

Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu (Digeorge Sendromu/Velokardiyofasiyal Sendrom)

Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome)

Zehra Şule Haskoloğlu, Aydan İkincioğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Türkiye

İletişim adresi:

Dr. Zehra Şule Haskoloğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 - 535 84 56
e-posta: sulehasokoglu@gmail.com

©2014 Turkish Journal of Immunology.
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2014.320

Geliş tarihi: 15 Temmuz 2014
Kabul tarihi: 04 Eylül 2014

Timusun görevinin tam olarak bilinmediği 1829 yılında ilk kez timus yokluğu ile giden sendromik bir hastalık bildirilmiştir. Sedlackova,^[1] 1955'te Lobdell,^[2] 1959'da timik aplazi ve doğuştan hipoparatiroidizm birlikteliğini saptamışlardır. Angelo DiGeorge^[3] 1965 yılında timus ve paratiroid bezleri olmayan bir grup hasta tanımlamış ve bu hastalık DiGeorge sendromu (DGS) olarak anılmıştır. de la Chapelle^[4] 1981'de bir ailenin etkilenen dört bireyinde 22. kromozom translokasyonunu göstererek bu sendromun genetik kaynağı için ilk ipuçlarını elde etmiştir. DiGeorge sendromu; Shprintzen sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, konotrunkal anomali ve yüz sendromu gibi farklı adlarla birçok disiplinde bilinir.^[5,6] DiGeorge sendromu ilk başta tüm bu birbiri ile örtüşen fenotiplerden, immün yetmezliğin varlığı ile ayırt edilmiştir. Sonraki yıllarda delesyonun

22q11.2 delesyon sendromu, embriyogenezis sırasında 22q11.2'de yaklaşık 3 megabaytlık (Mb) bir bölgenin kaybı nedeni ile ortaya çıkan bir mikrodelesyon sendromudur. İnsidansı yaklaşık 1/4000'dir. Çok çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkabilen bu hastaların çoğunda hafif ve orta düzeyde immün yetmezlik söz konusu iken, büyük bölümünde kardiyak anomali vardır. Hipoparatiroidi, hipotiroidi, damak anomalileri, dismorfik yüz görünümü ve öğrenme güçlüğü daha sık rastlanan bulgular iken, böbrek, göz ve iskelet sistemi defektlerine daha az rastlanır. Bu derlemede amaç, 22q11.2 delesyon sendromunun geniş klinik spektrumunu, erken ve doğru tanı kriterlerini, uzun dönem takip ve tedaviye multidisipliner yaklaşımı tartışmaktır. Öncelikli hedefimiz çocuk hekimlerinin yanı sıra alerji-immünoloji uzmanlarının da hastalık hakkındaki bilgilerini artırmaktır.

Anahtar sözcükler: Kromozom 22q11.2 Delesyon sendromu; klinik özellikler; tanı; DiGeorge sendromu; izlem.

22q11.2 deletion syndrome is a microdeletion syndrome which occurs during embryogenesis in 22q11.2 due to the loss of an area about 3 megabyte (Mb). Its incidence is around 1/4000. The majority of the patients with various clinical presentations can show mild to moderate immune deficiency, while most of them have cardiac anomalies. The most common manifestations are hypoparathyroidism, hypothyroidism, palate anomaly, dysmorphic facial appearance and learning disability, whereas kidney, eye, and skeleton defects are less frequently encountered. In this review, we aimed to discuss the wide clinical spectrum of the disease, early and definitive diagnostic criteria, and multidisciplinary approach to its long term follow-up and treatment. Our primary goal is to enhance the knowledge of pediatricians as well as immunology-allergy specialists about the disease.

Key words: Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome; clinical manifestations; diagnosis; DiGeorge syndrome; follow up.

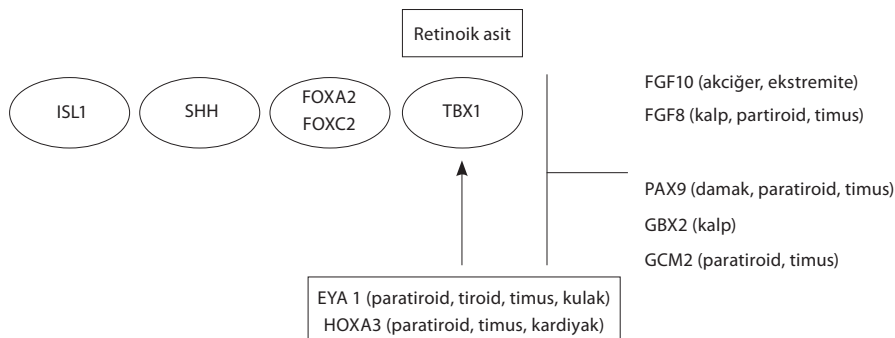
tüm klinik tablolarında immün sistemde defektin olabileceği görülmüştür. Bununla birlikte; 22q11.2 delesyonunu taşıdığı gösterilen hastalar için 22q11.2 delesyon sendromu (22q11.2DS) tanımı kullanılır iken, 22q11.2 delesyonunu taşıyan veya taşımayan kardiyak defekt, immün yetmezlik ve hipokalsemi triadının olduğu hastalar için "Di George sendromu" tanımı kullanılmıştır.^[7] Di George sendromu en sık görülen mikrodelesyon sendromu olup prevalansı 1/4000-1/6000 olarak bilinmekle beraber tanısı konmamış olgular da göz önünde bulundurulduğunda yaygınlığın 1/2000 olabileceği düşünülmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada yaygınlığın; beyaz ırk, Afro-Amerikan ve sarı ırk arasında 1/6000-1/6500, İspanyollar arasında 1/3800 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki yaygınlığı ise bilinmemektedir.^[8-13]

PATOFİZYOLOJİ

22q11.2 delesyonu, hastaların yaklaşık %90'ında 30 civarında geni içeren 3 Mb büyüklüğünde bir bölgeyi ilgilendirir, %7-8'inde ise distal kırılma bölgesi sabit olmak üzere, 25 kadar geni içeren 1.5 Mb büyüklüğünde daha küçük mikrodelesyonlar görülebilir.^[14,15] Ancak 1.5 Mb ve 3 Mb büyüklüğündeki delesyonlar arasında gen sayısı olarak büyük fark olmadığından genotip-fenotip korelasyonu çok belirgin değildir.^[14,16]

