



## 22q11-deletionssyndrom (CATCH)

Mirja Somer, specialistläkare inom medicinsk genetik, Befolkningsförbundets genetiska klinik 2006.

Uppdaterad 8.7.2015, Hannele Koillinen, specialistläkare inom medicinsk genetik och barnneurologi, Norio-keskus.

Uppdaterad 23.12.2019, Helena Kääriäinen, läkare inom medicinsk genetik,

ORPHA: 567

Nyckelord: CATCH, CATCH-22, Velokardiofacialt syndrom (VCFS), DiGeorges syndrom, Shprintzen syndrom, Caylers syndrom, conotruncal face-syndrom, Velokardiofacialt syndrom

### I korthet

Kunskapen om 22q11.2-deletionssyndromet ökade i slutet av 1980-talet. Det förekommer stora variationer i symtomen och fynden samt svårighetsgraden hos olika patienter. Förkortningen CATCH, ett begrepp som använts tidigare, utgår från första bokstaven i de ord som beskriver de vanligaste symtomen på engelska. Hos patienter med syndromet förekommer dock vanligen endast ett fåtal av symtomen.

\* C= cardiac – strukturell avvikelse i hjärtat, medfött hjärtfel

\* A= abnormal facies – avvikande, dvs. karaktäristiska ansiktsdrag

\* T= thymus – underutvecklad brästs

\* C= cleft – spalt (oftast i gommen, mer sällan läppspalt)

\* H= hypoparathyreosis – underfunktion i bisköldkörteln

Det är dessutom vanligt med tal- och inlärningssvårigheter. Syndromet orsakas av en förlust av en liten del kromosommaterial; en mikrodeletion på ena kromosomen i kromosompar 22.

## Historia

Redan år 1965 beskrev barnläkaren Angelo DiGeorge från Philadelphia syndromets svåra variant och det fick namnet DiGeorges syndrom. År 1978 beskrev logopeden Robert Shprintzen i New York en lindrigare variant av samma sjukdom, Velokardiofacialt syndrom, som först ansågs vara en helt separat sjukdom. Så småningom kunde man hitta flera likheter i syndromen, trots att symtomen var betydligt lindrigare vid Velokardiofacialt syndrom. I början av 1990-talet upptäckte man att båda syndromen har samma bakomliggande orsak, en förlust av en liten del kromosommaterial, det vill säga en deletion på kromosom 22. Upptäckten grundade sig delvis på iakttagelser gjorda av den finska professorn Albert de la Chapelle som konstaterade mutationer i kromosom 22 hos en nordfinsk familj. Förkortningen CATCH användes sedan som en gemensam benämning på dessa syndrom, men nu för tiden används alltmer benämningen 22q11.2-deletionssyndrom.

## De vanligaste symtomen och fynden

Olika forskningscenter har listat alla de symtom och fynd som patienter uppvisat och man har sammanställt en lista på upp till 180 symtom. De flesta fynden är dock sällsynta, och vanligen har varje enskild person bara några av symtomen. Vissa symtom framkommer redan vid födseln, medan andra visar sig först under uppväxten.

Graviditeten är oftast normal, men ibland kan man redan vid den så kallade strukturella ultraljudsundersökningen upptäcka medfött hjärtfel, strukturell anomali i njurarna/urinvägarna och/eller gomspalt.

Hos ett nyfött barn kan man misstänka 22q11.2-syndromet om man konstaterar ett medfött hjärtfel och dessutom gomspalt, lågt kalciumvärde i blodet eller typiska drag i barnets utseende. Dessa drag är liten haka, små utskjutande örsnibbar, ögonspringor som pekar snett uppåt, större näsa än normalt och långa, mot topparna avsmalnande fingrar. Hos vissa barn förekommer asymmetri kring munnen när de gråter. Barnet kan i början ha svårt att äta och i vissa fall behövs till och med sondmatning, eller så kan mjölk rinna ut via näsan vid matning. Låg kalciumnivå i

blodet kan visa sig som spasmer eller ryckningar. Det är också vanligt med felställning i fötterna, klumpfot samt navel- och ljumskbräck.

