



DiGeorge Sendromu

DiGeorge Syndrome

Bahar GÖKTÜRK¹, İsmail REİSLİ²

¹ **Baskent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya, Türkiye**
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Baskent University, Konya Research and Education Hospital, Konya, Turkey

² **Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye**
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

ÖZ

DiGeorge sendromu (DGS), nöral krest gelişim ve migrasyon defektine bağlı oluşan en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Tipik delesyon bölgesinde 35'ten fazla gen bulunması nedeniyle fenotip oldukça değişkendir. Ancak bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır. Fasiyal dismorfizm, mental-motor gelişim basamaklarında gecikme ve makrotrombositopenisi olan her çocuk DGS'nun diğer bulguları açısından sorgulanmalı, gerekirse tetkik edilmelidir. Tüm bulguların birarada olması gerekmediği akılda tutulmalıdır. Tanı alan hastaların hayatlarının değişik evrelerinde değişik problemlerle karşılaşacağı bilinmeli, hasta ve ailesine yeterli genetik danışmanlık verilmelidir. Bu derlemede, sık rastlanan bir delesyon sendromu olduğu halde tanısının çok kolay atlandığı ve tanı konduktan sonra da takipte zorlukların çekildiği DGS ile ilgili ayrıntılı bilgi vermek ve farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: DiGeorge sendromu, Hipoparatiroidizm, Konotrunkal kalp anomalisi, Makrotrombositopeni

Geliş Tarihi: 26/02/2015 • **Kabul Tarihi:** 16/09/2015

ABSTRACT

DiGeorge syndrome, which is caused by abnormal development and migration of neural crest cells, is the most common microdeletion syndrome. The phenotype is variable due to the existence of more than 35 genes in the typical deletion region. However, the genotype-phenotype correlation is very weak in this patient group. Every patient with facial dysmorphism, delay in developmental milestones and macrothrombocytopenia should be questioned for the other specific findings of DGS, and tested if needed. All findings do not have to be together to make the diagnosis. It should be known that patients experience different problems at different stages of their lives, and genetic counseling should be provided to the patients and their families. Our aim in this review was to provide detailed information and raise awareness about DGS as it is common but rarely diagnosed, and presents many difficulties during follow-up.

Key words: DiGeorge syndrome, Hypoparathyroidism, Conotruncal-cardiac defect, Macrothrombocytopenia

Received: 26/02/2015 • **Accepted:** 16/09/2015

GİRİŞ

Daha önce velokardiyofasiyal sendrom (VCFS=Shprintzen sendromu), DiGeorge sendromu (DGS), CHARGE sendromu (kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, retardasyon, genital ve kulak anomalisi), Optiz G/BBB sendromu ve Cayler kardiyofasiyal sendromu, konotrunkal anomali yüz (Takao) sendromu ve kedi gözü sendromu (cat-eye syndrome) gibi birçok isimle

adlandırılmış olan sendromların, günümüzde yapılabilen genetik çalışmalar sayesinde aslında aynı genetik temele sahip olduğu bulunmuştur. Tüm bu sendromlar 22q11.2 bölgesindeki heterozigot bir mikrodelesyon kaynaklı olduğu için '22q11.2 delesyon sendromu' adı altında toplanmıştır (1). Ancak hastaların yaklaşık %5-10'unda 10p13 delesyonu saptanması nedeniyle bu terim her zaman sendromun tam karşılığı olmamaktadır (2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Bahar GÖKTÜRK

Baskent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü,
Hocacihan Mah. Saray Cad. No: 1, 42080 Konya, Türkiye
e-posta: gokturkbahar@yahoo.com

Bu nedenle biz derlememizde kavram kargaşası yaşamamak için 'kromozom 22q11.2 delesyon sendromu' terimi yerine, 'DGS' tanımını kullanmayı tercih ettik. En sık mikrodelesyon sendromu olan 22q11.2 delesyonu, kendisinden sonra en sık görülen spontan delesyon sendromundan en az 10 kat daha siktir (3). Delesyon bölgesinde 35'ten fazla gen bulunur. Bu nedenle tüm bu genlerin defektleriyle de ilgili anomaliler ortaya çıkar, ancak bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır.

DiGeorge sendromu daha çok timüs hipoplazi/aplazi-sine bağlı immün yetmezlik, kardiyovasküler anomaliler, damak defektleri, öğrenme güçlüğü, hipoparatiroidizm ve karakteristik yüz görünümü ile prezente olmakla beraber, klinik özellikleri oldukça değişkendir. Fasiyal dismorfizm veya mental-motor gelişim basamaklarında gecikme olan her çocukta DGS olasılığı açısından diğer bulguların var olup olmadığı sorgulanmalı, gerektiğinde hasta tetkik edilmelidir. Konotrunkal kalp anomalisi veya hipoparatiroidizm varlığı durumunda hasta mutlaka DGS açısından tetkik edilmelidir. Tüm bulguların birarada olması gerekmediği akılda tutulmalıdır. Tanı alan hastaların hayatlarının değişik evrelerinde değişik problemlerle karşılaşacağı bilinmeli, hasta ve ailesine yeterli bilgi verilmelidir. Bu nedenle, birçok bölümün koordineli olarak çalışması gerekmektedir. Bu derlemede, sık rastlanan bir delesyon sendromu olduğu halde tanısının çok kolay atlandığı, tanı konduktan sonra da takipte zorlukların çekildiği bu sendromla ilgili ayrıntılı bilgi vermek ve farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

En sık mikrodelesyon sendromu olan DGS'nun 3000-4000'de bir çocukta görüldüğü düşünülmektedir. 22q11.2

Tablo I. Çeşitli hasta popülasyonlarında kromozom 22q11.2 delesyon sıklığı *

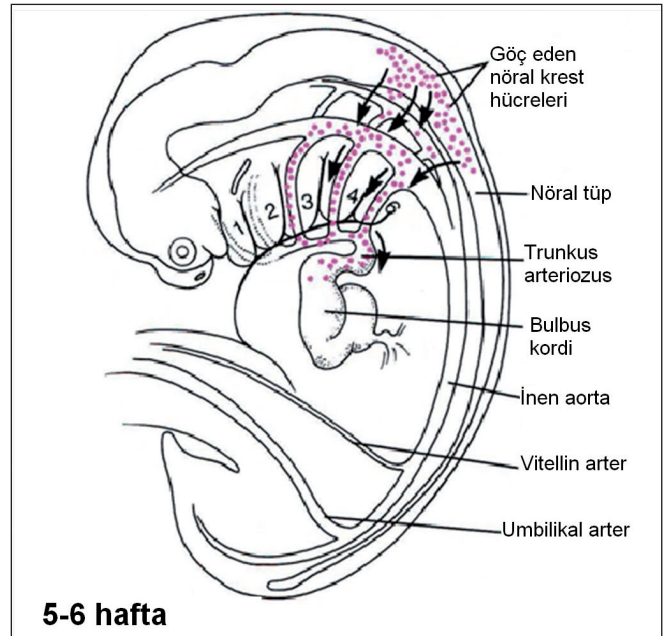
Fenotipik özellikler	Delesyon sıklığı (%)
Herhangi bir kardiyak lezyon	1.1
Konotrunkal kalp anomalisi	7-50
Kesintili aortik ark	50-60
Pulmoner atrezi	33-45
Aberran subklavian arter	25
Fallot tetralojisi	11-17
Velofaringeal yetmezlik	64
Neonatal hipokalsemi	74
Şizofreni	0.3-6.4

*Tablo I'in hazırlanmasında referans 12'den yararlanıldı.

delesyonunun sık görülmesinin sebebinin, bu bölgedeki düşük kopya sayısı tekrarlarından dolayı oluşan genomik instabilite olduğu düşünülmektedir (3). Eğer aile öyküsü yoksa, delesyonu olan bir hastanın tanınması, delesyonlu hastaların sık gözlenen klinik özelliklerinin bilinmesi ile doğrudan ilişkilidir. Hastaların büyük kısmında majör kardiyak anomaliler yoktur ve çoğu ileri yaşlara kadar yaşar. Bu nedenle, daha çok majör kardiyak ve diğer anomalilere dayanan ve buradan yola çıkılarak moleküler araştırma yapılan prevalans çalışmaları, gerçek rakamlardan daha düşük sonuçlar vermektedir (3). Çeşitli hasta popülasyonlarındaki kromozom 22q11.2 delesyon sıklığı Tablo I'de özetlendi.

EMBRİYOLOJİ ve FENOTİPİN GENETİK KÖKENİ

Gelişimsel olarak bu sendromda, erken embriyo döneminde 3. ve 4. faringeal ceplerin ve nöral krest hücrelerinin gelişim defekti olur. Bunun sonucunda aortik ark ve dalları, kardiyak çıkış traktusu, timüs, paratiroid, damak, farinks ve yüzün bazı bölümlerini içeren faringeal ark sisteminin problemler oluşur (Şekil 1). Bu konu üzerinde çok çalışılmış olmasına rağmen, DGS klinik tablosunun etiyolojik zemininde ne yattığı tam olarak açıklanamamıştır. İstretinoin veya hiperglisemi gibi teratojenlere prenatal maruziyet, potansiyel açıklamalar olarak kabul edilebilir (4,5). 22q11.2 delesyonlu DGS



Şekil 1. Erken embriyolojik dönemde nöral krest hücrelerinin göçünü ve faringeal poşların gelişimini gösteren şema.

hastalarının yaklaşık %85–90'ı ~3 milyon baz çiftinden oluşan tipik delesyon bölgesine sahiptir ve bu bölge yaklaşık 40 gen içerir. Olguların %10-12'sinde ~1.5 milyon baz çiftinden oluşan içiçe geçmiş delesyon ve az sayıda olguda ise tipik delesyon bölgesinin içinde veya dışında bulunan daha küçük delesyonlar bulunur. Bu sendromdaki fenotipik özelliklerden sorumlu tutulan genler, TBX1 ve Crkl. genleri olarak saptanmıştır. TBX1 geni, DGS ile ilişkili olan 1.5 Mb'lık tipik delesyon bölgesi üzerindedir ve gelişimsel olayların düzenlenmesinde rolü olan T-box ailesinin transkripsiyon faktörünü kodlar. 22q11.2 delesyonu gösterilemeyip, DGS fenotipinde olan bazı hastalarda TBX1 gen mutasyonları gösterilmiştir (6,7). TBX1 geni dışında, bu bölgedeki yetersiz ekspresyona sahip (haploinsufficient) olan diğer genler de fenotipte rol alıyor olabilir. Klinik olarak DGS ile uyumlu olup da, 22q11.2 delesyonu gösterilemeyen hastalarda 10. kromozomdaki mutasyonlar, özellikle CHARGE asiasasyonu ile ilişkilendirilmiş olup, CHD7'deki (chromodomain helicase DNA-binding protein gene) mutasyonlar fenotipten sorumlu tutulmuştur. Buna ek olarak, son zamanlarda yayınlanan bir raporda belirtildiğine göre, en sık delesyona uğrayan bölgenin dışında 22q11.2 bölgesinin distalinde bulunan ERK2 geni, nöral krest hücresi gelişimi için 3. gerekli gendir (8).

Birçok olgu sporadik olsa da (*de novo*), yaklaşık %5-20 hastada otozomal dominant geçiş söz konusudur (9). Halen yanıtı net olmayan soru, delesyon bölgesindeki genlerden hangisinin veya hangilerinin fenotipten sorumlu olduğudur. DiGeorge sendromlu hastaların geniş bir intra-ve interfamilial fenotipik variabilite göstermesi sık görülen bir gözlemdir. Buna ek olarak, bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır. Fenotipik olarak benzer olan hastaların 22q11.2 bölgesinde farklı mikrodelesyon taşıdığı; aynı aile içerisindeki bireylerin aynı mikrodelesyon taşımasına rağmen çok farklı fenotipik özellikler gösterebildiği gözlenmiştir. Genotip-fenotip heterojenitesinin nelere bağlı olduğu net olmamakla beraber, genetik değiştiricilerin (genetic modifiers) allelik variabilitesinin, değişken hastalık penetransının, fetal gelişim sırasında oluşan olayların ve diğer çevresel faktörlerin bunda rol oynadığı düşünülmektedir (10). DiGeorge sendromlu hastalar, aynı zamanda brankiyal ark yapılarından köken almayan çeşitli malformasyonlara da sahiptirler. Gelişimsel gerilik ve psikiyatrik problemler gibi santral sinir sistemi değişiklikleri sıktır ve iskelet anomalileri ve renal anomaliler de görülür ki, bu özellikleri brankiyal ark gelişim bozuklukları ile açıklamak zordur.

TBX1 geni, gelişmekte olan beyin mezoderminde ve spinal kolondaki çeşitli yapıları oluşturan sklerotomda eksprese olur; her ne kadar bu kısımlardaki rolü net değilse de, fenotipik özelliklerin meydana çıkmasında etkili olabilir. TBX1'in beyin gelişimindeki önemini teyit edecek şekilde, TBX1 mutasyonuna sahip hastalar, tıpkı delesyonlu hastalarinki gibi gelişimsel gecikme fenotipine sahiptirler.

KLİNİK BULGULAR

DiGeorge sendromunun klinik özellikleri oldukça değişkendir. Klasik olarak immün yetmezlik, kardiyovasküler anomaliler, damak defektleri, öğrenme güçlüğü, hipoparatiroidizm, ve karakteristik yüz görünümü ile prezente olur (Şekil 2A,B). Gelişim geriliği, palatal disfonksiyon, hipernazal ses, beslenme problemleri bu çocukların birçoğunda görülür. Otoimmün hastalıklar, laringotrakeoözofageal anormallikler, obesite, hipotiroidizm, işitme kaybı ve dermatolojik sorunlar (ağır akne, sebore/dermatit) gibi diğer bulgular, büyük ihtimalle ileri yaşlarda ortaya çıkmaları, daha hafif bulgular olmaları veya farkedilmemeleri nedeniyle, daha nadir rapor edilmiştir. Karakteristik yüz görünümünü oluşturan özellikler çeşitli göz, kulak, ağız ve çene anormallikleri şeklinde karşımıza çıkar (9,11). DiGeorge sendromlu hastaların klinik bulguları Tablo II'de özetlenmiştir.

1. Yüz Bulguları

Fasiyal dismorfizm DGS'nun karakteristik özelliklerindendir ve hastaların yaklaşık %60-100'ünde gösterilmiştir. Ancak genellikle hafif anormallikler şeklindedir ve sıklıkla atlanır. Yüz bulguları içerisinde, burun anor-



Şekil 2. Tipik yüz görünümü olan iki hasta **A)** Dar palpebral fissürler, telekantus, küçük ağız, mikrognati, bülböz burun ucu, küçük,yuvarlak, düşük kulak kepeçeleri, uzun filtrum, timüs yokluğu, Fallot tetralojisi, hipoparatiroidizmi olan 11 aylık kız hasta. **B)** Düşük gözkapağı, küçük ağız, bülböz burun ucu, tiroid agenezisi, timüs hipoplazisi olan 4 yaşında kız hasta.

Tablo II. DiGeorge sendromlu hastaların klinik bulguları

Bulgu	Etkilenen hasta yüzdesi	Bulgu	Etkilenen hasta yüzdesi
Kalp anomalisi	49-83	Büyüme hormonu eksikliği	4
Fallot tetralojisi	17-22	Sütçocukluğu döneminde gelişim geriliği	75
Kesintili aortik ark	14-15	Çocukluk döneminde gelişim geriliği	45
Ventriküloseptal defekt	13-14	Hipokalsemi	17-60
Trunkus arteriozus	7-9		
Konuşmada gecikme	79-84	Dental: gecikmiş erüpsiyon, enamel hipoplazisi	2.5
Davranış/psikiyatrik problemler	9-50	İskelet anomalileri	17-19
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	25	Vertebral anomaliler	19
Şizofreni	6-30	Alt ekstremite anomalileri	15
İntrakranial patoloji	8	Oftalmolojik anomaliler	7-70
Serebral atrofi	1	Tortüöz retinal damarlar	58
Serebellar hipoplazi	0.4	Posterior embriyotokson (anterior segment disgenezisi)	69

Tablo II'nin hazırlanmasında referans 40'tan faydalanıldı.

mallikleri DGS için en karakteristik olanlardandır (Şekil 2A,B). Tübüler burun, bülböz burun ucu, kare burun, antevort burun delikleri başlıca özelliklerdendir. Dikkat edildiğinde, hastaların hemen hepsinde burun anomalisi olduğu görülür. Bülböz burun ucu gibi bazı yüz bulguların yaşla birlikte belirginleşebileceği akılda tutulmalıdır (11).

Kulak anormallikleri %42.8 oranında bildirilmiştir. Başlıca kulak anormallikleri; kepçe kulak, düşük kulak, küçük kulak, asimetrik kulak, kalın heliks, nadiren de iç kulak patolojileri (labirent anomalisi) ve eksternal odituar kanalın atrezisidir. Bu nedenle 22q11.2 delesyonlu hastalarda eğer beceriksizlik ve denge problemleri de varsa vestibüler testler ve temporal kemik görüntülemesi yapılmalıdır. DiGeorge sendromu, işitme azlığı ile de karşımıza çıkabilir. Genellikle, işitme kaybı iletim tipidir ve tekrarlayan solunum yolu ve orta kulak iltihapları nedeniyle oluşmuştur (13). Kulak hastalıkları hakkında spesifik ve sistemik veriler yetersizdir.

DiGeorge sendromlu hastaların göz bulguları geniş bir spektruma sahiptir. Başlıca göz anormallikleri; hipertelorizm (iki göz küresi arasındaki mesafenin fazla olması), telekantus (gözlerin medial kantuslarının arasındaki mesafenin fazla olması), küçük göz, dar palpebral fissürler (göz kapakları arasındaki mesafenin dar olması), pitozis, retinal damarlarda tortiozite, posterior embriyotokson (anterior segment disgenezisi), strabismus, düşük gözkapağı (eyelid hooding), görme kusurları, distikiazis (kirpiklerin iki sıralı oluşu), belirgin iris kriptleri, belirgin korneal sinirler, tilted (dönük, eğik) optik

sinir, ekzotropia, ekzoforia, ambliyopia, mavi suborbital renklenme, katarakt, küçük optik disk, sklerokornea, iris remnant, kortikal lens opasiteleri, nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır (14).

Anormallikler ağız için %64, çene için %57 oranında bildirilmiş olup, filtrum anomalisi sıklığı konusunda net bilgi yoktur. Küçük ağız, balık ağız görünümü, kısa veya uzun filtrum, düz filtrum, yüksek/belirgin alın, düz/uzun yüz, retromikrognati, retromikrognati, gecikmiş diş erüpsiyonu, dişlerde düzensizlik, enamel hipoplazisi, diş çürükleri gibi bulgular da eşlik etmektedir (3,13).

Damak anormallikleri DGS'lu hastaların yaklaşık %69-100'ünde, velofaringeal yetmezlik ise %27-64 arasında gösterilmiştir (3,12). Yarı damak, submüköz yarı damak, kısa damak, bifid uvula, velofaringeal yetmezliğe bağlı salya akması ve beslenme güçlükleri görülen anormalliklerdendir. Beslenme ve yutma problemlerinin, faringeal kaslar, dil ve ösofageal kaslar arasındaki koordinasyon bozulduğundan dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kardiyak defektleri olan hastaların zayıf beslenmeye yol açabilecek olan solunum güçlükleri olabilir ve damak yarığı olan hastaların annelerini emmelerinin zor olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, birçok değişken beslenme problemlerinin de sebebi olarak görünmektedir (13).

2. İskelet Bulguları

İskelet sistemi anomalileri DGS'lu hastalarda %17-47 arasında bildirilmiştir. Servikal spinal bölge anomalilerine bağlı kısa boyun, diğer vertebral anomalilere bağlı skolyoz,

1. ve 2. ayak parmakları arasında gap, küçük el ve ayak, kısa tırnak, sindaktili, uzun/sivri parmak, patellar dislokasyon gibi ekstremité anomalileri, hipotoni ve pektus ekskavatum tanımlanmış iskelet sistemi bulgularındandır (3,11).

3. Nöropsikiyatrik Bulgular

Santral sinir sisteminin anatomik ve fonksiyonel bozuklukları DGS'nda sıklıkla görülür. Hemen tüm hastalarda değişik derecelerde mental-motor retardasyon bulunur. Erken motor gelişim basamaklarında gecikme ve kaba motor becerilerde zayıflık vardır; yürüme yaşı 16-24 ay arasındadır (15). IQ ortalama 70 civarındadır ve özellikle okul döneminde belirginleşen, matematik alanında daha yoğun olan öğrenme güçlükleri ortaya çıkar. Öğrenme güçlüğü'nün ve davranış problemlerinin DGS'lu hastalarda bazen tek bulgu olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Yaş ilerledikçe, davranış problemleri artmakta, psikiyatrik hastalıklar genç-erişkin ve erişkin dönemlerde belirmeye başlamaktadır. Algılama ve planlama en zayıf alanlar olma eğilimindedir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete bozuklukları, zayıf sosyal iletişim becerileri, dürtüsellik ve utangaçlık sık rastlanmakta, şizofreni ise diğer genetik sendromlarda nadir olmakla birlikte, DGS'nda topluma göre 20-25 kat fazla görülmektedir (16). 22q11.2 delesyonu, şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklar açısından en yüksek risk faktörlerinden kabul edilir. 22q11 üzerinde bulunan katekol-O-metiltransferazı (COMT) kodlayan bir gen, DGS'nda görülen psikozdan sorumlu tutulmaktadır. Hastaların %10-30'unda bipolar bozukluk, otistik spektrum bozukluğu veya şizofreni/şizoafektif bozukluk görülür. Kato ve ark. delesyonlu hastalarda şizofreni geliştirme ihtimalinin trombositopenisi olanlarda trombositopenisi olmayanlara göre daha fazla olduğunu, şizofreni başlama zamanının ise erişkin yaşlar olduğunu (23.1±5.9 yaş) vurgulamışlardır (17). Bu nedenle, 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların erken değerlendirilmesi önemlidir ve bu hastalardaki trombositopeni varlığı yeni başlayan şizofreninin erken tanınmasında yardımcı olabilir.

Mikrosefali, serebral atrofi, serebellar hipoplazi, yürüme ve konuşmada gecikme, konuşma bozuklukları, sosyal dil becerilerinde gecikme, hiporaratiroidizmi olan hastalarda serebral kalsifikasyonlar görülebilir. Özellikle hipokalsemiye bağlı tekrarlayan havaleler ve konvülsiyon eşliğinde düşüklük hastalarda ilk fark edilen nörolojik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (3). Fonasyon problemleri

laringeal weblerden, velofarengal yetmezlikten veya vokal kord paralizinden kaynaklanabilir.

4. Ürogenital Anormallikler

DiGeorge sendromlu hastaların %30'unda üriner sistemin yapısal anomalisi bulunur (18). Böbrek yokluğu, displastik böbrek, vezikoüreteral reflü, hidronefroz, nefrokalsinozis, işeme disfonksiyonu, inmemiş testis, hipospadias, hidrosel, overyan kist görülen patolojiler arasındadır. Bu patolojiler toplum geneliyle karşılaştırıldığında daha sıktır. DiGeorge sendromlu hastaların olası patolojiler açısından radyolojik görüntülemelerle taranması gerekir. Anorektal malformasyonlar da bildirilmiştir (11,18).

5. Dermatolojik Bulgular

Dermatolojik sorunlar DGS'unda sık görülmemekle beraber, Basset ve ark. (11) hastalarının %23'ünde ağır akne, %34.6'sında sebore/dermatit olduğunu rapor etmiştir. Allerjik hastalıkların diğer immün yetmezliklerde olduğu gibi DGS'unda da arttığı Staple ve ark.'nın çalışmasında gösterilmiştir (19). Bu artış da T-yardımcı tip 2 hücrelerin homeostatik ekspansiyonu ile ilgili olabilir. Bu hasta grubunun dermatolojik ve allerjik problemlerinin de olabileceği akılda tutulmalıdır.

6. Kardiyak Bulgular

DiGeorge sendromlu hasta grubunda mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler konotrunkal kalp anomalileri ve ağır immün yetmezlik tablosudur. DiGeorge sendromlu hastaların yaklaşık %75'inde nöral krest gelişim anormalliklerinden kaynaklanan konotrunkal kalp anomalisi saptanır (3). Konotrunkal kalp anomalisi olup karyotip analizi normal olan fetüslerin %20'sinde, başka bir çalışmada ise konotrunkal kalp anomalili yenidoğanların yarısında 22q11.2 delesyonu bulunmuştur (20,21). Konotrunkal kalp anomalileri dendiğinde, kalp çıkım problemlerine bağlı oluşan kesintili aortik ark (Tip B), trunkus arteriozus, Fallot tetralojisi ve büyük arterlerin transpozisyonu anlaşılır.

Yapılan geniş çaplı çalışmalarda, kromozom 22q11.2 delesyon sendromunda Fallot tetralojisi en sık görülen kalp hastalığı olup, bunu pulmoner atrezili Fallot tetralojisi, ventriküler septal defekt, kesintili aortik ark (tip B) ve trunkus arteriozusun izlediği görülmüştür (9). Bazı konjenital kalp hastalıkları intrauterin ve perinatal dönemde fatal olabilir ve bu hastalar delesyon varlığını araştırarak süre yaşayamayabilirler (Tablo III). Erişkinlerde, DGS

ilişkili konjenital kalp hastalıkları genellikle ventriküler septal defekt ve Fallot tetralojisi olarak karşımıza çıkar. Konotrunkal kalp anomalili erişkinlerde yapılan genetik çalışmalarda Fallot tetralojili hastalarda 22q11.2 delesyon sıklığı düşük bulunmuştur (11) (Tablo III). Erişkinlerdeki bu düşük sıklık, 22q11.2 delesyonu ve Fallot tetralojisi birlikteliğinin kötü gidişatına bağlanabilir (11). Pulmoner atrezinin eşlik ettiği Fallot tetralojisi, delesyon varlığında delesyonsuz duruma göre daha komplike pulmoner arter yapısı gösterir. Bu nedenle delesyonlu hastalarda operasyon oldukça zor, bazen de imkansızdır. Konjenital

kalp hastalıklarında yaş gruplarına göre 22q11.2 delesyon sıklığı Tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo IV'te görüldüğü gibi diğer ondan fazla konjenital kalp hastalığı, DGS ile ilişkilidir. Bazı kardiyak patolojiler 22q11.2 delesyonu için spesifik kabul edilmektedir. Bunlar; kesintili servikal orijinli subklavian arter, aortik ark tip B veya ventriküler septal defektli pulmoner atrezi ve MAPKA dır. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık 1/5-1/3'ünde kalp patolojisi saptanmamıştır (3,9,11,22,23). Normal kalbe sahip bu hastalar indeks olguların ailelerinin taranması sırasında tespit edilmişlerdir.

Tablo III. Konjenital kalp hastalıklarında yaş gruplarına göre 22q11.2 delesyon sıklığı

Hastalık	Fetus	Yenidoğan	Çocuk	Erişkin
	Boudjemline	Iserin	Goldmuntz	Beauchesne
FT	14/100 (%14)	8/31 (%26)	20/126 (%16)	3/77 (%4)
FT + Pulmoner arter yokluğu	6/16 (%38)	25 (%40)		0
FT + PA	11/61 (%18)	11/24 (%46)		2/23 (%9)
Kesintili aortik ark	10/22 (%45)	16/18 (%89)	12/24 (%50)	0
TA	9/29 (%31)	7/17 (%41)	10/29 (%35)	1/3 (%33)
BAT	4/33 (%12)	(5)	0/39 (%0)	0

FT: Fallot tetralojisi, PA: Pulmoner atrezi, TA: Trunkus arteriozus, BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu.

Tablo III, referans 20,21,25,26'dan faydalanılarak hazırlanmıştır.

Tablo IV. DiGeorge sendromu ile ilişkili sık görülen kardiyovasküler anomaliler

Kardiyo-vasküler anomali	Ryan (n = 545)	Matsuoka (n = 183)	McDonald-McGinn (n = 250)	Oskarsdottir (n = 100)	Park (n = 222)
Normal kalp	110 (%20)	23 (%13)	58 (%26)	36 (%36)	32 (%14)
FT	95 (%17)	67 (%39)	49 (%22)	13 (%13)	59 (%27)
FT + PA	2 (%0.3)	2 (%1)			3 (%1)
FT + PA + PDA*	55 (%10)	4 (%2)		5 (%5)	15 (%7)
FT + PA + MAPKA		>45 (%25)			42 (%19)
VSD	75 (%14)	25 (%13)	29 (%13)	14 (%14)	39 (%18)
Kesintili aortik ark	74 (%14)	7 (%4)	35 (%16)	6 (%6)	10 (%5)
TA	51 (%9)	4 (%2)	16 (%7)	10 (%10)	1 (%0.4)
PS	13 (%2)		1 (%0.4)	1 (%1)	
ASD	8 (%1)	2 (%1)	7 (%3)	4 (%4)	7 (%3)
AVSD	5 (%1)	1 (%0.5)	1 (%0.4)		1 (%0.4)
BAT	4 (%1)	1 (%0.5)		1 (%1)	
PDA	7 (%1)	2 (%1)		3 (%3)	2 (%1)
AK	4 (%1)	1 (%0.5)		1 (%1)	1 (%0.4)
Diğerleri	10 (%2)	2 (%1)	3 (%1)	3 (%3)	6 (%3)

FT: Fallot tetralojisi, PA: Pulmoner atrezi, PDA: Patent duktus arteriozus, MAPKA: Majör aortopulmoner kollateral arterler, VSD: Ventriküler septal defekt, TA: Trunkus arteriozus, PS: Pulmoner stenoz, ASD: Atrial septal defekt, AVSD: Atrioventriküler septal defekt, BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu, AK: Aort koarktasyonu.

Tablo IV, referans 3,9,22-24'ten faydalanılarak hazırlanmıştır.

Trunkus arteriozus, tipik olarak nöral krest hücrelerinin yetmezliğinden dolayı oluşur ve deneysel olarak da bu gösterilmiştir; bu nedenle sıklıkla DGS ile ilişkilidir. Trunkus arteriozuslu fetüslerde 22q11.2 delesyon prevalansı %31, sütçocuğu ve daha büyük çocuklarda ise %20-41 arasında rapor edilmiştir (Tablo III).

Ventriküler septal defekt bazen DGS ile ilişkili olabilir. Ventriküler septal defektli hastalarda 22q11.2 delesyon sıklığı oldukça değişkendir (22). Eğer ventriküler septal defekte diğer vasküler anomaliler eşlik ediyorsa veya DGS'nun karakteristik şikayet ve bulguları hastada mevcutsa genetik araştırma yapılmalıdır. Atrial septal defekt de DGS'nda bazen görülür.

Büyük arterlerin transpozisyonunun DGS ile ilişkisi zayıftır, hatta bazı serilerde hiç gösterilememiştir. Delesyonla ilişkili olan büyük arterlerin transpozisyonunda genellikle ventriküler septal defekt ve pulmoner stenoz veya atrezi de bulunur (3). Diğer nadir görülen kalp patolojilerine eğer eşlik eden diğer vasküler anomaliler varsa veya DGS'nun diğer karakteristik şikayet ve bulguları varsa genetik araştırma yapılmalıdır.

7. Endokrinolojik Bulgular

22q11.2 delesyonunda endokrinopatiler sık görülür. En sık rastlanan endokrinopati hipoparatiroidizm olmakla birlikte, velofaringeal yetmezlik nedeniyle beslenememe ve sonucunda malnütrisyon; hipoparatiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve tiroid disfonksiyonu gibi patolojilere bağlı büyüme bozuklukları ve hatta obezite görülür. Hastalar bu şikayetlerle çocuk endokrinoloji ve gastroenteroloji polikliniklerine başvurabilirler. Hormonal hastalıkların gerçek prevalansının tespit edilmesi sadece genetik danışma için değil, aynı zamanda optimal tedavi sağlanması açısından da önemlidir. Buna ilaveten, hormonal bozuklukların patofizyolojisinin açıklanması, DGS'nda altta yatan mekanizmayı açıklamaya yardımcı olabilir (27).

a. Hipoparatiroidizm

Anormal paratiroid fonksiyonu, DGS'nda ilk saptanan hormonal bozukluktur ve hipokalsemi, DGS'nun kardinal bulgularından kabul edilmektedir. Ağır neonatal hipokalsemi ile sadece provokatif uyararla ortaya çıkartılan subklinik paratiroid hormon (PTH) yetmezliği arasında değişen disfonksiyon görülebilir. DiGeorge sendromunda hipoparatiroidizm prevalansı %50-70

arasındadır ancak prevalansın net olarak belirlenmesi, sadece kriter seçimine değil, aynı zamanda tanınmasına da bağlıdır (9,28).

Hafif veya orta şiddetteki hipokalseminin atlanma oranının yüksek olmasından dolayı, saptanması için sistematik bir tarama yapılması gerekmektedir. DiGeorge sendromunun fenotipik karakteristiklerini gösteren hastalarda hipokalseminin klinik bulgularının ortaya çıkma ihtimali veya tedavi sürecinde kalsiyum seviyesinin ölçülme ihtimali daha fazladır. Normal bireylerde hipokalsemi durumunda PTH seviyesi yükselirken, hipoparatiroidizm tablosunda ise yeterli PTH cevabının olmamasından dolayı PTH seviyeleri düşük veya normal bulunmaktadır. DiGeorge hastalarının geç tanı almasındaki en önemli sebeplerden birisi de hekimlerin normal PTH seviyesini gördükleri zaman hipoparatiroidizm tanısından uzaklaşmaları olmaktadır.