T-box transkripsiyon ailesinin bir üyesi olan TBX1 faktörü, farengial ark, timus ve paratiroid bezinin gelişimini düzenlemektedir. 22. kromozom, TBX1 faktörünün de olduğu bölgeyi içerir. Forkhead box protein N1 (FoxN1) gen ise timik epitel gelişimini kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. Forkhead box (FOXA2, FOXC1) transkripsiyon faktörleri ve sinyal iletimi arasındaki ilişki TBX1 ekspresyonunun sürdürülmesi için gereklidir (Şekil 1). TBX1 ekspresyonunun azalması, yüz anomalilerine, timus ve paratiroid bezinin gelişim bozukluklarına neden olur. TBX1 geni en önemli rolünü ise kalp çıkış yolu ve sağ ventrikül gelişiminde oynar. TBX1 faktörünün beyin mezenkiminde de eksprese edildiğinin gösterilmesi farengial ark defektine doğrudan bağlı olmayan davranışsal, bilişsel, nöropsikiyatrik bulguların açıklanmasına katkı sağlamıştır.^[17-20] Retinoik asitin, TBX1 ekspresyonunu baskıladığı, isotretinoine fetal maruziyetin 22q11.2DS'ye benzer kliniğe neden olduğu bilinmektedir.^[19,21] Nitekim alkol ve bisdiamin intrauterin maruziyete benzer fenotipik bulgulara neden olabilir.^[11]

22q11.2DS'de, COMT (*Catechol-O-methyltransferase*) isimli başka bir genin yetersiz ekspresyonu davranışsal, psikiyatrik sorunlara ve maligniteye artmış yatkınlık ile ilişkilidir. Atipik delesyon saptanan bazı hastalarda Crk-like proteinini kodlayan CRKL gen delesyonunun kalp anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir.^[22] Yapılan çalışmalara rağmen henüz tüm bu klinik bulgulardan sorumlu olan tek bir gen tanımlanamamıştır.



Şekil 1. Timus ve paratiroid gelişimini düzenleyen transkripsiyon faktörleri. ISL1: Homeodomain Transcription Factor İset 1; SHH: Ligand sonic hedgehog; FOXA2/FOXC2: Forkhead box transkripsiyon faktörleri; EYA1: Eyes absent gen ailesi üyesi; FGF10: Fibroblast büyüme faktörü 10; FGF8: Fibroblast büyüme faktörü 8; PAX2: Paired-box gen ailesi üyesi; GBX2: Gastrulation brain homeobox 2; GCM2: Glial cells missing homolog 2.

Spesifik fenotipik özelliklerin hangi gen ile ilişkili olduğunu tanımlayabilmek için delesyon olan alanlarla ilgili detaylı moleküler incelemelere ihtiyaç vardır.

Demografik özellikler: Tüm toplumlarda delesyon çok büyük oranda *de novo* gelişir, etnik gruplar arasında sıklık açısından fark yoktur. Etkilenen erişkinlerin, çocuklarının yarısı delesyonu taşımaktadır. Yeni tanı alan olguların %6-10'u aileseldir.^[23] Ailesel olgularda atipik delesyonların (B-D delesyonu) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) yöntemi ile saptanamayan atipik delesyonların, tek nükleotid polimorfizm (SNP) dizileri ile saptanabildiği, bu neden ile yaygınlığının bilinenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak bu durum fenotipik özelliklerin değişkenliği nedeni ile genetik çalışma istenen hastaların tümünde sonucun pozitif olacağı anlamını taşımamaktadır.^[1]

KLİNİK BULGULAR

22q11.2 delesyonu fenotipi, çok değişken ve başlangıçta tanımlanan bulgulardan çok daha geniş özellikler taşımaktadır. Aynı aile içinde bile etkilenen bireylerin fenotipleri farklı olabilmektedir. Ağır (majör) fenotipik özellikler denilen; gelişimsel gerilik, kardiyak anomaliler, immün yetmezlik ve damak anomalilerinin varlığında erken çocukluk döneminde tıbbi desteğe daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. İkinci grup, orta (intermediate) fenotipik özellikler denilen daha az rastlanan ama tıbbi olarak takip gerektiren renal anomaliler, hipokalsemi ve beslenme sorunlarıdır. Diğer fenotipik özellikler hafif (minör) sorunlar olarak tanımlanır, genel bulgulara daha az katkısı olan ve tanıda küçük ipucu olabilecek bulgulardır.^[1] Fenotipik özellikler ve görülme sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir.

Ağır fenotipik özellikler

Kardiyak anomaliler: Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, tip B interrupted aortik ark, trunkus arterioyozus, sağ

aortik ark, aberan sağ subklaviyen arter ve ventriküler septal defekt sık görülür.^[24] Fallot tetralojisi olan olguların yaklaşık yarısında kliniği daha da ağırlaştırarak ek anomaliler nedeni ile cerrahi tedavi gerekmektedir. Erken çocukluk döneminde doğuştan kalp hastalıkları birinci ölüm nedeni iken fırsatçı enfeksiyonlar ikinci sırada yer alır.

