicznego (25%) (1, 4, 6, 7).

W badaniu Fomin i Pastorino przeprowadzonym na grupie 14 pacjentów u 86% stwierdzono wady serca, 78,5% wykazywało dysmorfizm twarzy, u 64,3% stwierdzono mikrostromię, 57,2% miało defekt podniebienia, mikrogenię i niski wzrost. Zaburzenia zębowe stwierdzono u 42,8%, hipertelorizm u 35,8%, zeza u 21,5% badanych pacjentów. Jeden z 14 pacjentów miał koślawość stopy. Połowa badanych cierpiała na nawracające infekcje, a 35,8% pacjentów miało zaburzenia gospodarki wapniowej (2).

Śród objawów charakterystycznych dla zespołu Di George'a u pacjenta stwierdzono wadę serca, wodonercze, hipoplazję lewego jądra, skoliozę, koślawość lewej stopy, przepuklinę pachwinową i opóźnienie wzrostu. Pacjent ma cechy dysmorfizmu twarzy, jednak nie są one charakterystyczne dla opisywanego zespołu, ponadto chłopiec wykazuje słabo zaznaczone zaburzenia lękowe. Nie stwierdzono natomiast zaburzeń wewnętrzwydzielniczych i zaburzeń gospodarki wapniowej oraz



Rycina 4. Zdjęcie pantomograficzne pacjenta.
Figure 4. A panoramic radiograph of the patient.

system (30%), musculoskeletal system (19%). In addition, more than 50% of patients show facial dysmorphism and mental development and mental health disorders (25%) (1, 4, 6, 7).

In the study by Fomin and Pastorino performed in a group of 14 patients, 86% had heart defects, 78.5% had facial dysmorphism, 64.3% had microstomy, 57.2% had a palatal defect, microgenia and short stature. Dental abnormalities were found in 42.8%, hypertelorism in 35.8% and strabismus in 21.5% of the examined patients. One patient in a group of 14 patients had a valgus foot. Half of the patients suffered from recurrent infections, and 35.8% of patients had calcium metabolism disorders (2).

Among the symptoms characteristic for DiGeorge syndrome, the patient was diagnosed with a heart defect, hydronephrosis, left testicular hypoplasia, scoliosis, left valgus foot, inguinal hernia and growth retardation. The patient shows features of facial dysmorphism; however, they are not characteristic of the described syndrome. Moreover, the boy shows poorly marked anxiety disorders. Nonetheless, no endocrine disorders or calcium metabolism disorders or weakened immunity were found. No palatal abnormalities have been observed; however, rhinolalia aperta indicates that further diagnostic tests are necessary.

In the Klingberg study, 67% of patients had class I occlusion, 30% – class II, and 3% – class III. In his study group, Lewyllie recorded class II occlusion in 60% of patients, while in the remaining patients – class I occlusion (3, 9). A mutual relation of molars is often a reflection of the mandibular position, which can be retracted in relation to the rest of the face. According to Friedman, the cause of an abnormal posterior mandibular position is not associated with its abnormal morphology but with its position, resulting from flattened cranial base and a posterior position of the articular fossa (5).

obniżenia odporności. Nie znaleziono zaburzeń budowy podniebienia, jednak nosowanie otwarte występujące u pacjenta wskazuje na konieczność pogłębienia diagnostyki.

W badaniu Klingberga u 67% pacjentów stwierdzono okluzję klasy I, u 30% – klasy II, a u 3% – klasy III. Z kolei Lewyllie w swojej grupie badawczej zanotował okluzję klasy II u 60% pacjentów, u pozostałych – okluzję klasy I (3, 9). Wzajemna relacja zębów trzonowych jest często odbiciem pozycji żuchwy, która może być cofnięta w stosunku do reszty twarzy. Friedman jako przyczynę nieprawidłowej, dotylnej pozycji żuchwy podaje nie zaburzenia w jej morfologii, ale w położeniu, wynikające ze spłaszczenia podstawy czaszki i dotylnego położenia dołka stawowego (5).

U pacjenta stwierdzono szkieletową wadę zgryzu klasy II, w rysach twarzy wyraźnie zaznaczone cofnięcie bródki za pole biometryczne, wewnątrzustnie – II klasę Angle'a i kłową obustronnie. Kąt podstawy czaszki NSBa był zwiększony i wynosił 147,9°, przy normie 131 +/-4,5°, co pokrywa się z wynikami badań Friedmana (5). Wśród innych problemów stomatologicznych należy zauważyć niewystarczającą higienę jamy ustnej, która skutkowałą koniecznością usunięcia zębów 75 i 85 w wieku 4 lat oraz leczenia wielu ubytków próchnicowych.