Medfödda hjärtfel, som förekommer enbart hos en del av barnen, kan variera från helt symtomfria blåsljud till svåra missbildningar som kräver operation redan under nyföddhetsperioden. Det vanligaste hjärtfelet är Fallots tetralogi och därefter avbruten aortabåge, ventrikelseptumdefekt (VSD) och gemensam stam från hjärtat till kropp- och lungpulsådern (truncus arteriosus). Medfödda hjärtfel förekommer hos ungefär 75 procent av patienterna.

Spalten kan finnas i gombenet eller bara i den mjuka delen av gommen. Barnet kan ha endast dold gomspalt eller en för kort gom med sämre rörlighet än normalt. Ibland kan besvärliga ätsvårigheter vara relaterade till såväl nedsatt funktion i gommen som störningar i motoriken (peristaltiken) i övre delen av matstrupen efter sväljning. Det kan också förekomma svårigheter i koordinationen av andning och sväljning, vilket kan medföra att barnet sväljer mycket luft. Vissa barn lider av förstoppning.

Om diagnosen inte har ställts hos den nyfödda, börjar man kanske misstänka syndromet som en förklaring i det skede då barnet undersöks på grund av försenad talutveckling. Ibland upptäcks syndromet i skolåldern vid undersökning av inlärningssvårigheter. Talutvecklingen är ofta försenad och i genomsnitt kommer de första orden vid 20 månaders ålder. En del av barnen lär sig prata först vid fyra års ålder. Talet kan vara otydligt och språkljud kan produceras på fel sätt och vara nasala. Ofta behövs korrigerande av gommen även när spalt inte förekommer. Det är viktigt att kontrollera hörseln i samband med att man utreder försenad talutveckling, eftersom konduktiv eller sensorineural hörselnedsättning kan förekomma. Oftast är den lindrig och hörapparat behövs endast i ett fåtal fall.

Barnen är i genomsnitt något kortare. Den motoriska utvecklingen är oftast normal eller endast något försenad, vilket kan vara relaterat till lindrig muskelslapphet (hypotoni) eller klumpighet. Det är vanligt med framåtlutad kroppshållning och sned rygg (skolios).

Endast ett fåtal har allvarlig immunbrist, men infektionskänsligheten är klart förhöjd hos barn under 4 år. Barnen drabbas oftare än genomsnittet av luftvägsinfektioner och långdragna öroninflammationer och det blir ofta nödvändigt att operera in rör i öronen. Däremot rekommenderas det inte att gomtonsillen rutinmässigt avlägsnas, eftersom den sällan är förstörd och en operation hos vissa barn kan försämra

gommens funktion och ge upphov till ett mera nasalt tal. Många drabbas senare av bihåleinflammationer, men lyckligtvis avtar infektionskänsligheten vanligen när barnet blir äldre.

Bisköldkörtelns funktion kan vara nedsatt, vilket påverkar kalciumomsättningen. I så fall upptäcks lågt kalciumvärde i blodet redan direkt efter födseln. I de flesta fall korrigeras kalciumnivåerna senare, men de kan påverkas till exempel i samband med feber, operationer eller någon annan större påfrestning. Det är befogat att följa med kroppens kalciumbalans och vid behov kontrollera halten av bisköldkörtelhormonet. En del barn med 22q11.2-deletionssyndrom behöver kontinuerlig medicinering för obalans i kalciumnivåerna.

Hypotyreos förekommer mer sällan än underfunktion i bisköldkörteln. Brist på sköldkörtelhormon kan orsaka långsammare tillväxt och både fysisk och mental långsamhet. Brist på sköldkörtelhormon kan medicineras på normalt vis.

Det är vanligt med värk i fötterna vilket kan ha flera orsaker. Ofta beror det på att fotvalvet sjunkit ned och inlägg kan vara till hjälp. Muskulaturen kan vara svagare än vanligt, det förekommer felställningar i fötterna eller spänd hälsenan. I de här fallen kan fysioterapi vara till hjälp.

