

Sakari Wahrmann, Sonja Strang-Karlsson, Katri Rajala, Hannele Koillinen, Jonna Komulainen-Ebrahim, Sami Räsänen, Jarmo Körkkö, Päivi Lindholm, Terhi Ansamaa, Riikka Keski-Filppula, Johanna Lempainen, Leena Kainulainen, Satu Wedenoja, Johanna Repo ja Outi Kuismin

22q11.2-deleetio-oireyhtymän hoito ja seuranta

22q11.2-deleetio-oireyhtymä on ihmisen yleisin mikroleetio-oireyhtymä. Se aiheutuu useimmiten uudesta mutaatiosta, ja sen ilmaisu on yksi vaihtelevimmista. Periytyntykään deleetio ei aiheuta identtistä taudinkuvaa. Lapsuudessa keskeisiä ilmentymiä ovat moninaiset rakenteelliset poikkeavuudet sekä kehityksen häiriöt. Aikuisuudessa korostuvat erityisesti psykiatrinen sairastavuus sekä terveydenhuollon seurannan ja tuen elinikäinen tarve. Vaikka kansainväliset hoitosuosituksot linjaavat oireyhtymän hoitoa ja seuranta, niiden yhteensovittaminen suomalaisiin käytäntöihin on tarpeen. Moniammatillinen yhteistyö yhdessä riittävien tukitoimien ja kuntoutuksen kanssa mahdollistaa potilaiden hyvän hoidon ja arjessa selviytymisen.

22q11.2-deleetio-oireyhtymä (synonyymit CATCH22, velokardiofasiaalinen oireyhtymä sekä DiGeorgen oireyhtymä) on ihmisen yleisin mikroleetio-oireyhtymä (1). Taudin esiintyvyys on yksi tapaus 2 200 vastasyntyntä kohden (2). Oireyhtymää sairastavia arvioidaan olevan Suomessa noin tuhat. Oireyhtymän keskeisimpiä ilmentymiä ovat synnynnäiset sydänviat, suulakipoikkeavuudet, hypokalsemiataipumus, kateenkorvapoikkeavuudet sekä kehityksen häiriöt (KUVA 1) (3).

Vakavat tautimuodot diagnosoidaan usein lapsuudessa, mutta varsinkin tapaukset, joihin ei liity rakennevikojä, todetaan toisinaan vasta aikuisiässä. Oireyhtymän painopiste vaihtelee ikäkausittain: imeväisiässä korostuvat synnynnäiset rakenneviat, taapero- ja kouluiässä hengitystieinfektiot sekä kehityksen häiriöt ja aikuisiässä lisääntymisterveydelliset, psykiatriset sekä neuropsykiatriset ongelmat (KUVA 2) (4,5).

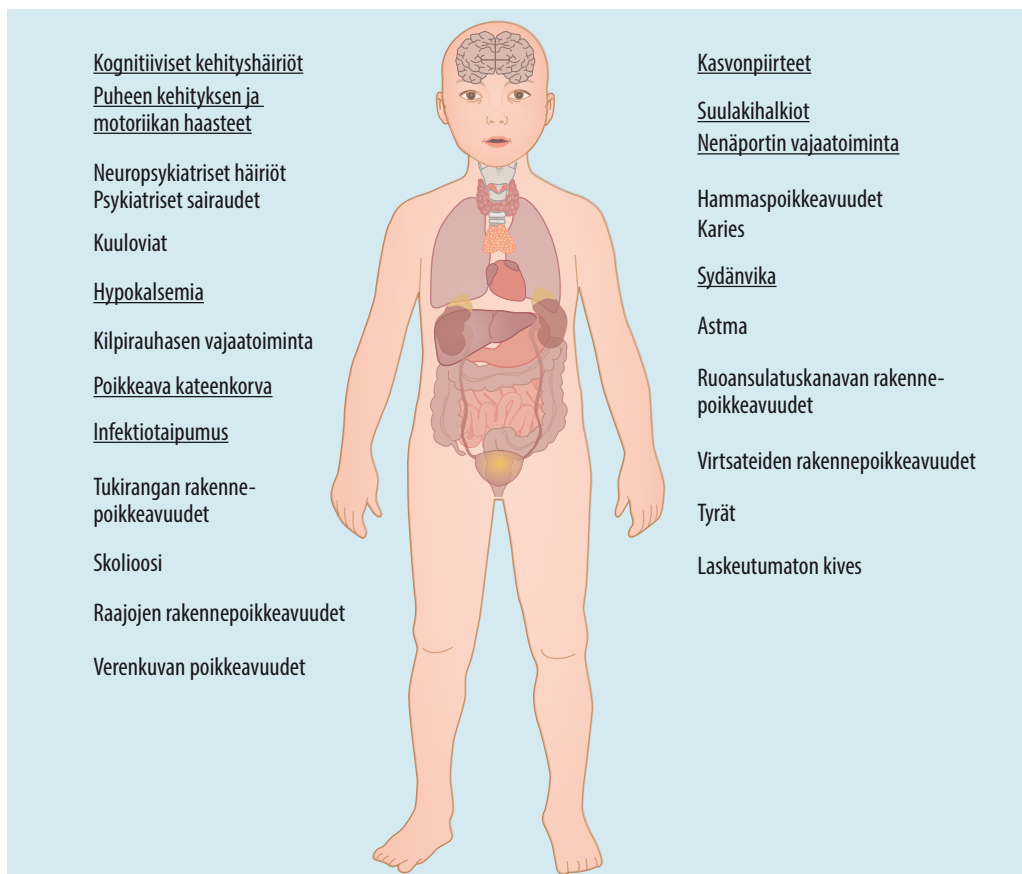
Hiljattain päivitetetyt kansainväliset hoitosuositukset eivät sovellu täysin suomalaiseen terveydenhuoltojärjestelmään (4,5). Tämän katsauksemme tarkoituksena on sovittaa keskeiset suositukset kansallisiin hoitokäytäntöihin (TAULUKOT 1-3).

Geneettiset tekijät

Oireyhtymän aiheuttaa vallitsevasti periytyvä mikroleetio kromosomissa 22. Suomalais-tutkijat julkaisivat vuonna 1981 ensimmäisenä perheen, jossa kromosomin 22 poikkeavuus oli aiheuttanut DiGeorgen oireyhtymän, ja ehdottivat oireyhtymän voivan aiheutua 22q11-deleetiosta (6). Alueella sijaitsevat segmentaaliset duplikaatiot altistavat mikroleetioiden sekä -duplikaatioiden syntymiselle (KUVA 3) (7). Vaikka deleetion koko vaihtelee, deleetion tyyppi ei korreloi oireisiin eikä periytyntykään deleetio johda identtiseen taudinkuvaan (7,8).