Pacjenci dotknięci zespołem mają problemy w nauce szczotkowania wynikające z trudności poznawczych. Ponadto częste choroby i hospitalizacje sprzyjają spożywaniu pokarmów wysokoenergetycznych zawierających duże ilości węglowodanów, natomiast utrudniają utrzymanie należytej higieny jamy ustnej. Choroby przebyte w okresie dziecięcym mają wpływ na mineralizację zębów stałych. Wszystkie te czynniki, połączone z obniżonymi zdolnościami buforowymi śliny i większą ilością bakterii kariogennych w ślinie, wpływają na zwiększoną częstość występowania próchnicy. Należy jednak zwrócić uwagę opiekunów na dołożenie wszelkich starań, aby utrzymać stan jamy ustnej w jak najlepszej kondycji, ponieważ infekcje zębopochodne mogą prowadzić do poważnych powikłań u pacjentów z wadami serca. Ponadto wszelkie zabiegi z naruszeniem ciągłości tkanek lub związane z leczeniem endodontycznym w ich przypadku powinny odbywać się w osłonie antybiotykowej (8).

Klingberg w swoim badaniu wśród zaburzeń zębowych u pacjentów z zespołem Di George'a wymienia również nieprawidłowości kształtu, liczby i wyrzynania zębów oraz hipoplazję i hipomineralizację zębów (9). Częstość występowania hipodontii w tej grupie pacjentów szacuje się na 15–23% (9, 10, 11). U naszego pacjenta nie stwierdzono takich nieprawidłowości zębowych.

Diagnoza zespołu Di George'a najczęściej bywa stawiana po urodzeniu lub w wieku dziecięcym na podstawie objawów ze strony licznych narządów. Czasem jednak zespół pozostaje niewykryty przez długie lata, co niekorzystnie wpływa na rokowanie odnośnie jakości i długości życia. Wczesne postawienie diagnozy pozwala na objęcie pacjentów odpowiednim leczeniem i zastosowanie działań

The patient was found to have skeletal class II malocclusion, facial features showed clearly marked retraction of the chin behind the biometric field, the intraoral examination showed Angle's class II and cuspid class on both sides. The cranial base angle, NSBa was increased to 147.9°, with the reference range 131 +/-4.5°, and it complies with the Friedman study results (5). Among other dental problems, insufficient oral hygiene should be mentioned. Therefore it was necessary to remove teeth 75 and 85 at the age of 4 years and to treat many carious defects.

Patients affected by this syndrome have problems in learning how to brush their teeth due to cognitive difficulties. Moreover, frequent diseases and hospitalisations promote the consumption of high-energy foods with high levels of carbohydrates, and at the same time they make it difficult to maintain proper oral hygiene. Diseases suffered during childhood have an impact on mineralisation of permanent teeth. All these factors, combined with reduced salivary buffer capacity and more cariogenic bacteria in saliva, result in an increased incidence of caries. However, caregivers should pay attention to make every effort to keep their child's oral cavity in the best possible condition, as dental infections may lead to serious complications in patients with heart defects. In addition, any procedure involving tissue discontinuity or endodontic treatment should be provided under antibiotic cover in their cases (8).

The Klingberg study regarding dental abnormalities in patients with DiGeorge syndrome also mentions abnormalities in tooth shape, number and eruption as well as teeth hypoplasia and hypomineralisation (9). The incidence of hypodontia in this group of patients is estimated at 15–23% (9, 10, 11). Our patient did not have such dental abnormalities.

The diagnosis of DiGeorge syndrome is most often made at birth or in childhood based on symptoms associated with multiple organs. However, sometimes the syndrome remains undetected for many years, and it has a negative impact on the prognosis in terms of quality and life expectancy. An early diagnosis allows for appropriate treatment of patients and the use of preventive measures. Many doctors who treat a child with multiple symptoms have an opportunity to refer such a patient to genetic testing (12).

