



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

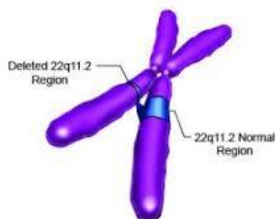
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βιβλιογραφική ανασκόπηση του συνδρόμου DiGeorge



Ιωάννης Χ. Κούτρας

Επιβλέπουσα: Φρυσίρα Ελένη, Καθηγήτρια Ιατρικής

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2019**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σύνδρομο DiGeorge

Ιωάννης Χ. Κούτρας

A.M.: 20160642

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **Φρυσίρα Ελένη**, Καθηγήτρια Κλινικής Γενετικής

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Μαρία Τζέτη**, Αναπλ. Καθηγήτρια
Ιωάννα Trager-Συνοδινού Καθηγήτρια

Ιούνιος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2 ή σύνδρομο DiGeorge (DGS) είναι μια χρωμοσωμική διαταραχή που προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες, με κοινά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες, ανοσοανεπάρκεια, υποπλασία/απουσία θύμου αδένου, δυσμορφίες προσώπου και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η επίπτωση κυμαίνεται σε 1/2.000-1 / 4.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Το DGS παρουσιάζει ετερογένεια φαινοτυπική, που μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή. Το ευρύ φάσμα του κλινικού φαινοτύπου περικλείει σύνδρομα που στο παρελθόν είχαν χωριστεί σε διακριτά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο DiGeorge, υπερωιο-καρδιο-προσωπικό σύνδρομο, καρδιοπροσωπικό σύνδρομο) ενώ είναι πλέον γνωστό ότι είναι αιτιολογικά ταυτόσημα και αναφέρονται ως σύνδρομο μικροελλείμματος 22q11.2. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το σύνδρομο οφείλεται στην διαγραφή 3 Mb στη χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2 που πλαισιώνεται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες χαμηλού αριθμού αντιγράφων. Διάγνωση τίθεται με την κλινική εξέταση και τον εντοπισμό ανωμαλιών (π.χ. καρδιακές). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ανίχνευση του ελλείμματος 22q11.2, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους του φθορίζοντα in situ υβριδισμού (FISH), του MLPA, ή της μικροσυστοιχίας aCGH γενομικού υβριδισμού. Η θεραπεία εξαρτάται από τις συνοδές ανωμαλίες. Μπορεί να απαιτείται χειρουργική επέμβαση στην καρδιά και / ή την υπερώα, λογοθεραπεία, διατροφή μέσω ρινογαστρικού, συμπληρώματα ασβεστίου και ψυχολογική υποστήριξη. Είναι επίσης απαραίτητη η τακτική ανοσολογική παρακολούθηση. Η πρόγνωση ποικίλλει και εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου. Η βρεφική θνησιμότητα είναι σχετικά χαμηλή (~ 4%), ενώ στους ενήλικες είναι υψηλότερη σε σχέση με τον υπόλοιπο ενήλικο πληθυσμό.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν τα περιστατικά που διεγνώσθησαν με το σ. DiGeorge, στο Τμήμα Κλινικής Γενετικής του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής.

Καταγράφηκαν 49 ασθενείς που η διάγνωση ετέθη με την δοκιμασία FISH. Οι πιο συχνές αιτίες παραπομπής ήταν οι καρδιακές παθήσεις.

Το ποσοστό εύρεσης των ανωμαλιών στην έρευνά μας βρίσκεται κοντά στα διεθνώς αναφερόμενα.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Σύνδρομο DiGeorge

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: DiGeorge, 22q11.2, microdeletions

ABSTRACT

22q11.2 Microdeletion Syndrome (DiGeorge Syndrome, DS) is a chromosomal abnormality that causes congenital abnormalities, with common features that include heart abnormalities, immunodeficiency, hypoplasia/absence of thymus, facial malformations and developmental delay. The incidence ranges from 1/2,000-1/4,000 live births. DGS presents phenotypic heterogeneity, which can range from mild to severe. The wide range of clinical phenotypes include syndromes that were previously divided into discrete syndromes (eg DiGeorge syndrome, hyperopia-cardio-personal syndrome, cardiopulmonary syndrome) and are now known to be etiologically identical and are referred to as microdeletion syndrome 22q11.2. In most cases, the syndrome is caused due to a 3 Mb deletion in the chromosomal region 22q11.2 framed by repeated low copy number sequences. Diagnosis is made by clinical examination and the detection of abnormalities (eg cardiac). Diagnosis is confirmed by detection of the 22q11.2 deficit, using methods of fluorescent in situ hybridization (FISH), MLPA, or genomic hybridization microarray aCGH. Treatment depends on the accompanying abnormalities. Heart and/or palate surgery, speech therapy, nasogastric nutrition, calcium supplements and psychological support may be required. Regular immunological monitoring is also necessary. The prognosis varies and depends on the severity of the disease. Infant mortality is relatively low (~ 4%), while it is higher in adults than in the rest of the adult population.

The present study recorded the cases diagnosed with DiGeorge from the Laboratory of Clinical Genetics.

49 patients were enrolled. The most common causes of referral were heart disease.

The frequency of abnormalities in our cohort is close to the internationally reported. The diagnosis was made by fluorescence in situ hybridization (FISH) in the majority of cases.

SUBJECT AREA: DiGeorge syndrome

KEYWORDS: DiGeorge, 22q11.2, microdeletions

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή.....	9
Ορολογία.....	9
Επιδημιολογία.....	10
Παθογένεση.....	11
Κλινική εικόνα.....	19
Διάγνωση.....	28
Διαφορική διάγνωση.....	34
Αντιμετώπιση.....	35
Πρόγνωση.....	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Μεθοδολογία.....	45
Αποτελέσματα.....	45
Συζήτηση – συμπεράσματα.....	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	56

Αφιερώσεις

Αφιερώνεται στην μητέρα μου, την γυναίκα μου και τις τρεις κόρες μου και σε όλες τις γυναίκες που βιώνουν την θαυμαστή εμπειρία της εγκυμοσύνης.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή έγινε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος εκπαίδευσης «Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση» ως πτυχιακή εργασία.

Διενεργήθηκε στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών ως αναδρομική μελέτη των ιστορικών με σύνδρομο DiGeorge του ανωτέρω εργαστηρίου.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο DiGeorge (DGS) (22q11.2 έλλειψη) είναι ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων που συνδέονται με την ελαττωματική ανάπτυξη του συστήματος του φαρυγγικού θύλακα. Οι περισσότερες περιπτώσεις προκαλούνται από μία ετεροζυγωτική χρωμοσωμική έλλειψη στην περιοχή 22q11.2. Η κλασική τριάδα των χαρακτηριστικών του DGS είναι ανωμαλίες της καρδιάς, υποπλαστικός θύμος αδένας και υπασβεσταιμία (ως αποτέλεσμα της υποπλασίας παραθυρεοειδών).

Η υποπλασία του θύμου στο DGS οδηγεί σε ένα εύρος ελλειμμάτων των Τ κυττάρων. Η πλειονότητα των ασθενών με DGS έχουν ήπιες διαταραχές στους αριθμούς των Τ κυττάρων και δεν είναι κλινικά ανοσοανεπαρκείς. Εντούτοις υπάρχει ένα ευρύ φάσμα Τ λεμφοπενίας και περίπου 0,5% έως 1% των περιστατικών DGS έχουν πλήρη έλλειψη του θύμου και βαριά ανοσοανεπάρκεια. Αυτή η μορφή DGS, αποκαλούμενη πλήρης, είναι ένας τύπος σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας (SCID) και είναι απειλητική για την ζωή αν δεν διορθωθεί (πχ. μεταμόσχευση θύμου ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων).

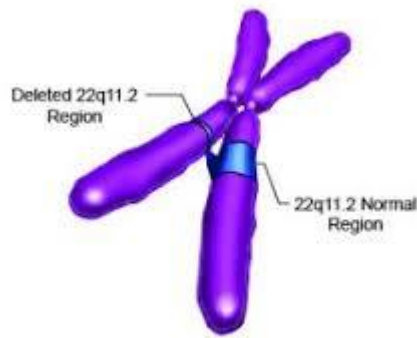
Ορολογία

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του DGS περιγράφηκαν αρχικά το 1829 και η συγγενής απουσία του θύμου και των παραθυρεοειδών αδένων αναφέρονται το 1965 από τον Dr Angelo DiGeorge [1] (Φώτο 1).



Φώτο 1. Angelo Di George

Στην δεκαετία του '80, ανακαλύφθηκε ότι στους περισσότερους ασθενείς με DGS υπήρχε έλλειψη στο χρωμόσωμα 22, στην περιοχή 22q11.2, καθώς επίσης και σε ασθενείς με παρόμοια σύνδρομα, όπως το velocardiofacial (MIM number 192430) (VCFS αποκαλούμενο επίσης και Shprintzen σύνδρομο). [2-4] (φώτο 2).



Φώτο 2: Chromosome 22

Κατά συνέπεια, αυτές οι καταστάσεις μπορούν να συγκεντρωθούν υπό τον όρο «σύνδρομο χρωμοσωμικής έλλειψης 22q11.2» (22qDS). Ασθενείς με τον φαινότυπο DiGeorge και χρωμοσωμική έλλειψη 22q11.2 είναι πιο ακριβές να αναφέρονται ως «DSG με έλλειψη 22q11.2» και αυτοί με άλλες μεταλλάξεις ως «DSG χωρίς χρωμοσωμική έλλειψη». [5].

Επιδημιολογία

Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες που σχεδιάστηκε για να εξακριβωθεί ο επιπολασμός, ο φαινότυπος και η συχνότητα καρδιακής νόσου, αποκάλυψε ότι η έλλειψη 22q11.2 είναι σχετικά συχνή στον γενικό πληθυσμό, καθιστώντας τη ως την πιο διαδεδομένη στα μικροελλειπτικά σύνδρομα [6]. Αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι 1 στις 5950 γεννήσεις είχε μια έλλειψη στην συγκεκριμένη χρωμοσωμική περιοχή και το 83% αυτών είχε συνοδά καρδιακή ανωμαλία.

Μελέτες σε άλλους πληθυσμούς αναφέρουν επίπτωση του 22qDS που φθάνει το 1 προς 4000 [7]. Το σύνδρομο πιθανώς να είναι υποδιαγνωσμένο λόγω της ήπιας μορφής που μπορεί να έχει ο φαινότυπος σε μερικούς ασθενείς. Επίσης λόγω της ανάπτυξης της προγεννητικής διάγνωσης πολλά περιστατικά δεν φθάνουν στο τέλος της κύησης [9,10].

Μία έρευνα αναφέρει ότι παιδιά με Άφρο-αμερικάνικη καταγωγή και με 22qDS μπορεί να έχουν μικρότερη επίπτωση κρανιοπροσωπικών δυσμορφιών καθιστώντας πιο δύσκολη την διάγνωση [8]. Δύο επόμενες πολυκεντρικές μελέτες που ήταν προσανατολισμένες στον πληθυσμιακό προγεννητικό γενετικό έλεγχο διαπίστωσαν ότι

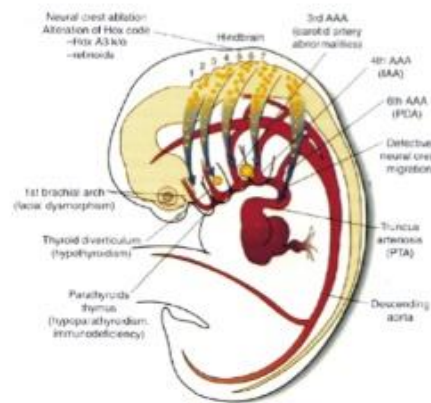
η συχνότητα για 22qDS ήταν αρκετά υψηλότερη σε σχέση με μελέτες που στόχευαν στον μετά την γέννηση έλεγχο, με επίπτωση να φτάνει το 1 προς 400 σε χαμηλού κινδύνου εγκυμοσύνες. [9,10].

Παθογένεση

Τα σημεία και τα συμπτώματα που συνδέονται με το DGS, προκύπτουν από ανώμαλη ακολουθία ανάπτυξης στο εμβρυικό φαρυγγουπερώιο σύστημα. (εικόνα 1).

DIGEORGE SYNDROME - EMBRYOLOGICAL DEVELOPMENT

- Many of the structures primarily affected are derivatives of the brachial arch/pharyngeal pouch system
 - Face – 1st brachial arch
 - Heart – brachial arch arteries – 1st-4th arches
 - Thymus – 3rd pharyngeal pouch
 - Parathyroid – 3rd & 4th pharyngeal pouch



Εικόνα 1.

Αυτή η αναπτυξιακή ακολουθία συμβάλει στον σχηματισμό του θύμου αδένα, του θυρεοειδή, των παραθυρεοειδών, της άνω γνάθου, της κάτω γνάθου, του αορτικού τόξου, των σημείων εξόδου των καρδιακών κοιλιών και του έσω/μέσου ωτός. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων έχουν καλά προσδιορισμένες γενετικές αιτίες.

Εντούτοις, διάφορα τερατογόνα έχουν συσχετισθεί με το DGS, τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε ζωικά μοντέλα. Έχει καταγραφεί συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ από την μητέρα [11,12], με τη λήψη ρετινοϊκού οξέως [13] καθώς και με τον διαβήτη της μητέρας [14,15].

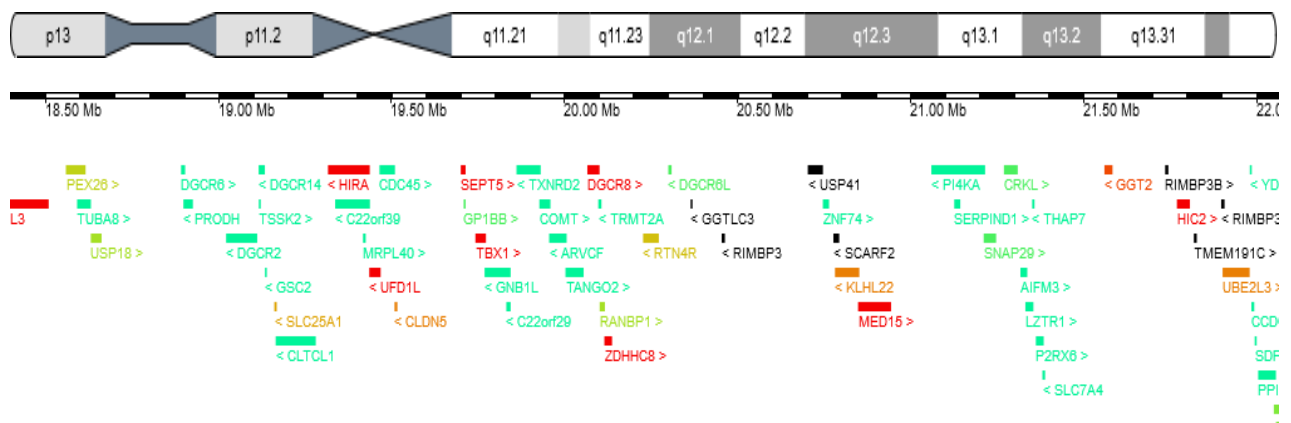
Γενετικές ανωμαλίες

Περίπου 90% των ασθενών με DGS έχουν ετερόζυγη έλλειψη στο χρωμόσωμα 22 στην θέση 22q11.2 [16]. Η κληρονομικότητα του 22qDS είναι επικρατούσα αυτοσωμική, αλλά η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι αποτέλεσμα εκ νέου, «de novo», μικροελλείψεων [16-18].

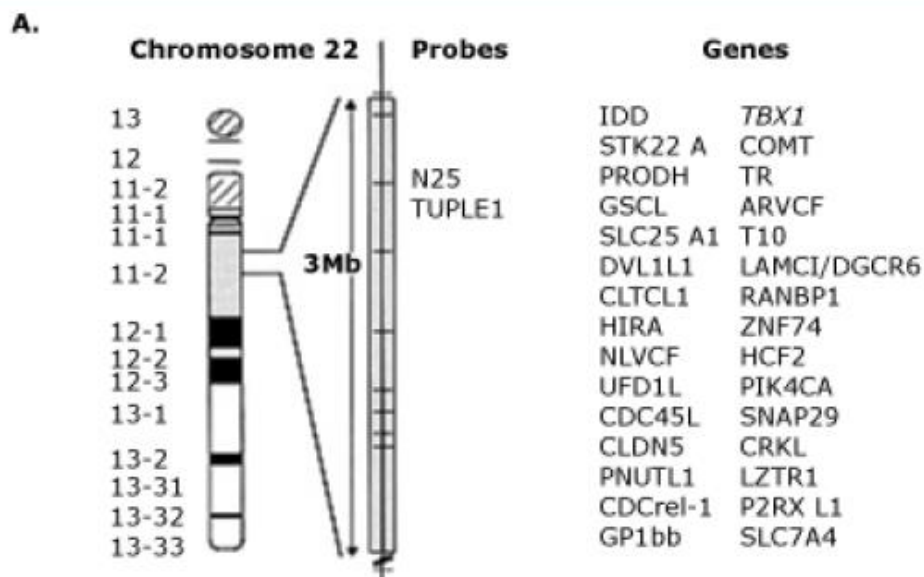
Η υψηλή συχνότητα των μικροελλειμάτων 22q11.2 αποδίδεται στην διαταραχή επιχιασμού των ομόλογων περιοχών των 2 χρωμοσωμάτων 22 λόγω παρουσίας στην περιοχή των low copy repeats (LCRs). Αυτό καθιστά την περιοχή επιρρεπή σε ελλειμματικά λάθη, οδηγώντας σε αλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variations CNVs) [19].