Diagnoosi tehdään tavallisesti molekyylika-ryotyypityksellä tai kopiolumuutosvalidoidulla eksomisekvensointitutkimuksella, joskus fluoresenssi in situ -hybridisaatiotutkimuksella (FISH). Diagnoosin jälkeen vanhemmille tarjotaan tutkimuksia periytymistavan ja toistumisriskin arvioimiseksi. Noin 90 %:lla mutatio on uusi, lopuilla vanhemmalta peritty (7). Ihannetilanteessa vanhemman deleetio on tiedossa jo raskauden suunnitteluvaiheessa.

Perinnöllisyysneuvontaa tulisi tarjota diagnosivaiheessa ja tarvittaessa eri elämänvai-



KUVA 1. 22q11.2-deleetio-oireyhtymän ilmentymät. Tietyt ilmentymät (kuvassa alleviivatut) johtavat usein oireyhtymän jäljille, varsinkin useamman niistä esiintyessä samanaikaisesti.

Imeväisikä	Leikki-ikä	Kouluikä	Aikuisuus	Myöhäinen aikuisuus
				
- Rakenneviat (erityisesti sydämen ja suulaen) - Hypokalsemia - Syömisvaikeudet - Hypotonia	- Infektiot - Kehityksen häiriöt	- Kehityksen häiriöt - Oppimisvaikeudet - Neuropsykiatriset häiriöt	- Psykiatrisen sairastavuus - Neuropsykiatriset häiriöt - Neurologinen sairastavuus - Sydän- ja verisuonitaudit - Lisääntymisterveydelliset haasteet	- Sydän- ja verisuonitaudit - Psykiatrisen sairastavuus - Neuropsykiatriset häiriöt - Neurologinen sairastavuus

KUVA 2. Keskeisimmät ilmentymät ja haasteet ikäkauden mukaan.

heissa, mukaan lukien henkilökohtainen neuvontakäynti nuorelle aikuistumisvaiheessa sekä perhesuunnittelun tullessa ajankohtaiseksi. Jos kyseessä on uusi mutaatio, uusiutumisriski sisarusten osalta on alle 1 %. Vanhempien tasapainoiset translokaatiot ovat 22q11.2-mikrodeleettio-oireyhtymässä harvinaisia. Mikrodeleetiota kantavalle henkilölle tulee selittää hänen lastensa 50 %:n todennäköisyys periä deleetio. Perinnöllisyysneuvonnassa korostetaan oirekuvan ja vaikeusasteen vaihtelua sekä tarkan ennustamisen mahdottomuutta.

Prenataalivaihe

Oireyhtymän sikiöaikaiset ilmentymät ovat moninaisia. Vaikeat rakennepoikkeavuudet saatetaan havaita jo alkuraskauden aikana, ja nis-katurvotusta esiintyy pienellä osalla sikiöistä. Tyypillisesti oireyhtymään viittaavia piirteitä todetaan keskiraskauden rakennekaikukuvauksessa. Yleisin löydös on rakenteellinen sydänvika, mutta usein havaitaan muidenkin elinryhmien poikkeavuuksia (7).

Puolalaistutkimuksessa 22q11.2-deleetio löydettiin 5 %:ssa raskauksista, joita tutkittiin sikiön sydänvian vuoksi (9). Myöhemmin raskaudessa polyhydramnionin ja sikiön kasvuhäiriön riski suurenee, joten raskausaikainen seuranta on perusteltua (7). Sikiöaikana herännyt 22q11.2-deleetio-oireyhtymäepäily varmistetaan diagnostisella molekyylikaryotyypityksellä tai eksomisekvenssoinnilla istukka- tai lapsivesinäytteestä tai viimeistään lapsen syntymän jälkeen. Varhainen diagnoosi auttaa rakennepoikkeamien toteamista heti vastasyntyneenä ja mahdollistaa tarvittaessa nopean hoidon. Suomessa yleisimmin käytetyt sikiötestit äidin verestä (non-invasive prenatal testing, NIPT) eivät sovellu 22q11.2-mikrodelektion seulomiseen. Markkinoilla on äidin verinäytteestä tehtäviä 22q11.2-deleetioita vaihtelevasti tunnistavia NIPT-testejä, ja positiivinen NIPT-testitulos on varmistettava molekyylikaryotyypityksellä (7).

Sydän- ja verisuonitaudit

Kahdella kolmasosalla oireyhtymää sairastavista todetaan synnynnäinen sydänvika (3).

TAULUKKO 1. Tutkimukset ja toimet 22q11.2-deleetio-oireyhtymän diagnoosin jälkeen.

Erikoislääkärien arviot
Perinnöllisyyslääkäri, lisäksi neuvonta
Kardiologi
Korvalääkäri
Silmälääkäri
Immuunivajelääkäri
- Varhaislapsuudessa diagnosoiduille ennen elävien rokotteiden antamista
Muut selvitykset
Moniammatillinen arvio tukitoimien ja kuntoutuksen suunnittelemiseksi
Ruusuansulatuskanavaongelmien ja ravitsemuksen arviointi
Riskitietomerkintä komplikaatoriskeistä toimenpiteissä
Vatsan ja virtsateiden kaikukuvaus
Laboratoriotutkimukset
EKG, B-TVK, P-Ca-ion, fP-PH, S-D-25, P-T4V, P-TSH
Aikuisille lisäksi fP-Kol, fP-LDL, fP-HDL, fP-Trigly, P-ALAT, P-Krea, fP-Gluk, B-HbA1c
Lisäselvitykset lapsille
Lastenkardiologin arvio
Halkiopotilaista lähete huuli-suulakityöryhmälle (HUSUKE tai OYS)
Puheterapeutin laaja arvio (varhain diagnosoiduille alle kahden vuoden iässä)
Mikäli todetaan nenäportin vajaatoiminta ilman halkiota:
- Lähete foniatrian poliklinikkaan moniammatilliseen arvioon
Mikäli todetaan nenäportin merkittävä vajaatoiminta sekä piilosuulakihalkio:
- Lähete halkiokeskukseen, jos harkitaan leikkaushoitoa

Konotrunkaaliset rakenneviat (esimerkiksi Fallot'n tetralogia, aortan B-typin katkos, yhteinen valtimorunko) ovat erityisen tyypillisiä, mutta kammioväliseinän aukko on yleisin sydänilmentymä. Myös aortankaaren poikkeavuudet ovat yleisiä.