Det är viktigt att en gång undersöka njurarnas struktur med ultraljud, eftersom det hos över en tredjedel av barnen förekommer strukturella missbildningar i urinvägarna och njurarna. Trots att en del av missbildningarna aldrig ger symtom är det viktigt att känna till eventuella anomalier till exempel vid behandling av urinvägsinfektion.

Det är vanligare med feberkramper och epilepsianfall jämfört med andra barn i samma ålder. Symtomen kan kontrolleras med medicinering. Ibland kan kramperna vara relaterade till lågt kalciumvärde i blodet.

Vid avbildning av hjärnan upptäcks ofta mindre förändringar av vilka de flesta hör till normalavvikelser, som till exempel att lillhjärnan är mindre än normalt.

Inlärningssvårigheter förekommer hos de flesta, men svårighetsgraden varierar betydligt. Största delen av patienterna har varierande grad av funktionsnedsättning, och även intellektuell funktionsnedsättning förekommer. Enligt vissa undersökningar förekommer intellektuell funktionsnedsättning hos ungefär 35 procent av patienterna. Barnen är ofta i behov av kontinuerlig stödundervisning eller specialklass. Å andra sidan är den intellektuella utvecklingen fullt normal hos en del.

Det är förhållandevis vanligt med beteendestörningar. Dessa framkommer i form av hyperaktivitet (likt ADHD) och humörsvängningar eller passivitet och tillbakadragenhet. För en del barn behövs behandling hos barnpsykiater. Det lönar sig att vända sig till sakkunniga redan i ett tidigt skede om det verkar finnas problem.

Ungefär en fjärdedel av de personer som har 22q11.2-deletion insjuknar i schizofreni i vuxen ålder. En del har neuropsykiatriska problem redan som barn. Forskning pekar på att 22q11.2-deletionen i sig ökar risken att insjukna i schizofreni, men också påverkar andra gener som bidrar till ökad risk för att insjukna och då kan schizofrenin vara resultatet av flera olika genförändringar.

Det finns i dagsläget inget som tyder på att 22q11.2-deletionssyndromet påverkar livslängden. Syndromets lindriga varianter är vanligare än de svåra och ofta kan problem som orsakas av syndromet korrigeras eller avhjälpas med behandling och rehabilitering.

### Vad är orsaken till 22q11-2-deletion?

I varje cell har människan 46 kromosomer som är numrerade enligt storlek och förekommer parvis. Barnet får 23 kromosomer från respektive förälder, en kromosom från varje par. En 22q11.2-mikrodeletion innebär förlust av en liten del (oftast i storleken av ungefär 3 miljoner baspar) kromosommaterial på en av kromosomerna i kromosompar 22. Mikrodeletionen har lokaliserats till den långa (q-) armen i kromosom 22, band 11.2. I området finns flera gener som styr embryots och fostrets utveckling. Man känner till att generna påverkar embryots utveckling redan vid fyra veckors ålder och därmed också utvecklingen av flera organ, såsom hjärtat och gommen. Det är oklart hur förlusten av varje enskild gen påverkar uppkomsten av symtomen. En av generna, TBX1, påverkar i alla fall hjärtats utveckling.

En mikrodeletion är för liten för att synas i en vanlig rutinmässig kromosomundersökning. När man misstänker 22q11-2-deletionssyndromet gör man vanligtvis en så kallad molekylkaryotypundersökning där också små förändringar går att upptäcka. Barnläkare använder sig av undersökningsmetoden också när de inte misstänker 22q11.2-deletionssyndrom, utan överlag utreder orsaken till strukturella avvikelser eller försening i utvecklingen. Då kan syndromet diagnostiseras helt oförväntat.