Χρωμόσωμα 22q11.2

Η πιο κοινή γενετική διαταραχή που συνδέεται με το DGS είναι ένα έλλειμμα 1.5 έως 3.0 Mb στην χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2 (DGS1 locus) [20]. Αυτή η περιοχή του DNA κωδικοποιεί περίπου 30 γονίδια (24 γονίδια μέσα στην περιοχή των 1.5 Mb) (εικόνα 2).



DiGeorge chromosome 22



Εικόνα 2.

TUPLE1: TUP-like enhancer of SPLIT1 (a transcription regulator); IDD: integral membrane protein deleted in DiGeorge syndrome; STK22 A: homolog of mouse serine/threonine protein kinase 22 D; PRODH: proline dehydrogenase oxidase 1); GSCL: goosecoid homeobox 2; SLC25 A1: solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, citrate transporter), member 1; DVL1L1: dishevelled segment polarity protein 1 pseudogene 1; CLTCL1: clathrin, heavy chain-like 1; HIRA: histone cell cycle regulator; NLVCF: mitochondrial ribosomal protein L40; UFD1L: ubiquitin fusion degradation 1 like (yeast); CDC45L: cell division cycle 45; CLDN5: claudin 5; PNUTL1: septin 5; CDCrel-1: cell division cycle-related; GP1bb: glycoprotein 1b (platelet), beta polypeptide; TBX1: T-box transcription factor; COMT: catechol-Omethyltransferase; TR: T cell receptors; ARVCF: armadillo repeat gene deleted in velocardiofacial syndrome; LAMC1: laminin, gamma 1 (formerly LAMB2); DGCR6: DiGeorge critical region gene 6; RANBP1: RAN binding protein 1; ZNF74: zinc finger protein 74; HCF2: serpin peptidase inhibitor, clade D (heparin cofactor), member 1; PIK4CA: phosphatidylinositol 4-kinase, catalytic, alpha; SNAP29: synaptosomal-associated protein, 29kDa; CRKL: V-CRK avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog-like; LZTR1: leucine-zipper-like transcription regulator 1; P2RX L1: purinergic receptor P2X, ligand gated ion channel, 6; SLC7A4: solute carrier family 7, member 4.

Το DGS προκαλείται συνήθως από ετερόζυγο έλλειμμα στην περιοχή, αν και έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις με αντίστοιχο διπλασιασμό στην περιοχή 22q11.2 και με φαινότυπο που παρομοιάζει (DGS-like phenotype) [21].

Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους έχουν επιχειρήσει να προσδιορίσουν τα γονίδια στην κρίσιμη περιοχή DGS των 3MB που είναι απαραίτητα για τον φαινότυπο. Μια αρχική μελέτη 350 ασθενών για ανωμαλίες στην περιοχή των 3 MB του DGS διαπίστωσε ότι ασθενείς με συγγενείς ανωμαλίες των εξόδων της καρδιάς (conotruncal heart defects) και τυπικό φαινότυπο DGS, πολύ συχνά είχαν έλλειμμα 1,5 MB (σε ποσοστό 79%) ή μεγαλύτερο έλλειμμα 3 MB [22]. Το μέγεθος του ελλείματος δεν συσχετίζεται με τον

κλινικό φαινότυπο. Άλλα ελλείματα (ονομαζόμενα άτυπα) στην κρίσιμη περιοχή DGS, βρέθηκαν μόνο στο 5% των ασθενών, με σχετικά ήπιο φαινότυπο χωρίς συγγενή καρδιακή νόσο. Κανένα από τα ελλείματα αυτά δεν βρέθηκε στα άτομα της φυσιολογικής ομάδας ελέγχου.

TBX1

Μια περιοχή στο χρωμόσωμα 16 του ποντικίου είναι άκρως συγγενική με την περιοχή 22q11.2 του ανθρώπινου γονιδιώματος και έχει υποστεί έλλειψη πειραματικά [23]. Τα ποντίκια που έχουν ετεροζυγωτική έλλειψη, έχουν φαινοτυπικές ανωμαλίες παρόμοιες με το DGS, δηλαδή ανωμαλίες καρδιάς, θύμου αδένα, παραθυρεοειδών καθώς και νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες. Μικρότερα ελλείματα επίσης παράγουν παρόμοιο φαινότυπο, το οποίο μας οδηγεί στο ερώτημα του κατά πόσον το DGS μπορεί να προκληθεί από ελάττωμα ενός μόνο γονιδίου.

Μεταγενέστερες μελέτες στα ποντίκια απέδειξαν ότι έλλειμμα στο γονίδιο του T-box μεταγραφικού παράγοντα (*TBX1*), που κωδικοποιείται μέσα σε αυτή την χρωμοσωμική περιοχή, αρκούσε για να προκαλέσει όλες τις φαινοτυπικές ανωμαλίες που προκαλούνται από μεγαλύτερο γονιδιακό έλλειμμα [24-27]. Ποντίκια που είναι ετερόζυγα στην έλλειψη του *TBX1*, έχουν μόνο ανωμαλίες του αορτικού τόξου, ενώ τα ομόζυγα οδηγούν σε πλήρη DGS-like φαινότυπο.

Για να ερευνηθεί ο ρόλος του παράγοντα μεταγραφής *TBX1* στους ανθρώπους, έγινε γενετικός έλεγχος διαλογής σε 13 ασθενείς με φαινότυπο DGS, αλλά χωρίς ανιχνεύσιμα ελλείματα στην καθορισμένη περιοχή των 1,5-3 MB του χρωμοσώματος 22q11.2 [28]. Βρέθηκαν τρεις σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την *TBX1* (*TBX1*) σε τρεις μη σχετιζόμενους ασθενείς αλλά δεν βρέθηκαν σε έρευνα υγιών μαρτύρων. Αυτά τα τρία άτομα εξέφρασαν όλους τους κύριους φαινότυπους της DGS, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του προσώπου, των καρδιακών ανωμαλιών, της υποπλασίας του θύμου, των ανωμαλιών της υπερώας και της παραθυρεοειδούς δυσλειτουργίας. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ισχυρά ότι οι μοριακές διαταραχές στο γονίδιο *TBX1* είναι επίσης υπεύθυνα για τον φαινότυπο DGS στους ανθρώπους.

Οι μεταλλάξεις του *TBX1* σε ένα μοντέλο zebrafish, που ονομάζεται μετάλλαξη van gogh (*vgo*), προκαλούν πολλά από τα χαρακτηριστικά του DGS, συμπεριλαμβανομένων των ελαττωμάτων στο αυτί, στον φάρυγγα, στο αορτικό τόξο και στον θύμο αδένα. [29]. Η μετάλλαξη *vgo* είναι υπολειπόμενη και τα ετερόζυγα έμβρυα δεν παρουσιάζουν φαινότυπο DGS.

Το μοντέλο zebrafish έδωσε επίσης την εικόνα της θεμελιώδους φύσης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ενδοδέρματος και μεσοδέρματος στην ανάπτυξη του φαρυγγικού συστήματος [29].

Άλλες μελέτες σε ποντίκια και zebrafish έδειξαν ότι η έκθεση σε ρετινοϊκό οξύ μπορεί να ρυθμίσει προς τα κάτω τα κυτταρικά επίπεδα της TBX1 πρωτεΐνης, οδηγώντας σε αναπτυξιακές ανωμαλίες παρόμοιες με το φαινότυπο DGS [33,34]. Αυτό το εύρημα μπορεί να παρέχει μια μοριακή βάση για τη συσχέτιση μεταξύ του φαινοτύπου DGS και της έκθεσης στην ισοτρετινοΐνη [35].

Άλλα γονίδια στην περιοχή

Παρά τα ισχυρά στοιχεία που ενέχουν κυρίως διαταραχές του TBX1 γονιδίου ως κύριο λόγο του κλινικού φαινοτύπου DGS, πιθανώς και άλλα γονίδια παίζουν κάποιο ρόλο στην παρατηρούμενη φαινοτυπική μεταβλητότητα.

Μελέτες σε ποντίκια και zebrafish έδειξαν ότι ο TBX1 και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) αλληλοεπιδρούν και διευθετούν τα αγγειακά ελαττώματα του φάρυγγα κατά την εμβρυογένεση και οι μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι οι πολυμορφισμοί του προαγωγέα VEGF τροποποιούν την καρδιαγγειακή νόσο στη μικροέλελιψη 22q11.2 [36].

Η έλλειψη του Crkl (V-CRK ιού σαρκώματος πτηνών CT10 ογκογόνου ομόλογου) σε ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα νευρολογικές και καρδιακές βλάβες παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ανθρώπους ασθενείς με έλλειψη 22q11.2 [37]. Δύο αναφορές περιγράφουν παιδιά με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες και μικροκεφαλία που είχαν μερική έλλειψη της κρίσιμης περιοχής του χρωμοσώματος 22q11 οδηγώντας σε ελλείψεις στο CRKL με ανεπηρέαστο το TBX1 [38,39]. Σε άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα ετεροζυγωτικών ελλείψεων στην περιοχή DGS1 σε ασθενείς με συγγενή ελαττώματα νεφρών και ουροφόρων οδών σε σύγκριση με τους γενικούς ελέγχους του πληθυσμού [40].

Η αλληλούχηση επόμενης γενεάς (next generation sequencing NGS) των υποψήφιων γονιδίων για ελαττώματα των νεφρών DGS1, έδειξε ετεροζυγικές μεταλλάξεις στο CRKL που αναμένεται να είναι καταστροφικές. Οι προκαλούμενες μεταλλάξεις Crkl με απώλεια λειτουργίας σε μοντέλο zebrafish, έχουν ως αποτέλεσμα νεφρικές βλάβες και η απενεργοποίηση σε ποντικούς προκάλεσε αναπτυξιακές νεφρικές ανωμαλίες. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η απλο-ανεπάρκεια του CRKL γονιδίου προκαλεί την νεφρική δυσλειτουργία που παρατηρείται σε ασθενείς με DGS και είναι επίσης η αιτία

ορισμένων περιπτώσεων σποραδικών συγγενών ανωμαλιών νεφρών και ουροφόρων οδών.

Όσον αφορά το ποσοστό παρουσίας των γονιδίων (gene dosage), μία μελέτη έδειξε μειωμένη έκφραση αρκετών γονιδίων στην κρίσιμη περιοχή DGS σε κύτταρα περιφερικού αίματος [41]. Αυτό περιλάμβανε μειωμένη έκφραση του DGCR8 (γονίδιο 8 της κρίσιμης περιοχής του DiGeorge), ενός ρυθμιστή της βιογένεσης του μικροριβονουκλεϊκού οξέος (miRNA). Στα άτομα DGS παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα πολυάριθμων miRNAs που συσχετίστηκαν με αρκετά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Έτσι, αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ένα σύνθετο δίκτυο μεταβλητής γονιδιακής έκφρασης με αλλοιωμένη δοσολογία γονιδίων στη συγκεκριμένη περιοχή του χρωμοσώματος 22.

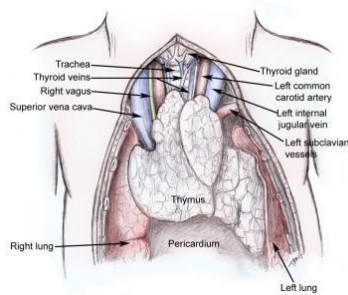
Διαταραχές σε άλλα χρωμοσώματα

Περίπου το 2 έως 5 τοις εκατό των ασθενών έχουν ετεροζυγωτικές ελλείψεις στο χρωμόσωμα 10p13-14 (περιοχή DGS2) [42,43]. Η σύγκριση των ασθενών με ελλείψεις στις θέσεις DGS1 και DGS2 αναδεικνύει πολλές ομοιότητες, παρόλο που υπάρχει αυξημένη επίπτωση αισθητηριακής απώλειας ακοής σε ασθενείς με έλλειψη της θέσης DGS2 [44]. Υπάρχουν επίσης μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων ασθενών με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που παρομοιάζουν με το DGS και φέρουν μικροέλλειψη στο χρωμόσωμα 17 ή με ένα ισοχρωμόσωμα 18q [45,46].

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *CHD7* (πρωτεΐνη 7 δέσμησης DNA-χρωμοσωματικής ελικάσης), που εντοπίζεται στο 8q12.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 7 δέσμησης DNA-χρωμοσωματικής ελικάσης, βρίσκονται σε περίπου 70% των ασθενών με σύνδρομο CHARGE. Αρκετές επιστημονικές ομάδες έχουν περιγράψει ασθενείς με μεταλλάξεις στο *CHD7* που έχουν παρόμοια κλινικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά με το DGS μαζί με τα άλλα μοναδικά χαρακτηριστικά του CHARGE [47-50].

Υποπλασία του θύμου

Υπάρχει ένα φάσμα ανωμαλιών του θύμου στο DGS. Σε μία μελέτη, 39 από τους 43 ασθενείς με DGS που είχαν ανιχνεύσιμο θύμο αδένος σε υπερηχογράφημα, είχαν μειωμένο όγκο θυμικού ιστού σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες που αντιστοιχούσαν στην ηλικία [51]. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει επαρκή θυμικό ιστό για την ανάπτυξη λειτουργικών T κυττάρων. Η πλήρης απουσία θυμικού ιστού, η οποία ορίζει την "πλήρη" DGS, είναι σπάνια σε ασθενείς με DGS [52].



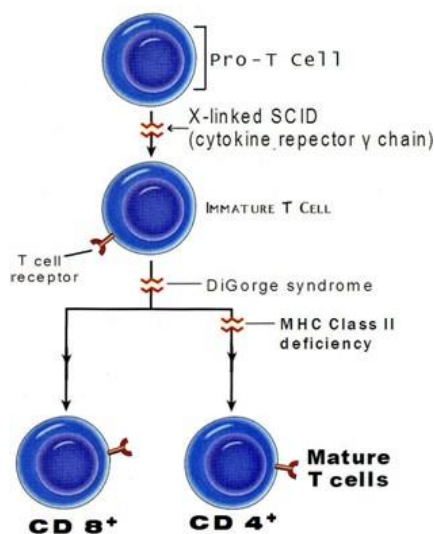
Θύμος αδένας

Η ακριβής φύση των ανωμαλιών του θύμου σε ασθενείς με DGS δεν είναι απολύτως σαφής. Μία θεωρία είναι ότι οι ανωμαλίες των T κυττάρων που παρατηρούνται είναι δευτερογενείς, οφειλόμενες σε μια ανεπαρκή ποσότητα θυμικού ιστού που λειτουργεί κανονικά και βρίσκεται στην κανονική ανατομική θέση. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε μορφολογικά μικρός θύμος αδένας σε νεκροψίες ασθενών με DGS, στις οποίες η αιτία θανάτου δεν σχετιζόταν με ανοσολογικά αίτια [53,54].

Μια δεύτερη θεωρία προτείνει ότι οι ανωμαλίες των T κυττάρων στο DGS οφείλονται σε μια ανώμαλη ανατομική θέση του θύμου [55]. Αυτή η θεωρία τεκμηριώνεται καλύτερα με κλινικές μελέτες. Μία μελέτη 14 ασθενών με DGS που υποβλήθηκαν σε επέμβαση καρδιάς έδειξε έκτοπο θυμικό ιστό, συνηθέστερα στον αυχένα, στους 11 ασθενείς [56]. Ωστόσο, μόνο δύο ασθενείς ήταν ανοσοανεπαρκείς.

Ανοσολογική λειτουργία:

Οι ασθενείς με DGS χωρίζονται σε δύο υποομάδες, μερικού ή πλήρους DGS, με βάση το επίπεδο της ανοσολογικής λειτουργίας και του βαθμού υποπλασίας του θύμου. Οι DGS μερικού τύπου αντιπροσωπεύουν την πλειονότητα των ασθενών, οι οποίοι έχουν διάφορες και μη-απειλητικές για τη ζωή ανοσολογικές ανωμαλίες. Αντίθετα, το πλήρες DGS είναι θανατηφόρο εντός του πρώτου έτους ζωής, εκτός εάν ανιχνευθεί άμεσα και αντιμετωπιστεί με ανοσολογική αντικατάσταση. Πιστεύεται ότι η ολική απουσία θυμικού ιστού είναι υπεύθυνη για τον πλήρη φαινότυπο DGS [52]. Οι υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες που έχουν προσδιοριστεί στο πλήρες DGS, είναι όμοιες με εκείνες στο μερικό DGS, αν και με ποικίλη κατανομή μεταξύ των δύο, γεγονός που υποδηλώνει ότι επιπρόσθετα συμπληρωματικά γενετικές διαταραχές / πολυμορφισμοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τις πιο σοβαρές ανοσολογικές εκδηλώσεις.



Πλήρες DGS

Τόσο οι αριθμοί των T κυττάρων όσο και η λειτουργία τους είναι εξαιρετικά ανώμαλες στα βρέφη με πλήρη DGS [57]. Τα T κύτταρα CD3+ περιφερικού αίματος τυπικά αντιπροσωπεύουν το <1 έως 2 τοις εκατό των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων (ή σε απόλυτες τιμές <50 CD3+ T κύτταρα/mm). Η απόκριση στα μιτογόνα απουσιάζει ή μειώνεται σημαντικά. [52]. Έχει αναφερθεί ανάπτυξη μερικών T κυττάρων σε εβδομάδες ή μήνες σε μια ομάδα ασθενών με απουσία θύμου. Τα κυκλοφορούντα T κύτταρα σε αυτούς τους ασθενείς έχουν μη φυσιολογικούς υποδοχείς T-λεμφοκυττάρων και είναι λειτουργικά ελαττωματικά *in vitro*, επιδεικνύοντας εξωθυμική ανάπτυξη ενός ολιγοκλωνικού παθολογικού πληθυσμού T κυττάρων [52,58]. Οι ασθενείς αυτοί ταξινομούνται ως άτυπα πλήρες DGS και παρουσιάζουν συνοδά εξάνθημα και λεμφαδενοπάθεια.

Μερικό DGS

Ασθενείς με μερικό DGS ή με διαφορετικού μεγέθους ελλείψεις 22q11.2 εμφανίζουν ένα εύρος αριθμών και λειτουργιών T κυττάρων, που κυμαίνονται από φυσιολογικό έως ανοσοανεπάρκεια. Σε φυσιολογικά νεογνά, ο αριθμός των T κυττάρων μειώνεται ραγδαία κατά το πρώτο έτος της ζωής τους και στη συνέχεια μειώνεται περαιτέρω με βραδύτερο ρυθμό. Αντίθετα, σε βρέφη με μερικό DGS, οι αριθμοί T κυττάρων είναι αρχικά χαμηλοί και στη συνέχεια μπορεί να αυξηθούν ελαφρά κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους. Αρκετές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η φυσιολογική φθορά των αριθμών T κυττάρων που εμφανίζεται με την ηλικία αμβλύνεται σε ασθενείς με DGS και μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογικούς αριθμούς T κυττάρων κατά την ενηλικίωση [59-

63]. Η κανονικοποίηση φαίνεται να προκύπτει από τον ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό των υπαρχόντων Τ κυττάρων, παρά από την ανάκτηση του θύμου αδένου [60,64].

Τα Τ ρυθμιστικά CD25+ κύτταρα που παράγονται στον θύμο, είναι ένα σημαντικό υποσύνολο Τ κυττάρων στην διαδικασία καταστολής αυτοάνοσων ασθενειών. Μειωμένοι αριθμοί αυτών των κυττάρων βρίσκονται σε ασθενείς με 22qDS μετά από ηλικία δύο ετών σε σύγκριση με τους μάρτυρες [61]. Αυτό το εύρημα μπορεί να είναι ένας παράγοντας στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσης και ατοπικής νόσου που παρατηρείται σε ασθενείς με DGS.

Η λειτουργία των κυττάρων Τ είναι μεταβλητή, με την πλειοψηφία των ασθενών να έχουν σχετικά φυσιολογική λειτουργία. Η απάντηση στα μιτογόνα είναι φυσιολογική για την πλειοψηφία των ασθενών με μερικό DGS [63]. Η απόκριση σε μιτογόνα σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό Τ κυττάρων (κάτω από το 10ο εκατοστημόριο της φυσιολογικής κλίμακας) μπορεί να είναι ανώμαλη, αν και αυτό πιθανώς αντιπροσωπεύει ένα ποσοτικό ελάττωμα σε αντίθεση με την ενδογενή δυσλειτουργία Τ κυττάρων [63]. Σε μία μελέτη, η πολλαπλασιαστική απόκριση των κυττάρων Τ στα μιτογόνα ήταν συγκρίσιμη με τους μάρτυρες, αλλά η ανταπόκριση σε ειδικά αντιγόνα ήταν μεταβλητή [60]. Σε άλλη μελέτη, στο υποσύνολο των ασθενών με μερικό DGS, οι πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις σε *Candida* και τέτανο ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με μάρτυρες [63]. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών με μερικό DGS είχε επίσης αριθμούς Τ κυττάρων κάτω από το 10ο εκατοστημόριο της κανονικής κλίμακας.

Τα Β κύτταρα συνήθως είναι φυσιολογικά ή αυξάνονται σε αριθμό και είναι ελαφρώς ανώμαλα σε λειτουργία, σύμφωνα με την ελαττωματική επιρροή των Τ κυττάρων [65]. Αν και οι συνολικοί αριθμοί κυττάρων Β είναι φυσιολογικοί, η αναλογία των Β-λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με έλλειψη 22q11.2, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς [61,66]. Σε έρευνα σε αρχεία ασθενών με DGS αναφέρθηκε η χρήση της θεραπείας αντικατάστασης ανοσοσφαιρίνης στο 3% των ασθενών [67]. Πιο εμπειριστωμένες μελέτες είναι απαραίτητες για την κατανόηση της σημασίας των ανωμαλιών των Β κυττάρων μνήμης και των ενδείξεων για θεραπεία αντικατάστασης ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με μερικό DGS.

Τα Natural killer κύτταρα είναι συνήθως φυσιολογικά σε αριθμό και λειτουργία σε ασθενείς με 22qDS [68].

Κλινική εικόνα

Η κλασική τριάδα των χαρακτηριστικών του DGS είναι ταυτόχρονα καρδιακές ανωμαλίες, υποπλαστικός θύμος και υπασβεστιαίμια [69]. Ωστόσο, ο φαινότυπος είναι αρκετά μεταβλητός (πίνακας 1), και μπορεί να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια [70-75]. Ένα ευρύ φάσμα χαρακτηρίζει την παρουσία και τη σοβαρότητα των επιμέρους χαρακτηριστικών και η σοβαρότητα κάθε χαρακτηριστικού φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από άλλα χαρακτηριστικά. Τα μεγαλύτερα παιδιά με DGS μπορεί να ανιχνευθούν μέσω εξετάσεων για συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες ή για κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή μπορούν να αναφερθούν σε ειδικούς ανάπτυξης για φτωχή ψυχοκινητική ανάπτυξη ή μπορεί να διαγνωστούν λόγω συχνών λοιμώξεων ή αυτοάνοσων προβλημάτων.

Μη ανοσολογικά κλινικά ευρήματα σε ασθενείς με έλλειψη 22q11.2

Εύρημα	ποσοστό
Ανωμαλίες υπερώας	69 -100
Καθυστέρηση λόγου	79 - 90
Μαθησιακές δυσκολίες	45 - 90
Καρδιακές ανωμαλίες	49 - 83
Καθυστέρηση ανάπτυξης	75
Ανωμαλίες οφθαλμών	7 - 70
Υπασβεστιαίμια	17 - 60
Ψυχιατρικές διαταραχές	9 – 60
Σκελετικές ανωμαλίες	17 – 45
Ανωμαλίες νεφρών	31 – 37
Χαμηλό ύψος	20
Νευρολογικά προβλήματα	8
Οδοντιατρικά προβλήματα	2,5

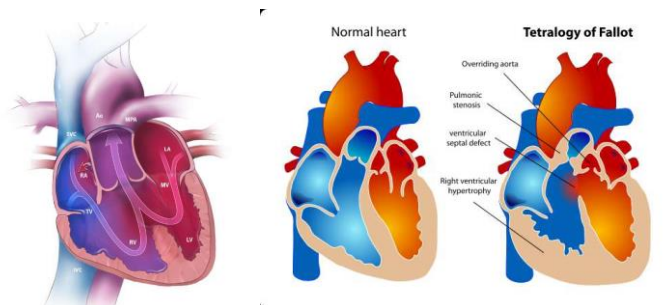
Πίνακας 1

Data from: J Med Genet 1997; 34:798; Am J Med Genet 1992; 42:141; J Med Genet 1997; 34:453; Am J Med Genet 1999; 85:127; J Pediatr 1999; 134:193; Am J Med Genet 1998; 81:41; Genet Couns 1999; 10:3; Dev Med Child Neurol 2000; 42:422; Genet Couns 1999; 10:11; J Pediatr 1993; 123:406; J Pediatr 2011;159:332.

Καρδιακές ανωμαλίες:

Οι καρδιακές ανωμαλίες (conotruncal) εμφανίζονται σε περίπου 80% των ασθενών με DGS και είναι συνήθως οι πρώτες που σημειώνονται [70,71,73]. Ο όρος “conotruncal” αναφέρεται στο απομακρυσμένο τμήμα της καρδιάς που αφορά και την έξοδο των αγγείων κατά το πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Οι συνηθέστερες καρδιακές ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν τα δύο τρίτα των καρδιακών ανωμαλιών που παρατηρούνται σε ασθενείς με DGS και περιλαμβάνουν [70,71,73,76,77]:

- Τετραλογία Fallot
- Πνευμονική ατρησία
- Ανωμαλίες μεσοκοιλιακού ή μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ASDs or VSDs)
- Μετάθεση μεγάλων αγγείων (TGA)
- Διακοπτόμενο αορτικό τόξο
- Αγγειακοί δακτύλιοι



Οι τρεις πρώτες ανωμαλίες προκαλούν κυανωτική νόσο στα νεογέννητα. Τα βρέφη με διακοπτόμενο αορτικό τόξο μπορεί να παρουσιάσουν διαφορετική κυάνωση, με το άνω μισό του σώματος να είναι ροδαλό και το κάτω μισό κυανωτικό. Τα περισσότερα παιδιά με μικρά ASDs και VSDs είναι ασυμπτωματικά, αλλά βρέφη με μεγάλα ελλείματα μπορεί να παρουσιάσουν καρδιακή ανεπάρκεια, επιβράδυνση ανάπτυξης ή/και αναπνευστική δυσχέρεια. Η κλινική παρουσία των αγγειακών δακτυλίων ποικίλλει ανάλογα με τον βαθμό που συμπιέζεται η τραχεία και ο οισοφάγος και μπορεί να κυμαίνεται από σοβαρή απόφραξη του αεραγωγού έως και προβλήματα κατάποσης. Οι ατελείς δακτύλιοι είναι ασυμπτωματικοί.

Υπασβεστιαμία:

Η υπασβεστιαμία, που οφείλεται σε υπανάπτυξη των παραθυροειδών αδένων, είναι μια άλλη δυνητικά απειλητική για τη ζωή εκδήλωση του DGS. Αυτή αναπτύσσεται στη νεογνική περίοδο σε έως και 60% των ασθενών με DGS και μπορεί να παρουσιάσει σπασμούς ή επιληπτικές κρίσεις, με χαμηλό ασβέστιο στον ορό, αυξημένο φώσφορο στον ορό και πολύ χαμηλά επίπεδα παραθυροειδούς ορμόνης.

Οι επιπλοκές της υπασβεστιαμίας είναι ασυνήθιστες αργότερα στη ζωή, σε συνέχεια της υποτιθέμενης αντισταθμιστικής υπερπλασίας υπάρχοντος παραθυροειδούς ιστού [78]. Σπάνια οι επιπλοκές της υπασβεστιαμίας είναι τα πρωταρχικά συμπτώματα σε ενήλικες με μη διαγνωσμένο σύνδρομο 22q11.2 (22qDS) [79].

Υποπλαστικός/απλαστικός θύμος αδένας:

Ο θύμος απουσιάζει σε ασθενείς με πλήρες DGS. Σε ασθενείς με μερικό DGS, υπάρχει ο θύμος, αν και αναφέρεται συχνά ως υποπλαστικός. Ωστόσο, ο ορισμός της θυμικής υποπλασίας είναι ανακριβής δεδομένου ότι υπάρχουν περιορισμένες μελέτες, ιδιαίτερα σε παιδιά, για να υποστηρίξουν τον ορισμό ενός μειωμένου μεγέθους του θύμου σε οποιαδήποτε κατάσταση ή σε φυσιολογικά άτομα [80,81].

Ανοσοανεπάρκεια:

Η ανοσοανεπάρκεια είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με DGS και μπορεί να κυμαίνεται από υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις (ονομαζόμενες μερικό DGS) έως σοβαρές συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (SCID) (αποκαλούμενες πλήρες DGS). Η σοβαρότητα της ανοσοανεπάρκειας σχετίζεται με το βαθμό της θυμικής υποπλασίας.

Πλήρες DGS. Το πλήρες DGS είναι μια μορφή σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας (SCID) και βρίσκεται σε λιγότερο από 1% των ασθενών με 22qDS. Ο θύμος αδένας απουσιάζει και ο αριθμός των T κυττάρων είναι μικρότερος κατά 3 SD από τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία σε αυτούς τους ασθενείς. Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών με πλήρες DGS το 52% είχε αναγνωρίσιμη έλλειψη 22q11.2, ενώ το υπόλοιπο 48% δεν είχε αναγνωρίσιμο χρωμοσωμικό πρόβλημα τη χρονική στιγμή της μελέτης [82]. Τα βρέφη με πλήρες DGS μπορούν να διαγνωστούν με νεογνικό έλεγχο (screening) (NBS) χρησιμοποιώντας έναν βιοδείκτη ανάπτυξης των T κυττάρων, ονομαζόμενο TRECS (T cell receptor excision circles) [83-85]. Σε μη διενέργεια του ελέγχου αυτού, τα βρέφη με πλήρη DGS, διαγιγνώσκονται μετά από την εμφάνιση υποτροπιάζουσων σοβαρών λοιμώξεων, χρόνιας διάρροιας και καθυστέρηση

ανάπτυξης. Αυτή η μορφή DGS είναι θανατηφόρα αν δεν αναγνωρισθεί αμέσως μετά την γέννηση και δεν υποβληθεί άμεσα σε θεραπεία μεταμόσχευσης.

Άτυπο πλήρες DGS. Αποτελεί ένα υποσύνολο ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια T κυττάρων, ανιχνεύσιμο με νεογνικό έλεγχο για SCID, που παρουσιάζουν ή αναπτύσσουν μια μορφή SCID, τυπικά αναφερόμενο ως άτυπο πλήρες DGS [86-89]. Αυτοί οι ασθενείς έχουν ολιγοκλωνικούς πληθυσμούς T κυττάρων ανιχνεύσιμων στο περιφερικό αίμα, με αριθμό T κυττάρων υψηλότερο από τους ασθενείς με τυπικό πλήρες DGS, παρά το γεγονός ότι δεν έχουν θύμο, λεμφαδενοπάθεια και εκζεματώδη δερματίτιδα [90]. Αυτά τα T κύτταρα ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στα μιτογόνα *in vitro* και δεν υπάρχουν στοιχεία για μητρική ενσωμάτωση. Οι ασθενείς με άτυπο πλήρες DGS μπορεί να παρουσιάσουν ερυθροδερμία, λεμφαδενοπάθεια και αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης E (IgE) στον ορό και μπορεί να ταξινομηθούν καλύτερα ως σύνδρομο Omenn.

Μερικό DGS. Συνολικά, περίπου το 75% των ασθενών με θυμική ανεπάρκεια ως μέρος του 22qDS είναι ανοσοκατασταλμένοι σε κάποιο βαθμό [70]. Βρέφη με μερικό DGS με χαμηλή παραγωγή T κυττάρων θα ταυτοποιηθούν από το SCID NBS. Το ακριβές ποσοστό των περιπτώσεων που ανιχνεύονται από την NBS εξαρτάται από το όριο (cutoff) του TREC, το οποίο καθορίζεται από μεμονωμένα προγράμματα ανίχνευσης όσο αφορά τις Ηνωμένες Πολιτείες. Μειωμένη παραγωγή T κυττάρων συμβαίνει στα περισσότερα βρέφη με μερικό DGS, παρόλο που οι μετρήσεις των κυττάρων T CD3 + τείνουν να βελτιώνονται σταδιακά. Η βελτίωση στον αριθμό των CD3+ T κυττάρων αντικατοπτρίζει τη μειωμένη ελάττωση στις μετρήσεις των T κυττάρων και την αυξημένη συσσώρευση T κυττάρων μνήμης εξαιτίας του λεμφοκυτταρικού ομοιοστατικού πολλαπλασιασμού [91]. Η λειτουργία των κυττάρων T μπορεί επίσης να είναι ανώμαλη, αν και σε αυτή την περίπτωση η ανεπάρκεια δεν είναι συνήθως σοβαρή [92]. Οι περισσότεροι ασθενείς με μερικό DGS δεν υποφέρουν από ευκαιριακές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις [93]. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με μερικό DGS έχουν ιστορικό επαναλαμβανόμενων πνευμονικών λοιμώξεων [94]. Οι χυμικές ανοσοανεπάρκειες συσχετίζονται με μερικό DGS, συμπεριλαμβανομένης μιας αυξημένης επίπτωσης ανεπάρκειας της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) και των λειτουργικών ανωμαλιών αντισωμάτων (δηλαδή ανεπάρκεια αντισωμάτων πολυσακχαριτών) [95-98]. Σε μία μελέτη, το ένα τρίτο των ασθενών είχαν είτε υποτροπιάζουσα ιγμορίτιδα είτε μέση ωτίτιδα, ενώ λιγότεροι είχαν βρογχίτιδα ή πνευμονία [97]. Η υποτροπιάζουσα και χρόνια ιγμορίτιδα φαίνεται ότι σχετίζεται με ανωμαλίες της υπερώας ή γαστροοισοφαγική

παλινδρόμηση σε μερικούς ασθενείς, αν και παρατηρείται επίσης ανεπάρκεια αντισωμάτων πολυσακχαριτών.

Άλλα προβλήματα που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα

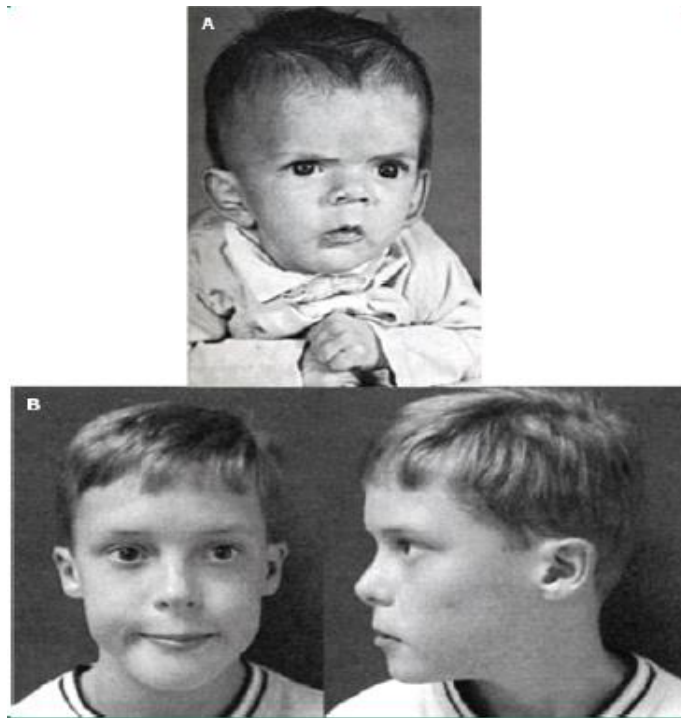
Σε ασθενείς με DGS παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσης και ατοπικής νόσου. Πολλαπλές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσου φαινομένου σε ασθενείς με DGS και 22qDS, οι οποίες υπολογίζονται σε 10% [95,97,91-106], γεγονός που υποδηλώνει υποκείμενη ανωμαλία στην ανοσολογική ρύθμιση [91,107,108].