Sydäntoimenpide tehdään jopa kolmasosalle lapsista, ja vaikeat sydänviat ovat tärkein lapsuusiän kuolinsyy (3,4). Aikuispotilaille sydän- ja verisuonitaudit ilmaantuvat tavallista aikaisemmin ja aiheuttavat valtaosan ennenaikaisesta kuolleisuudesta, ilman synnynnäistä sydänvikaakin (5). Aortan tyven laajentumaa voi kehittyä normaalirakenteisesta sydäimestä huolimatta, mutta sen luonnollinen taudinkulku on tuntematon.

TAULUKKO 2. Yleiset kehityksen ja terveyden seurannan suositukset.

	Imeväis- ikäinen	Leikki- ikäinen	Koulu- ikäinen	Aikui- nen
Geneettiset tekijät				
Perinnöllisyysneuvonta nuorella aikuisiällä ja perhesuunnittelussa				X
Sydän- ja verisuonitaudit				
Sydänvian toteamisen jälkeen hoito ja seuranta vian mukaan	(X)	(X)	(X)	(X)
Sydän- ja verisuonitautiriskin huomiointi kaikilla aikuisilla				X
Suulakipoiikkeavuudet ja kielenkehityksen häiriöt				
Puheterapeuttinen seuranta 12-vuotiaaksi, sen jälkeen vain tarvittaessa		X	X	
Kehityksen häiriöt ja hermoston sairaudet				
Moniammatillinen kehityksen seuranta arjen tukitoimien ja kuntoutuksen suunnittelemiseksi	X	X	X	X
Neuropsykologiset tutkimukset kognitiivisen toimintakyvyn arvioimiseksi sekä sopivan vaatimustason ja tukitoimien suunnittelemiseksi ennen esikoulua (5 v), yläkoulua ja jatko-opintoja		X	X	
Kouristuksien osalta suljettava pois hypokalsemia ja hypomagnesemia	X	X	X	X
Epilepsiaa epäiltäessä EEG ja pään magneettikuvaus	X	X	X	X
Muille keskushermoston magneettikuvaus tarvittaessa	X	X	X	X
Parkinsonin taudin tunnistaminen ja hoito				X
Psykiatriset ja neuropsykiatriset häiriöt				
Neuropsykiatristen liitännäistilojen selvittely		X	X	(X)
Psykkisen oireilun tai toimintakyvyn heikkenemisen yhteydessä kokonaisarvio		X	X	X
Alentuneen kouristuskynnyksen tiedostaminen psykoosilääkkeitä käytettäessä				X
Unihäiriöt				
Uniongelmien anamnestinen seulominen ja tarvittaessa tutkimukset		X	X	X
Endokriiniset sairaudet				
Kasvun seuranta – kasvukauden päätyttyä painon seuranta	X	X	X	X
Korvataudit				
Korvalääkärin seuranta 1–2 vuoden välein ennen kouluikää	X	X		
Kouluikäisille kuulon seulonta 2., 6. ja 8. luokalla			X	
Aikuisiässä kuulon heikkenemistä epäiltäessä herkästi audiometritutkimus				X
Silmätaudit				
Näkötilanteen muuttuessa silmälääkärin uusinta-arvio	(X)	(X)	(X)	(X)
Hammassairaudet				
Säännöllinen hammasseuranta ja kariesen ehkäisy arjessa		X	X	X
Ruuansulatuskanavan sairaudet ja ravitsemus				
Oirelähtöisesti syömis- ja nielemisvaikeuksien, ummetuksen ja refluksitaudin seulonta	X	X	X	X
Ravitsemustilan arviointi	X	X	X	X
Lisääntymisterveys				
Raskauden ehkäisystä huolehtiminen ja seksuaaliterveysneuvonta			X	X
Raskauden suunnittelu huomioiden oheissairaudet ja lääkitykset				X
Infektioalttius				
Immuunivajelääkärin uusinta-arvio harkiten infektiotilanteen muuttuessa			X	X
Rokotukset tavanomaisesti, ellei vaikeaa immuunipuutosta	X	X	X	X
Atooppiset, iho- ja autoimmunitaudit				
Oirelähtöisesti allergioiden, astman ja autoimmunitautien seulonta ja hoito tavanomaisten käytäntöjen mukaisesti	X	X	X	X
Syöpätaudit				
Syövän mahdollisuus huomioitava kasvaimiin sopivissa oireissa	X	X	X	X
Tuki- ja liikuntaelinsairaudet				
Skolioosin seulonta (kliininen tutkiminen, skoliometri)		X	X	
Kaularangan natiiviröntgen kertaalleen 4–6 vuoden iässä: mikäli merkittäviä poikkeavuuksia, ortopedin konsultaatio ja magneettikuvaus harkinta		X		
Toimenpidenäkökulmat				
Perioperatiivisesti verenkuva ja kalsiumpitoisuuksien seuranta	X	X	X	X
Vaativaan intubaatioon varautuminen	X	X	X	X

Suulakipoikkeavuudet ja kielen kehityksen häiriöt

Noin 70 %:lla 22q11.2-deleetio-oireyhtymäpotilaista on suulaen poikkeavuus. Avoin tai piilosuulakihalkio todetaan 20–30 %:lla potilaista. Huuli-suulakihalkio tai pelkkä huulihalkio ovat harvinaisempia. Puolella potilaista todetaan nenäportin vajaatoiminta eli velofaryngeaalinen insufisienssi, mutta vain osalla heistä todetaan suulakihalkio. Suulakipoikkeavuudet haittaavat syömistä ja puheenkehitystä. Kolmasosa lapsista tarvitsee suulakikirurgiaa, useimmiten nenäportin vajaatoiminnan vuoksi (4,10).