## Hur nedärvs 22q11.2-deletion?

I de flesta fall finns mikrodeletionen enbart hos barnet och har alltså inte nedärvt från någondera föräldern. När könscellerna bildas ur sina förstadier paras kromosomerna och delas, men ibland delas inte kromosommaterialet jämnt till dottercellerna utan en liten del av kromosommaterialet går förlorat i vissa av könscellerna. När människans arvsmassa har undersökts har man lagt märke till att långa armen på kromosom 22 strukturellt är sådan att den kan utsättas för störningar vid delning. Mikrodeletionen uppstår oftare i äggceller än i spermier och man känner inte till att det skulle finnas någon bidragande faktor som orsakar detta, såsom miljö eller mediciner. Inte heller faktorer under graviditeten har någon inverkan eftersom mikrodeletionen är aktuell redan vid befruktningstillfället.

När ett barn i familjen har diagnostiserats med 22q11.2-deletionssyndromet, men ingen av föräldrarna har det, är risken väldigt liten för att andra barn i familjen skulle få samma syndrom. Mikrodeletionen kan dock vara följden av att en frisk förälder har en balanserad kromosomtranslokation, det vill säga att föräldern inte saknar kromosommaterial men att materialet har förflyttats från en kromosom till en annan. En FISH-undersökning av föräldrarnas prov utesluter denna möjlighet.

En liten del (5–15 %) av patienterna har ärvt förändringen av någondera föräldern som också har samma syndrom. För denna förälder är sannolikheten lika stor vid varje graviditet att ge en köns cell till barnet där kromosom 22 är fri från deletionen som en där kromosom 22 har en mikrodeletion. Samma sannolikhet gäller också för patientens egna barn i framtiden. Sannolikheten att 22q11-2-deletionen nedärvs från patienten till barnet är alltså 50 procent och har inget att göra med patientens eller det ofödda barnets kön. Symtomen som orsakas av förändringen, liksom svårighetsgraden, varierar från en generation till en annan och kan i följande generation alltså vara lindrigare eller svårare.

## Fosterdiagnostik

Mikrodeletioner framkommer inte i en placenta- eller fostervattenundersökning som utförs efter den sållningsundersökning som görs i början av graviditeten, eftersom rutinmetoder för att upptäcka mikrodeletioner åtminstone för närvarande inte används. Om man däremot misstänker syndromet baserat på att syndromet förekommer hos den ena föräldern eller om man har upptäckt förändringar i den strukturella ultraljudsundersökningen, kan man med säkerhet konstatera eller

utesluta mikrodeletion. Om mikrodeletionen konstateras hos fostret är det dock svårt att veta hur svåra symtom den orsakar hos barnet. I en kompletterande ultraljudsundersökning är det möjligt att undersöka strukturen på hjärtat och inre organ och konstatera eller utesluta större strukturanomalier, men t.ex. graden av inlärningssvårigheter går inte att förutspå.

Om föräldrarna inte har 22q11.2-deletionssyndromet, eller ovan nämnda balanserade kromosomtranslokation, är upprepningsrisken för syndromet i senare graviditeter väldigt liten. Om man önskar kan också denna lilla möjlighet uteslutas med hjälp av en placenta- eller fostervattenundersökning. Risken för missfall i samband med undersökningarna är 0,5 procent och kan alltså drabba en av 200 graviditeter.

## 22q11.2-deletionssyndrom hos finländska patienter

### Förekomst

Efter att det blivit lättare att identifiera 22q11.2-deletionssyndromet har det sakta men säkert visat sig vara en av de vanligaste kromosomavvikelsena. För närvarande uppskattas syndromet uppträda hos ungefär 1 av 2000–4000 nyfödda. Syndromet är lika vanligt hos flickor som hos pojkar.

Det har konstaterats förhållandevis få fall av vuxna med syndromet. För vissa vuxna har diagnosen framkommit i det skede då det egna barnet har fått diagnosen. Också om de flesta barn som insjuknar i syndromet är det första i sin släkt finns det ingen orsak att tro att mikrodeletioner skulle förekomma mer nu än tidigare.