Διεξάγονται μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό του μηχανισμού ή των μηχανισμών ανοσοκαταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μειωμένη κεντρική και περιφερειακή ανοχή εμπλέκεται ως υποκείμενος μηχανισμός για αυξημένη αυτοάνοση νόσο, χωρίς να έχει σαφώς αποδειχθεί [109-111]. Οι αυτοάνοσες ασθένειες που αναφέρονται σε αυξημένη συχνότητα σε αυτόν τον πληθυσμό περιλαμβάνουν αυτοάνοσες κυτταροπενίες, αρθρίτιδα, εντεροπάθεια και αυτοάνοση ασθένεια του θυρεοειδούς. Αρκετές αναφορές περιστατικών έχουν τεκμηριώσει ότι μια αυτοάνοση εκδήλωση ήταν το σύμπτωμα που οδήγησε στη διάγνωση 22qDS [112,113].

Η ατοπική νόσος μπορεί επίσης να είναι χαρακτηριστικό του 22qDS. Μία μελέτη κατέδειξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άσθματος και εκζέματος, αλλά όχι αλλεργικής ρινίτιδας, σε ασθενείς με 22qDS σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [114].

Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες

Πιθανές ανωμαλίες του προσώπου περιλαμβάνουν χαμηλά τοποθετημένα και με οπίσθια στροφή αυτιά, οφθαλμικό υπερτελορισμό και βολβοειδή ρινική άκρη (πίνακας 2 και εικόνα 3).



Εικόνα 3.

(Α) Βρέφος με DGS παρουσιάζει τυπικά υπερτελωρισμό, αντιμογγολοειδή μορφή ματιών, ανωμαλίες ωτών και περίεργο στόμα.

(Β) Μεγαλύτερο παιδί με DGS παρουσιάζει χαρακτηριστικό προσωπείο, που επιδεινώνεται με τον χρόνο. Σχετικά σταθερά χαρακτηριστικά είναι τα βλέφαρα, η άκρη της μύτης, η ευρεία ρινική γέφυρα, οπισθίως περιστρεφόμενα αυτιά, απλές έλικες αυτιών και μικρογναθία.

Ochs HD, Nelson DL, Stiehm ER. Other Well-Defined Immunodeficiency Syndromes. In: Immunologic Disorders in Infants & Children, 5th Edition, Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (Eds), Elsevier, Philadelphia 2004. p.525. Copyright ©2004 Elsevier.

Υπερτελωρισμός	Χαμηλό ύψος
Βλεφαρόπτωση	
Επίκανθος	
Προέχουσα ρίζα ρινός	
Λυκόστομα	
Μικρογναθία	

Πίνακας 2. Φαινοτυπικά ευρήματα στο DGS

Αυτά τα φαινοτυπικά ευρήματα δεν είναι ειδικά για τα DGS. Παρόμοια χαρακτηριστικά γνωρίσματα μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με άλλα σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Orpitz G/BBB και το καρδιοπροσωπικό σύνδρομο Cayler. Ο ρινικός δυσμορφισμός, για παράδειγμα, ήταν το ένα σταθερό εύρημα σε μια σειρά 225 ασθενών με 22q11.2 ελλείμματα [115]. Τα χαρακτηριστικά του προσώπου στα DGS συχνά γίνονται λιγότερο έντονα προοίους της ηλικίας (εικόνα 3).

Προβλήματα υπερώας και άλλα συναφή

Άλλα ευρήματα σε βρέφη με DGS περιλαμβάνουν ανωμαλίες της υπερώας και λαρυγγοτραχειακές ανωμαλίες και σχετικές διατροφικές δυσκολίες [71,116,117]. Οι ανωμαλίες της υπερώας περιλαμβάνουν την ανοιχτή μαλακή υπερώα και το λυκόστομα. Η βλενοφαρυγγική ανεπάρκεια σε ασθενείς με DGS μπορεί να οφείλεται σε δομικές αιτίες (π.χ. λυκόστομα) και/ή νευρομυϊκά προβλήματα (π.χ. υποτονία) [118]. Τα πιο συνηθισμένα ευρήματα της βλενοφαρυγγικής ανεπάρκειας είναι η ρινική ομιλία και η ρινική παλινδρόμηση [69]. Ορισμένα από αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα είναι ελαφρά και μπορεί να διαλάθουν της ιατρικής προσοχής.

Αναπτυξιακά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς

Η καθυστέρηση της ανάπτυξης παρατηρείται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με 22qDS, και η καθυστέρηση ομιλίας είναι ιδιαίτερα συχνή (πίνακας 1) [69,71,72,74,119-123].

Η νοημοσύνη κυμαίνεται από κανονική έως μέτρια πνευματική καθυστέρηση. Οι ασθενείς αρχικά συνήθως βαθμολογούνται υψηλότερα στις λεκτικές μετρήσεις, αλλά παρατηρείται μείωση με τον χρόνο [124]. Μπορεί να εμφανιστούν προβλήματα κοινωνικής λειτουργίας και διαταραχών προσοχής. Έχουν επίσης έχουν αναφερθεί κινητικά προβλήματα.

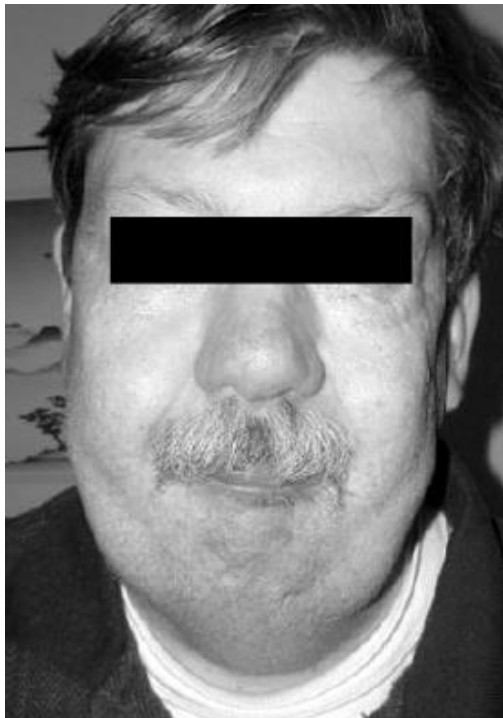
Άλλες ανωμαλίες

Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν σκελετικές ανωμαλίες (π.χ. σκολίωση) καθώς και δομικές ανωμαλίες των ουρογεννητικών οδών [69,71,116,125].

Ευρήματα σε ενήλικες

Οι ενήλικες με 22qDS δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς [126,127], και υπάρχουν λάθη εκτίμησης σε αναλύσεις αναδρομικών μελετών. Στη μεγαλύτερη αναδρομική σειρά 126 ενηλίκων, το 60% ήταν γονείς προσβεβλημένων παιδιών, ενώ οι υπόλοιποι ήταν ασθενείς σε κλινικές, με καρδιολογικά, κρανιοπροσωπικά, γενετικά και ψυχιατρικά

προβλήματα [127]. Σε σύγκριση με μια μεγάλη σειρά παιδιών με 22qDS, οι ενήλικες εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά σοβαρών καρδιακών ανωμαλιών (30%) και υψηλότερα ποσοστά ανωμαλιών υπερώας (88%), ψυχικών διαταραχών (94%) και ψυχιατρικών καταστάσεων (36%). Τα πιο συνηθισμένα ευρήματα ήταν μικρές ανωμαλίες του προσώπου (99 τοις εκατό) και ρινική ομιλία (εικόνα 4). Οι ψυχιατρικές διαταραχές περιλάμβαναν σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη.



Εικόνα 4.

Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. Am J Med Genet A 2005; 138:307. Copyright ©2005 John Wiley & Sons, Inc

Η αξιολόγηση προοπτικών γνωστικών αξιολογήσεων για 411 ασθενείς με 22qDS διαπίστωσε ότι μια πιο απότομη μείωση της γνωστικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στους λεκτικούς τομείς (αρχίζοντας περίπου από τα 11 χρόνια σε μια σειρά), συνδέεται με την ανάπτυξη ψυχωτικής διαταραχής [124]. Υποκαλαιμία αναφέρθηκε σε ποσοστό 15% και κυμάνθηκε σε σοβαρότητα και ηλικία εμφάνισης (από τη γέννηση έως τα 33 έτη). Θρομβοπενία ή υποτροπιάζουσα επίσταξη παρατηρήθηκε σε 12% των ασθενών. Αυτά τα ευρήματα σημειώνονται λιγότερο συχνά στα βρέφη και υπογραμμίζουν την ανάγκη

για πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες σε ενήλικες με 22qDS για τον καλύτερο προσδιορισμό των χαρακτηριστικών.

Διάγνωση

Η διάγνωση του DGS βασίζεται στο μειωμένο αριθμό T κυττάρων CD3+, σε συνδυασμό είτε με χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα (π.χ. συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, υπασβεστιαμία, σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια [SCID]) είτε με αποδεδειγμένη διάγνωση ελλείματος στο χρωμόσωμα 22q11.2 (22qDS).

Τα προτεινόμενα κριτήρια ορίζουν τρεις διαγνώσεις: σαφές, πιθανό και ενδεχόμενο DGS (πίνακας 3) [128].

Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου DiGeorge

Σαφής Διάγνωση
Άρρεν ή Θήλυ ασθενής με μειωμένο αριθμό CD3+ T κυττάρων (λιγότερα από 500/mm ³) και δύο από τα τρία ακόλουθα χαρακτηριστικά
1. Καρδιακές ανωμαλίες
2. Υπασβεστιαμία που διαρκεί άνω των τριών εβδομάδων και απαιτεί θεραπεία
3. Έλλειμμα στο χρωμόσωμα 22q11.2
Πιθανή Διάγνωση
Άρρεν ή Θήλυ ασθενής με μειωμένο αριθμό CD3+ T κυττάρων (λιγότερα από 500/mm ³) και έλλειμμα στο χρωμόσωμα 22q11.2
Ενδεχόμενη Διάγνωση
Άρρεν ή Θήλυ ασθενής με μειωμένο αριθμό CD3+ T κυττάρων (λιγότερα από 500/mm ³) και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα
1. Καρδιακή ανωμαλία
2. Υπασβεστιαμία που διαρκεί άνω των τριών εβδομάδων και απαιτεί θεραπεία
3. Δύσμορφο προσώπεια και ανωμαλίες υπερώας

Πίνακας 3. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Clin Immunol 1999; 93:190.

Το πλήρες DGS διαγιγνώσκεται από την παρουσία βαριάς ανοσοανεπάρκειας (χαμηλοί ή καθόλου αριθμοί Τ κυττάρων και έλλειψη ανταπόκρισης πολλαπλασιασμού στα μιτογόνα) και της απουσίας του θύμου.

Έλλειψη 22q11.2 αναγνωρίζεται μόνο σε περίπου 50 τοις εκατό των ασθενών με πλήρες DGS [82,129]. Το πλήρες DGS μπορεί επίσης να εντοπιστεί στη εξέταση ελέγχου για νεογνά (NBS) για SCID που εξετάζει την παρουσία (TREC). Τα ευρήματα του TREC στο DGS δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά. Ωστόσο, στις λίγες περιπτώσεις που είχαμε αποτελέσματα TREC οι βιοδείκτες απουσίαζαν [84,130]. Επιπρόσθετα, συγκεντρωτικά δεδομένα από 11 πολιτείες των ΗΠΑ που ελέγχουν για SCID αναφέρουν θετικούς ελέγχους σε βρέφη με μερική DGS [85].

Από τα πάνω από 3 εκατομμύρια βρέφη που εξετάστηκαν, βρέθηκαν 78 με μη-SCID λεμφοπενία Τ-λεμφοκυττάρων και DGS/22qDS. Μια αναδρομική ανάλυση αποθηκευμένων καρτών φίλτρου αίματος NBS από 48 γνωστούς ασθενείς με 22qDS βρήκε μη φυσιολογικές τιμές TREC στο 19% των ασθενών [131]. Οι πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διαπιστωθεί εάν τα βρέφη με DGS/22qDS που ανιχνεύονται από το NBS SCID έχουν πιο σοβαρό ανοσοποιητικό φαινότυπο ή εάν η έγκαιρη ανίχνευση έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη κλινική φροντίδα, αποτελέσματα και ποιότητα ζωής.

Το NBS για γενετικές διαταραχές εξελίσσεται ταχέως καθώς βελτιώνονται οι μοριακές δοκιμές και μειώνεται το κόστος. Έχουν αναπτυχθεί πλατφόρμες εξέτασης για τον έλεγχο 22qDS σε κάρτες φίλτρων NBS [132]. Οι συζητήσεις συνεχίζουν να επιτυγχάνουν συναίνεση σχετικά με το πληθυσμιακό NBS για το 22qDS και τα σχετικά ηθικά ζητήματα στην εξέταση για μια γενετική διαταραχή με έναν τόσο ποικίλο φαινότυπο.

Αξιολόγηση στα νεογνά

Η αξιολόγηση για DGS θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για κάθε νεογνό με καρδιακή ανωμαλία, υπασβεστιαϊμία ή/και λυκόστομα.

Αρχικές μελέτες

Τα βρέφη με υποδηλώτικα σημεία και συμπτώματα (πίνακας 1 και πίνακας 2) πρέπει να κάνουν τα ακόλουθα [69]:

- Καρδιακή εξέταση και υπερηχογράφημα (επείγον)

- Ασβέστιο και φώσφορο ορού
- Γενική αίματος με επικέντρωση στην διάγνωση λεμφοπενίας
- Ακτινογραφία θώρακος για εκτίμηση της σκιάς του θύμου (εικόνα 1)
- Υπερηχογράφημα νεφρών για εκτίμηση δομικών ανωμαλιών του ουρογεννητικού συστήματος
- Εκτίμηση υποομάδων T και B κυτάρων με FACS (fluorescence-activated cell sorting)
- Επίπεδα ανοσοσφαιρινών και αν χρειάζεται αντισώματα απόκρισης σε εμβόλια

Η απουσία σκιάς του θύμου αδένα στην ακτινογραφία θώρακα υποδηλώνει κάποια μορφή SCID, αν και η παρουσία μιας φυσιολογικής θυμικής σκιάς δεν αποκλείει το DGS. Ο μειωμένος θυμικός ιστός υποδηλώνει ανοσοανεπάρκεια. Ωστόσο, αυτό είναι μια μη ευαίσθητη εξέταση, καθώς το άγχος ή η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε περιστροφή του θύμου.

Προχωρημένες μελέτες

Εάν ο θύμος φαίνεται να είναι μικρός ή απών, η μέτρηση TREC στο NBS είναι χαμηλή (εάν εκτελείται) και η λεμφοπενία είναι παρούσα, περαιτέρω αξιολόγηση της λειτουργίας των T και B κυτάρων θα πρέπει να γίνει γρήγορα για να διασφαλιστεί ότι θα αναγνωρισθούν οι ασθενείς με πλήρες DGS.

Η εκτίμηση θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες μελέτες:

- In vitro πολλαπλασιασμό κυττάρων T σε απόκριση σε μιτογόνα (όπως τα [PHA] ή το αντι-CD3 αντίσωμα). Να σημειωθεί ότι οι πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις σε νεοαντιγόνα (όπως αντιγόνα εμβολίων και Candida) δεν είναι χρήσιμες σε νεογνά που δεν έχουν εκτεθεί σε αυτούς τους παράγοντες και έχουν ωριμασμένο ανοσοποιητικό σύστημα αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες.
- Η ανάλυση των TRECs είναι χρήσιμη για τα βρέφη για τα οποία υπάρχει υποψία ότι έχουν πλήρη DGS [91,133]. Η ανάλυση TREC ποσοτικοποιεί την παραγωγή από τον θύμο των T κυττάρων και είναι πιο ευαίσθητη μέτρηση της λειτουργίας του θύμου από ότι η απεικόνιση του θύμου. Εάν οι τιμές TREC είναι χαμηλές παράλληλα με τις χαμηλές μετρήσεις των κυττάρων T, ο προσδιορισμός της συχνότητας των αρχικών T

κυττάρων με τη μέτρηση της έκφρασης του δείκτη κυτταρικής επιφάνειας CD45RA + βοηθά να γίνει διάκριση μεταξύ πλήρους DGS και αρχικής μερικής DGS [133].

- Η κυτταρομετρία ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των διαφόρων κυττάρων T (ποικιλία V-β αλυσίδας υποδοχέα [TOP] V-β αλυσίδας.
- Η λειτουργία των B κυττάρων μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης M (IgM). Σε πλήρη DGS, η IgM είναι χαμηλή ή απουσία, όπως φαίνεται σε άλλους ασθενείς με SCID. Ανοσοσφαιρίνη G (IgG) σε νεογνά που γεννήθηκαν μετά τις 34 εβδομάδες κύησης είναι μικτής προέλευσης μητέρας/βρέφους και τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης A (IgA) μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα σε φυσιολογικά βρέφη, που αυξάνεται μόνο μετά από αρκετούς μήνες ηλικίας.