DiGeorge sendromlu çocuklardaki hipokalsemi, paratiroid bezin aplazi veya hipoplazisi sonucu oluşan hipoparatiroidizm nedeniyledir. Hipoparatiroidizm, daha çok yenidoğan döneminde görülen konvülsiyon, tremor veya tetani gibi hipokalsemi semptomları ile ortaya çıkar. Doğumla beraber anneden fetusa kalsiyumun aktif transportu engellenmiş olur ve aynı zamanda hayatın ilk günlerindeki kalsiyum alımı özellikle hasta yenidoğanlarda yetersizdir. Doğumun bu hipokalsemik stresi, azalmış paratiroid rezerv üzerine fazla yük bindirir ve hipokalsemi oluşur (3,29). Konjenital hipoparatiroidizmi olan tüm hastalar DGS'nun diğer bulguları açısından değerlendirilmeli ve FISH analizi ile delesyon taranmalıdır.

Ağır paratiroid hipoplazisi olanlarda hipokalsemi persistandır. Ancak daha olasılıkla hipokalsemi geçicidir. Geçici ağır neonatal hipokalsemi görülebilir. Diyetle alınan kalsiyum arttıkça mevcut olan paratiroid aktivite metabolik ihtiyaçları karşılayacak yeterli PTH düzeyini sağlar. Semptomatik hipokalsemi hayatın ilerleyen dönemlerinde de karşımıza çıkabilir (28,29). Aynı aile içerisinde bile paratiroid bez disfonksiyonu yönünden fenotipik değişkenlikler gözlenebilir. Latent hipoparatiroidizm, hipokalsemik stresin ve metabolik gereksinimin fazla olduğu durumlarda (yaşın artması, enfeksiyonlar, hamilelik, cerrahi gibi) belirgin ve semptomatik hale gelebilir (29). Bu nedenle hastaların hipokalsemi olasılığı açısından düzenli aralıklarla test edilmesi gerekmektedir. Disodyum edetat infüzyonu kullanılarak yapılan provokasyon testi ile, hipokalsemik uyarı yapılarak PTH

sekresyonundaki bozukluk ortaya çıkarılabilir. Ancak, bu sendromda hipokalsemik hipoparatiroidizmden normal serum PTH konsantrasyonuna kadar değişen bir paratiroid bez disfonksiyon spektrumu vardır. Bu disfonksiyon aynı hastada bile zamanla düzelmeye gösterebilir. Tablo I'de neonatal hipokalsemili hastalarda DGS sıklığı, Tablo II'de ise DGS'lu hastalarda hipokalsemi sıklığı özetlenmiştir.

Ağır hipokalsemi tedavisinde 10–15 mg/kg elemental kalsiyumun parenteral uygulaması gerekir. Kardiyak disfonksiyon olmaması için yavaş infüzyon yapılmalıdır. Asemptomatik hipokalsemi durumunda, 75–100 mg/kg/gün elemental kalsiyum oral yoldan verilebilir. İdame tedavide, kalsiyum ile birlikte veya kalsiyum olmadan 1,25-dihidroksi vitamin D verilir. Tedavi hedefi, kalsiyum seviyesini normale getirmek değildir, PTH yokluğunda idrardan kalsiyum atılımı fazla olur, böylece böbrek taşı oluşumu riski fazladır. Serum kalsiyum seviyeleri hiperkalsemiyi azaltmak için düşük-normal aralıkta tutulmalı (8–9 mg/dL) ve hastalar olası taş oluşumu açısından düzenli aralıklarla renal ultrason ile monitorize edilmelidir.

22q11 delesyon sendromlu aile bireylerinin hipokalsemi semptomları açısından bilgilendirilmesi önerilmektedir. Bunlara ek olarak, delesyonlu hastaların düzenli takipleri sırasında, paratiroid fonksiyonlarındaki olası anormalliklerin ortaya çıkarılması açısından tarama testleri yapılmalıdır.

b. Büyüme Bozuklukları

Büyüme bozukluğu DGS'nda sıklıkla rastlanmakta, hastaların başvuru nedeni olabilmektedir. Boy kısalığı hastaların %10-40'ında tanımlanmış, patolojik boy kısalığı (boy Z-skoru-2.5 altında veya midparental boyun belirgin altında) ise %4'ünde gösterilmiştir (1,3). Goldberg ve ark, çocukların %30'unda, erişkinlerin sadece %10'unda boy kısalığı olmasından dolayı gelişim bozukluğunun konstitüsyonel gecikmeye bağlı olabileceğini belirtmişler, Ryan ve ark da, boy kısalığının kardiyak patoloji varlığı ile ilişkisini bulamamışlardır (3,30). Patolojik boy kısalığı olan DGS'lu hastalar ileri tetkiklerle (insülin-benzeri büyüme faktörü-I, insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, arjinin, klonidin ve L-dopa ile hipofiz uyarı testleri) araştırılması gerekir. Çünkü hastaların %4'ünde büyüme hormonu eksikliği tanımlanmıştır (31). Bu hastaların uzun dönemli takiplerinde, rekombinan büyüme hormonu ile tedaviye iyi yanıt verdikleri görülmüştür. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda

beyin ve hipofiz MRG'de hipoplastik anterior pitüiter ve posterior pitüiter ektopili anormal infundibüler insersiyon şeklinde anatomik anormallikler görülebilir.

c. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıkları DGS'lu hastalarda sporadik olarak rapor edilmiştir. Hipotiroidizm %0.7-7 oranındadır (3). Kompanze hipotiroidizmden, konjenital hipotiroidizme kadar geniş bir klinik görülebilir (31). 22q11.2 delesyonlu hastalarda tiroidin konjenital anomalileri şaşırtıcı değildir. Çünkü tiroidin hem folliküler hem de C hücreleri 4. ve 5. faringeal poşların nöral krest hücrelerinden köken alır. DiGeorge anomalili hastaların otopsilerde istmus ve/veya tiroid loblarının multiple anomalileri gösterilmiştir. Stefano Stagi ve ark.'nın çalışmasında, subklinik hipotiroidizm %23.3, overt hipotiroidizm %3.3, otoimmün tiroidit %10, tiroid hipoplazisi %46.6 oranında tespit edilmiş, hastaların tiroid sol lobları belirgin olarak küçük bulunmuştur. Tiroidi hipoplazili hastaların %71'inde eşlik eden konjenital kalp hastalığı bulunmuş, normal tiroid volümlü hastaların %31'inde kalp hastalığı gösterilmiştir. Bunu T-box 1 geni (TBX1) ile açıklayabileceklerini belirtmişlerdir (32). DiGeorge sendromlu hastalarda hem tiroid fonksiyonları hem de morfolojisi sistematik olarak taranmalı, böylece tiroid hastalıklarının gözden kaçması engellenmelidir.

8. Hematolojik Bulgular

Hematolojik patolojiler DGS'unda rastlanabilecek anormalliklerdendir. Otoimmüniteyle beraber olan trombositopeni, pansitopeni, hemolitik anemi rapor edilen bozukluklardır (24). En sık görülen hematolojik hastalık immün trombositopenik purpura (ITP) olmakla beraber, otoimmün olmayan trombositopeniler de bildirilmiştir.

DiGeorge sendromlu olgularda maligniteler, özellikle lenfomalar normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir. hCDCrel (human cell division cyclereleated) geni, 22q11.2 delesyonlu hastaların sıklıkla delesyona uğrayan bölgelerinin bir parçası olan 1.3 megabazlık sekansın santral bölümde yerleşmiştir ve malignitede rol oynar (33). 22q11.2 delesyonlu hastalarda yüksek miyelodisplazi skoru ve tıpkı ITP ve bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda olduğu gibi yüksek makropolisit (hipersegmente büyük nötrofil) oranı olduğu belirtilmiştir; bu da delesyon bölgesindeki genetik defektlerin DGS bulguları yanında anormal hematolojik bulgulara da yol açabileceği teorisini desteklemektedir (34).

22q11.2 delesyonlu hastaların %90'ından fazlasında, delesyonlu kromozom bölgesinde, platelet adezyonu için kritik olan ve agregasyon ve trombin-aracılı aktivasyon için önemli olan platelet GPIb-V-IX reseptörünün bir subünitesini kodlayan GPIb beta geni bulunur (35). Bu genin defekti, GPIb-V-IX'un sayısal veya fonksiyonel defektine neden olur. Hastalar, tıpkı Bernard Solier Sendromlu (BSS) hastaların ebeveynlerinde olduğu gibi GPIbbeta eksikliği için zorunlu heterozigotturlar. Bu nedenle BSS'lu hastalardaki kadar olmasa da platelet volümlerinde yükseklik söz konusudur. Tüm bunlara rağmen, DGS'lu hastalarının kanamaya artmış meyil olduğunu gösteren yayın azdır (35). DiGeorge sendromunu, kalıtsal dev platelet hastalığı sebebi olan 12 hastalıktan birisi kabul eden yayınlar da vardır (36).

9. İmmünolojik Bulgular

Timüs hipoplazisine bağlı düşük T hücre sayıları DGS'lu infantların %75-80'inde görülür. Birçok hastada bu azalma hafif veya orta seviyededir. Delesyonlu hastaların %1'inden azında timüs transplantasyonunu gerektiren gerçek timüs aplazisi vardır ve T hücreleri hiç yoktur. Ağır kombine immün yetmezlik tablosu olan bu hastaların enfeksiyonlardan uzak tutulmaları, kan ürünlerinin verilmeden önce ışınlanarak graft-versus-host hastalığına karşı korunmaları önemlidir. Ayrıca bu hastalara yenidoğan tarama programı kapsamında yapılacak TREC testi ile erken tanı konulabilmesi mümkündür.

Hastaların yaklaşık %20'sinin T hücre sayıları normaldir. Hafif veya orta derecede T hücre sayı azlığı olan DGS'lu çocukların genellikle immünglobulin seviyeleri ve T-hücre proliferatif cevapları normaldir. Tüm çocuklarda T-hücre sayıları yaş arttıkça azalırken, bu azalma DGS'lu hastalarda daha yavaş gibi görünmektedir. Bu durum, mevcut T hücrelerin homeostatik proliferasyonu (oligoklonal ekspansiyonu) ile açıklanabilir. Bu nedenle, T-hücre sayıları T-hücre kompartmanının yeterliliğini yansıtmaz çünkü bu hücreler çok az sayıdaki fonksiyonel T-hücrenin ekspansiyonu ile oluşur. Bu özellik, transplantasyon ihtiyacı olan hastaların ayırd edilmesini güçleştirebilir. DiGeorge sendromlu erişkinlerin T-hücre sayıları genellikle normaldir. Erişkinlerde naiv ve hafıza T hücrelerindeki bozukluklarda yaş arttıkça düzelme olur (37). Hastaların naiv T-hücre popülasyonu içerisinde bile telomer uzunluğu daha kısa bulunmuştur. Kısa telomerli hücrelerin spontan apoptozise gitmeleri nedeniyle bu bulgu T hücrelerin kalıtsal kısıtlılıklarını açıklayabilir.

Bu verilere dayanılarak erişkin hastalarda T hücrelerin patojenlere cevabının az olduğu, T-hücre fonksiyonlarında bozukluk beklenebileceği söylenebilir. Timik fonksiyonun da bir göstergesi olduğu düşünülen FoxP3+ regülatuar T hücre sayılarında genellikle düşüklük saptanır. Tüm bu verilere rağmen, çocuklarda sitokin üretimi ve proliferatif yanıtlar çoğu zaman normaldir.

Timik hipoplazi defektlerinde beklenildiği gibi DGS olan hastalarda humoral immün sistem normal olmakla beraber az sayıda da olsa humoral disfonksiyon bozukluğu olduğunu gösteren veriler de vardır. B hücre sayıları genellikle normaldir ancak hafıza B hücre oranlarında düşüklük görülür. IgA ve IgM eksikliği, aşılara bozulmuş cevaplar ve hafif hipogamaglobulinemi tanımlanmıştır (3). Benzer sayıda T hücre sayılarına sahip HIV pozitif hastalarla karşılaştırıldıklarında, delesyonlu hastaların immünolojik fonksiyonlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Oportunistik enfeksiyonlar çok nadirdir. En sık görülen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyonların sıklığı T-hücre sayıları ile korele değildir. Bu nedenle, sık üst solunum yolu enfeksiyonlarının asıl nedeninin anatomik bozukluklar olduğu iddia edilmiştir.

ITP başta olmak üzere, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, otoimmün hemolitik anemi ve romatoid artrit gibi tüm otoimmün hastalıklar belirgin olarak artmıştır (32). Otoimmün hastalıklara yatkınlığın altta yatan nedeni net değildir. Bozulmuş T-hücre üretiminin otoimmün hastalıklara yatkınlık yapabileceği düşünülmüştür. Homeostatik ekspansiyon ile self-reaktif veya düşük afiniteli T hücrelerin seçilmesi, regülatuar T hücrelerdeki düşüklük otoimmünitede rol alıyor olabilir. Allerjik hastalıklarda bir artış da görülür. Bu artış da homeostatik ekspansiyona bağlı T-yardımcı tip 2 diferansiasyonundaki artış ile ilgili olabilir (38).

TANI

DiGeorge sendromu, 22. kromozomun uzun kolunda 22q11.2 bölgesinde sadece bir kromozomun etkilenmesiyle oluşan hemizigot bir delesyon sonucu meydana gelir. Yeni tanı almış olan hastaların çoğunda (>%90) ebeveynler etkilenmemiştir, çünkü bu bir *de novo* mutasyondur. 1980'lerin ortalarından önce konjenital kalp anomalileri olan hastaların sağkalımı oldukça düşüktü. Günümüzde ise, bu anomalilere sahip olan erişkinlerden oluşan geniş bir kohort bulunmaktadır ve bu hastalar, kendi ailelerini oluşturmaktadırlar.

Hastaların %5-20'sinde otozomal dominant geçiş söz konusudur (9). Bu nedenle, 22q11 delesyonlu hastaların etkilenmiş bir çocuğa sahip olma riski her gebelikte %50'dir. 22q11.2 delesyon sendromlu bir hastanın ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması gerekir. Tanı almış hastalara ve ailelerine mutlaka genetik danışmanlık verilmeli, sonradan ortaya çıkabilecek endokrinolojik ve psikiyatrik problemler anlatılmalıdır (11).

Tanı, oldukça kesin sonuç veren ancak zaman alan ve pahalı bir yöntem olan floresan in situ hibridizasyon (FISH) metoduna dayanır. 1992'den beri, FISH yöntemi kromozom 22q11.2 delesyon tayininde kullanılmaktadır. TBX1 genindeki FISH analizi ile tespit edilemeyecek kadar küçük olan, nokta mutasyonları veya 22. kromozomda bulunmayan mutasyonlar söz konusu olduğunda sadece bazı merkezlerde çalışılabilen moleküler yöntemler tanı için kullanılabilir.

Sütçocuğu döneminde DGS tanısı, majör konotrunkal kalp ve diğer doğumsal defektler (velofaringeal yetmezlik, timik hipoplazi) ve neonatal hipokalsemi gibi karakteristik özelliklere dayanır. Bu bulgular olmadığında veya hafif prezentasyona sahip olgular söz konusu olduğunda ise, sütçocuğu döneminde tanı atlanabilir. Bu nedenle, bu kadar değişken özelliklere sahip olan bu sendromu tanıyabilmek, özellikle adölesan ve erişkin çağda yüksek farkındalık gerektirir. Etkilenmiş birçok hasta, konjenital kalp hastalığı, hipokalsemi ve/veya dismorfik özellikler ile yenidoğan döneminde tanı alır. Diğer taraftan, birçok erişkin hasta ise, etkilenmiş çocuklarından dolayı araştırılırken asemptomatik hastalar olarak tespit edilirler. Etkilenmiş hastalar bir veya birden fazla klinik bulguya sahip olabilirler, ancak aynı aile içerisindeki etkilenmiş bireylerde ve hatta tek yumurta ikizlerinde bile genotip-fenotip ilişkisi yok gibi görülmektedir (40).

DiGeorge sendromlu hastaların tanı yaşları geniş klinik spektrum ile uyumlu olarak literatürde oldukça değişken olarak bildirilmiştir. Özellikle kardiyoloji merkezlerinde yapılan çalışmalarda hastaların ağır klinik tablolarından dolayı erken tanı yaşları, nöroloji/psikiyatri kliniklerinde ise geç tanı yaşları bildirilmektedir (13). Hemen tüm çalışmalarda tanıda gecikme sürelerinin fazla olduğundan bahsedilmekte, bunun yaş dağılımıyla değiştiği gözlenmektedir. DGS hekimler arasında yeterince bilinmemekte, yanlış olarak DGS'nun karakteristik özelliklerinin tümünün bir arada olması gerektiği düşünülmekte, sadece hafif değil ağır klinik bulgusu olan hastalar da

atlanabilmektedir. Timik hipoplazili hastalarda erken dönemde başlayan enfeksiyonlar ve hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemik konvülsiyonlar, hastaların 2 yaş altında tanı almasını kolaylaştıran bulgularken, yüz anormallikleri en az fark edilen bulgulardır. Pediatristler, neonatologlar, kulak-burun-boğaz uzmanları ve kardiyovasküler cerrahlar, hasta doğar doğmaz ortaya çıkabilecek erken problemlerden dolayı hastayı farkedilebilecek ilk hekimlerdir. Fasiyal dismorfizm, büyüme geriliği, öğrenme güçlükleri gibi bulgular da daha sonra ortaya çıkar ve tanının gecikmesinde rol alır. Tanı zamanı ve tanı alan hastaların sayısı, ilgili hekimlerin tecrübe ve farkındalığına ve aynı zamanda fenotipin şiddetine bağlıdır.

Hangi hastayı 22q11.2 delesyonu açısından test etmek gerektiği konusunda belli bir konsensüs yoktur. Aşağıda sıralanan vasküler yapıların anomalileri eşlik ediyorsa, TOF'lu bir hastanın genetik açıdan araştırılma endikasyonu daha yüksektir: aortik ark (sağ, servikal veya yüksek), subklavian arter (izole, servikal orijinli, veya aberan orijinli), pulmoner arter (atrezi, santral bölüm yokluğu veya majör aortopulmoner kollateral arterler=MAPKA) ve duktus arteriozus (yokluk veya pulmoner kapak yokluğuyla beraber). Buna zıt olarak, TOF varlığında eğer eşlik eden bu vasküler anomaliler yoksa ve anormal yüz, timik hipoplazi, yarı damak, hipokalsemi gibi DGS açısından karakteristik olan bulgu ve şikayetler yoksa, genetik araştırma endikasyonu yoktur. Aortik ark anomalilerinin tanısında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça yardımcı bir tetkiktir (41). Kimi araştırmacı da konjenital kalp anomalisi ile doğan tüm yenidoğanların test edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Ancak bu, hem ekonomik olarak hem de ulaşılabilirlik açısından her zaman mümkün olmaz. Genetik araştırmaya başvurmadan önce MPV testinin makrotrombositopeni varlığının gösterilmesi açısından kullanılması uygun bir tarama yöntemi gibi görünmektedir. Ayrıca, genetik test yaptırmayı reddeden erişkin hastalar ve ebeveynler için de klinisyenler için faydalı olabilecek bir test olarak görünmektedir. Naqvi ve ark. (42) 22q11.2 delesyon sendromu şüphesi olan hastalarda 8.5 fl'nin altındaki MPV değerlerinin sendromu dışladığını (sensitivite %100), 10 fl'nin üzerindeki değerlerin ise sendrom olasılığını artırdığını (spesifisite:%90) belirtmişlerdir. 22q11.2 delesyonu için genetik araştırmayı yapacak imkanı olmayan ülkeler ve bölgeler için de MPV değerlendirmesi ucuz ve efektif bir yaklaşım olarak durmaktadır. Di George sendromundan şüpheleniliyorsa ve MPV normale, 22q11.2 delesyonu

yerine 10p13 delesyonu araştırılmalıdır. Böylece, iki ayrı prob yerine bir prob kullanılmasıyla pahalı bir tetkik olan FISH analizi maliyeti yarıya indirilmiş olur.

DiGeorge sendromu tanısı için klinikte kullanılan ESID (European Society for Immunodeficiencies) -PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) tanı kriterleri Tablo V’te özetlenmiştir. Komplet DGS olarak tanımlanan hasta grubunun ağır kombine immün yetmezlik tablosu mevcuttur ve TREC sayıları da düşüktür. Bu nedenle bazı ülkelerde uygulanan, ülkemizde de uygulanması düşünülen immün yetmezlik tarama programı sayesinde, düşük TREC sayıları olan DGS hastaları çok daha erken tanı alabilecektir.

TEDAVİ

Bu hastalığın uzun bir geçmişi olmasına rağmen, hastaların nasıl tedavi edileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Hastaların klinik bulguları geniş bir yelpaze içerisinde yer alır. Bu hastaların multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması, fenotiplerinin tanınabilmesi ve olası sorunların tahmin edilebilmesi ve her hastaya ihtiyaçlarına göre farklı yaklaşılması gerekmektedir. Sütçocuğu döneminde kardiyak anomali, hipokalsemi, ciddi immün yetmezlik, velofaringeal yetmezlik gibi ağır morbiditeye yol açabilecek medikal problemlerin tanınabilmesine olanak sağlayacak bir yaklaşımın olabilecek en kısa sürede sağlanması gerekmektedir.

Beslenme ve yutma problemleri erken bebeklik döneminde ebeveynleri oldukça zorlar ve gelişim basamakları, iyileşme süreci ve vücudun savunma mekanizmaları bozulabilir. Orogastrik/nazogastrik tüple besleme, perkütan endoskopik gastrostomi veya altta yatan patolojinin cerrahi olarak düzeltilmesi gerekebilir.

Birçok hasta kardiyak problemleri nedeniyle doğduktan hemen sonra tanı alırlar. Kardiyak anomaliler, DGS’lu hastaların yaklaşık %75’inde görülür ve erken dönemde kardiyak cerrahi ihtiyacı olabilir. Bu hastaların enfeksiyonlardan ve genellikle fatal seyreden olası GVHD nedeniyle kan ürünlerinden uzak tutulmaları gerekmektedir. Kan ürünü verilmesi gerekiyorsa mutlaka ışınlama sonrası verilmesi gerekir.

DiGeorge sendromlu hastalarda üç endokrin sistem gözden geçirilmelidir. Bu hastalarda periyodik olarak serum kalsiyum seviyesi bakılmalı, hatta normal kalsiyum seviyelerinin parsiyel hipoparatiroidizmi

Tablo V. DiGeorge sendromu için ESID-PAGID tanı kriterleri

Parsiyel DiGeorge Sendromu

Kesin

Yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücrelerde azalma (< 500/mm³) ile birlikte aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- * Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- * Konotrunkal kardiyak anomaliler ve kromozom 22q11.2’de delesyonunun saptanması
- * Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2’de delesyonunun saptanması
- * Konotrunkal kardiyak defekt, hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları ve kromozom 22q11.2’de delesyonunun saptanması

Kuvvetle Olası

Yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücrelerde azalma (< 1500/mm³) ve kromozom 22q11.2’de delesyonunun saptanması

Olası

Yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücrelerde azalma (< 1500/mm³) ve aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- * Kardiyak defekt
- * Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
- * Dismorfik yüz görünümü ya da damak anomalileri

Komplet DiGeorge Sendromu

Kesin

CD3+ T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu (< 50/mm³) ve aşağıdaki kriterlerin tümü:

- * Timüse göç eden hücrelerin 50’den az olmasıyla kanıtlanmış atimi (CD3+CD45RA+CD62L+hücre/mm³) ve/veya TREC < 100/100 000 T hücre
- * Hipoparatiroidi
- * Kalp defektleri hypoparathyreosis

ekarte etmeyeceği unutulmamalıdır. Hipokalsemi genellikle neonatal dönemde ortaya çıkar ve kardiyak cerrahi sırasında daha belirginleşir. Erken postoperatif dönemde yapılan kalsiyum desteği tipik olarak yeterlidir. Düzelmeyen hipokalsemi, D vitamini, kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayabilmek için bir endokrinolog tarafından takip ve tedavi düzenlenmesini gerektirir. Hastalar ve aileleri parestezi, kas krampları ve rijidite gibi hipokalsemi şikayetleri açısından uyarılmalıdır. DiGeorge sendromlu bir hastada yeni başlayan konvülsiyonların varlığı, hipokalsemi araştırmasını gerektirir. Hem çocuk hem de erişkin hastalar tiroid hastalıkları açısından mutlaka takip edilmelidir. Bu hasta grubunda tiroid hastalıklarının seyri net olmadığı için tüm hastaları T4 ve TSH ile taramak

uygun olur. Eğer hipo-veya hipertiroidizm belirtileri ortaya çıkarsa, daha ileri tetkikler de yapılmalı, gerekli görüldüğünde uygun tedavi başlanmalıdır.

DiGeorge sendromlu çocuklarda büyüme de yakından takip edilmelidir. Delesyonlu hastalarda boy kısalığı sık görülse de, büyüme hormonu eksikliği, bu popülasyondaki tedavi edilebilecek kötü büyüme sebeplerinden olması nedeniyle önemini korumaktadır. Yaşa göre boyu veya büyüme hızı 5 persentilin altında olan veya büyüme hızı genetik potansiyellerinin belirgin altıda kalan çocuklar büyüme hormonu eksikliği açısından test edilmelidir. Eğer serum insülin-benzeri büyüme faktör-I ve insülin-benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-3 seviyeleri düşükse, yetersiz endojen büyüme hormonu üretimi sözkonusudur. Büyüme hormonu salgılatan provakatif pitüiter testler yapılmalıdır.

Timik aplazili hastalara timüs transplantasyonu, tam uyumlu periferik kök hücre transplantasyonu veya verici lenfosit infüzyonları gerekir. Hangi noktada timüs transplantasyonu veya tam uyumlu kök hücre transplantasyonu yapılması gerektiği net değildir. Erken sütçocukluğu döneminde naiv T- hücre sayısı değerlendirmesi timsn T-hücre üretme potansiyelini tayin etmede kullanılabilir, ama sayılar birkaç ay içerisinde değişim gösterebilir. Timüs transplantasyonu için donör timik dokusu toplanır ve kültüre edilir. Kültürlenmiş timsten ince dilimler kuadriseps kasına implante edilir. Kısmi HLA uyumu istense de bu gerekli değildir. Fonksiyonel T hücreler, transplantasyondan yaklaşık 3-4 ay sonra ortaya çıkar. Transplantasyondan sonra başlangıçta T-hücre repertuarı normaldir, bu da normal T-hücre gelişimini sağlamak için graftın yeterli olduğunu düşündürür. İmplant edilen timüs hızlı bir şekilde involüsyona uğrar ve T hücrelerin üretimi uzun süre devam edemez ama alıcının savunmasına yetecek kadar yeterli sayıda hücre üretilebilir ve hastaların klinik durumlarının iyi gitmesi sağlanmış olur (43).

Sık görülen enfeksiyonları kontrol altına almada antibakteriyel, antifungal profilaksi ve gerekli durumlarda intravenöz immünglobulin G (IVIG) replasmanı etkili olabilir. Uyumlu olarak, timik aplazi ve/veya düşük T-hücre sayıları olan hastalar hariç, sütçocuğu dönemindeki hastalarda canlı aşı kullanma riski düşük görünmektedir. Hafif-orta derece T-hücre bozukluğu olan delesyonlu çocuklarda hem kızamık, kızamıkçık, kabakulak hem de

suçiçeği aşıları güvenli ve etkili bulunmuştur (44). Ağır T-hücre yetmezliği olan hastalara canlı aşı yapılması doğru olmayacaktır.

Konuşmaya geç başlama, fonasyon bozuklukları, iletişim ve davranış problemleri, öğrenme güçlüğü ileri dönemlerde ortaya çıkan sorunlardandır. Fonasyon problemleri larengal weblerden, velofarengal yetmezlikten veya vokal kord paralizinden kaynaklanabilir. Cerrahi bu anormallikleri düzeltebilir ancak fonasyon tipik olarak sorunlu kalmaya devam eder. Konuşma gecikmesi için optimal tedavi tam olarak bilinmemektedir. Konuşma terapileri kısmen işe yaramaktadır. Okul ncesi dönemde, gelişimin ve konuşmanın geliştirilmesi, okul ağı döneminde de kognitif gelişim ve büyümenin sağlanması için özel çaba gerekir. Yaş ilerledikçe, davranış problemleri ortaya çıkmakta, psikiyatrik hastalıklar geç-erişkin ve erişkin dönemlerde belirlemeye başlamaktadır. Gelecek dönemlerde hastanın olası gereksinimlerine karşı ailenin eğitilmesi zordur çünkü hastalar arasında varyasyonlar gözlenir ve hastaların psikiyatrik ihtiyaçlarını tahmin etmek güçtür. Ortalama toplam zeka düzeyi (full-scale) IQ normal ile orta derecede gerilik arasında değişmekle beraber, yaklaşık olarak 70'tir. Özel eğitim gereksinimi hemen tüm hastalarda vardır. Psikiyatrik hastalıkları erken dönemde fark edip uygun tedavi başlanması bu sendromda sık karşılaşılan bir sorun olan şizofreniye gidişatta etkili olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak; fasiyal dismorfizm veya mental-motor gelişim basamaklarında gecikme olan her ocuk DGS olasılığı açısından sorgulanmalı, gerektiğinde tetkik edilmelidir. Konotrunkal kalp anomalisi veya hipoparatiroidizm varlığı durumunda mutlaka DGS'ndan şüphelenilmelidir. Tüm bulguların birarada olması gerekmediği akılda tutulmalıdır. şüphelenilen hastaların MPV değerlerine bakılmalı, eğer yüksek ise 22q11.2 delesyonu, yüksek değil ise 10p13 delesyonu FISH analizi ile araştırılmalıdır. Bu yüzden genetik sitogenetik laboratuvarına uygun klinik bilgi ulaştırılmalı, otozomal dominant geçiş olasılığı açısından anne ve babanın genetik araştırması da yapılmalıdır. Tanı alan hastaların hayatlarının değişik evrelerinde değişik problemlerle karşılaşacağı bilinmeli, hasta ve ailesine yeterli bilgi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The 22 q.11.2 deletion: Screening, diagnostic work up, and outcome of results; report of 181 patients. *Genet Test* 1997;1:99-108.
2. Van Esch H, Groenen P, Fryns JP, Van Esch H, Groenen P, Fryns JP, et al. The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns* 1999;10:59-65.
3. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804.
4. Digilio MC, Marino B, Formigari R, Giannotti A. Maternal diabetes causing DiGeorge anomaly and renal agenesis. *Am J Med Genet* 1995;55:513-4.
5. Roberts C, Ivins SM, James CT, Scambler PJ. Retinoic acid down-regulates Tbx1 expression in vivo and in vitro. *Dev Dyn* 2005;232:928-38.
6. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;25:1366-73.
7. Moon AM, Guris DL, Seo JH, Li L, Hammond J, Talbot A, ET AL. Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a Mouse model of 22q11deletion syndromes. *Dev Cell* 2006;10:71-80.
8. Newbern J, Zhong J, Wickramasinghe RS, Li X, Wu Y, Samuels I. Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17115-20.
9. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: The 22q11.2 deletion: Report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
10. Yamagishi H, Srivastava D. Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. *Trends Mol Med* 2003;9:383-9.
11. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138:307-13.
12. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:353-66.
13. 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.
14. Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr* 2008;167:751-5.
15. Oskarsdottir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neuro* 2005;47:177-84.
16. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97:45-51.
17. Kato T, Kosaka K, Kimura M, Imamura S, Yamada O, Iwai K, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genet Med* 2003;5:113-9.
18. Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, Plachter N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol* 2002;168:2564-5.
19. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:226-30.
20. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: A 6 year prospective study. *J Pediatr* 2001;138:520-4.
21. Iserin L, de Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J, Munnich A, et al. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr* 1998;157:881-4.
22. Park IS, Ko JK, Kim YH, Yoo HW, Seo EJ, Choi JY, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol* 2006;114:230-5.
23. Oskarsdottir S, Person C, Erikson BO, Fasth A: Presenting phenotype in 100 children with 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-153.
24. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* 1998;103:70-80.
25. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:492-8.
26. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM, et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:595-8.
27. Bastian JB, Law S, Vogler L, Lawton A, Herrod H, Anderson S, et al. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989;115:391-6.
28. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedeutour F, Lambert JC, Wagner-Malher K, Mas JC, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol* 2006;155:47-52.
29. Cuneo B, Driscoll D, Gidding S, Langman C. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1997;69:50-5.
30. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet* 1993;45:313-9.

31. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3:19-22.
32. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, Salti R, Genuardi M, Colarusso G, et al. Thyroid function and morphology in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del(22)(q11)). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:839-44.
33. Megonigal MD, Rappaport EF, Jones DH, Williams TM, Lovett BD, Kelly KM, et al. t(11;22)(q23;q11.2) in acute myeloid leukemia of infant twins fuses MLL with hCDCrel, a cell division cycle gene in the genomic region of deletion DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6413-8.
34. Ozbek N, Derbent M, Olcay L, Yilmaz Z, Tokel K. Dysplastic changes in the peripheral blood of children with microdeletion 22q11.2. *Am J Hematol* 2004;77:126-31.
35. Pallotta R, Evangelista V, Margaglione M, Bucci I, Saponari A. Macrothrombocytopenia in velocardiofacial syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:601-3.
36. Mhaweche P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *Am J Clin Pathol* 2000;113:176-90.
37. Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, Capponi C, Rossi P, Carsetti R, et al. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:382-8.
38. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001;139:715-23.
39. Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:505-12.
40. Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, Curtin MS, Wulfsberg EA. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: Report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet* 1996;65:309-16.
41. McElhinney D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Golmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics* 2001;108:1-4.
42. Naqvi N, Davidson SJ, Wong D, Cullinan P, Roughton M, Doughty VL. Predicting 22q11.2 deletion syndrome: A novel method using the routine full blood count. *Int J Cardiol* 2011;150:50-3.
43. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, Li J, McCarthy EA, Gupton SE, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: Outcome of 44 consecutive transplants. *Blood* 2007;109:4539-47.
44. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995;127:231-7.