Lapsilla esiintyy puheen ja kielen kehityksen viivästymistä, epäselvää puhetta sekä hypernasaalisuutta. Suulaen poikkeavuuksien ja nenäportin vajaatoiminnan lisäksi puheen kehitykseen ja resonanssiin vaikuttavat motoriset, kehitykselliset ja neurologiset vaikeudet sekä kompensatoriset puheen virheet, kuulon heikkeneminen ja kognitiivinen kyvykkyys. Puheen selkiytymiseksi tarvitaan usein kirurgian lisäksi puheterapiaa; myös kielellistä vaikeutta on tarpeen kuntouttaa (4).

Kehityksen häiriöt ja hermoston sairaudet

Vastasyntynyt voi olla hypotoninen, ja lapsuusiässä karkea- ja hienomotoriset taidot voivat kehittyä tavanomaista hitaammin. Useimpien älykkyys on normaalivaihtelun alarajalla ja kielellinen päättely on vahvempaa kuin ei-kielellinen. Vähintään kolmasosalla on lievää älyllinen kehitysvamma, ja suurimmalla osalla muista on monimuotoinen kehityshäiriö. Vaikea älyllinen kehitysvammaisuus on harvinaista (4,11). Moniammatillinen kehityksen seuranta on välttämätöntä tukitoimien ja kuntoutuksen suunnittelemiseksi (4).

Vastasyntyneisyyskaudella hypokalseemiset ja vapinakohtaukset ovat mahdollisia. Epilepsiaan sairastuu 4–15 % potilaista, ja kuumekouristukset ovat yleisempiä kuin väestössä yleensä (11,12). Kohtaustilanteessa tulee sulkea pois hypokalsemia ja hypomagnesemia. Epileptisiä kohtauksia epäiltäessä ohjelmoidaan unideprivaatio-EEG ja ohjataan kohtausten videointiin kotona (4,5).

TAULUKKO 3. Tutkimukset ja mittaukset seurannassa.

Laboratoriotutkimukset 1–2 vuoden välein
B-TVK, P-Ca-ion, fP-PTH, S-D-25, P-T4V, P-TSH
Aikuisiässä lisäksi 1–2 vuoden välein
Painon seuranta
Verenpaine seuranta
fP-Kol, fP-LDL, fP-HDL, fP-Trigly, P-ALAT, P-Krea, fP-Gluk, B-HbA1c

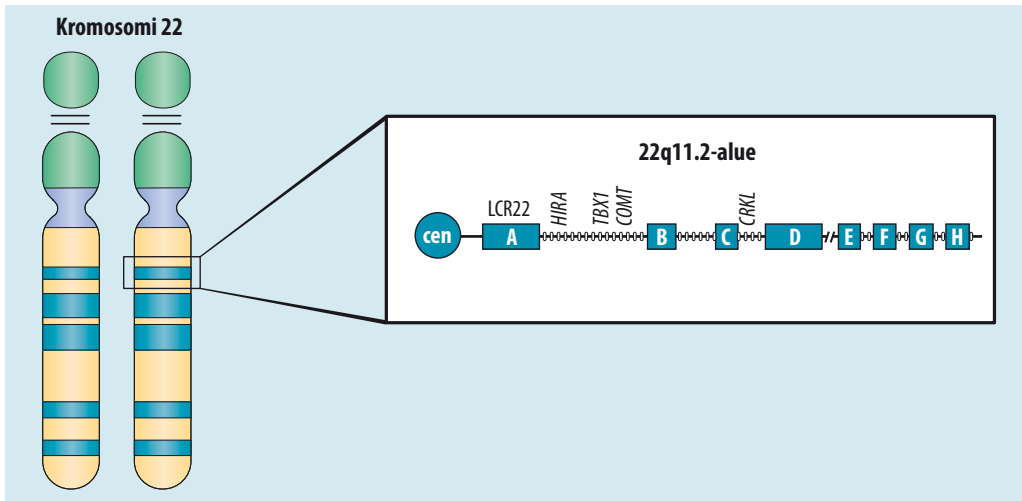
Oireyhtymään liittyy aivojen ja selkäytimen rakennepoikkeavuuksia sekä aivoverisuoniepämuodostumia (4,11). Epilepsiaan sairastuneiden sekä fokaalisia puutosoireita saavien pään magneettikuvaus on perusteltua, samoin selkäytimen magneettikuvaus selkäytimen toimintahäiriötä epäiltäessä.

22q11.2-deleetio-oireyhtymä lisää riskin sairastua Parkinsonin tautiin 20–70-kertaiseksi, etenkin varhain alkavaan tautimuotoon (5). Lapsilla on raportoitu lievää dystoniaa (11). Liikehäiriöiden diagnosoinnissa ja hoidossa noudatetaan tavanomaisia käytäntöjä.

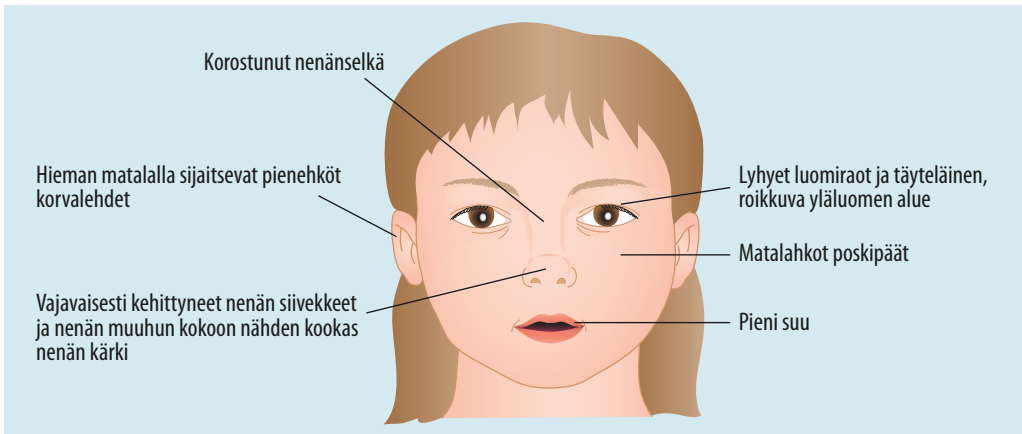
Psykiatriset ja neuropsykiatriset häiriöt

Psykiatriset ja neuropsykiatriset häiriöt ovat 22q11.2-deleetio-oireyhtymässä tavallisia ja voivat merkittävästi heikentää toimintakykyä ja elämänlaatua. Jopa 30 %:lla oireyhtymää sairastavista potilaista on autismikirjon häiriö, ja 40 %:lla on keskittymisen ja tarkkaavuuden häiriöitä. Kolmasosalla potilaista on raportoitu ahdistuneisuushäiriötä, mutta masennuksen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön riski ei ole suurentunut (5,13). Psykoottisten häiriöiden riski on 20-kertainen verrattuna muuhun väestöön, ja jopa viidennes potilaista sairastuu skitsofreniaan. Myös ympäristötekijät vaikuttavat psykoosiin sairastumisen riskiin (14).

Kehityshäiriöiden ja oppimisvaikeuksien tunnistaminen sekä somaattisten sairauksien hoitaminen on psykososiaalisen hyvinvoinnin kannalta tärkeää. Potilaan toimintakyvyn heiketessä tai psyykkisen oireilun ilmetessä tilanne tulee arvioida moniammatillisesti yhteistyössä lähi- ja muun toimijaverkoston kanssa. Neuropsykiatriset ja psyykkiset häiriöt tulee seu-



KUVA 3. Mikrodeleetiot 22q11.2-deleetio-oireyhtymässä. Deleetiot sijaitsevat kromosomin 22 pitkän käsivarren 11.2-raidassa, jonka alueella on deleetioille altistavia rakenteita (low copy repeats, LCR). Tyypillisin deleetio ulottuu LCR22A:sta LCR22D:hen ja käsittää noin 90 geeniä. Toiseksi yleisimmät deleetiot ulottuvat LCR22A:sta LCR22B:hen tai LCR22C:hen. Pienemmät deleetiot, kuten LCR22B-D ja LCR22C-D, ovat harvinaisia. LCR22D:n jälkeiset distaaliset deleetiot muodostavat erillisen ryhmän, jota ei tule sekoittaa 22q11.2-mikrodeleetio-oireyhtymään.



KUVA 4. 22q11.2-deleetio-oireyhtymään liittyviä tyypillisimpiä pään ja kasvojen alueen piirteitä. Kasvot voivat näyttää epäsymmetrisiltä henkilön itkiessä suupielen alavetäjälihaksen synnynnäisen hypoplasian vuoksi (asymmetric crying faces).

loa sekä tarvittaessa ohjata potilas tarkempaan psyykkiseen tilanteen arvioon (11).

Uniongelmat ovat yleisiä. Ne liittyvät tiiviisti psykiatriisiin ongelmiin ja toimivat sekä niiden aiheuttajina että seurauksina (15). Unenaikaiset hengitysongelmat ovat hieman tavanomaista yleisempiä ja liittyvät tyypillisesti pään alueen rakenne- ja toimintahäiriöihin (15). Suppea yöpolygrafia tulisi unihäiriöepäilyn herättyä toteuttaa herkästi iästä riippumatta (4,5).

Elinspesifiset häiriöt

Endokriiniset sairaudet. Lisäkilpirauhasen vajaakehityksestä johtuvaa hypokalsemiamia esiintyy yli puolella potilaista, erityisesti vastasyntyneisyyskaudella, jolloin se voi ilmetä kohtausoireena ja johtaa diagnoosiin (4). Vaikka hypokalsemia usein vähenee ajan myötä, se saattaa ilmaantua uudelleen murrosiän nopean pituuskasvun aikaan tai elimistön stressitilanteissa, kuten leikkausten tai raskauden yhteydessä. Hy-

pokalsemiariskin minimoimiseksi suositellaan D-vitamiinilisien käyttöä ja kalsiumtasapainon seuranta vuosittain, imeväisiässä tarvittaessa useammin, sekä leikkausten yhteydessä.

Kilpirauhassairaudet ovat yleisiä, ja lähes neljäsosalla aikuispotilaista todetaan hypotyreoosi. Kilpirauhasarvoja suositellaan seurattavaksi 1–2 vuoden välein (4,5).

Kasvu hidastuu usein varhaislapsuudessa, mutta myöhemmin tapahtuu saavutuskasvua painon ja vähäisemmässä määrin pituuden osalta. Aikuispituus on yleensä normaalin rajoissa, joskin keskimäärin hieman muuta väestöä lyhyempi, ja osalla todetaan hoitoa vaativa kasvuhormonivajaus (4,16). Kasvua tulee seurata kasvukauden ajan. Nuoruusiästä lähtien ylipainon riski suurenee, ja koska 22q11.2-deleetio voi olla tyypin 2 diabeteksen itsenäinen riskitekijä, fyysisesti aktiivisen elämäntyylin ja terveellisten elintapojen merkitys korostuu (17).

Korvataudit. Oireyhtymässä korvakäytävät ovat usein kapeat, ja rakennepoikkeavuuksia voi esiintyä sekä väli- että sisäkorvan alueella. Korvalehdet ovat usein pienet ja epätyypilliset, mikä voi herättää diagnoosiepäilyn muiden oireyhtymään liittyvien löydösten ohella (18). Lasten kuulon lieväasteinen heikkeneminen sekä toistuvat akuutit ja krooniset välikorvatulehdukset ovat yleisiä (4). Aikuisista jopa 80 %:lla on sensorineuraalinen tai johtumistyyppinen (konduktiivinen) kuulon heikkeneminen (5,19), jota krooninen välikorvan tulehdus voi pahentaa.

Silmätaudit. Potilailla on useimmiten täyteläiset, roikkuvat yläluomet sekä kapea, lateraalisesti alaspäin vino luomirako (KUVA 4) (18). Karsastus ja taivottavat ovat yleisiä, mutta näöntarkkuus on useimmiten hyvä (4,20). Silmälääkärin arviota suositellaan diagnoosivaiheessa ja myöhemmin tarpeen mukaan.

Hammassairaudet. Oireyhtymässä esiintyy yleisesti kiilteen kehityshäiriöitä, heikentynyttä syljeneritystä, kariesta, purentavirheitä, hampaiden myöhäistä puhkeamista ja hammaspuutoksia (4,5,21). Säännöllistä hammasseuranta suositellaan kahden vuoden iästä alkaen. Syljenerityksen mittaaminen saattaa olla hyödyllistä. Kariuksen ehkäisy ja hyvä suuhygienia ovat tärkeitä kaikille, mutta erityisesti sydänviasta kärsiville

Ydinasiat

- ▶ 22q11.2-deleetio-oireyhtymää sairastavia kuormittavat liitännäissairaudet vaihtelevat iän mukaan.
- ▶ Oireyhtymää sairastavan hoidossa ja seurannassa tarvitaan laaja-alaista ja moniammatillista osaamista.
- ▶ Hoidon ja seurannan koordinointi ja tukitoimien suunnittelu on erityisen tärkeää siirtymävaiheissa kuten esikoulun aloituksessa sekä yläkouluun ja aikuispuolen seurantaan siirryttäessä.
- ▶ Aikuisiässä psyykkisen oireilun ja mielen-terveyshäiriöiden tunnistamiseen ja hoitoon tulee kiinnittää erityistä huomiota.

potilaille endokardiittiriskin vuoksi.

Ruuansulatuskanavan ongelmat, kuten syömis- ja nielemisvaikeudet, dysmotiliteetti, oksentelu, refluksitauti ja merkittävä ummetus, ovat tavallisia erityisesti varhaislapsuudessa (4,5,22). Vaikka oireet usein lievittyvät ajan myötä, ne vaativat aktiivista hoitoa kasvun ja kehityksen turvaamiseksi sekä perheen kuormituksen vähentämiseksi. Nasofaryngeaalinen refluksi on yleinen erityisesti imeväisikäisillä, joilla on piilohalkio tai nenäportin vajaatoiminta, ja se vaikeuttaa imetystä ja painonkehitystä (4). Syömisvaikeuksia esiintyy myös ilman synnynnäistä sydänvikaa tai suulakihalkiota, ja myötävaikuttavia tekijöitä on monia, esimerkiksi oraalimotoriikan koordinaatio-ongelma ja hypotonia. Tyrät ovat yleisiä. Ruuansulatuskanavassa esiintyy tavallista useammin harvinaisia rakennepoikkeavuuksia.

Virts- ja sukuelinten poikkeavuudet. Noin 15 %:lla potilaista todetaan rakenteellinen poikkeavuus munuaisissa tai virtsateissä. Genitaalialueen poikkeavuudet ovat yleisempiä pojilla, esimerkiksi laskeutumattomat kivekset ja hypospadia, kun taas tytöiltä voi joskus puuttua emätin tai kohtu. Anorektaalipoikkeavuuksia on myös raportoitu. Diagnoosihetkellä suositellaan genitaalialueen kliinistä tutkimusta sekä vatsan kaikukuvausta poikkeavuuksien toteutukseksi (23).

Muut sairaudet

Infektioalttius. 22q11.2-deleetio-oireyhtymälle ovat tyypillisiä T-solutuotantoa rajoittava kateenkorvan pienikokoisuus ja T-lymfosytopenia. Puolet lapsista kärsii toistuvista infektioista, varsinkin korvatulehduksista, ja keuhkokuumeenkin sairastaa melkein joka toinen (4,24,25). Vaikeita infektioita esiintyy erityisesti ensimmäisten elinvuosien aikana. Infektioalttius väistyy useimmiten iän myötä (5). Oireyhtymässä on kuvattu immuuniglobuliinipuutosten kehittymistä, joten infektiotaipumuksen uusiutuessa immunoglobuliinipäälukujen määrittäminen on aiheellista (4). Lapsipotilaista 0,5 %:lla kateenkorvan puutos on täydellinen, jolloin T-lymfosytopenia ja immuunivaje vastaavat henkeä uhkaavaa vakavaa kombinoitunutta immuunipuutosta (24). Tällöin hoitomahdollisuutena on kateenkorvasiirre.

Atooppiset, iho- ja autoimmuunitaudit. Atooppiset taudit ovat oireyhtymää sairastavilla lapsilla yleisiä (4). Aikuisiässä astma on tavallista yleisempi, ja myös seborrooinen ekseema sekä akne ovat yleisempiä kuin keskivertoväestössä (5). Oireyhtymään liittyy lapsuusiässä lisääntynyt riski sairastua autoimmuunitauteihin, kuten psoriaasiin, lastenreumaan ja kilpirauhasen häiriöihin (3,4). Aikuisilla autoimmuunitautitaipumus on vähäisempää hypotyreoosia lukuun ottamatta (5).

Veritaudit. Lieväasteinen anemia ja trombosytopenia ovat yleisiä ikäryhmästä riippumatta sekä useimmiten kliinisesti merkityksettömiä. Hematologisia perusselvittelyjä suositellaan diagnoosivaiheessa ja tarvittaessa kliinisen tilanteen muuttuessa: anemian tai trombosytopenian syvetessä voivat erityisesti autoimmuunihemolyyttinen anemia tai idiopaattinen trombosytopenia selittää tilanteen (4,5). Lievä vuototaipumus, kuten nenäverenvuodot, on yleistä.

Syöpätaudit. Potilaiden riski sairastua syöpään on mahdollisesti lisääntynyt, vaikka syöpien ilmaantuvuus on vähäistä. Kansainvälisesti ei suositella ylimääräistä syöpäseulontaa, mutta pahanlaatuisen tautiin sopivien oireiden yhteydessä syövän mahdollisuus on huomioitava (4,5).

Tuki- ja liikuntaelinsairaudet. Lähes kaikilla potilailla on kaularangan tai kallonpohjan epämuodostuma, mutta ne ovat harvoin kliinisesti merkittäviä. Skolioosin esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa: se ilmaantuu tyypillisesti kasvupyrähdyksen aikana, ja 5 % potilaista tarvitsee kirurgista hoitoa. Rinta- ja lannerangan alueella tavataan perhosnikamia ja ylimääräisiä kylkiluupareja. Lisäksi jalkaterien synnynnäiset rakennepoikkeavuudet, ylilukuiset sormet ja varpaat sekä näiden virheasennot ja polvilumpion sijoiltaanmeno vaativat vaihtelevasti kirurgisia toimenpiteitä (4,26). Tuki- ja liikuntaelinvaikeuksien hoidossa on muistettava tukipohjalaiset ja ortoosit virheasentojen korjaamisessa, hypokalsemian aiheuttamat lihaskouristukset sekä tulehdukselliset nivelsairaudet (4,5,27).

Muuta huomioitavaa

Lisääntymisterveys. Aikuistuvien potilaiden osalta on huomioitava seksuaaliterveys- ja ehkäisynäkökulmat. Ennen raskautta on arvioitava äidin ja sikiön vointiin vaikuttavat tekijät kuten terveydentila ja lääkitys. Erityisesti sydänsairaus voi edellyttää kardiologin arviota ennen raskautta (28). Periytymismahdollisuuden takia perheiden kanssa tulee keskustella alkio- ja sikiödiagnostiikan mahdollisuuksista. Sikiön sairauden riski on huomioitava rakennepoikkeavuuksien seulonnassa ja sikiön voinnin seurannassa.

Toimenpidenäkökulmat. 22q11.2-oireyhtymää sairastavien potilaiden leikkauskomplikaatioiden, kuten verenvuodon, infektioiden, kohtausoireiden ja intubaatio-ongelmien riski on suurentunut. Hypokalsemiariski on yli 85 % sydänleikkauksen jälkeen ja jopa 50 % muidenkin leikkausten jälkeen. Leikkaushoidossa on varauduttava vaativaan intubaatioon ja kaularankapoikkeavuuksiin sekä seurattava verenkuva ja kalsiumpitoisuuksia perioperatiivisesti (29–31). Näistä on suositeltavaa laatia riskitietomerkintä potilasasiakirjoihin.

Hoidon ja palveluiden järjestäminen

22q11.2-deleetio-oireyhtymä kuuluu harvinaissairauksiin, joiden diagnostiikan ja hoi-

don koordinointi kuuluu keskittämisesetuksen mukaisesti yliopistosairaaloille. Lasten diagnosointi, hoidon aloitus ja seurannan suunnittelu kuuluvat yliopistosairaaloille, esimerkiksi lastentaudeille. Aikuiset diagnosoidaan pääilmentymän mukaisesti erikoissairaanhoidossa perinnöllisyyslääketieteen tukemana. Aikuisten seuranta tulisi järjestää hoidontarpeen mukaan joko erikoissairaanhoidossa pääilmentymän mukaisesti tai perusterveydenhuollossa erikoissairaanhoidon tukemana, jolloin paikallisen sote-keskuksen vammaispalvelut ovat keskeisiä palvelujen, tukitoimien ja kuntoutuksen toteutuksessa. **TAULUKOIHIN 1-3** on tiivistetty olennainen seurannan sisällöstä niin, että oireyhtymän ilmentymien ikäkausittainen vaihtelu huomioidaan.

Kaikki tarvitsevat seurannassa sosiaalityöntekijän tunnistamaan ja turvaamaan potilaiden tukimuodot ja erityispalvelut läpi elämän. Siirtymävaiheissa, kuten esikouluikään tultaessa

ja seurannan siirtyessä aikuispuolelle, kattava jatkoseurantapaikan ja seurannasta vastaavan lääkärin sisältävä seurantasuunnitelma on erityisen tärkeä ja vähentää kustannuksia (32). Arvokasta lisätukea on saatavilla kansainväliseltä ammattilaisyhteisöltä sekä potilasjärjestöiltä (33–36).

Lopuksi

22q11.2-deleetio-oireyhtymän kansainväliset hoitosuosituksen perustuvat laajaan tutkimustietoon ja kansainväliseen yhteistyöhön. Katsauksemme sovittaa nämä suositukset suomalaiseseen asetelmaan ja tukee ammattilaisia huomioimaan eri ikävaiheissa korostuvat tarpeet laadittaessa yksilölliset hoito- ja kuntoutussuunnitelmat. ■

Kiitämme rakentavista kommentista 22q11 Finland ry -potilasjärjestöä, Jaakko Salosta, Ilkka Heleniusta ja Salla Laaksoa.

SAKARI WAHRMANN, LL, lastentautien erikoislääkäri
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

SONJA STRANG-KARLSSON, LT, dosentti, lastentautien ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, kliinisen genetiikan yksikkö

KATRI RAJALA, LL, naistentautien ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
KYS, perinnöllisyyspoliklinikka

HANNELE KOILLINEN, LT, lastenneurologian ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
TYKS, perinnöllisyyslääketieteen poliklinikka

JONNA KOMULAINEN-EBRAHIM, LT, lastenneurologian erikoislääkäri
OYS, lastenneurologian yksikkö

SAMI RÄSÄNEN, LT, professori, ylilääkäri, psykiatrian erikoislääkäri
Oulun yliopisto, kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, psykiatria
Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue (Pohde), OYS, psykiatria

JARMO KÖRKÖ, LT, ylilääkäri
OYS, kehitysvammahuolto, Pohde

PÄIVI LINDHOLM, LL, lastenpsykiatrian ja foniatrian erikoislääkäri
OYS, lastenpsykiatria

TERHI ANSAMAA, LL, foniatrian erikoislääkäri
OYS, foniatrian yksikkö

RIIKKA KESKI-FILPPULA, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
OYS, perinnöllisyyslääketiede

JOHANNA LEMPAINEN, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

LEENA KAINULAINEN, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

SATU WEDENOJA, LT, ylilääkäri
THL, harvinaissairauksien kansallinen koordinaatio

JOHANNA REPO, VTM, harvinaistoiminnan johtaja
Harvinaiskeskus Norio, Kehitysvammaisten Tukiliitto

OUTI KUISMIN, LT, apulaisyliääkäri, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
OYS, perinnöllisyyslääketiede ja harvinaissairauksien yksikkö

Kirjoittajista Sakari Wahrmann, Leena Kainulainen ja Johanna Lempainen ovat ERN-RITA-osaamisverkoston jäseniä (European Reference Network on Immunodeficiencies, Autoinflammatory Diseases and Rare Autoimmune Diseases).

Kirjoittajista Sonja Strang-Karlsson, Jonna Komulainen-Ebrahim, Jarmo Korkko, Riikka Keski-Filppula, Johanna Repo ja Outi Kuusmin ovat ERN-ITHACA-osaamisverkoston jäseniä (European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability ERN-ITHACA) [EU Framework Partnership Agreement ID: 3HP-HP-FPA ERN-01-2016/739516].

Kirjoittajista Jonna Komulainen-Ebrahim ja Outi Kuusmin ovat Euroopan harvinaisten ja vaikeiden epilepsioiden osaamisverkoston (ERN EpiCARE) HUS-OYS konsortion jäseniä.

VASTUUTOIMITTAJA
Jaana Suvisaari

KIRJALLISUUTTA

- Wulfsberg EA, Leana-Cox J, Neri G. What's in a name? Chromosome 22q abnormalities and the DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomalies face syndromes. *Am J Med Genet* 1996;65:317–9.
- Blagojevic C, Heung T, Theriault M, ym. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open* 2021;9:E802–9.
- Wahrmann S, Kainulainen L, Kytö V, ym. Childhood manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: a Finnish nationwide register-based cohort study. *Acta Paediatr* 2023;112:1312–8.
- Öskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, ym. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2023;25:100338.
- Boot E, Öskarsdóttir S, Loo JCY, ym. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2023;25:100344.
- de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, ym. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253–6.
- Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, ym. Prenatal screening and diagnostic considerations for 22q11.2 microdeletions. *Genes (Basel)* 2023;14:160.
- Burnside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genome Res* 2015;146:89–99.
- Kowalczyk K, Bartnik-Glaska M, Smyk M, ym. Prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization in fetuses with cardiac abnormalities. *Genes (Basel)* 2021;12:2021.
- Jackson O, Crowley TB, Sharkus R, ym. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2019;179:1184–95.
- Bayat M, Bayat A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurol Sci* 2022;43:1695–700.
- Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, ym. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2019;60:818–29.
- Schneider M, Debbané M, Bassett AS, ym. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627–39.
- Snihirova Y, Linden DEJ, van Amelsvoort T, ym. Environmental influences on the relation between the 22q11.2 deletion syndrome and mental health: a literature review. *Genes (Basel)* 2022;13:2003.
- O'Hara KP, Schleifer CH, Bearden CE. Sleep in 22q11.2 deletion syndrome: current findings, challenges, and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2023;25:479–91.
- Habel A, McGinn MJ, Zackai EH, ym. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2665–71.
- Van L, Heung T, Malecki SL, ym. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. *EClinicalMedicine* 2020;26:100528.
- Cassidy S, Allanson J. Management of genetic syndromes. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell 2010.
- von Scheibler ENMM, Widdershoven JCC, van Barneveld DCPBM, ym. Hearing loss and history of otolaryngological conditions in adults with microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet A* 2024;194:e63456.
- von Scheibler ENMM, van der Valk Bouman ES, Nuijts MA, ym. Ocular findings in 22q11.2 deletion syndrome: a systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. *Am J Med Genet A* 2022;188:569–78.
- Wong DH, Rajan S, Hallett KB, ym. Medical and dental characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Int J Paediatr Dent* 2021;31:682–90.
- Kotcher RE, Chait DB, Heckert JM, ym. Gastrointestinal features of 22q11.2 deletion syndrome include chronic motility problems from childhood to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:E8–14.
- Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, ym. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2019;179:381–5.
- Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, ym. Clinical practice guidelines for the immunological management of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and other defects in thymic development. *J Clin Immunol* 2023;43:247–70.
- Nissan E, Katz U, Levy-Shraga Y, ym. Clinical features in a large cohort of patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2021;238:215–20.
- Homans JF, Tromp IN, Colo D, ym. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *Am J Med Genet A* 2018;176:2104–20.
- Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, ym. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome)/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum* 1997;40:430–6.
- Chan C, Costain G, Ogura L, ym. Reproductive health issues for adults with a common genomic disorder: 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Couns* 2015;24:810–21.
- McGovern PE, Crowley TB, Zackai EH, ym. Surgical insights and management in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Surg Int* 2022;38:899–905.
- Shen L, Gu H, Wang D, ym. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. *Pediatr Cardiol* 2011;32:904–9.
- Arganbright JM, Tracy M, Feldt M, ym. Postoperative hypocalcemia following non-cardiac surgical procedures in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genes (Basel)* 2022;13:1905.
- Malecki SL, Heung T, Wodchis WP, ym. Young adults with a 22q11.2 microdeletion and the cost of aging with complexity in a population-based context. *Genet Med* 2024;26:101088.
- Kansainvälinen 22q11.2-ammattilaisverkosto. www.22qsociety.org/about/trustees.
- Kansainvälinen 22q11.2-ammattilaisyhteisö. www.22q11europe.org/who-we-are/board/.
- Kansallinen 22q11.2-potilasjärjestö. www.22q11finland.fi.
- Kansainvälinen 22q11.2-potilasjärjestö. www.22q.org.

SIDONNAISUDET

Sakari Wahrmann: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Fresenius Kabi, Medac, Sanofi)

Sonja Strang-Karlsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Folkhälsan), luottamustoimet (Suomen Perinnöllisyyslääkäriyhdistys ry:n hallituksen jäsen vuodesta 2023)

Katri Rajala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Syöpäsäätiö), luottamustoimet (SLG:n hallituksen jäsen ja rahastonhoitaja 2021–2024)

Hannele Koillinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lihastautiliitto, Felicitas, Mehiläinen)

Jonna Komulainen-Ebrahim: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Jazz Pharmaceuticals), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biocodex), luottamustoimet (Epilepsia-seura, Epilepsialiitto)

Sami Räsänen: Luottamustoimet (Valvira, pysyvä asiantuntija; TUKIJA (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta), jäsen; Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialueen alueellinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, jäsen; Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, hallituksen jäsen; Oulun Duodecim-seura, puheenjohtaja; Suomen Aivot ry, varapuheenjohtaja; Suomen Psikiatriyhdistys, yleissairaalapyskiatrian jaos, johtoryhmän jäsen)

Jarmo Körkkö: Luottamustoimet (asiantuntijalääkäri, Valvira, oikeusasiamies)

Päivi Lindholm: Luottamustoimet (Suomen lastenpsykiatriyhdistys, koulutustoimikunnan jäsen)

Terhi Ansamaa: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (PPSPH/POHDE, OYS), luottamustoimet (Suomen Ääniergonomiasseura ry, johtokunnan varajäsen 2020–2024)

Riikka Keski-Filppula: Ei sidonnaisuuksia

Johanna Lempainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSL Behring)

Leena Kainulainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (CSL Behring, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CSL Behring, Astra Zeneca), luottamustoimet (Lääkäriliiton lastenlääkärijäos, hallituksen jäsen; Duodecim, valtuuskunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Satu Wedenoja: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Exeltis, Besins Healthcare), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda), muut sidonnaisuudet (MediNice Group Oy, osakkeenomistaja)

Johanna Repo: Ei sidonnaisuuksia

Outi Kuusmin: Hankkeet (ERN-ITHACA, European reference network (ERN) for rare malformation syndromes and rare intellectual and neurodevelopmental disorders (OYS:n edustajajäsen))