Αξιολόγηση σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες

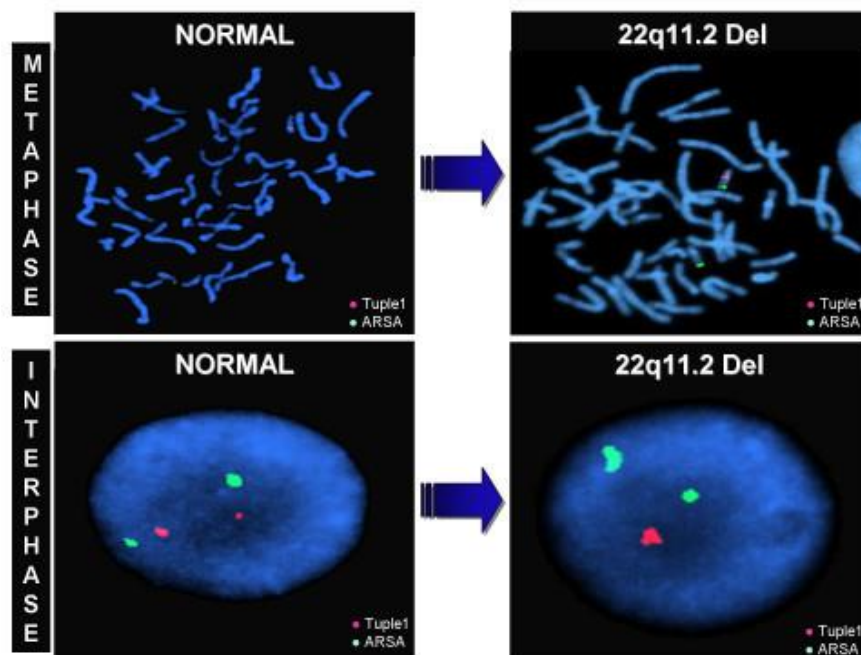
Η διάγνωση του DGS θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες με οικογενειακό ιστορικό DGS ή/και συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων προσώπου, αναπτυξιακής/διανοητικής υστέρησης, καρδιακών ανωμαλιών, ανωμαλιών υπερώας και ομιλίας και ψυχιατρικά προβλήματα (πίνακας 1 και πίνακας 2).

Έχουν προταθεί παράμετροι για την αρχική αξιολόγηση και τη συνεχή παρακολούθηση των ενηλίκων με 22qDS [126]. Εκτός από ένα περιεκτικό ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση, η προτεινόμενη αρχική αξιολόγηση περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

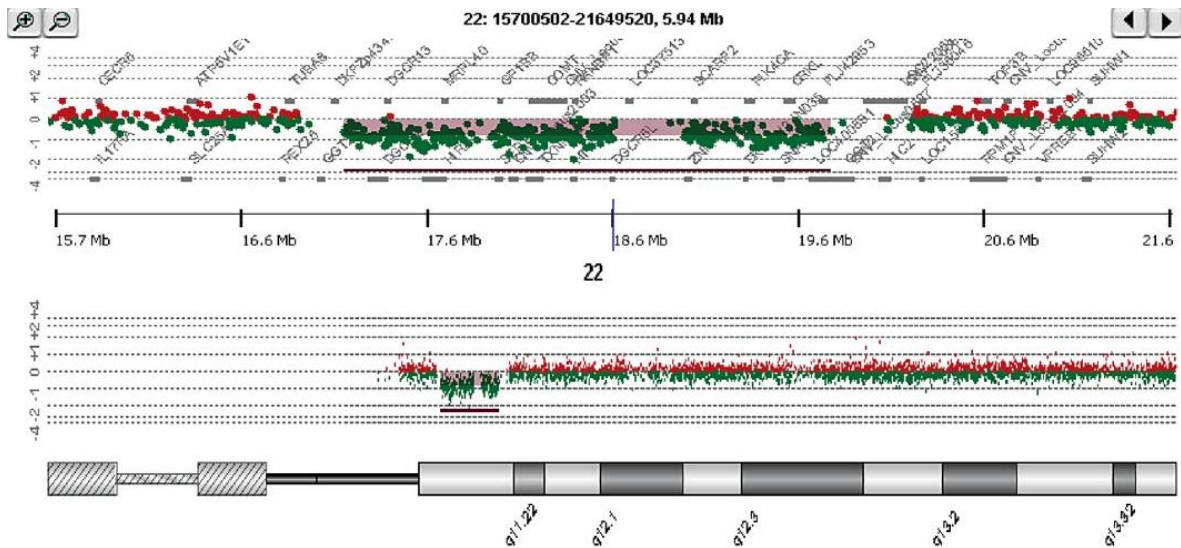
- Ψυχιατρική και γνωσιακή εκτίμηση
- Συμβουλευτική με ιατρό γενετιστή ή με γενετική κλινική εμπειρία σε 22qDS
- Γενετική ανάλυση, FISH, (MLPA), SNP array ή microarray-CGH
- Πλήρης μέτρηση των αιμοσφαιρίων
- Ενδοκρινολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων της ορμόνης διέγερσης του θυρεοειδούς TSH, ασβέστιο, παραθυρεοειδής ορμόνη και κρεατινίνη ορού
- Κοιλιακό υπερηχογράφημα για την αξιολόγηση νεφρικών ανωμαλιών
- Ηχοκαρδιογράφημα

Γενετική ανάλυση

Απαιτούνται γενετικές μελέτες για τον προσδιορισμό της μοριακής βάσης του DGS, παρόλο που δεν απαιτείται για την οριστική διάγνωση (πίνακας 3). Ένα κατάλληλο αρχικό βήμα είναι η δοκιμασία για μικροελλείμματα στην περιοχή DGS του χρωμοσώματος 22. Η FISH, χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή ειδικό για την συγκεκριμένη ελλειμματική περιοχή στο χρωμόσωμα 22q11.2, ήταν η πρωταρχική δοκιμή για τη γενετική διάγνωση του 22qDS (εικόνα 3) [136].



Η FISH έχει αντικατασταθεί από άλλες μεθόδους μοριακών εξετάσεων, όπως το MLPA και τη microarray-CGH. Οι τελευταίες δύο δοκιμές προσφέρουν το πλεονέκτημα ότι διερευνούν ολόκληρο το γονιδίωμα και όχι μόνο την περιοχή του χρωμοσώματος 22q11.2, δίδοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με διαφορές αριθμού αντιγράφων (CNV) σε άλλα χρωμοσώματα που μπορούν να συσχετισθούν με καταστάσεις που έχουν ίδιο ή παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με το DGS, όπως το σύνδρομο microdeletion 10p13.14 ή σύνδρομο CHARGE εξαιτίας μικροελλείψεων που επηρεάζουν την CHD7.



Οι μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα 22q11.2 μπορούν να υποβληθούν σε διαλογή (screening) με ευρέως διαθέσιμους και πιο ολοκληρωμένους μοριακούς προσδιορισμούς, όπως η μικροσυστοιχία CGH, που μπορεί να έχει χαμηλότερο κόστος και γρηγορότερο χρόνο απόκρισης από τον έλεγχο FISH, ανάλογα με το εργαστήριο.

Εάν η εξέταση είναι αρνητική για ελλείμματα 22q11.2, τότε η γονιδιακή αλληλουχία του γονιδίου TBX1 συνιστάται να αναζητείται για σημειακές μεταλλάξεις που δεν ανιχνεύονται από τις παραπάνω δοκιμές. Οι ετερόζυγες μεταλλάξεις στο TBX1 έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν τα περισσότερα, εάν όχι όλα, χαρακτηριστικά του DGS [115].

Διαφορική Διάγνωση

Δεδομένης της πολυπλοκότητας της αναπτυξιακής αλληλουχίας του βραγχιακού-φαρυγγικού συστήματος, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι πολλαπλές γενετικές και τερατογόνες επιδράσεις μπορούν να οδηγήσουν σε κοινά φαινοτυπικά αποτελέσματα.

Άλλα συγγενή σύνδρομα Αρκετά διακεκριμένα κλινικά σύνδρομα μοιράζονται φαινοτυπικές ομοιότητες με το σύνδρομο διαγραφής χρωμοσωμάτων 22q11.2 (22qDS), συμπεριλαμβανομένων των Zellweger, CHARGE και Opitz G/BBB σύνδρομα [70,137].

Σύνδρομο Zellweger

Το σύνδρομο Zellweger είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται κατά τη γέννηση με ένα τυπικό κρανιοπροσωπικό δυσμορφισμό. Σε αντίθεση με τα βρέφη με DGS, τα άτομα με σύνδρομο Zellweger έχουν τυπικά ηπατομεγαλία που σχετίζεται με κίρρωση και χοληστερόλη.

Σύνδρομο CHARGE

Τα βρέφη με σύνδρομο CHARGE μοιράζονται φαινοτυπικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με 22qDS, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών ανωμαλιών, του λυκοστόματος και της απώλειας ακοής [138-140]. Το CHARGE διακρίνεται από το DGS, ωστόσο, από το κολόβωμα, τις ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων και από έλλειψη ελλείμματος 22q11.

Μια αναφορά περιγράφει έναν ασθενή με σύνδρομο CHARGE και βαθιά λεμφοπενία Τ κυττάρων [141]. Σε αυτόν τον ασθενή αναγνωρίστηκε μία γενετική μετάλλαξη στο γονίδιο CHD7. Μια μετάλλαξη στο CHD7 βρίσκεται σε περίπου 70% των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για CHARGE, και αυτή η αναφορά παρείχε την πρώτη σύνδεση μεταξύ μεταλλάξεων CHD7 και λεμφοπενίας Τ κυττάρων. Στη συνέχεια, πέντε ασθενείς περιεγράφηκαν με μεταλλάξεις CHD7 και ένα πλήρες φαινότυπο DGS (T-B + NK + σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια [SCID] και σύνδρομο Omenn) [142,143].

Μια αναδρομική ανάλυση 25 ασθενών με σύνδρομο CHARGE και επιβεβαιωμένες CHD7 μεταλλάξεις περιέγραψε ένα φάσμα ανοσοανεπάρκειας στην πλειοψηφία αυτής της ομάδας [144]. Η συχνότητα της λεμφοπενίας ήταν υψηλότερη στο CHARGE συγκριτικά με την ομάδα 22q11.2, υποδηλώνοντας ότι οι ανοσολόγοι πρέπει να είναι μέρος της θεραπευτικής ομάδας για τους ασθενείς με σύνδρομο CHARGE.

Σύνδρομο Opitz G/BBB

Το σύνδρομο Opitz G / BBB χαρακτηρίζεται από υπερτελορισμό, ασυμμετρία του κρανίου, υποσπαδία και ανωμαλίες λάρυγγα-οισοφάγου [145]. Αυτά τα χαρακτηριστικά διακρίνουν το Opitz G/BBB από το DGS. Η γενετική βάση για το Opitz G/BBB παραμένει ελάχιστα χαρακτηρισμένη. Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς έχουν περιγραφεί με μικροελλείμματα 22q11.2 [146]. Μια πιο ευαίσθητη γενετική ανάλυση σε έναν ασθενή με φαινότυπο σύνδρομο τύπου Opitz και μικροέλλειψη 22q11.2 έδειξε ότι αυτός ο ασθενής παρουσίαζε τις ίδιες μικροελλείψεις με τους ασθενείς με DGS [147].

Σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)

Άλλες μορφές SCID, σύνδρομο Omenn, SCID με μεταμόσχευση μητρικών Τ κυττάρων ή σοβαρή ατοπική δερματίτιδα πρέπει να αποκλείονται σε ασθενείς με υποψία άτυπου πλήρους DGS.

Έκθεση σε τερατογόνο

Φαινοτυπικά παρόμοιοι ασθενείς έχουν περιγραφεί εξ αιτίας σε *in utero* εκθέσεις σε τερατογόνα, όπως η ισοτρετινοΐνη ή η αιθανόλη, ή σε μητρικές καταστάσεις, όπως ο διαβήτης [137,148]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν έχουν εντοπιστεί γενετικές ανωμαλίες και οι φαινοτυπικές ομοιότητες είναι πιθανώς αποτέλεσμα της έκθεσης σε τερατογόνο σε βασικές περιόδους ανάπτυξης μεταναστεύσεως κυττάρων νευρικού νωτιαίου μυελού.

Αντιμετώπιση

Η φροντίδα των ασθενών με DGS γενικά επιτυγχάνεται καλύτερα από μια πολυτομεακή ομάδα με ειδικούς στους παρακάτω τομείς: ωτορινολαρυγγολογία, πλαστική χειρουργική, στοματική και γναθοπροσωπική χειρουργική, ανοσολογία, καρδιολογία, νευρολογία, κοινωνική εργασία, διατροφή, παθολογία ομιλίας, γενετική, και ενδοκρινολογία. Απαιτείται μια αρχική αξιολόγηση από κάθε ομάδα ειδικών για να καθιερωθεί η φροντίδα, να καθοριστεί ο βαθμός συμμετοχής συγκεκριμένων συστημάτων οργάνων και να περιγραφεί η απαραίτητη παρακολούθηση και η περίθαλψη.

Καθώς οι ασθενείς με DGS γερνούν, μπορεί να προκύψουν άλλες σχετιζόμενες ιατρικές παθήσεις, όπως συμπεριφορικές και ψυχιατρικές καταστάσεις, που απαιτούν παραπομπή σε κατάλληλους ειδικούς. Οι ασθενείς με DGS έχουν εξατομικευμένες και συχνά πολύπλοκες ανάγκες ιατρικής περίθαλψης. Η καλύτερη προσέγγιση για τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί ένα μοντέλο περίθαλψης κατ' οίκον που είναι ευέλικτο και ικανό να διευκολύνει την εξειδικευμένη περίπλοκη περίθαλψη και τις μεταβάσεις της φροντίδας από την παιδιατρική στην παθολογία [149].

Επείγουσα αντιμετώπιση σε βρέφη:

Η επείγουσα αντιμετώπιση των νεογνών που υποπτεύονται ότι έχουν DGS ή 22qDS επικεντρώνεται στην αξιολόγηση και τη διαχείριση πιθανής υποακαλαιμίας και σημαντικών συγγενών καρδιακών βλαβών καθώς και στην ταυτοποίηση και θεραπεία βρεφών με πλήρες DGS, μια μορφή σοβαρής συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας (SCID) [150].

Καρδιακές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης

Τα νεογνά με DGS μπορεί να απαιτήσουν άμεση καρδιοθωρακική χειρουργική επέμβαση για τις καρδιακές ανωμαλίες.

Οι πιο συνηθισμένες αιτίες της κυανογενούς καρδιακής νόσου στα νεογνά με DGS είναι οι εξής:

- Διακοπτόμενο αορτικό τόξο
- Κοινός αρτηριακός κορμός
- Τετραλογία Fallot

Υπασβεσταιμία

Η πρώιμη και επιθετική αντιμετώπιση της υπασβεσταιμίας μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίηση του μυοκαρδίου και στη βελτίωση της καρδιακής ανεπάρκειας [151].

Θέματα διατροφής και κατάποσης

Τα προβλήματα διατροφής και κατάποσης (π.χ. ανεπαρκής πρόσληψη, χαμηλή αύξηση βάρους, αναγωγές και εισρόφηση) μπορεί να είναι κρίσιμα ζητήματα στις πρώτες ημέρες και εβδομάδες της ζωής, ανάλογα με τις ανωμαλίες της υπερώας και του γαστρεντερικού συστήματος. Αυτά τα προβλήματα παρατηρούνται επίσης σε σοβαρά άρρωστα βρέφη ή σε ασθενείς με καρδιακές αλλοιώσεις.

Οι ασθενείς συνήθως αξιολογούνται και διαχειρίζονται από μια πολυτομεακή ομάδα αποτελούμενη από τον θεράποντα ιατρό τους ειδικούς στην κατάποση και φυσικά επιλεγμένες υποειδικότητες της παιδιατρικής, ανάλογα με την αιτιολογία (π.χ. νεογνολόγος, καρδιολόγος, ωτορινολαρυγγολόγος, γαστρεντερολόγος, νευρολόγος).

Ανοσολογική διαχείριση πλήρους DGS

Βρέφη με πιθανό πλήρες DGS, μια μορφή SCID, πρέπει να τοποθετούνται σε προστατευτική απομόνωση. Εάν χρειάζονται προϊόντα αίματος (π.χ. σε βρέφη που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στην καρδιά), θα πρέπει να είναι ελεύθερα λευκοκυττάρων, αρνητικά για κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και ακτινοβολημένα. Εάν ο ασθενής έχει λάβει μη ραδιενεργές μεταγγίσεις αίματος, τότε οι δοκιμές CMV και λεμφικού χιμαιρισμού θα πρέπει να γίνουν πριν από τη μεταμόσχευση, η οποία είναι η θεραπεία επιλογής για επιβεβαιωμένο πλήρες DGS.

Ενώ τα περισσότερα βρέφη με DGS με επηρεασμένη την ανάπτυξη του θυμού έχουν κάποιο βαθμό λεμφοπενίας T κυττάρων, μόνο ένα μικρό υποσύνολο έχει πλήρη DGS

(περίπου 0,5 έως 1,5 τοις εκατό όλων των ασθενών με DGS). Η εμφάνιση της διαδεδομένης εξέτασης νεογέννητου για SCID με τον έλεγχο TREC στις Ηνωμένες Πολιτείες είχε ως αποτέλεσμα την αναγνώριση των βρεφών με πλήρη DGS και μερικό DGS συνοδευόμενα από σημαντικό βαθμό λεμφοπενίας T κυττάρων [152,153] . Τα περισσότερα βρέφη με μερικό DGS θα αναπτύξουν επαρκή T και B κυτταρική ανοσία με την πάροδο του χρόνου, αλλά απαιτεί παρακολούθηση.

Η θεραπεία για πλήρες DGS απαιτεί άμεση προστασία με αυστηρή απομόνωση, χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και αντιβιοτική προφύλαξη, ακολουθούμενη από μεταμόσχευση θύμου ή αιματοποιητικών κυττάρων (HCT). Θα πρέπει να γίνει ταυτοποίηση για HLA για τον εντοπισμό ενός HLA πανομοιότυπου δότη και η παραπομπή σε κέντρο που ειδικεύεται στη μεταμόσχευση θυμού θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς [154]. Σε πολλές περιπτώσεις βρέφη σε σταθερή κατάσταση παρατηρούνται για αρκετές εβδομάδες για πιθανή ανάπτυξη T κυττάρων [155].

Το προσδόκιμο επιβίωσης για βρέφη με πλήρες DGS που δεν υποβάλλονται σε διαδικασία μεταμόσχευσης είναι μικρότερο από ένα έτος [156]. Στην ιδανική περίπτωση, οι ασθενείς θα πρέπει να μεταμοσχευθούν πριν από την εμφάνιση σημαντικών λοιμώξεων για να βελτιστοποιήσουν τις πιθανότητές τους για επιτυχή εμφύτευση και επιβίωση.

Επιλογή διαδικασίας

Δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική αγωγή για ασθενείς με πλήρες DGS. Σε βρέφη με DGS και 22qDS, ο μυελός των οστών φαίνεται να είναι φυσιολογικός, αλλά η ωρίμανση πρόδρομων αιματοποιητικών κυττάρων σε T κύτταρα εμποδίζεται από την έλλειψη θυμικού ιστού. Ως εκ τούτου, η μεταμόσχευση του θύμου είναι η λογική επιλογή για θεραπευτική αγωγή αλλά έχει περιορισμένη διαθεσιμότητα. Η HCT, χρησιμοποιώντας μυελό των οστών ή πηγές περιφερικού αίματος, έχει επίσης πραγματοποιηθεί με επιτυχία [157].

Μεταμόσχευση θυμού

Η μεταμόσχευση θυμού, μετά την γέννηση, είναι η προτιμώμενη θεραπεία για βρέφη με πλήρες DGS, επειδή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ενός πλήρως λειτουργικού πληθυσμού T κυττάρων [158-161]. Τεμάχια θυμικού ιστού που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης καλλιεργούνται ex vivo για να απομακρυνθούν τα ώριμα κύτταρα T και στη συνέχεια εμφυτεύονται στον τετρακέφαλο μυ του ασθενούς.

Ωστόσο, σχετικά λίγοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση θύμου, από όταν η διαδικασία επιχειρήθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1960, κυρίως λόγω ανεπάρκειας ιστού δότη [162]. Λίγα κέντρα εκτελούν αυτήν τη διαδικασία [154].

Στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση θυμικού ιστού, 43 από τα 60 βρέφη ήταν ζωντανά κατά τη στιγμή της έρευνας, με μια μέση επιβίωση 4,7 ετών (από 6 μήνες έως 16 έτη) σε αυτούς τους 43 ασθενείς [161]. Από τους 17 θανάτους μετά τη μεταμόσχευση, όλοι εκτός από τα δύο συνέβησαν τους πρώτους 12 μήνες μετά τη διαδικασία. Οι περισσότεροι οφείλονταν σε λοιμώξεις, που σχετίζονταν με τραχειοστομία ή μηχανικό αερισμό. Ένας θάνατος οφειλόταν σε επιπλοκές της θεραπείας με ασβέστιο. Σε ασθενείς με "άτυπο" πλήρες DGS (απουσία θύμου αλλά με παρουσία ολιγοκλωνικών πληθυσμών T κυττάρων), χορηγήθηκε ανοσοκατασταλτική θεραπεία πριν από τη μεταμόσχευση του θύμου για να επιτραπεί η ενσωμάτωση του ιστού [160,163]. Η χρήση της ανοσοκαταστολής δεν φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα.

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Η HCT είναι μια κατάλληλη, τεχνικά ευκολότερη και πιο άμεσα διαθέσιμη εναλλακτική λύση για τη μεταμόσχευση του θυμού στον ασθενή με πλήρες DGS που έχει HLA-συμβατό δότη. Η μεταμόσχευση μόνο αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (μακράς διάρκειας, αυτοανανεούμενα, πολυδύναμα προγονικά κύτταρα), αντί για βλαστοκύτταρα και κύτταρα T μνήμης, δεν συνιστάται σε ασθενείς με DGS, δεδομένου ότι τα T-κύτταρα που προέρχονται από δότη δεν μπορούν να αναπυχθούν από τα λεμφοειδή προγονικά κύτταρα σε απουσία θυμικού ιστού. Η αύξηση των αριθμών των T κυττάρων μετά από HCT σε ασθενείς με DGS οφείλεται στην επέκταση των T κυττάρων μνήμης του δότη και όχι στην παραγωγή ιδίων T κυττάρων (όπως θα περίμενε κανείς σε απουσία θύμου) [157,164-166]. Έτσι, το HCT δεν αποκαθιστά ένα πλήρες φάσμα T κυττάρων, αν και φαίνεται να παρέχει επαρκή ανοσολογική λειτουργία.

Μια διεθνής έρευνα εντόπισε 17 ασθενείς με πλήρες DGS (οκτώ με έλλειψη 22q11.2, πέντε με μετάλλαξη της CHD7 και τέσσερις άγνωστες) που υποβλήθηκαν σε HCT από το 1995 έως το 2006 [157]. Οι δωρητές περιλάμβαναν συγγενείς με συμβατό HLA, έναν γονιό και μη συγγενείς δότες (μυελό των οστών ή περιφερικό αίμα) και μια πηγή αίματος ομφάλιου λώρου. Η προεπεξεργασία της μεταμόσχευσης χρησιμοποιήθηκε σε πέντε ασθενείς και δόθηκε προφύλαξη για την αντίδραση-μοσχεύματος-εναντίον-ξενιστή (GVHD) σε 11 ασθενείς. Η GVHD αναπτύχθηκε σε εννέα από τους ασθενείς και μπορεί

να είναι πιο σοβαρή σε αυτό το υποσύνολο των ασθενών με SCID, σε σύγκριση με ασθενείς με SCID με θυμικό ιστό. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης ήταν 41% (7 από 17), με μέση παρακολούθηση 5,8 ετών (εύρος 4 έως 11,5 ετών) και μόνο δύο ασθενείς δεν εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεταξύ των 10 ασθενών που δεν επιβίωσαν, ο θάνατος συνέβη σε μέσο χρόνο επτά μηνών μετά τη μεταμόσχευση (εύρος 2 έως 18 μηνών). Η επιβίωση ήταν υψηλότερη (πέντε από επτά, 71 τοις εκατό) σε ασθενείς με δότη συμβατού τύπου HLA. Οι πιο κοινές αιτίες θανάτου οφείλονταν σε προβλήματα που σχετίζονται με την υποκείμενη διαταραχή και τις επιπλοκές από το HCT. Πέντε επιπλέον ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HCT αναφέρονται στη βιβλιογραφία [156,164,165,167,168]. Μεταξύ αυτών των ασθενών, κάποιος είχε πεθάνει, δύο ήταν καλά δύο χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και δύο διένυαν την 3^η δεκαετία τους κατά τη στιγμή της δημοσίευσης.

Μακροπρόθεσμη Διαχείριση

Η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με επιβεβαιωμένο 22qDS καρυότυπο απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα. Στην ιδανική περίπτωση, αυτό θα περιλάμβανε καρδιολόγο, ενδοκρινολόγο, ωτορινολαρυγγολόγο γναθοχειρουργό, λογοθεραπευτή, αναπτυξιολόγο και ανοσολόγο, αν και η ανάγκη για αυτούς τους εξειδικευμένους εξαρτάται από τον φαινότυπο του ασθενούς. Έχουν δημοσιευθεί διάφορες προτάσεις για παρακολούθηση ασθενών με 22qDS [150,169].

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς με DGS πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη των πολλών διαταραχών που σχετίζονται με την πάθηση [150].

- Τα παιδιά θα πρέπει να αξιολογούνται για δυσκολίες στην ακοή, ιδιαίτερα εκείνα με ελλείματα στο χρωμόσωμα 10p [170].
- Τα προβλήματα ομιλίας συμβαίνουν στην πλειονότητα των ασθενών και μπορεί να οφείλονται σε δυσκολίες φωνητικής ικανότητας, καθώς και σε γενικότερα θέματα γνωστικής καθυστέρησης [155]. Απαιτείται τακτική αξιολόγηση της ομιλίας και της γλώσσας και η λογοθεραπεία είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του κάθε ασθενούς.
- Η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται καθώς μπορεί να επιβραδυνθεί από υποθυρεοειδισμό ή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης [171].

- Οι μαθησιακές, αναπτυξιακές και συμπεριφορικές δυσκολίες είναι συχνές σε παιδιά με 22qDS [155]. Οι κλινικοί γιατροί που παρακολουθούν ασθενείς με 22qDS θα πρέπει να προσέχουν αυτά τα προβλήματα και να προωθούν τα προγράμματα έγκαιρης παρέμβασης και άλλες υποστηρικτικές υπηρεσίες [172]. Τα περισσότερα παιδιά με DGS μπορούν να παρακολουθήσουν κανονικές σχολικές τάξεις.
- Η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, η σχιζοφρένεια και η μείζωνα κατάθλιψη μπορούν να παρατηρηθούν σε εφήβους και ενήλικες με 22qDS [169].

Γενετική συμβουλευτική

Παρόλο που το 90% των ελλειμάτων του χρωμοσώματος 22q11.2 πιστεύεται ότι εμφανίζεται de novo, είναι σημαντικό να ελεγχθούν οι γονείς και να προσφερθεί γενετική συμβουλευτική, εάν είναι απαραίτητο. Αν ο γονέας βρεθεί ότι έχει την ίδια μετάλλαξη, τότε ο κίνδυνος προσβολής των μελλοντικών παιδιών είναι 50%.

Διόρθωση των ανωμαλιών της υπερώας

Το χρωμόσωμα 22qDS είναι η κύρια αιτία των ελαττωμάτων της υπερώας [173]. Εκτός από την ανατομική δυσλειτουργία, οι ανωμαλίες μπορούν να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από τους κόλπους, τους πνεύμονες και τα αυτιά (ανεξάρτητα από την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος) και συχνά απαιτείται χειρουργική διόρθωση.

Η απομάκρυνση των αμυγδαλών και των αδενοειδών μπορεί να αντενδείκνυται σε ορισμένους τύπους ανωμαλιών της υπερώας, αφού αυτές οι δομές βοηθούν στο κλείσιμο του φάρυγγα. Συνιστάται η συνεργασία με ωτορινολαρυγγολόγο ή στοματικό και γναθοπροσωπικό χειρουργό [174].

Ανοσολογική διαχείριση μερικού DGS

Η παρατήρηση σε μερικούς ασθενείς με DGS ανοσολογικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου, συμπεριλαμβανομένου ενός ελαττωμένου φάσματος T κυττάρων και μείωσης της ίδιας δεξαμενής T κυττάρων, υποδηλώνει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο αύξησης της συχνότητας για λοιμώξεις με την ηλικία [175]. Μια αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων στο DGS/22qDS μπορεί να οφείλεται σε κακή ωρίμανση B κυττάρων [176].

Μια έρευνα από ευρωπαϊκά και αμερικανικά μητρώα διαπίστωσε ότι το 3% των ασθενών με 22qDS έλαβαν θεραπεία με γάμμα σφαιρίνη για υπογαμμασφαιριναιμία

[177]. Ο (οι) μηχανισμός (-οι) για αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων είναι πιθανό να ποικίλλει και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την πλήρη κατανόηση των ανοσοποιητικών ελαττωμάτων σε ασθενείς με DGS/22qDS.

Σε μια προοπτική μελέτη, τα παιδιά με μικρότερο αριθμό πρωτογενών κυττάρων CD4 + T (CD45RA +) και CD3 + CD8 + T θα μπορούσαν να ορίσουν αναδρομικά ως υψηλού κινδύνου. Αυτή η υποομάδα ασθενών με DGS ήταν σε υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρες λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και λεμφοϋπερπλαστική ασθένεια που σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr (EBV) [178].

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με DGS μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση την φαινοτυπική απαρίθμηση των T κυττάρων, επιτρέποντας καλύτερη πρόγνωση. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης δεδομένου ότι ο αριθμός των ασθενών του δείγματος ήταν μικρός και μπορεί να υπάρχουν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες.

Παρακολούθηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος

Παρακολουθούμε την ανοσοποιητική λειτουργία όλων των ασθενών με DGS κάθε 6 έως 12 μήνες κατά τα πρώτα τους χρόνια. Συγκεκριμένα, εκτελούμε κυτταρομετρία ροής για απαρίθμηση ανοσοκυττάρων, ανιχνεύσεις *in vitro* πολλαπλασιασμού για την αξιολόγηση της λειτουργίας T κυττάρων και μέτρηση ολικών επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και ειδικών τίτλων αντισωμάτων. Οι ασθενείς των οποίων οι προστατευτικοί τίτλοι εξασθενίζουν ενδέχεται να απαιτούν συχνότερους εμβολιασμούς [179].

Λοιμώξεις

Η λειτουργία των κυττάρων T είναι σε μεγάλο βαθμό άθικτη στην πλειονότητα των ασθενών με DGS με βάση τις διαθέσιμες λειτουργικές δοκιμασίες. Έτσι, συνήθως δεν απαιτείται προφύλαξη από ευκαιριακές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις κόλπων και πνεύμονα είναι συνηθισμένες και πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά με αντιβιοτικά όταν ενδείκνυται. Οι επαναλαμβανόμενες αναπνευστικές λοιμώξεις υποδηλώνουν ανεπαίσθητες ανοσοανεπάρκειες ή/και προβλήματα κατάποσης. Η διαχείριση ασθενών με ταυτοποιημένες διαταραχές της παραγωγής ή της λειτουργίας αντισωμάτων είναι παρόμοια με άλλους ασθενείς με χυμικές ανοσοανεπάρκειες.

Εμβολιασμός

Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων (ιλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς [MMR], ενδορρινικής γρίπης, εμβολίου *Bacillus Calmette-Guérin* [BCG], ροταϊού και εμβολίων

πολιομυελίτιδας από το στόμα) σε ασθενείς με ανωμαλίες T κυττάρων αντενδείκνυται σε ασθενείς με DGS. Ωστόσο, αμφισβητείται η καταλληλότητα της αποφυγής ζωντανών εμβολίων, καθώς εξακολουθεί να υπάρχει ο κίνδυνος φυσικής μόλυνσης και υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η λειτουργία των κυττάρων T είναι φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς με DGS.

Έτσι, η απόφαση χορήγησης ζωντανών εμβολίων σε ασθενείς με DGS γίνεται κατά περίπτωση, μετά από συζήτηση των κινδύνων και των οφελών με τον ασθενή ή τους κηδεμόνες. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για τον επίσημο καθορισμό του ορίου για την ασφαλή χορήγηση εμβολίων ζωντανού ιού σε ασθενείς με DGS. Αρκετές αναδρομικές μελέτες εξέτασαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ζωντανών εμβολίων σε ασθενείς με 22qDS [179-185].

Ως παραδείγματα:

- Σε δύο από αυτές τις μελέτες (32 και 82 ασθενείς, αντίστοιχα), η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση εμβολίων ανεμευλογιάς ή MMR (που δόθηκε μόνο πριν από τη διάγνωση των ασθενών με DGS σε μία μελέτη) ήταν συγκρίσιμη με αυτή του γενικού πληθυσμού [179,181].
- Στη δεύτερη από αυτές τις δύο μελέτες, το 85% των ασθενών με DGS είχε ισχυρή ορομετατροπή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη χορήγηση του MMR. Ωστόσο, η διατήρηση προστατευτικών τίτλων μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς με DGS σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου δύο ή περισσότερα έτη μετά τη χορήγηση του εμβολίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να απαιτείται επανάληψη σε ορισμένους ασθενείς [179].
- Σε μια άλλη αναδρομική ανάλυση 93 ασθενών με DGS, η πλειοψηφία των ασθενών είχε διατηρηθεί με φυσιολογικές κυτταρικές αποκρίσεις στο αντιγόνο του τετάνου, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με αριθμούς κυττάρων CD3 + T κάτω από το 10 εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών [180]. Ένα μικρό υποσύνολο πλήρως ανοσοποιημένων ασθενών είχε κακές κυτταρικές αποκρίσεις στον τετάνο που συσχετιζόνταν με τους αρχικούς αριθμούς των χαμηλών CD3 + T κυττάρων. Ωστόσο, έλαβαν ζωντανά εμβόλια χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχει προταθεί ότι τα ζωντανά εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας άνω του ενός έτους που παρουσιάζουν όλα τα παρακάτω [155,179]:

- Παρουσία αντισωμάτων σε νεκρά αντιγόνα εμβολίων
- Κανονικές ή σχεδόν φυσιολογικές πολλαπλασιαστικές αποκρίσεις σε μιτογόνα και αντιγόνα ανάκλησης (δηλ. Ανατοξίνη τετάνου)
- Αριθμός CD8+ T κυττάρων > 300 κύτταρα / mm³
- Αριθμός CD4+ T κυττάρων > 500 κύτταρα / mm³

Η περιοδική αξιολόγηση των τίτλων αντισωμάτων (κάθε 6 έως 12 μήνες) και επανεμβολιασμός μπορεί να απαιτηθεί επειδή η μακροχρόνια διατήρηση των προστατευτικών επιπέδων αντισωμάτων μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με DGS [179].

Ο εμβολιασμός με εξασθενημένο ροταϊό συνιστάται για βρέφη ηλικίας από έξι εβδομάδων έως δύο μηνών. Ωστόσο, εξαιτίας των αναφορών διαρροϊκής νόσου λόγω του εμβολιασμού σε βρέφη με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) [186], η αποφυγή του εμβολίου ροταϊού είναι συνετή για όλα τα βρέφη με πλήρες DGS καθώς και σε βρέφη με μερικό DGS που έχουν αριθμούς T κυττάρων σημαντικά κάτω από τα κανονικά όρια για την ηλικία.