The average life expectancy of patients with the syndrome is about 46 years. Congenital heart defects are the main cause of early death. Treatment of their consequences usually takes a lifetime, but it significantly improves the quality of life. Cancer is the third most common cause of death, and these patients are more susceptible to cancer due to immune deficiencies. This indicates it is necessary to conduct screening tests for early detection of a neoplastic focus (12).

A phenotype similar to DiGeorge syndrome is also observed in patients with other syndromes and diseases, including children of mothers with gestational diabetes, children whose mothers were exposed to retinoic acid, patients with a mutation in the CHD7 or T-box 1 gene and with

DiGeorge syndrome – case report

profilaktycznych. Okazję do skierowania pacjenta na badania genetyczne ma wielu lekarzy, z którymi dziecko z mnogimi objawami ma kontakt (12).

Średnia długość życia pacjentów z zespołem wynosi ok. 46 lat. Główną przyczyną wczesnych zgonów są wrodzone wady serca. Leczenie ich skutków trwa najczęściej całe życie, ale znacząco poprawia jego jakość. Trzecią najczęstszą przyczyną zgonów są nowotwory, na które ci pacjenci są bardziej podatni ze względu na defekt układu immunologicznego. Wskazuje to na potrzebę prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia ogniska nowotworowego (12).

Fenotyp zbliżony do zespołu Di George'a wykazują również pacjenci z innymi zespołami i chorobami, m.in. dzieci matek z cukrzycą ciężową, dzieci, których matki były ekspozowane na kwas retinowy, pacjenci z mutacją w genie CHD7 lub T-box 1 oraz z innymi delecjami chromosomowymi. W celu prawidłowego leczenia pacjenta konieczne jest ustalenie źródła zaburzeń (4).

Podsumowanie

W artykule zwrócono uwagę na charakterystyczne cechy fenotypowe zespołu Di George'a. Dotyczą one różnych układów i narządów, m.in. układu sercowo-naczyniowego, immunologicznego, wewnątrzwydzielniczego, stomatognatycznego. Dzięki znajomości objawów zespołu przez lekarzy różnych specjalności, m.in. ortodontów, możliwe będzie wczesne postawienie rozpoznania, a co za tym idzie odpowiednie leczenie tych pacjentów. Wpłynie to na poprawę jakości i długości ich życia.

Piśmiennictwo / References

- Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 123-32.
- Fomin AB, Pastorino AC, Kim CA, Pereira CA, Carneiro-Sampaio M, Abe-Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 865-9.
- Lewyllie A, Roosenboom J, Indencleef K, Claes P, Swillen A, Devriendt K, Carels C, Cadenas De Llano-Pérula M, Willems G, Hens G, Verdonck A. A Comprehensive Craniofacial Study of 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dent Res* 2017; 96: 1386-91.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071.
- Friedman MA, Miletta N, Roe C, Wang D, Morrow BE, Kates WR, Higgins AM, Shprintzen RJ. Cleft palate, retrognathia and congenital heart disease in velo-cardio-facial syndrome: a phenotype correlation study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 1167-72.
- Prasad S, Katina S, Hennessy RJ, Murphy KC, Bowman AW, Waddington JL. Craniofacial dysmorphology in 22q11.2 deletion syndrome by 3D laser surface imaging and geometric morphometrics: illuminating the developmental relationship to risk for psychosis. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 529-36.
- Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, Gebb J, Coleman B, Crowley TB, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Moldenhauer JS. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176: 1735-41.
- Bartram A. Are there dental and medical characteristics of children with 22q11 syndrome that may impact on their oral health. *ISDH Conference* 2014.
- Klingberg G, Oskarsdóttir S, Johannesson EL, Norén JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 14-23.
- Heliövaara A, Rantanen I, Arte S. Dental development and tooth agenesis in children with velocardiofacial syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 446-50.
- Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamson TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol Scand* 2012; 70: 194-201.
- Van L, Heung T, Graffi J, Ng E, Malecki S, Van Mil S. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2019; 21: 2328-35.

other chromosome deletions. It is necessary to identify a source of disorders in order to treat a patient in an appropriate way (4).

Summary

The article presents the characteristic phenotypic features of DiGeorge syndrome. They concern various systems and organs, including cardiovascular, immune, endocrine and stomatognathic systems. When doctors of various specialties, among others orthodontists, have knowledge of symptoms of this syndrome, it will be possible to make an early diagnosis and thus treat these patients appropriately. This will improve the quality of life and length of their lives.