### Uppföljning

Uppföljningsrekommendationerna grundar sig på The International 22q11 Deletion Syndrome Consortiums rekommendationer från år 2011. Hur ofta uppföljningen sker beror naturligtvis på symtomen och fynden hos barnet.

En barnkardiolog följer upp eventuella medfödda hjärtfel. I samband med att en diagnos ställs ska varje patient genomgå en ultraljudsundersökning om den inte gjorts tidigare. Det rekommenderas också att EKG tas.

Gomspalt hör till de symtom som kräver kirurgisk behandling. Om ingen spalt konstateras är det viktigt att undersöka gommens funktion med tanke på eventuell velopharyngeal insufficiens.

En barnneurolog, barnläkare eller skolläkare följer upp inlärningssvårigheter och den mentala utvecklingen och planerar rehabiliterande åtgärder, såsom talterapi och ergoterapi. Om behov finns remitteras barnet till barnpsykiater.

Det rekommenderas att blodets kalciumvärden tas vid diagnostillfället, under det första året med 3–6 månaders mellanrum och därefter minst vart femte år upp till 12 års ålder och därefter med 1–2 års mellanrum. Det rekommenderas att blodets kalciumvärden kontrolleras i samband med kirurgiska operationer. Om tecken på hypokalcemi uppkommer bör kalciumvärdet kontrolleras. Det rekommenderas att sköldkörtelvärdena kontrolleras i samband med diagnosen och därefter årligen.

Det rekommenderas att hörseln kontrolleras fram till skolåldern och därefter vid behov. Det rekommenderas också att en synundersökning görs av ögonläkare före 3 års ålder och på nytt i skolåldern. Det rekommenderas att en infektionsläkare/immunolog ger en bedömning i samband med diagnosen och vid behov också senare.

### Vägledning, information, stöd och kurser

Då en diagnos nyligen ställts, eller senare i livet, kan det finnas behov av att diskutera kring den sällsynta sjukdomen, om ärftlighet eller annat som är aktuellt.

Kontakta Maria Hintze, sakkunnig i genetisk vägledning: tfn 044 788 1078.

En sällsynt diagnos innebär ofta en stor omställning förutom för den person som fått diagnosen också för föräldrar, syskon och andra anhöriga. Det kan kännas naturligt att söka sig till andra som befinner sig i en liknande situation. Ta gärna kontakt om du vill hitta kamratstöd eller om du har frågor kring gruppverksamhet.

Kontakta Annika Nyman, handledare: tfn 050 400 2070

### Webbplatser och litteratur

På vår webbsida [här](#) hittar du länkar till information som på olika sätt berör frågor kring sällsynta sjukdomar.

Erfarenhetsbaserad kunskap hittar du [här](#). (på finska)

[22q11 Finland ry](#)

[Kehitysvammaisten Tukiliitto](#)

[Orphanet: Monosomy 22q11](#)



[Rarechromo.org: Unique :22q11.2 deletion syndrome \(Velo-Cardio -Facial Syndrome\)](http://Rarechromo.org:Unique:22q11.2%20deletion%20syndrome%20(Velo-Cardio-Facial%20Syndrome))

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E ym. The Philadelphia Story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. Genetic Counseling 1999;10:11-24.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI ym. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. Journal of Medical Genetics 1997;34:798-804.

[Suvisaari J: Skitsofrenian genetiikka - joko kliinisiä sovelluksia? Duodecim 2018;134\(17\):1681-6.](http://Duodecim:2018;134(17):1681-6)

[Somer M, Ignatius J, Vehmanen P ym. CATCH-22: kromosomin 22 mikrodeleetio monimuotoisen oireyhtymän taustalla. Duodecim 1997; 113:1115-1122.](http://Duodecim:1997;113:1115-1122)

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E ym. The Philadelphia Story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. Genetic Counseling 1999;10:11-24.

Kieran C. Murphy, Peter J. Scambler (Ed). Velo-cardio-facial syndrome: A model for understanding microdeletion disorders. Gambridge University Press, 2005.

Shprintzen RJ: Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of Study. Dev Disabil Rev Res 2008: