



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Otozomal dominant geçişin görüldüğü ailesel 22q11.2 delesyon sendromu

Familial 22q11.2 deletion syndrome with autosomal dominant inheritance

Bahar Göktürk¹, Mahmut Gökdemir², İsmail Reisli³, Mahmut Selman Yıldırım⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, ²Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Konya, Türkiye
³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, ⁴Tıbbi Genetik Bölümü, Konya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):379-385.

Abstract

22q11.2 deletion syndrome is the most frequent microdeletion syndrome in humans and caused by hemizygote deletion on only one chromosome. Most of probands have a de novo deletion of 22q11.2, but 8-20% have inherited the 22q11.2 deletion from a parent (autosomal dominant mutation). Genotype-phenotype correlation is weak in this patient group. We aimed to present three members in the same family due to an autosomal dominant inheritance with 22q11.2 deletion and different clinical findings.

Key words: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge Syndrome, autosomal dominant inheritance

Öz

İnsanlardaki en sık mikrolelesyon sendromu olan 22q11.2 delesyon sendromu sadece bir kromozomun etkilenmesiyle oluşan hemizigot bir delesyon sonucu oluşur. Hastaların çoğunda de novo mutasyon söz konusudur ancak %5-20'sinde ebeveynlerde birisinde etkilenme olabilir (otozomal dominant geçiş). Bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır. Biz de otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu 22q11.2 delesyon sendromu olan ve farklı klinik bulguları olan üç aile bireyini sunmayı hedefledik.

Anahtar kelimeler: 22q11.2 delesyon sendromu, DiGeorge sendromu, otozomal dominant geçiş

GİRİŞ

Daha önce velokardiyofasiyal sendrom (VCFS), DiGeorge sendromu (DGS), CHARGE sendromu (kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, retardasyon, genital ve kulak anomalisi) gibi bir çok isimle adlandırılmış olan sendromların, günümüzde yapılabilen genetik çalışmalar sayesinde aslında aynı genetik temele sahip olduğu bulunmuş ve '22q11.2 delesyon sendromu (OMIM #188400),' adı altında toplanmıştır¹.

En sık mikrolelesyon sendromu olan 22q11.2 delesyon sendromunun yaklaşık 3000 çocukta bir görüldüğü düşünülmektedir. Gelişimsel olarak bu sendromda, erken embriyo döneminde 3. ve 4. faringeal ceplerin ve nöral krest hücrelerinin gelişim defekti sonucu aortik ark ve dalları, kardiyak çıkış traktusu, timus, paratiroid ve damağın, farinksin ve

yüzün bazı bölümlerini içeren faringeal ark sistemi doku ve organlarının oluşumunda problemler oluşur². Bu nedenle hastalarda yüz yapı bozuklukları, konjenital kalp hastalıkları, nöropsikiyatrik problemler, velofarengial yetmezlik bulguları, endokrinolojik hastalıklar ve immün yetmezlik gibi tablolar karşımıza çıkar. Bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır.

Yeni tanı almış olan hastaların çoğunda (>%90) ebeveynler etkilenmemiştir, çünkü bu bir de novo mutasyondur. Hastaların %8-20'sinde otozomal dominant geçiş söz konusudur³. Bu nedenle, hastaların ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi gerekir. Bu olguda otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu 22q11.2 delesyon sendromu olan üç aile bireyin sunulması hedeflenmiştir..

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahar Göktürk, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya, Turkey. E-mail: gokturkbahar@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 29.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.12.2015

OLGU 1

Bir aylık kız hasta morarma, havale geçirme, beslenememe, ateş şikayetleri ile getirildi. Takipsiz gebeliği takiben 34 haftalık 1400 gr evde doğduğu, doğumda problem olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 2200 gr (<3p), boy: 47 cm (10-25p), baş çevresi: 46 cm (3-10p), solunum sayısı 68/dk, nabız 150/dk, kan basıncı 70/35 mmHg, oksijen saturasyonu %87, vücut ısısı 37°C idi. Oral moniliazisi, siyanozu, bilateral nadir kreptan ralleri mevcuttu, karaciğer kosta altında 2 cm ele geliyordu. Mikrognati, kısa filtrum, dar palpebral fissür, lökokori, küçük ağız, küçük ve düşük kulak dikkat çekiciydi. Göz muayenesinde bilateral katarakt, glokom ve posterior embriyotokson saptandı. Akciğer grafisinde timüs gölgesi çok küçüktü, bilateral retiküler infiltrasyon tespit edildi.

Takibinde iki kez generalize tonik konvülsiyon geçirdi. Yapılan tetkikler sonucunda; konjenital kalp hastalığı, hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi, hipotiroidizm, lenfopeni, trombositopeni, MPV yüksekliği, hipogammaglobulinemi, T hücre düşüklüğü saptandı (Tablo 1,2). FISH analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. İntravenöz immünglobulin G (IVIG) replasmanı ve uygun antibiyoterapi başlandı. Sekiz aylıkken kalp yetmezliği, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle eksitus oldu. Ailenin izni olmaması nedeniyle hastanın yüz fotoğrafı çekilemedi. Hastanın klinik bilgilerinin yayınlanması için gerekli yazılı onam formu ebeveynlerinden alınmıştır.

OLGU 2

Olgu 1'in 35 yaşındaki babası yüz görünümü ve davranış bozuklukları nedeniyle olası 22q11.2 delesyonu açısından değerlendirildi. Fizik muayenesinde dar palpebral fissürler, küçük ağız, bülböz burun ucu, küçük yuvarlak kulaklar, yüksek damak, yaygın enfekte akneler, tinea pedis, atopik dermatit, blefarit, konjonktivalarda hiperemi, ayak parmaklarında üst üste binme, heterojen tiroid bezi, peltek konuşma dikkat çekiciydi (Resim 1). Göz muayenesinde alerjik konjonktivit, blefarit, konjonktival damarlarda kıvrımlanma artışı, posterior embriyotokson tespit edildi (Tablo 1).

Psikiyatrik değerlendirmede sınır zeka, anksiyeteli duygulanım, yetersiz soyut düşünce, yetersiz içgörü, agresif davranışlar, düzensiz uyku varlığı tespit

edildi. Özgeçmişi sorgulandığında, yürüme yaşının 18 ay, konuşma yaşının 3 yaş olduğu, bazı harfleri tam çıkaramadığı, dişlerinin erken çürüdüğü, çocukluğunda sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, 15 yaşında astım tanısı aldığı, arada kas kramplarının, el ve ayaklarında uyuşmalarının olduğu, ilk eşinden biri sağlıklı diğeri de sık hastalanan ve mental-motor gelişim basamaklarında gerilik olan iki kızının olduğu, ikinci eşinden bir 22q11.2 delesyonlu kızı (Olgu 1) ve bu eşinin tekrarlayan düşükleri, 10 yaşında iken kalpte delik olan bir erkek kardeşinin eksitus olduğu, kız kardeşinin sık hastalandığı, ailesinde psikiyatrik hastalıklar ve kanserin sık olduğu öğrenildi.

Tiroid ultrasonografide tiroid parankiminde heterojenite ve kolloid kist tespit edildi. İmmünolojik değerlendirmede IgM düşüklüğü, CD3+T, Cd4+T ve CD19+B hücrelerin mutlak sayılarında düşüklük, MPV yüksekliği (10fL) saptandı (Tablo 2). FISH analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Hastanın yüz görünümü Resim 1'de mevcuttur. Hastanın klinik bilgilerinin ve fotoğraflarının yayınlanması için gerekli yazılı onam formu ebeveynlerinden alınmıştır.

OLGU 3

Otozomal dominant geçiş düşünüldüğü için Olgu 2'nin diğer eşinden olan 12 yaşındaki kızı da çağrıldı. Miadında 1700 gr ve mor doğduğu, solunum sıkıntısı nedeni ile yatırırlarak takip edildiği, başını 5 ayda tuttuğu, 18 aylıkken yürüdüğü, 4 yaşında konuştuğu, yaklaşık 2 yaşına kadar süren hırıltı, sık kusma ve yutma zorluğunun olduğu, bebeklik döneminde emdiklerinin burnundan geldiği, sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve hastalıklarının çok uzun sürdüğü, sol omzunda sık dislokasyon olduğu, öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu ve agresif davranışlarının olduğu, süt ve kalıcı dişlerinin çürüdüğü öğrenildi.

Fizik muayenede boy kısalığı [Boy:139 cm (-2,93SD, <3p)], ekzoforya, hipertelorizm, miyopi, temporalde posterior embriyotokson, retinal damarlarda kıvrımlanma artışı, alerjik konjonktivit, sol timpanik membranda perforasyon, yüksek damak, dişlerde düzensizlik ve çok sayıda diş çürüğü, tübüler burun, kepçe kulak, kısa filtrum, peltek konuşma, vajinal kandidiazis, atopik dermatit, sol omuzda hareket kısıtlılığı saptandı (Tablo 1).

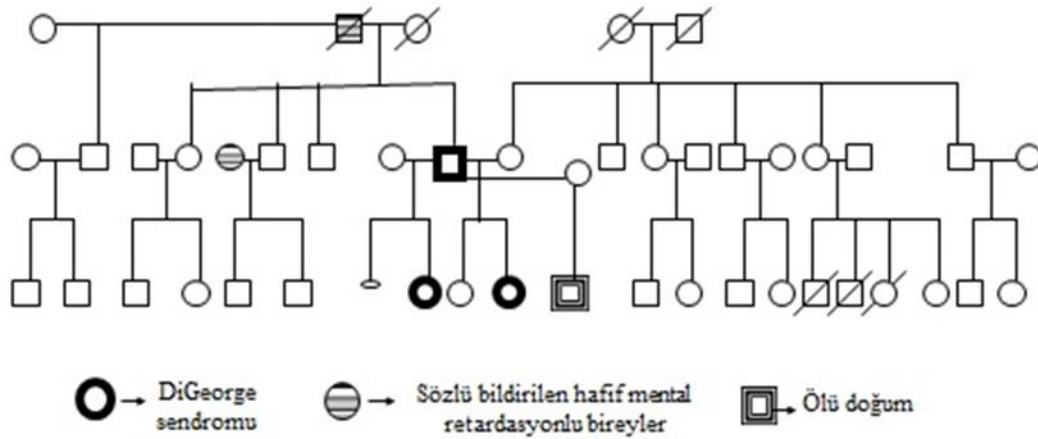
Laboratuvar değerlendirmede CD3+, CD4+, CD8+ T hücre ve IgM düşüklüğü saptandı (Tablo 2). FISH

analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Hastanın yüz görünümü Resim 1'de mevcuttur. Hastanın klinik bilgilerinin ve fotoğraflarının yayınlanması için

gereklili yazılı onam formu alınmıştır. Olgularımızın aile ağacı Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 1: 1a,b: Olgu 2'nin yüz görünümü. Küçük ağız, dar palpebral fissürler, hipertelorizm, geniş burun ve mikrognatia dikkat çekici. 2a,b: Olgu 3'ün yüz görünümü. Hipertelorizm, tübüler burun, kısa-düz filtrum, retromikrognatia, kepekle kulak dikkat çekici



Resim 2. Aile ağacı

Tablo 1. 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarımızın klinik özellikleri

Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Şikayet başlama yaşı	1 gün	yok	2 gün
Başvuru yaşı	1 ay	35 yaş	11 yaş 8 ay
Tanı yaşı	2 ay	35 yaş	11 yaş 9 ay
Prognoz	8 aylıkken eksitus	Yaşıyor	Yaşıyor
Oral moniliazis	+	-	-
Mental motor retardasyon/davranış bozukluğu	+ /değerlendirilemedi	+ /+	+ /+
Hipoparatiroidizm	+	-	-
Hipotiroidizm	+	-	-
Konjenital kalp hastalığı	VSD,PA,MAPKA, sağ arkus aorta	-	-
Göz bulgusu	Katarakt, glokom, posterior embriyotokson, küçük göz	Allerjik konjonktivit, blefarit, posterior embriyotokson	Miyopi, ekzoforya, hipertelorizm, posterior embriyotokson, retinal damarlarda kıvrımlanma artışı, allerjik konjonktivit

Tablo 2. 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarımızın laboratuvar özellikleri

Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
ALS (/mm ³)	2000 (↓)	1160 (N)	1640 (N)
Başvuru MPV/fl	9.7	11.2	11.7
Başvuru PLT (mm ³)	179000	183000	152000
IgA (mg/dl)	19 (15-40)	301 (102-163)	109 (109-141)
IgM (mg/dl)	79 (41-92)	28 (114-161)	46 (96-124)
IgG (mg/dl)	630 (384-629)	1220 (1109-1398)	1110 (995-1155)
IgE (IU/L)	85	74	54
IgG altgrupları	Normal	Normal	Normal
CD3+T%	33 (↓)	59 (N)	41 (↓)
CD3+T# (/mm ³)	660 (↓)	979 (↓)	672 (↓)
CD3+ CD4+T%	25 (↓)	30 (N)	24 (↓)
CD3+CD4+T# (/mm ³)	500 (↓)	498 (↓)	393 (↓)
CD3+ CD8T%	7 (↓)	27 (N)	15 (↓)
CD3+CD8+T# (/mm ³)	140 (↓)	448 (N)	246 (↓)
CD16+56+NK%	22	23	37
CD16+56+NK# (/mm ³)	440	381	606
CD19+B%	41 (N)	11 (N)	12 (N)
CD19+B# (/mm ³)	820 (N)	182 (↓)	196 (↓)
LBT (%)	78	80	56
CD25 ekspresyonu	TE	↓	↓
AntiHBs (mg/dl)	TE	+	— (tek doz aşı sonrası +)
İzohemaglutinin titresi	TE	1/4 (↓)	1/4 (↓)
IVIG	+	-	-

TARTIŞMA

22q11.2 delesyon sendromu, nöral krest gelişim ve migrasyon defektine bağlı olarak gelişen karakteristik yüz görünümü, hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, konotrunkal kardiyak, damak ve timus anomalileri gibi oldukça heterojen bulgularla

karakterize olan en sık görülen mikrolelesyon sendromudur. Görülme sıklığı 3000 canlı doğumda bir olarak kabul edilir². Bu sendromda 22. kromozomun uzun kolunda 22q11.2 bölgesinde sadece bir kromozomun etkilenmesiyle oluşan hemizigot bir delesyon sonucu meydana gelir. Birçok olgu sporadik olsa da (de novo), hastaların

%8-20'sinde otozomal dominant geçiş söz konusudur^{3,4}. Bu nedenle, 22q11 delesyonlu hastaların etkilenmiş bir çocuğa sahip olma riski her gebelikte %50'dir. Ekspresyonun hafif olma olasılığından dolayı, 22q11.2 delesyon sendromlu bir hastanın ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması gerekir. Günümüzde konjenital kalp anomalileri olan hastaların sağ kalımı arttığı için hastalar, bizim sunduğumuz ailede olduğu gibi kendi ailelerini oluşturmaktadırlar⁵.

22q11.2 delesyonlu hastalarının yaklaşık %85-90'ı yaklaşık 3 milyon baz çiftinden oluşan tipik delesyon bölgesine (TDB) sahiptir ve bu bölge 40 civarında gen içerir⁶. Olguların %10-12'sinde yaklaşık 1.5 milyon baz çiftinden oluşan içiçe geçmiş delesyon ve az sayıda olguda ise TDB'nin içinde veya dışında bulunan daha küçük delesyonlar bulunur. Halen yanıtı net olmayan soru, delesyon bölgesindeki genlerden hangisinin veya hangilerinin fenotipten sorumlu olduğudur. 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların geniş bir intrafamilial 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 çeşitliliğin, değişken hastalık penetransının, fetal gelişim sırasında oluşan olayların ve diğer çevresel faktörlerin bunda rol oynadığı düşünülmektedir^{7,8}. Bizim sunduğumuz olgularda da literatürle benzer olarak zayıf bir genotip-fenotip korelasyonu mevcut olup, bir olguda 22q11.2 delesyon sendromu bulgularının hemen tümü ağır bir şekilde saptanırken, diğer olgularda daha hafif ve farklı bulgular gözlemlendi.

22q11.2 delesyon sendromlu hastalar, aynı zamanda brankiyal ark yapılarından köken almayan çeşitli malformasyonlara da sahiptirler. Bizim olgularımızda olduğu gibi gelişimsel gerilik ve psikiyatrik problemler gibi santral sinir sistemi değişiklikleri sıklıkla ve iskelet anomalileri ve renal anomaliler de görülür ki bu özellikleri brankiyal ark gelişim bozuklukları ile açıklamak zordur. Gelişimsel olayların düzenlenmesinde rolü olan T-box ailesinin transkripsiyon faktörünü kodlayan 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^{9,10}.

22q11.2 delesyon sendromlu hastaların tanı yaşları geniş klinik spektrum ile uyumlu olarak literatürde oldukça değişken olarak bildirilmiştir. Kadın doğum kliniklerinde intrauterin dönemde tanı alan hastalar olduğu gibi¹¹, erişkin dönemde tanı alan olgular da bildirilmiştir¹². Özellikle kardiyo-loji merkezlerinde yapılan çalışmalarda hastaların ağır klinik tablolarından dolayı erken tanı yaşları, nöroloji/psikiyatri kliniklerinde ise geç tanı yaşları bildirilmektedir. Her yaş grubunda kalp hastalıklarının 22q11.2 delesyon sendromu tanısını koyduran en önemli ipucu olduğunu belirtmiştir¹³. Yaşça en büyük olan 35 yaşındaki Olgu 2, 1 aylıktan tanı alan çocuğunun (Olgu 1) tanı alması ve atipik yüz görünümü olması nedeniyle, Olgu 3 ise aile taramasında 11 yaş 9 aylıktan tanı aldı. Tanıda gecikmesi olan olgularımız, 3. basamak sağlık kuruluşları da dahil olmak üzere çeşitli merkezlerde birçok bölüm tarafından değerlendirilmiş hastalardı. Buradan da anlaşılacağı üzere, 22q11.2 delesyon sendromu hekimler arasında yeterince bilinmemekte, yanlış olarak 22q11.2 delesyon sendromunun 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, konotrunkal kalp anomalileri hastaların 2 yaş altında tanı almasını kolaylaştıran bulgularken, yüz anormallikleri en az fark edilen bulgulardır. Fasiyal dismorfizm 22q11.2 delesyon sendromunun karakteristik özelliklerindendir ve hastaların yaklaşık %60-100'ünde gösterilmiştir^{5,14}. Ancak genellikle hafif anormallikler şeklindedir ve sıklıkla atlanır. Tanı zamanı ve tanı alan hastaların sayısı, ilgili hekimlerin tecrübe ve farkındalığına ve aynı zamanda fenotipin şiddetine bağlıdır.