İmmün yetmezlik

Tüm olguların %75'inde görülür, timus hipoplazisi veya aplazisi nedeni ile gelişir. Timus epitel ile lenfoid epitel hücreleri arasındaki moleküler etkileşim timus gelişimi için kritik öneme sahiptir. Ciddi timus atrofi komple (complete) timosit yokluğu; T lenfosit gelişimini de durdurarak kombine immün yetmezliğe yol açar. 22q11.2DS'de majör immünolojik eksikliklere göre üç grup tanımlanabilir. (i) Timusun hiç gelişmediği, ağır lenfopenik, kombine immün yetmezlik fenotipi gösteren hastalar, tüm hastaların %1'inden azını oluştururlar.^[25-27] (ii) Küçük bir timusun var olduğu, T lenfopeninin yanında sıklıkla atopinin eşlik ettiği, erken çocuklukta tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonların görüldüğü parsiyel (incomplete) hastalar (iii) otoimmünitenin ön planda olduğu ve giderek daha sık tanı alan hastalardır.^[23]

Komple timosit yokluğunda erken tanı önemlidir. Hastaların çoğu fırsatçı enfeksiyonlar, ısrarcı viral solu-

num yolu veya bağırsak enfeksiyonları, dissemine BCG (Bacille Calmette-Guérin) ve gelişme geriliği ile başvurlar. Periferik kanda T hücre sayısı %1-2'nin altında, Trec (T cell receptor excision circles) sayısı çok düşük, B lenfosit, doğal katil (Natural Killer; NK) hücre sayıları normaldir. Mitojen yanıtı yoktur. Yaşamın ilk haftalarında anneden geçen immünoglobülin (IgG) sayesinde IgG düzeyi normal olabilir iken daha sonra tüm immünoglobülin (IgG, IgA, IgM) düzeyleri oldukça düşüktür. Akciğer grafisinde timus izlenmez.^[26,27]

Komple timus yokluğu olan olgular içinde atipik fenotip gösteren bir grup bulunmaktadır. Oligoklonal T hücre proliferasyonu, lenfadenopati, hepatomegali ve ciltte raş görülen bu hastalar atipik komple 22q11.2 diye adlandırılır. Atipik komple 22q11.2'de periferik kan T hücre sayısı düşük, normal veya artmış olabilir, yine fitohemaglutinine (PHA) lenfosit proliferasyon yanıtı normal veya düşük olabilir. B hücre sayısı genellikle normaldir.^[28]

Parsiyel olgular 22q11.2DS olgularının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. T lenfosit sayısında düşüklük vardır. Fakat T hücre alt gruplarının hepsi eşit oranda etkilenmemektedir. Naiv T lenfosit sayısındaki azalma ön plandadır. Bir yaşından sonra birçok olguda T lenfosit sayısında artış olduğu tanımlanmakla birlikte 10p delesyonu olanlarda progresif T lenfopeni bildirilmiştir.^[29]

TABLO 1

22q11.2 delesyon sendromu fenotipik özellikleri ve görülme sıklıkları

		Yüzde		Yüzde		Yüzde		Yüzde
Ağır	Kardiyak anomali	77	İmmün yetmezlik	75	Palatal defekt	69	Weschler IQ	
	Fallot tetralojisi	20	T hücre lenfopeni	67	Velofarengal yetmezlik	42	Ortalama	18
	Ventriküler septal defekt	21	IgG üretiminde azalma	10	Submukozal damak yarığı	16	Ortalamadan düşük	20
	İnterrupted aort arkı	12	Timik aplazi	0.5-1	Açık damak yarığı	11	Borderline	30
	Trunkus arteriosus	6			Dudak ve damak yarığı	2	Mental gerilik	32
	Vasküler ring	6						
Orta			Renal anomali	36	Beslenme ve yutma problemleri		Yapısal merkezi sinir sistemi anomalileri	
	Özofageal dismotilité	36	Yapısal anomali	31	Diş sorunları	35	Polimikrogria	<1
	Hipokalsemi	49	Renal agenezi	10	Diş çürüğü	32	Miyelomeningosel	<1
			Displastik böbrek	10	Mine hipoplazisi	32	Serebellar hipoplazi	1
			Hipoplastik böbrek	6	Dental erupsiyonda gecikme	26		
			Hidronefroz	5				
Hafif	Düşük göz kapağı	25	Mikrotiya	12				
	Bulböz burun	60	Posterior yerleşimli kulak	13				
	Nazal gamze	10	Aksiyal polidaktili	6				
	Mikrognati	21						
Nadir	Gastrointestinal		Merkezi Sinir Sistemi		Endokrin		Hematolojik	
	İntestinal malrotasyon		Konvülsiyon		Hipotiroidizm		Bernard-Soulier	
	Hirschprung				Büyüme hormonu eksikliği		Onkolojik	
	Trakeoözofageal fistül						Hepatoblastom	
	Özofageal atrezi							
	Pulmoner							
Diafragmatik herni								

Yaşla T hücre sayısının artması; oligoklonal T hücre ekspansiyonuna bağlı olabilir. Naiv T hücre oranı ise yaşla birlikte daha hızlı düşmektedir.^[28-32] T hücre fonksiyonları çoğunlukla normaldir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülür. Ancak enfeksiyonların sıklığı T hücre sayısı ile ilişkili değildir. Velofarengeal yetersizlik, östaki tüp disfonksiyonu, yutma disfonksiyonu, gastroözofageal reflü ve bazen de trakeobronkomalazi gibi anatomik defektler en önemli nedenlerdir. Sinopulmoner enfeksiyonlar erken çocuklukta sık iken ergen döneminde genellikle azalır. Fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir. Ancak erken çocuklukta, sekonder bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği uzamış viral enfeksiyonlar sık görülür.^[1]

22q11.2DS'de hümmoral immünitenin de etkilendiği gösterilmiştir.^[33] Sık değişken immün yetmezlik saptanan olgular bildirildiği gibi; IgA, IgM eksiklikleri ve bozulmuş aşı yanıtı olan hastalar da tanımlanmıştır.^[1,32] T ve B hücreler arasındaki ilişkinin bozulmuş olması T bağımlı antikor yanıtının defektif olmasına neden olduğu gibi hipergamaglobülinemiye de neden olabilir. Antikor yanıtı eksik olan hastalarda CD27+ B hücre alt grubunun azalmış olduğu tespit edilmiştir.^[32] 22q11.2DS'li hastalarda hümmoral immün yetmezliğin de önemle incelenmesi gereklidir.

Parsiyel T hücre eksikliği olan diğer durumlarda olduğu gibi parsiyel 22q11.2 delesyonlu olgularda da otoimmünite sıklığı artmıştır.^[27] Otoimmün sitopeniler, juvenil idiyopatik artritis, otoimmün endokrinopatiler en sık rastlanan otoimmün hastalıklardır.^[33-36] 22q11.2DS'de, otoimmüniteye hangi tolerans mekanizmalarındaki bozulmanın neden olduğu açık değildir. Timik anormallığe sekonder, santral veya periferik toleransın veya her ikisinin birlikte bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Timositlerin kendi öz (self) antijenlerini tanımada (negatif seleksiyon) yetersizlik saptanmıştır.^[28]

Otoimmünite saptanan olguların %30'unda hipotiroidizm, %50'sinde otoimmün sitopeniler vardır. Otoimmünite görülen olgular daha düşük T lenfosit sayısına sahiptir. Ancak T lenfopeni olan birçok olguda otoimmünite bulunmamaktadır. Otoimmün bulguların olduğu hastalarda daha sık veya ciddi enfeksiyon birlikteliği de gösterilmemiştir.^[36]

22q11.2DS'de enfeksiyon, sıklıkla ilk başvuru nedeni değildir. Erken yaşta ölüm kalp defektlerine bağlı iken, ileri yaşlardaki en önemli sorun ve ölüm nedeni enfeksiyonlardır.^[1] 22q11.2DS'de malignite nadirdir, ancak immün yetmezliğin komplikasyonu olarak lenforetiküler doku kanserleri için artmış bir risk söz konusudur.^[1]

Palatal defektler ve konuşma

22q11.2DS'de olguların %69'unda damak anormallikleri, velofarengeal yetersizlik, submukozal veya tam damak

yarığı vardır. Bu defektler; beslenme yetersizliği ve konuşma kalitesinin bozulmasına neden olur. Palatal defektin yanında musküler güçsüzlük vardır. Bu durum yutma ve konuşma sırasında nazofarenksin yetersiz kapanmasına neden olur. Bebeklerde sıvı gıda alımı sırasında nazal regürjitasyona neden olur ayrıca ve burundan konuşmaya (hipernazal konuşma) da önemli katkı sağlar. Muayene sırasında kas güçsüzlüğü belirgin olmayabilir. Spesifik testler yapmak gerekebilir. Bazı hastalarda ise submüköz damak yarığı, nadir olarak da dudak yarığı görülür. Damak kusurları, genellikle yaşamı tehdit edici olmamasına rağmen, ailelere beslenme ile ilişkili sorunlar yaşatabilir. Bu hastaların farenkslerinin kranial tabanının kısa, damak açısının normalden yüksek ve farengeal kavite derinliğinin daha fazla olduğu bilinmektedir.^[1,37]

Gelişimsel

Gelişimsel gecikmenin derecesi çok değişkendir. Motor gecikme, genellikle ebeveyn tarafından tanımlanan ilk özelliklerinden biridir. Zeka testleri ortalamasının yaklaşık 70 olduğu, normal zekâ ile orta düzey gerilik arasında bir dağılım gösterdikleri bilinmektedir.^[1,38]

Sözel, okuma ve ezber becerileri, matematik, görsel-uzamsal bellek ve soyut düşünme becerilerinden daha iyidir. Küçük çocuklarda, motor beceriler orta düzeyde etkilenir, görsel-algısal yetenekler, planlama ve dil gelişimi geridir. Duygusal iletişimde, endişeli olma eğilimindedirler. Otistik spektrumdakine benzer şekilde, bu hastalarda da küçük vermiş tanımlanmıştır.^[1] Posterior vermiş, sosyal davranışları yönetmektedir. Bu hastalarda görülen sosyal beceriksizliğin küçük vermese bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Konuşma geriliği, kromozom 22q11.2DS'nin en sorunlu yönlerinden biridir. Ortalama konuşma yaşı 30 aydır.^[1]

Orta (intermediated) fenotipik özellikler

Hipokalsemi

Paratiroid bezlerin hipoplazisine bağlı neonatal hipokalsemi karakteristik bir bulgu olup tetani ve konvülsiyonlar ilk başvuru nedeni olabilir. Hipokalsemi genellikle yaşamın ilk iki haftasında, görülmek ile birlikte bir yaştan sonra paratiroid bezlerin hipertrofi ile düzelir. Ancak latent hipoparatiroidizme bağlı geç başlangıçlı ve tekrarlayan hipokalsemi de tanımlanmıştır.^[1] Dirençli hipokalsemi ise çok nadir görülmektedir. Az sayıda olguda yaşam boyu Ca⁺⁺ desteği gerekir.^[1]

Gastrointestinal

Gastrointestinal sistemin doğuştan anomalilerine (intestinal malrotasyon, Hirshprung hastalığı, özofagus atrezisi vs.) sekonder beslenme sorunları görülür. Dismotiliteye bağlı kabızlık ve reflü görülebilir.^[1]

Böbrek anomalileri

Hastaların üçte birinde böbrek anomalileri (tek böbrek, multikistik böbrek, çift toplayıcı sistem vs.) saptanır. Ancak çok az bir kısmı tıbbi desteğe ihtiyaç duyar.^[1]

İşitme

Dış kulak anomalileri sık olmakla birlikte, çok az olguda kalıcı işitme kaybı vardır. İşitme sorunlarının %75'i iletim tipi, %15'i sensörinöral tiptedir. Konuşma sorunlarının olduğu bu hastalıkta işitme kaybı hemen tanınıp mümkün olduğunca hızla tedavi edilmesi gereken önemli bir sorundur.^[39]

Beslenme ve yutma

Beslenme erken bebeklik döneminde aileler için son derece sıkıntılı olabilir. Beslenme ve yutma sorunlarının nedeni; dil, farenks ve özofagus kaslarının koordinasyonunun yetersizliğidir.^[40]

Merkezi sinir sistemi yapısal anomalileri

Olguların %10'unda mikrosefali vardır. Ancak merkezi sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel defektlerine eşlik etmiyor ise klinik olarak önemli değildir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerde; frontal korteks, singulat girus ve serebellum gri cevher alanlarında inceltme vardır. Bu bölgelerdeki gri cevher kaybı; dikkat ve muhakeme yeteneğinde azalma ile ilişki gösterir. Gri cevher kaybının şizofreni gelişimine eğilimi artırdığı da bildirilmektedir.^[41]

Davranış ve nöropsikiyatrik bulgular

22q11.2 delesyonundaki davranış sorunları; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, zayıf sosyal etkileşim

becerileri, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, fobiler ve dürtüselliktir. Büyük yaşta hastalarda %10-30 oranında, bipolar bozukluk, otistik spektrum hastalıkları, şizofreni/şizoaffektif bozukluklar görülmektedir. Gelişimsel gerilik olan hastalarda genel olarak davranış sorunları ve psikiyatrik bozukluklar daha sık görülür.^[42,43] Erişkin dönemde 1/3 olguda psikiyatrik hastalıklar gelişmektedir.^[1]

Hafif (minör) sorunlar

Tek başlarına klinik olarak ciddi bir anlam ifade etmeseler bile diğer defektlerden biri daha saptanırsa (örneğin doğuştan kalp hastalığı) delesyon açısından değerlendirmek için uyarıcı bir bulgudur.^[1] 22q11.2 delesyonlu bebeklerin karakteristik bir fasiyal dismorfizimleri olmakla beraber diğer sendromlar ile kıyaslandığında tipik bulgular çok dikkat çekici olmayabilir.

En sık görülen özellik olan uzun yüz, yaşla daha da belirginleşir. Kulaklar düşük yerleşimlidir, şekil anomalileri de sık görülür. Bülböz burun, badem göz, hafif hipertelorizm, küçük ağız, dar palpebral fissürlerin yanı sıra, alt göz kapağının ödemli, üst göz kapağı cildinin bol ve gevşek olduğu izlenimini veren bir görünüm vardır. Çene her zaman küçük olmasa da geride yerleşimlidir. Kısa filtrum, bifid uvula, yüksek damak ve küçük ağız diğer bulgulardandır.

TANI

Ekspresyonun değişkenliği nedeni ile özellikle klasik bulguları taşımayan hastalar gözden kaçabilir. Ergen ve

TABLO 2

DiGeorge sendromu tanı kriterleri

Kesin tanı	Konotrunkal kardiyak defekt ve hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
Yaşamın ilk üç yılında; CD3+ T hücrelerde azalma (<500/mm ³) ile birlikte yandaki kriterlerin en az birinin olması	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 üç yılında CD3+ T hücrelerde azalma (<1500/mm ³) ve kromozom 22q11.2'de delesyonunun saptanması
Olası	Kardiyak defekt
Yaşamın ilk 3 yılında CD3+ T hücrelerde azalma (<1500/mm ³) ve yandaki kriterlerin en az birinin olması	Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları
	Dismorfik yüz görünümü ya da damak anomalileri bulgularından en az birinin olması

yetişkinlerde yüksek şüphe indeksi tanı için önemlidir.^[1,11] DiGeorge sendromu tanısı için kesin, kuvvetle olası ve olası tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2).

22q11.2 delesyonunun makroskopik olarak görülebilenleri öncelikle karyotip analizi ile tanımlanmıştır. Tipik submikroskopik delesyonlar ise 1992 yılından itibaren rutin kullanıma giren sitogenetik bir tanı yöntemi olan FISH tekniği ile tanımlanmaya başlamıştır. FISH yönteminde kromozom 22 spesifik problemler kullanılır, ilk prob kromozom ile hibridize olurken ikinci prob sıklıkla delesyon alanı ile hibridize olur. Bu ikinci prob etiketli bir kromozomda mevcut ise o zaman tanı konulur.^[1,44-46] Bu yöntemin 3-14 gün içinde sonuçlanması ve tipik A-D bitiş noktaları dışındaki atipik delesyonları tanımlayamaması dezavantajlarıdır.

Son yıllarda 22q11.2 delesyonunu tanımlamada yeni teknikler kullanıma girmiştir. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (comparative genomic hybridization; CGH), multipleks ligasyonu bağımlı prob amplifikasyonu (multiplex ligation-dependent probe amplification; MLPA), kantitatif gerçek zamanlı çok renkli polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve yüksek çözünürlüklü SNP mikrodizi analiz teknikleri birçok laboratuvarında, FISH yönteminin yerini almıştır. Ancak bu yöntem hem pahalı hem de FISH ile benzer sürede sonuç verir. Tek nükleotid polimorfizm dizi analizi kullanımı %15-30 atipik delesyonun saptanmasını sağlar.^[1]

Sendromun klinik bulgularını taşıyan birçok hasta prenatal ultrasonografi (US) ile tanımlanabilmekte ve delesyon analizi yapılabilmektedir. Bu dönemde tanı konulan hastaların büyük çoğunluğunda kardiyak anomali vardır. Etkilenmiş anne veya babaların veya 22q11.2DS tanılı çocuğu olan ailelerin fetuslarında daha şüpheli olunmalı ve tarama yapılmalıdır.^[1] İlk gebelik haftasında amniyosentez, 12. gebelik haftasında koryon villus örnekleme, 16. gebelik haftasında US, 18. gebelik haftasında fetal ekokardiyografi ile tarama yapılabilir. FISH veya SNP diziler ile amniyosentez ve koryon vil-lustan alınan örneklerden tarama yapmak mümkündür. Delesyon saptanan fetusun ailesine genetik danışmanlık, bu durumun daha sonraki çocuklarında da olabileceği ve fenotipik heterojenite hakkında bilgi verilmesidir. Ebeveynler genetik olarak normal ise ikinci kez 22q11.2 delesyonlu çocukları olma riski %1'den azdır. Preimplantasyon genetik tanı, zor ve pahalı bir yöntem olmakla birlikte kullanımı giderek artmaktadır.^[46] Delesyonun gösterilemediği hastalarda kesin tanıyı klinik bulgular ile koyabilmek zordur.

TEDAVİ VE İZLEM

22q11.2DS yaş ve fenotipe göre değişiklik gösterir. Yenidoğan dönemde muayene, laboratuvar ve rad-

yolojik değerlendirmeler ile kardiyak sorunlar, immün yetmezlik, hipokalsemi sorunları tespit edilir iken daha ileri yaşlarda gelişimsel sorunlar, okul çağında dikkat eksikliği-hiperaktivite, ergenlik ve gençlik yıllarında davranışsal ve psikiyatrik sorunlar görülmektedir.^[47] Hastalığın gidişatı kalp hastalığının ve immün yetmezliğin derecesine bağlıdır.^[48,49]

Kardiyak anomaliler için cerrahi öncesi ekokardiyografik değerlendirme, anjiyografi ve MRG ile ek damarsal anomali, bronş basısı araştırılıp cerrahi planı yapılmalıdır. Cerrahi öncesi geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Verilecek kan ürünleri graft versus host hastalığını önlemek amacıyla ışınlanmalıdır.

Hipokalsemi tedavisi için kalsiyum ve vitamin D desteği gereklidir. Ancak birçok hasta kalsiyum desteğine ihtiyaç duymaz. Metabolik stres durumlarında (gebelik, akut hastalık, puberte, travma) latent ve tekrarlayan hipokalsemi gelişebilir ve geçici destek tedavisi gerekebilir.

Damak, çoğu hastada fonksiyonel olarak anormaldir. Bu nedenle damak yapısal ve fonksiyonel çalışmalar ile işlevsel açıdan BT ile değerlendirilmelidir. Ancak tüm hastalar cerrahi tedavi gereksinimi göstermemektedir. İntrinsik velofarengeal kas aktivite yetersizliğine bağlı olarak cerrahi sonrası velofarengeal yetmezlik ve hiper-nazalite devam etmekte ve konuşma terapisine ihtiyaç duyulmaktadır. Submüköz yarı damak varlığı da araştırılmalıdır. Adenoid doku, nazofarenksin kapatılması sırasında bir yastık görevi gördüğü için adenoidektomi çoğunlukla tavsiye edilmez.

İmmün sistemin rekonstitüsyonunu sağlayabilmek için yapılan; kemik iliği, periferik kan ve timus nakli ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.^[25,50-53]

İlk kez 1968 yılında Cleveland ve ark.^[54] tarafından timus nakli yapılmıştır. Timus 15-21 gün kültüre edildikten sonra, 40-80 dilim şeklinde kuadriseps kasi içine yerleştirilir. Bu süre içinde timositlerin çoğu apoptoza uğrar, ancak timik stroma korunur. Hoehner ve ark.nın^[52] 44 komple DGS'li olgunun timus nakli sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında nakilden bir yıl sonra olguların %72'sinin immünrekonstitüsyonun sağlandığı ve hayatta oldukları bildirilmiştir. Timus nakli sonrası, normal T hücre repertuarına sahip naiv ve regülatör T hücre üretimi, normal mitojen yanıtı, kısıtlı da olsa histokompatibilite kompleks (MHC) aracılı antijen spesifik immün yanıt oluşmaktadır.^[50-52] Nakil sonrası ikinci ayda alınan biyopsilerde timopoezis gösterilmiştir.^[55] Nakil sonrası dolaşımdaki T hücre sayısı aynı yaştaki sağlıklı çocuklardan daha düşük, parsiyel DS olan hastalarınkine benzer düzeydedir. Timus nakli için human lökosit antijen (HLA) uygunluğu ve ABO uygunluğu aranmamaktadır.^[27] Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygun donör olduğunda ve hayatı tehdit eden

TABLO 3

22q.11.2 delesyon sendromunda sistemik özellikler ve izlem önerileri

	Tamamda	Sıtır çocuğu (0-12ay)	Okul öncesi (1-5yaş)	Okul çocuğu (6-11yaş)	Ergen	Yetişkin	Nadir durumlar	İzlem		
								Standart izlem*	Dikkat	Danışım
İmmün sistem • Tekrarlayan enfeksiyonlar (%35-40) • T hücre düşüklüğü veya yetersiz fonksiyon • Otoimmün hastalıklar	+	+	+	+	+	+	• İmmünglobülin A eksikliği • Ağır kombine immün yetmezlik (%0.5-1)	+	• Parsiyel olgularda İnfluenza aşısı önerilmeli • İmmün sistem bulgularına göre özel aşı programı uygulanmalı • Yıllık tam kan sayımı ölçümü	• İmmünoloji • Romatoloji • Allerji • Göğüs
Genetik • Dismorfik yüz (olguların >%90) • Multipl doğuştan anomali • Polihidramniyoz (%16)	+	+	+	+	+	+	• Fetal veya infant ölümü	+		• Tıbbi ve moleküler genetik
Kardiyovasküler • Herhangi bir doğuştan defekt (%50-75) • Cerrahi gerektiren defekt (%30-40)	+	+	+	+	+	+	• Vasküler ring • Dilate aort kökü • Aritmiler	+	• Elektrokardiyogram Ekokardiyografi ile • Cerrahi sırasında kan ürünlerinin ıslınlatılarak verilmesi • Serum kalsiyum düzeyi • Konuşma terapisi • Damak cerrahisi	• Kalp cerrahisi • Kardiyoloji
Damak ve ilgili sorunlar • Hipernazal konuşma veya nazal regürjitasyon (>%90) • Velofarengeal yetmezlik-yarık damak • Nadiren yarık dudak • Kronik orta kulak iltihabı • İşitme kaybı (%30-50)	+	+	+	+	+	+	• Larengeal web • Traqueoözofageal fistül • Özofagus atrezisi • Preauriküler polip • Mikroştia/anoşia	+		• Konuşma eğitimi • Plastik cerrahi • Otolaringolojisi • Odyoloji
Endokrin • Hipokalsemi veya hipoparatiroidizm (>%60) • Hipotiroidizm (%20) hipertiroidizm (%5) • Obezite	+	+	+	+	+	+	• Büyüme hormonu eksikliği • Tip II diyabet	+	• Vitamin D ve kalsiyum desteği • Büyüme hormonu tedavisi • Diyet/egzersiz programı	• Endokrinoloji • Diyetisyen
Gastroenteroloji • Gastroözofageal reflü • Dismotilitate/disfaji (%35) • Kabızlık • Kolelitiazis (%20) • Umbilikal/inguinal herni	+	+				+	• Aspirasyon • Imperfore anüs • İntestinal malrotasyon • Hirschsprung hastalığı • Diafragma hernisi	+	• Tüple besleme • Gastrotomi • Reflü cerrahisi	• Gastroenteroloji • Çocuk Cerrahisi • Beslenme • Göğüs
Genitoüriner • Yapısal üriner sistem anomalisi (%31) • Disfonksiyonel işeme (%11) • Tek taraflı böbrek yokluğu (%10) • Multikistik displastik böbrek (%10)	+	+				+	• Ekojenik/hipoplastik böbrek • At nalı böbrek • Hidronefroz • Hipospadias • Kriptorşidizm • Uterus yokluğu • Nefrokalsinoz	+	• Üriner sistem ultrason incelemesi yapılmalı	• Üroloji • Nefroloji • Radyoloji
Göz • Strabismus (%15) • Kıvrma kusurları • Posterior embriyotokson, tortüöz retinal damarlar	+	+		+			• Sklerokornea • Koloboma • Pitozis	+		• Oftalmoloji
Ortopedi • Skolyoz (%45; %6 cerrahi gerektiren) • Servikal vertebra anomalileri/torakal kelebek vertebra • Çocuklukta idiyopatik bacak ağrısı • Sakral sinüs	+	+				+	• Servikal kord basısı • Kraniositozis • Üst/alt ekstremitelerde polidaktili		• Düz film • Ortotik destek	• Ortopedist • Beyin Cerrahisi • Radyoloji • Genel cerrahi • El cerrahisi • Fizyoterapi
Hematoloji/Onkoloji • Trombositopeni (%30) • Splenomegali	+				+		• İdiyopatik trombositopeni • Bernard-Soulier • Otoimmün nötropani • Lösemi, Lenfoma • Hepatoblastoma	+		
Nörolojik • Nöbet (sıklıkla hipokalsemik) • Epilepsi (%5)	+					+	• Polimikrogriya • Serebellar anomaliler • Nöral tüp defektleri • Abdominal migren	+	• Kalsiyum, magnezyum düzeyleri • Elektroensefalogram • Manyetik rezonans görüntüleme	• Nöroloji
Büyüme ve gelişme • Büyüme geriliği • Motor veya konuşma gecikmesi (>%90) • Öğrenme güçlükleri (>%90); mental gerilik (%35) • Boy kısalığı (%20)	+	+	+	+	+			+	• Erken tanı ve tedavi • İşaret dili • Eğitim destekleri • Mesleki danışmanlık	• Gelişimsel pediatri • Konuşma eğitimi • Fizik tedavi • Nöropsikoloji • Eğitim psikolojisi
Nöropsikiyatrik hastalıklar • Çocuklukta (ör: dikkat eksikliği, otizm) • Anksiyete ve depresyon • Şizofreni ve diğer psikotik hastalıklar (>%20)	+	+	+	+	+			+		• Psikiyatri • Gelişimsel pediatri
Diğer • Enfeksiyon dışı solunum hastalıkları (%10-20) • Seboreik dermatit (%35) • Şiddetli akne (%25) • Patellar dislokasyon (%10) • Dental sorunlar, enamel hipoplazi								+		• Göğüs • Dermatoloji • Romatoloji • Ortopedist • Diş hekimi • Damar cerrahi

* Her yıl mutlaka sistemik muayene yapılmalıdır.

viral enfeksiyon varlığında timus nakline bir alternatif olabilir.

Timus veya HKH nakli sonrası, meydana gelen ölümler nakil öncesi var olan eşlik eden hastalıklar ile sıklıkla; kronik akciğer hastalığı ve sistemik viral enfeksiyon ile ilişkilidir.^[56,57]

İmmün sistemin ciddi etkilendiği veya durumu bilinmeyen olgularda ışınlanmış, sitomegalovirüs (CMV) negatif kan ürünleri kullanılmalıdır. T lenfosit sayısının düşük olduğu saptanan olgular mutlaka immünoloji uzmanına danışılmalıdır. Canlı aşılar ağır immün yetmezlik olmadığı müddetçe kontrendike değildir. CD4 lenfosit sayısı $>400/\text{mm}^3$, *tetanoz veya Haemophilus influenza b* aşılarına yanıtı normal ise; kızamık, kızamıkçık ve rubella aşıları yapılabilir.

Sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalar altta yatan immün yetmezliğin tanınması için immünolog'a sevk edilmelidir. Sık tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyon geçiren veya spesifik antikor yanıtı yetersiz olan hastalarda profilaktik antibiyotik tedavisi verilebilir. Çok az sayıda hastaya immunoglobulin replasmanı endikasyonu vardır. Otoimmünite, özellikle otoimmün sitopeniler ve tiroid hastalıkları açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Konuşma ve iletişim sorunları olan hastalar velofarengal yetmezlik ve yarı damak açısından erken dönemde değerlendirilmelidir. Doğumda yapılan işitme tarama testinin dört yaşında tekrarlanması gerekir. Çocukluk ve ergenlikte gelişimsel ve nörolojik sorunlar yönünden nöroloji ve psikiyatri takip ve desteği gerekebilir.

SONUÇ

22q11.2DS tanısı, yaygın kullanılan ve güvenilir bir test olan FISH ile konulmaktadır. Bununla birlikte, CHARGE sendromu, Smith Lemli Opitz sendromu, Kabuki ve Goldenhar sendromları tanıda karışıklığa neden olabilen sendromlardır. Çeşitli klinik tablo ve fenotiplerle karşımıza çıkan bu hastaların her biri için uygun tedavi planı multidisipliner olarak geliştirilmelidir. Pediatrist, genetik, kardiyojoloji, kulak burun boğaz, endokrinoloji, psikiyatri bilim dalları ile aile arasında sağlanacak iletişim, çocukluktan ileri yaşlara kadar karşılaşılabilecek önemli sorunlara odaklanılarak değerlendirme ve takip için en uygun önerilerin sunulmasına imkân sağlayacaktır. Uluslararası 22q11.2DS konsorsiyumu tarafından hazırlanan "Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome"ün önerilerini de dikkate alarak bu hastaların tanı ve izlemleri boyunca yapılması gerekenler hakkındaki önerilerimiz Tablo 3'te verilmiştir.^[49] Farklı kliniklere çeşitli yakınmalarla başvurabilen bu hastalarda erken ve doğru

tanı ve izlem yaşam kalitesini artırıcı ve hatta hayat kurtarıcıdır. Doğuştan kalp hastalığı, sık enfeksiyon geçirme, hipokalsemi, yarı damak, velofarengal yetmezlik, öğrenme güçlüğü, davranış sorunları olan çocuklarda 22q11.2DS akla gelmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sedlackova E. Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder. *Cas Lek Cesk* 1955;94:1304-7.
2. Lobdell DH. Congenital absence of the parathyroid gland. *Arch Pathol* 1959;67:412-8.
3. DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1996;67:907.
4. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
5. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of Genetic Syndromes*. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Liss; 2005. p. 615-32.
6. Driscoll DA, Sullivan KE. DiGeorge Syndrome: chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular & Cellular Approach*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 485-95.
7. Rezaei N, Notarangelo L, Aghamohammadi A. Di George Syndrome. *Primary Immunodeficiency Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. p. 258-62.
8. Donna M. McDonald-McGinn, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2. Deletion Syndrome/DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Medicine* 2011;90:1-18.
9. Yu S, Graf WD, Shprintzen RJ. Genomic disorders on chromosome 22. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:665-71.
10. Aggarwal VS, Morrow BE. Genetic modifiers of the physical malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:19-25.
11. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2. deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet* 2000;9:489-501.
12. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014;164:1475-80.
13. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7.
14. Firth HV, Hurst JA. Deletions and duplications. *Chromosomes*. In: Firth HV, Hurst JA, editors. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. Chapter 5. New York: Oxford University Press 2005. p. 520-2.

15. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velocardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:1076-86.
16. Goodship J, Cross I, Scambler P, Burn J. Monozygotic twins with chromosome 22q11.2 deletion and discordant phenotype. *J Med Genet* 1995;32:746-8.
17. Yamagishi H, Maeda J, Hu T, McAnally J, Conway SJ, Kume T, et al. *Tbx1* is regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. *Genes Dev* 2003;17:269-81.
18. Meechan DW, Maynard TM, Gopalakrishna D, Wu Y, La Mantia AS. When half is not enough: gene expression and dosage in the 22q11.2 deletion syndrome. *Gene Expr* 2007;13:299-310.
19. Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat Rev Immunol* 2004;4:278-89.
20. Mahadevan NR, Horton AC, Gibson-Brown JJ. Developmental expression of the amphioxus *TBX1/10* gene illuminates the evolution of vertebrate branchial arches and sclerotome. *Dev Genes Evol* 2004;214:559-66.
21. 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.
22. Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene *CRKL* phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet* 2001;27:293-8.
23. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med* 2001;3:23-9.
24. Earing M, Ackerman MJ, Driscoll DJ. Cardiac Phenotype in the chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002;15:119-23.
25. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:17-27.
26. Poliani PL, Facchetti F, Ravanini M, Gennery AR, Villa A, Roifman CM, et al. Early defects in human T-cell development severely affect distribution and maturation of thymic stromal cells: possible implications for the pathophysiology of Omenn syndrome. *Blood* 2009;114:105-8.
27. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol* 2013;4:322.
28. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, Sarzotti M, Ozaki DA, Devlin BH, et al. Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:734-41.
29. Pignata C, D'Agostino A, Finelli P, Fiore M, Scotese I, Cosentini E, et al. Progressive deficiencies in blood T cells associated with a 10p12-13 interstitial deletion. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:9-15.
30. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: Results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:140-50.
31. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:362-7.
32. 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 (22q11.2.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:382-8.
33. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86:422-5.
34. 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.
35. Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1575-9.
36. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, Hanson IC, Paul ME, Seeborg FO, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:1115-7.
37. Wang K, Yang Y, Shen F, Tao J, Xu H, Portnof JE, et al. Utilization of three-dimensional computed tomography for craniofacial phenotypic analysis in children with velocardiofacial syndrome. *J Craniofac Surg* 2009;20:2013-9.
38. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997;34:453-8.
39. Digilio MC, McDonald-McGinn DM, Heike C, Catania C, Dallapiccola B, Marino B, et al. Three patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum and microdeletion 22q11.2. *Am J Med Genet A* 2009;149:2860-4.
40. Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns* 1999;10:71-8.
41. Shashi V, Kwopil TR, Kaczorowski J, Berry MN, Santos CS, Howard TD, et al. Evidence of gray matter reduction and dysfunction in chromosome 22q11.2.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res* 2010;181:1-8.
42. Hacılhamdioğlu B, Berberođlu M, Şıklar Z, Dođu F, Bilir P, Savaş Erdeve Ş, et al. Case report: two patients with partial DiGeorge syndrome presenting with attention disorder and learning difficulties. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:95-7.
43. Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Weller EB. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2.2 Deletion Syndrome. *J Affect Disord* 2009;119:177-80.
44. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11.2 deletions. *Arch Dis Child* 1999;81:513-4.
45. Sorensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2010;12:147-51.
46. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74.
47. Greenhalgh KL, Aligiania IA, Bromilow G, Cox H, Stait Y, Leech BJ, et al. 22q11.2 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003;88:523-4.
48. Janda A, Sedlacek P, Honig M, Friedrich W, Champagne M, Matsumoto T, et al. Multi center survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010;116:2229-36.

49. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159:332-9.
50. McGhee SA, Lloret MG, Stiehm ER. Immunologic reconstitution in 22q deletion (DiGeorge) syndrome. *Immunol Res* 2009;45:37-45.
51. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:602-10.
52. 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.
53. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, Rao PN, Aziz N, McGhee SA, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:908-15.
54. Cleveland WW, Fogel BJ, Brown WT, Kay HE. Foetal thymic transplantin a case of DiGeorge's Syndrome. *Lancet* 1968;2:1211-4.
55. Markert ML, Li J, Devlin BH, Hoehner JC, Rice HE, Skinner MA, et al. Use of allograft biopsies to assess thymopoiesis after thymus transplantation. *J Immunol* 2008;180:6354-64.
56. Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA, Li YJ. Factors affecting success of thymus transplantation for complete DiGeorge anomaly. *Am J Transplant* 2008;8:1729-36.
57. Markert ML, Devlin BH, McCarthy EA. Thymus transplantation. *Clin Immunol* 2010;135:236-46.