Nöropsikiyatrik bulgular 22q11.2 delesyon sendromunun komponentlerindendir¹⁵. Erken motor gelişim basamaklarında gecikme ve kaba motor becerilerde zayıflık vardır¹⁶. Ortalama IQ, normal ile orta derecede gerilik arasında değişmekle beraber yaklaşık olarak 70'tir. Konuşmaya başlama, sosyal dil becerileri gecikir ve fonasyon problemleri görülebilir¹⁷. 22q11.2 delesyonu, şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklar açısından en yüksek risk

faktörlerinden kabul edilir¹⁸. Santral sinir sisteminin anatomik (örn; mikrosefali) ve fonksiyonel bozuklukları (örn; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, zayıf sosyal iletişim becerileri, dürtüsellik ve utangaçlık) Hastaların %10-30'unda bipolar bozukluk, otistik spektrum bozukluğu veya şizofreni/şizoafektif bozukluk görülür. Yaş ilerledikçe, davranış problemleri ortaya çıkmakta, psikiyatrik hastalıklar genç-erişkin ve erişkin dönemlerde belirmeye başlamaktadır. Öğrenme güçlüğüne ve davranış problemlerinin 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda bazen tek bulgu olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim olgularımızda mental ve motor gelişim basamaklarında gerilik ve psikiyatrik problemler dikkat çekiciydi.

Tipik delesyon bölgesindeki genlerden bir tanesi olan platelet (PLT) GPIb-V-IX'un beta polipeptid subünitesini kodlayan glikoprotein (GP) Ib-beta geni olmasından dolayı bu hasta grubunda tıpkı Bernard Solier Sendromlu hastaların taşıyıcı ebeveynlerinde olduğu gibi hafif düzeyde makrotrombositopeni bulunur. Bu nedenle ortalama MPV ve trombosit sayısı düşüklüklerinden yola çıkarak tanıyı kolaylaştıracak yöntemler aranmaktadır¹⁹. Bizim hastalarımızda da yüksek MPV ve düşük trombosit düzeyleri dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; 22q11.2 delesyon sendromunda tanımlanan tüm bulguların bir arada olması gerekmediği akılda tutulmalı, fasyal dismorfizm ve mental-motor gelişim basamaklarında gecikme olan hastalar gerektiğinde tetkik edilmelidir. Hastaların ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi gerekir. Tanı alan hastaların hayatlarının değişik evrelerinde değişik problemlerle karşılaşacağı bilinmeli, hasta ve ailesine yeterli genetik danışmanlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

- McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M et al. The 22 q.112 deletion: screening, diagnostic work up, and outcome of results; report of 181 patients. *Genetic Testing* 1997;1:99-108.
- Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79:348-51.
- 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.
- Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3:14-8.
- 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.
- 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.
- Liang. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velocardiofacial syndrome (VCFs) patients. *Thromb Haemost*. 2007;98:1298-308.
- Yamagishi H, Srivastava D. Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. *Trends Mol Med*. 2003;9:383-9.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370:1443-52.
- 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.
- Göktolga U, Gezginç K, Ceyhan ST, Fidan U, Ergün A, Bahçe M et al. Prenatal diagnosis of DiGeorge syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47:441-2.
- van den Bosch MA, Wittebol S, van Dijk H, Kramer MH. Hypocalcemic tetany as an early sign of DiGeorge syndrome in an adult woman. *Am J Med*. 2002;112:161-2.
- Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence for the 22q11.2 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89:148-51.
- Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2003;116A:129-35.
- Vicari S, Mantovan M, Addona F, Costanzo F, Verucci L, Menghini D. Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behav Genet*. 2012;42:287-98.
- 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.
- Moss E.M, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr*. 1999;134:193-8.
- Stevens AF, Murphy KC. Behavioral and psychiatric disorder in velo-cardio-facial syndrome. In *Textbook of Velo-Cardio-Facial Syndrome. A Model for*

- Understanding Microdeletion Disorders (Eds KC Murphy, PJ Scambler):135-46. Cambridge, Cambridge University Press, 2005.
19. Gokturk B, Guner SN, Kara R, Kirac M, Keles S, Artac S et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? Asian Pac J Allergy and Immunol 2016; DOI 10.12932/AP0604.34.2.2016.