Πρόγνωση

Το προσδόκιμο ζωής για βρέφη με πλήρες DGS που δεν υποβάλλονται σε μεταμόσχευση είναι μικρότερο από ένα έτος. Μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών έχουν μεταμοσχευθεί, τα περισσότερα από τα μέσα της δεκαετίας του 1990. Οι περισσότεροι θάνατοι σε μεταμοσχευμένους ασθενείς συμβαίνουν κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια (72%) τόσο για την μεταμόσχευση θυμικού ιστού, όσο και για τη μεταμόσχευση αιματοποιητικών κυττάρων (HCT) από HLA συμβατό δότη. Το μέσο ποσοστό επιβίωσης για όσους δεν πεθαίνουν κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση είναι περίπου πέντε έτη. Οι παλαιότεροι αναφερόμενοι επιζώντες είναι στη δεκαετία του '20. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι χαμηλότερα για το HCT με άλλους τύπους δότη [157,161].

Η πρόγνωση για ασθενείς με μερικό DGS και για ασθενείς με πλήρες DGS που επιβιώνουν στη μεταμόσχευση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σοβαρότητα της

καρδιακής ανωμαλίας, τον βαθμό υποπαραθυρεοειδισμού και την πνευματική ανάπτυξη. Η συνολική θνησιμότητα βρέθηκε να είναι 8% σε μια μεγάλη έρευνα 558 ασθενών με DGS [187]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο θάνατος συνέβη κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής και οφειλόταν σε καρδιακές επιπλοκές.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μεθοδολογία

Μελετήθηκαν τα αρχεία του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και συλλέγηκαν τα περιστατικά που είχαν διαγνωσθεί με το σύνδρομο DiGeorge. Κατεγράφησαν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών βασιζόμενοι στους ιατρικούς φακέλους.

Κατεγράφησαν συνολικά 49 (σαράντα εννέα) ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα στη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν με κλασικό καρυότυπο και εξέταση με την μέθοδο του φθορίζοντα *in situ* υβριδισμού (FISH). Σε μερικά περιστατικά χρησιμοποιήθηκε η τεχνική MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) καθώς και ο μοριακός καρυότυπος (aCGH).

Αποτελέσματα

Στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των καταγραφέντων, η μέση ηλικία ήταν 5,19 έτη με μόνο 3 ενήλικες (21, 22 και 25 ετών). Η μέση ηλικία κυμάνθηκε στα 3,35 έτη όταν αφαιρέθηκαν οι ενήλικες ασθενείς. Μόνο 6 ασθενείς γεννήθηκαν με μικρό βάρος γέννησης σε σύνολο μέσου όρου τα 2809 γρ. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο φύλο, με 27 αρρενες έναντι 22 θήλεων. Τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί.

Χαρακτηριστικά ασθενών	
Αριθμός	49
Φύλο Α/Θ	27/22
Μέση ηλικία	5,19 +/- 0,8
Βάρος γέννησης	2809 +/- 160

Κλινικά χαρακτηριστικά	
ΨΚΚ	20 (40,8%)
Διαταραχές ομιλίας	11 (22,4%)
Καρδιακές ανωμαλίες	30 (61,2%)
Υπασβεσταιμία	17 (34,7%)
Απουσία θύμου	2 (4%)
Ανωμαλίες προσώπου	16 (32,6%)
Ανωμαλίες υπερώας	4 (8,1%)
Μειωμένα Τ κύτταρα	6 (12,2%)

Η πλειοψηφία των ασθενών, περίπου το 61%, παρουσιάστηκε με ανωμαλίες στην καρδιά. Αυτές περιελάμβαναν ανωμαλίες τύπου Fallot, VSD (έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος), δεξί αορτικό τόξο, διπλό αορτικό τόξο, κοινή κολποκοιλιακή βαλβίδα καθώς και άλλες ανωμαλίες των εξόδων των μεγάλων αγγείων.

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, 40% περίπου, παρουσίαζαν Ψυχοκινητική Καθυστέρηση (ΨΚΚ). Αν αποκλείσουμε τις τρεις περιπτώσεις ενηλίκων, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 3,35 έτη. Έτσι η διάγνωση της ΨΚΚ ήταν υποδιαγνωσμένη σε αρκετές των περιπτώσεων, περιοριζόμενη σε υποτονία.

Στην διάγνωση ακολουθούσαν η υπασβεσταιμία σε ποσοστό 35% περίπου, καθώς και οι ανωμαλίες προσώπου σε ποσοστό 32%. Αυτές περιελάμβαναν μικρογναθία, μικροκεφαλία, ιδιόμορφο προσωπίο, υπερτελορισμό.

Σε ποσοστό 22%, παρουσίαζαν ένρινη ομιλία ή/και διαταραχές στην ομιλία. Το μικρό ποσοστό οφείλεται όπως αναφέρθηκε ανωτέρω στην μικρή ηλικία που τέθηκε η διάγνωση.

Τέσσερεις ασθενείς κατέληξαν λόγω βαριάς καρδιοπάθειας.

Κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με σ. DiGeorge

	ΨΚΚ	Δ. ΟΜ.	ΑΝ. ΚΑΡ	ΥΠΑΣΒΕΣΤΑΙΜΙΑ	ΑΠ. ΘΥΜ	ΑΝ. ΠΡ	ΑΝ. ΥΠ	Τ-ΚΥΤΤΑΡΑ
1			+	+	+			
2		+	+					
3	+	+		+				
4	+						+	
5	+		+	+			+	
6	+	+	+					
7	+							
8				+				
9	+	+					+	
10	+		+			+		
11			+					
12				+		+		
13	+	+						
14	+	+						
15	+		+	+				
16			+					
17		+						
18				+				
19	+		+			+		
20	+	+						
21			+	+	+			
22			+			+		
23			+			+		
24	+		+	+				
25			+					
26			+					
27	+		+			+		
28			+			+		
29			+	+				
30			+	+				+
31				+				+
32	+		+				+	
33	+			+		+		+
34	+			+				
35	+	+	+	+				
36			+			+		
37			+					
38			+			+		
39				+				+
40	+					+		
41			+	+		+		
42		+	+					
43			+			+		
44			+					
45		+				+		+
46	+							
47						+		
48			+					+
49			+			+		

Τα 44 περιστατικά ελέγχθηκαν με κλασικό καρυότυπο περιφερικού αίματος μετά την γέννηση. Σε 40 από αυτά τα περιστατικά διενεργήθηκε συμπληρωματική εξέταση με την μέθοδο του φθορίζοντα in situ υβριδισμού (FISH) για να τεθεί η διάγνωση. Στα υπόλοιπα 4 έγινε εξέταση MLPA. Τρεις ασθενείς υπεβλήθησαν σε μοριακό καρυότυπο (aCGH), ενώ μία διάγνωση είχε τεθεί σε προγεννητικό έλεγχο. Σε τρία περιστατικά εκτός του κλασικού καρυότυπου διενεργήθηκε και μοριακός. Σε ένα περιστατικό δεν υπήρχε πληροφόρηση για τον γενετικό έλεγχο.

Σε πέντε περιστατικά είχε προηγηθεί προγεννητικός έλεγχος σε αμνιακό υγρό με φυσιολογικό αποτέλεσμα. Δεν αναφέρεται ποια εργαστηριακή εξέταση επιλέχθηκε αλλά ο κλασικός καρυότυπος δεν ανευρίσκει τα μικροελλείμματα. Όπως έχει αναφερθεί σε τέσσερα εξ αυτών επιβεβαιώθηκε η διάγνωση με έλεγχο μετά την γέννηση.

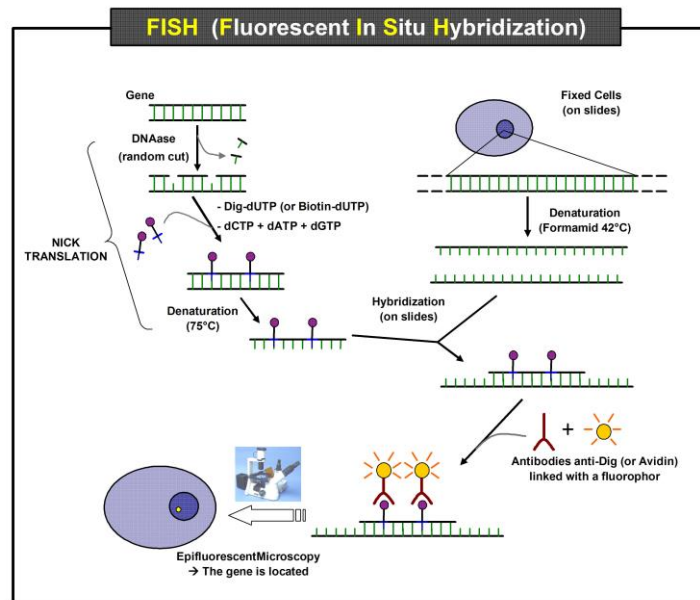
Στους τρεις ενήλικες ασθενείς η διάγνωση ετέθη σε προχωρημένη ηλικία, 21, 22 και 25 ετών αντίστοιχα, με πιθανότερη αιτιολογία την μη ύπαρξης καρδιακής νόσου.

Γενετικός έλεγχος ασθενών

Ασθενείς	ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ	MLPA	FISH	aCGH
1		+		+	
2	+	+	+		
3		+		+	
4		+		+	
5		+	+		
6		+		+	
7		+		+	
8		+		+	
9		+		+	
10		+		+	+
11		+		+	
12		+	+		
13		+		+	+
14		+		+	
15		+		+	
16		+		+	
17	+	+		+	
18		+		+	
19		+		+	
20		+		+	
21		+		+	
22		+		+	
23					
24		+		+	
25		+		+	
26	+	+		+	
27	+	+		+	
28					+
29		+		+	
30		+		+	
31		+		+	
32		+		+	
33		+		+	
34		+		+	
35		+		+	
36		+		+	
37		+	+		+
38		+		+	
39		+		+	
40					+
41		+		+	+
42		+		+	
43	+				
44		+		+	
45		+		+	
46		+		+	
47					+
48		+		+	
49		+		+	

Τεχνική FISH

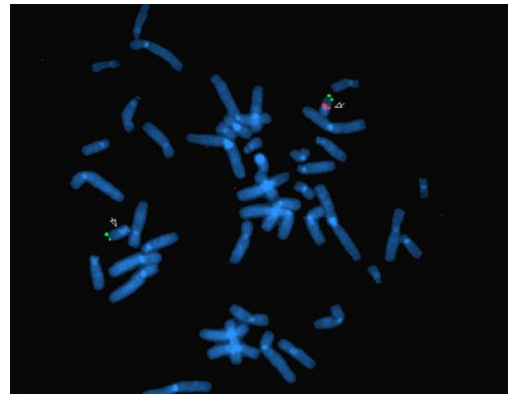
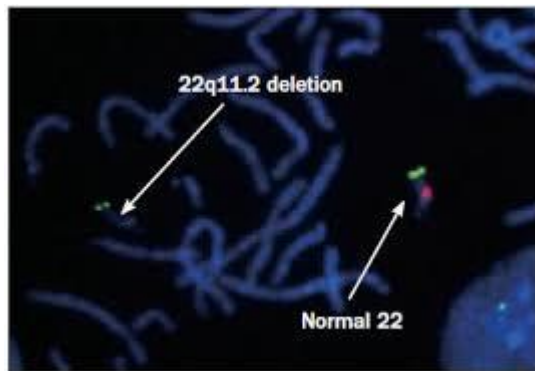
Ο *in situ* υβριδισμός, ο οποίος εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1969, αποτελεί πολύτιμη μέθοδο μοριακής βιολογίας, επειδή επιτρέπει τη μορφολογική εντόπιση της γενετικής πληροφορίας. Ενώ οι κλασσικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας, όπως η Southern blot και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), πιστοποιούν απλώς την παρουσία μιας αλληλουχίας DNA ή RNA, ο *in situ* υβριδισμός προσδιορίζει επιπλέον σε ποια και πόσα κύτταρα υπάρχει η αλληλουχία. Επιπρόσθετα, μας πληροφορεί εάν η παρουσία της αλληλουχίας αυτής σχετίζεται με συγκεκριμένες ανωμαλίες σε κυτταρικό και ιστικό επίπεδο. Η τεχνική του *in situ* υβριδισμού βασίζεται στη θεμελιώδη ιδιότητα των πυρηνικών οξέων να σχηματίζουν σύμφωνα με το νόμο της συμπληρωματικότητας των βάσεων (αδενίνη-θυμίνη, γουανίνη-κυτοσίνη) σταθερά διμερή που ονομάζονται υβρίδια. Τα τελευταία μπορεί να αποτελούνται από δύο αλυσίδες DNA ή συνδυασμό αλυσίδων RNA-DNA και RNA-RNA. Τα βασικά εργαλεία της τεχνικής ονομάζονται δείκτες (probes) και αποτελούν κατάλληλα σημασμένες δίκλωνες (DNA probes) ή μονόκλωνες (RNA probes) αλληλουχίες νουκλεοτιδίων, οι οποίες μπορούν να συνδεθούν σύμφωνα με την αρχή της συμπληρωματικότητας των βάσεων και επομένως, να ανιχνεύσουν την αναζητούμενη αλληλουχία.



Η επιλογή του κατάλληλου δείκτη εξαρτάται από το είδος της εφαρμογής. Αν αυτή αφορά την αναζήτηση DNA (όπως ιοί DNA, αλληλουχίες γονιδίων ή χρωματοσωμάτων) προτιμάται η χρήση δίκλωνων δεικτών DNA. Αν η εφαρμογή αφορά την ανίχνευση RNA

τότε προτιμάται η χρήση δεικτών RNA (riboprobe), δεδομένου ότι τα προκύπτοντα υβρίδια RNA-RNA είναι πιο σταθερά από τα υβρίδια DNA-RNA. Οι δείκτες δίκλωνου DNA έχουν μήκος 100-400 βάσεις συνήθως, παράγονται με κλωνοποίηση σε πλασμίδια βακτηριδίων και σημαίνονται με την τεχνική nick translation. Για την παραγωγή και σήμανση των δεικτών RNA χρησιμοποιείται κυρίως η τεχνική *in vitro* transcription με τη βοήθεια κατάλληλα σημασμένων νουκλεοτιδίων. Τέλος, τα ολιγονουκλεοτίδια έχουν μήκος 18-30 βάσεις, συντίθενται χημικά σε ειδική συσκευή και σημαίνονται στο 3° άκρο με τη βοήθεια του ενζύμου τελική τρανσφεράση. Η σήμανση των δεικτών γινόταν αρχικά με ραδιοϊσότοπα (κυρίως ³⁵S), αλλά η χρήση αυτών έχει πλέον περιορισθεί και χρησιμοποιούνται μόνο σε ανίχνευση RNA, εφ' όσον δεν είναι επιτυχής η χρήση μη-ισοτοπικών δεικτών. Στα κλινικά εργαστήρια χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά οι μη-ισοτοπικοί δείκτες, λόγω των κινδύνων και της κακής ποιότητας του σήματος των ραδιενεργών δεικτών. Η σήμανση των μη-ισοτοπικών δεικτών γίνεται συνήθως με βιοτίνη, διγοξυγενίνη ή φθορίζουσες χρωστικές. Η παρουσία φθορίζουσας χρωστικής, είτε απ' ευθείας στο δείκτη είτε σε κάποιο αντιδραστήριο από τα επακόλουθα στάδια ανίχνευσης της αντίδρασης υβριδισμού, επιτρέπει την εφαρμογή της φθορίζουσας παραλλαγής της τεχνικής του *in situ* υβριδισμού, διεθνώς γνωστής ως Fluorescent *in situ* Hybridization-FISH. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι εφαρμογές του *in situ* υβριδισμού στο κλινικό εργαστήριο και αφορούν την ανίχνευση ιών, τις μεταβολές γονιδίων σε επίπεδο πυρηνικού DNA (απώλειες, ενισχύσεις) αλλά και έκφρασης αυτών σε επίπεδο κυτταροπλασματικού mRNA, και τον προσδιορισμό δομικών και αριθμητικών χρωματοσωματικών ανωμαλιών. Απώλειες ή ενισχύσεις κρίσιμων γονιδίων με καθοριστική σημασία για την πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση νεοπλασμάτων μπορούν να προσδιορισθούν απευθείας εντός του κυττάρου με τεχνική *in situ* υβριδισμού. Οι χρωματοσωματικές ανωμαλίες θεωρήθηκαν από τις αρχές του 20ου αιώνα ως βασικό συστατικό των νεοπλασμάτων και μελετήθηκαν αρχικά με την κλασική κυτταρογενετική, κυρίως σε αιματολογικά νεοπλάσματα. Η κλασική κυτταρογενετική όμως, λόγω των προβλημάτων επιλογής, δειγματοληψίας και καλλιέργειας των νεοπλασματικών κυττάρων, δεν καθιερώθηκε ως μέθοδος ρουτίνας στους συμπαγείς όγκους. Εναλλακτικά αναπτύχθηκε αργότερα η κυτταρογενετική της μεσόφασης, η οποία βασίζεται στον *in situ* υβριδισμό αλληλουχιών χρωματοσωμάτων με τη χρήση δεικτών DNA σε ακέραια κύτταρα, χωρίς δηλαδή καλλιέργεια κυττάρων και λήψη μεταφάσεων. Επειδή οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά ήταν σημασμένοι με φθορίζουσες χρωστικές και η ανίχνευση της αντίδρασης υβριδισμού γινόταν με

μικροσκοπία φθορισμού, η τεχνική ονομάστηκε φθορίζον in situ υβριδισμός (Fluorescent in situ hybridization, FISH).



Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σήμερα η ίδια τεχνική μπορεί να εφαρμοσθεί με ανίχνευση ενζυματικού τύπου και χρωμογόνα υποστρώματα και ονομάζεται Chromogenic in situ Hybridization (CISH). Σημαντική εφαρμογή της τεχνικής FISH είναι ο προσδιορισμός αριθμητικών διαταραχών που αφορούν είτε σε απώλεια είτε σε αύξηση του αριθμού αντιγράφων ενός χρωμοσώματος. Ορισμένες αριθμητικές ανωμαλίες φαίνεται ότι σχετίζονται σταθερά με συγκεκριμένους τύπους νεοπλασμάτων και αποτελούν βασικό συστατικό της προκαλούμενης ανευπλοειδίας του DNA, η οποία μπορεί να έχει σημαντική προγνωστική αξία. Αριθμητικές ανωμαλίες στα χρωμοσώματα 13, 18 και 21, συνήθως με τη μορφή της τρισωμίας, χαρακτηρίζουν τα σύνδρομα Patau, Edward και Down αντίστοιχα και αποτελούν σημαντικές εφαρμογές προγεννητικού ελέγχου που μπορούν να απαντηθούν ταχύτατα με τη μέθοδο FISH μεσοφασικών κυττάρων. Το δεύτερο είδος εφαρμογών της τεχνικής FISH είναι οι δομικές χρωματοσωματικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση δεικτών έναντι μιας ή περισσότερων ειδικών χρωματοσωματικών αλληλουχιών. Σημαντικές δομικές διαταραχές είναι η διαμετάθεση *bcr-abl*, γνωστή και ως χρωματόσωμα της Φιλαδέλφειας που αποτελεί διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, η διαμετάθεση $t(11;22)(q24;q12)$, η οποία είναι χαρακτηριστική του σαρκώματος Ewing και των αρχέγονων νευροεξωδερματικών όγκων (PNETs) και φυσικά η έλλειψη 22q11.1 του συνδρόμου DiGeorge.

Συζήτηση - συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη συλλέξαμε 49 ασθενείς που διαγνώστηκαν με το σύνδρομο DiGeorge, κατόπιν γενετικού ελέγχου, στην πλειοψηφία τους με την μέθοδο FISH. Η παραπομπή των ασθενών έγινε στα πλαίσια ελέγχου συγγενών ανωμαλιών, τόσο της καρδιάς όσο και του προσώπου. Μεγάλο ποσοστό παρουσίαζε και υπασβεστιαμία.

Το ποσοστό εύρεσης των ανωμαλιών στην έρευνά μας βρίσκεται κοντά στα διεθνώς αναφερόμενα, όπως αναφέρεται σε μελέτες ήδη από 1999, [73, 134, 187].

Η διάγνωση έγινε με την μέθοδο του φθορίζοντα *in situ* υβριδισμού (FISH) στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, χωρίς την δυνατότητα διερεύνησης συμμετοχής των διαφόρων γονιδίων που εικάζεται ότι εμπλέκονται στην περιοχή του ελλείμματος.

Λόγω των αλληλεπικαλυπτόμενων χαρακτηριστικών των ατόμων με διαφορετικά CNV 22q, δεν μπορούν να γίνουν με ακρίβεια συσχετισμοί γονότυπου-φαινοτύπου. Πρέπει να προσδιοριστούν ποιοι άλλοι παράγοντες είναι απαραίτητοι για να οδηγήσουν σε μη φυσιολογικούς φαινοτύπους άτομα με αυτά τα CNV. Είναι πιθανό ότι η φαινοτυπική ομοιότητα και μεταβλητότητα των 22q11.2 CNVs μπορεί να επηρεαστεί από την απορρύθμιση των γονιδίων μέσω απώλειας ρυθμιστικών αλληλουχιών μεγάλης εμβέλειας που θα μπορούσαν να επηρεάσουν είτε κοινά γονίδια είτε/και κοινές αναπτυξιακές οδούς.

Η διαγνωστική διαδικασία που χρησιμοποιείται συχνότερα για την ανίχνευση ελλειμάτων και διπλασιασμών στο 22q11.2 είναι ανάλυση χρωμοσωμάτων με FISH χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμους ανιχνευτές που βρίσκονται μεταξύ των LCRs A και B. Ωστόσο, έχουν εντοπιστεί αλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNV) στο 22q11.2, που δεν ανιχνεύονται από τους τρέχοντες εμπορικά διαθέσιμους διαγνωστικούς ανιχνευτές FISH ή το υπάρχον kit MLPA. Η ανίχνευση και η ανάλυση αυτών των αλλαγών γονιδιωματικού αριθμού αντιγράφων στο 22q11.2 είναι σημαντική, διότι μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό τους και με το αν υπάρχουν συγκεκριμένες φαινοτυπικές διαφορές. Πράγματι, η ταυτοποίηση αυτών των περιπτώσεων είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος δεδομένου ότι μπορεί να παρέχει πληροφορίες για το ποια γονίδια ή γονιδιωματικές περιοχές είναι κρίσιμης σημασίας για συγκεκριμένες φαινοτυπικές εκδηλώσεις και είναι πιθανό να βοηθήσουν στην προσπάθεια προσδιορισμού των μηχανισμών διαγραφής και αντιγραφής.

Έχει χρησιμοποιηθεί ένα kit MLPA υψηλής πυκνότητας (HDMLPA), [136] που ενσωματώνει ανιχνευτές (probes), αρχίζοντας πλησίον του LCR-A και καλύπτει την περιοχή που πλαισιώνεται από τα τέσσερα LCRs μακριά από το LCR-D. Το LCR-D είναι το περιφερικό όριο των τυπικών ελλειμάτων 22q11.2. Το νέο kit MLPA ανιχνεύει σωστά κέρδη ή απώλειες γονιδιωματικού υλικού, δείχνει με ακρίβεια τον αριθμό των αλληλόμορφων αντιγράφων (από $n = 0$ έως $n = 4$) και είναι σε θέση να οριοθετήσει την έκταση της περιοχής που συμμετέχει στην αναδιάταξη. Χρησιμοποιώντας το σύνολο ανιχνευτών HDMLPA, έχει αποδειχθεί ότι η ομάδα των ασθενών με έλλειμμα 3 Mb δεν είναι μια ομοιογενής ομάδα.

Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί η μέθοδος συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού σε μικροσυστοιχίες (aCGH) ως ένα άλλο αποτελεσματικό εργαλείο για την αναγνώριση χρωμοσωμικών ανισορροπιών, όπως ελλείματα και διπλασιασμοί. Παρόμοια με το MLPA, η aCGH επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση με πολλούς ανιχνευτές DNA. Έτσι, προσφέρει μια αποτελεσματική και υψηλής απόδοσης εναλλακτική λύση για ανίχνευση μικροελλειμάτων και διπλασιασμών.

Τα αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι η εξέταση ολόκληρου του γονιδιώματος των ασθενών με aCGH, μπορεί να οδηγήσουν στην αναγνώριση ενός ευρύτερου φάσματος χαρακτηριστικών για το 22q11.2DS. Έτσι, με την aCGH μπορεί αποκαλυφθούν 22q11.2 ελλείματα που δεν υποπτευόταν με βάση το φαινότυπο.

Είναι σαφές ότι νεότερες τεχνικές υψηλότερης ανάλυσης όπως HDMLPA ή aCGH, είναι πλέον σε θέση να παρέχουν πιο ευαίσθητα και γρήγορα το σημείο διακοπής χωρίς την ανάγκη επαναλαμβανόμενων πειραμάτων που βασίζονται σε FISH ή PCR. Η εφαρμογή αυτών των τεχνικών επέτρεψε την αναγνώριση πολυάριθμων περιφερικών ελλειμάτων, παρενθετικών αλληλοεπικαλύψεων και έχει επίσης διευκολύνει στην αναγνώριση διαφορών του σημείου διακοπής σε αρκετές περιπτώσεις 22q11.2.

Υπάρχουν ακόμα πάρα πολλά που δεν έχουν βρεθεί σχετικά με τους λόγους που παρουσιάζονται ομοιότητες αλλά και ευρέως μεταβλητά χαρακτηριστικά στα άτομα με ελλείματα 22q11.2. Μελλοντικές μελέτες που συγκρίνουν τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τα ποσοστά κληρονομικότητας ατόμων αναλόγως του εύρους των ελλειμάτων και την συμμετοχή των διαφόρων γονιδίων μπορεί να βοηθήσουν να αποκαλυφθούν διαφορές που δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί πλήρως.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lischner HW, Dacou C, DiGeorge AM. Normal lymphocyte transfer (NLT) test: negative response in a patient with congenital absence of the thymus. *Transplantation* 1967; 5:555.
2. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978; 15:56.
3. Lim CT, Choo KE, Afzal MK. Cardiofacial syndrome--report of a case with short anoxation. *J Singapore Paediatr Soc* 1978; 20:232.
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.
5. Sullivan KE. DiGeorge syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: *Immunologic disorders in infants and children*, 5th ed, Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (Eds), Elsevier, Philadelphia 20 04. p.523.
6. Botto LD, May K, Fernhoff PM, 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. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet* 1998; 80:531.
8. McDonald-McGinn DM, Minugh-Purvis N, Kirschner RE, et al. The 22q11.2 deletion in African-American patients: an underdiagnosed population? *Am J Med Genet A* 2005; 134:242.
9. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn* 2015; 35:801.
10. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367:2175.
11. Ammann AJ, Wara DW, Cowan MJ, et al. The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136:906.
12. Sulik KK, Johnston MC, Daft PA, et al. Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical ethanol exposure periods for craniofacial malformations as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet Suppl* 1986; 2:97.
13. Coberly S, Lammer E, Alashari M. Retinoic acid embryopathy: case report and review of literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16:823.
14. Dentici ML, Placidi S, Francalanci P, et al. Association of DiGeorge anomaly and caudal dysplasia sequence in a neonate born to a diabetic mother. *Cardiol Young* 2013; 23:14.
15. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, et al. DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. *Am J Med Genet* 1993; 47:1078.
16. Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Hum Mol Genet* 2004; 13:417.
17. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003; 63:308.
18. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet* 2016; 24:844.
19. Vergés L, Vidal F, Geán E, et al. An exploratory study of predisposing genetic factors for DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Sci Rep* 2017; 7:40031.

20. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, 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.
21. Portnoï MF, Lebas F, Gruchy N, et al. 22q11.2 duplication syndrome: two new familial cases with some overlapping features with DiGeorge/velocardiofacial syndromes. *Am J Med Genet A* 2005; 137:47.
22. Rauch A, Zink S, Zweier C, et al. Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. *J Med Genet* 2005; 42:871.
23. Lindsay EA, Botta A, Jurecic V, et al. Congenital heart disease in mice deficient for the DiGeorge syndrome region. *Nature* 1999; 401:379.
24. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, TBX1. *Nat Genet* 2001; 27:286.
25. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. TBX1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature* 2001; 410:97.
26. Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardiofacial/ DiGeorge syndrome. *Cell* 2001; 104:619.
27. Chen J, Zhang X, Li J, et al. Identification of a Novel ENU-Induced Mutation in Mouse TBX1 Linked to Human DiGeorge Syndrome. *Neural Plast* 2016; 2016:5836143.
28. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362:1366.
29. Piotrowski T, Ahn DG, Schilling TF, et al. The zebrafish van gogh mutation disrupts TBX1, which is involved in the DiGeorge deletion syndrome in humans. *Development* 2003; 130:5043.
30. Choe CP, Crump JG. TBX1 controls the morphogenesis of pharyngeal pouch epithelia through mesodermal Wnt11r and Fgf8a. *Development* 2014; 141:3583.
31. Zhang Z, Huynh T, Baldini A. Mesodermal expression of TBX1 is necessary and sufficient for pharyngeal arch and cardiac outflow tract development. *Development* 2006; 133:3587.
32. Reeh KA, Cardenas KT, Bain VE, et al. Ectopic TBX1 suppresses thymic epithelial cell differentiation and proliferation during thymus organogenesis. *Development* 2014; 141:2950.
33. Zhang L, Zhong T, Wang Y, et al. TBX1, a DiGeorge syndrome candidate gene, is inhibited by retinoic acid. *Int J Dev Biol* 2006; 50:55.
34. Okano J, Sakai Y, Shiota K. Retinoic acid down-regulates TBX1 expression and induces abnormal differentiation of tongue muscles in fetal mice. *Dev Dyn* 2008; 237:3059.
35. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet* 1993; 30:803.
36. Stalmans I, Lambrechts D, De Smet F, et al. VEGF: a modifier of the del22q11 (DiGeorge) syndrome? *Nat Med* 2003; 9:173.
37. Guris DL, Fantes J, Tara D, et al. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet* 2001; 27:293.
38. Breckpot J, Thienpont B, Bauters M, et al. Congenital heart defects in a novel recurrent 22q11.2 deletion harboring the genes CRKL and MAPK1. *Am J Med Genet A* 2012; 158A:574.
39. Ogilvie CM, Ahn JW, Mann K, et al. A novel deletion in proximal 22q associated with cardiac septal defects and microcephaly: a case report. *Mol Cytogenet* 2009; 2:9.
40. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, et al. Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376:742.

41. Sellier C, Hwang VJ, Dandekar R, et al. Decreased DGCR8 expression and miRNA dysregulation in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS One* 2014; 9:e103884.
42. Daw SC, Taylor C, Kraman M, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet* 1996; 13:458.
43. Lichtner P, König R, Hasegawa T, et al. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet* 2000; 37:33.
44. 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.
45. DeBerardinis RJ, Medne L, Spinner NB, Zackai EH. DiGeorge anomaly in a patient with isochromosome 18p born to a diabetic mother. *Am J Med Genet A* 2005; 138A:155.
46. Greenberg F, Courtney KB, Wessels RA, et al. Prenatal diagnosis of deletion 17p13 associated with DiGeorge anomaly. *Am J Med Genet* 1988; 31:1.
47. Inoue H, Takada H, Kusuda T, et al. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr* 2010; 169:839.
48. Gennery AR, Slatter MA, Rice J, et al. Mutations in CHD7 in patients with CHARGE syndrome cause TB + natural killer cell + severe combined immune deficiency and may cause Omenn-like syndrome. *Clin Exp Immunol* 2008; 153:75.
49. Sanka M, Tangsinmankong N, Loscalzo M, et al. Complete DiGeorge syndrome associated with CHD7 mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:952.
50. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics* 2009; 123:e871.
51. Lima K, Abrahamsen TG, Foelling I, et al. Low thymic output in the 22q11.2 deletion syndrome measured by CCR9+CD45RA+ T cell counts and T cell receptor rearrangement excision circles. *Clin Exp Immunol* 2010; 161:98.
52. Collard HR, Boeck A, Mc Laughlin TM, et al. Possible extrathymic development of nonfunctional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 1999; 91:156.
53. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30:852.
54. Bale PM, Sotelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993; 13:181.
55. Hong R. The DiGeorge anomaly. *Immunodeficiency Rev* 1991; 3:1.
56. Bastian J, Law S, Vogler L, et al. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989; 115:391.
57. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:17.
58. Markert ML, Sarzotti M, Ozaki DA, et al. Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003; 102:1121.
59. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, et al. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:573.
60. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 2004; 103:1020.

61. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:362.
62. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, et al. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6:906.
63. Davis CM, Kancherla VS, Reddy A, et al. Development of specific T-cell responses to *Candida* and tetanus antigens in partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1194.
64. Ye P, Kirschner DE. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol* 2002; 22:483.
65. Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, et al. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:382.
66. Derfalvi B, Maurer K, McDonald McGinn DM, et al. B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol* 2016; 163:1.
67. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* 2012; 161:950.
68. Müller W, Peter HH, Kallfelz HC, et al. The DiGeorge sequence. II. Immunologic findings in partial and complete forms of the disorder. *Eur J Pediatr* 1989; 149:96.
69. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:332.
70. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:1.
71. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34:798.
72. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns* 1999; 10:3.
73. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10:11.
74. Motzkin B, Marion R, Goldberg R, et al. Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion. *J Pediatr* 1993; 123:406.
75. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 deletion syndrome subjects. *BMC Med Genet* 2014; 15:1.
76. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test* 1997; 1:99.
77. Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Evaluation of potential modifiers of the cardiac phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:125.
78. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedeutour F, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:47.
79. Kar PS, Ogoe B, Poole R, Meeking D. Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and a review. *J Clin Pathol* 2005; 58:655.
80. Harris JM, Hazenberg MD, Poulin JF, et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretations and caveats. *Clin Immunol* 2005; 115:138.

81. Kolte L, Dreves AM, Ersbøll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002; 185:1578.
82. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, 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.
83. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312:729.
84. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol* 2015; 39:194.
85. <http://primaryimmune.org/idf-advocacy-center/idf-scid-newborn-screening-campaign/> (Accessed on February 20, 2017).
86. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 2004; 104:2574.
87. Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1054.
88. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:734.
89. Vu QV, Wada T, Toma T, et al. Clinical and immunophenotypic features of atypical complete DiGeorge syndrome. *Pediatr Int* 2013; 55:2.
90. Selim MA, Markert ML, Burchette JL, et al. The cutaneous manifestations of atypical complete DiGeorge syndrome: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 2008; 35:380.
91. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 2004; 103:1020.
92. Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, et al. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:382.
93. Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, et al. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86:141.
94. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:17.
95. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86:422.
96. Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5:415.
97. 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.
98. Schubert MS, Moss RB. Selective polysaccharide antibody deficiency in familial DiGeorge syndrome. *Ann Allergy* 1992; 69:231.
99. Segni M, Zimmerman D. Autoimmune hyperthyroidism in two adolescents with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (22q11 deletion). *Eur J Pediatr* 2002; 161:233.

100. Kratz CP, Niehues T, Lyding S, et al. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20:167.
101. Bruno B, Barbier C, Lambilliotte A, et al. Auto-immune pancytopenia in a child with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr* 2002; 161:390.
102. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1115.
103. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res* 2005; 63:294.
104. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28:2326.
105. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164:1475.
106. Giardino G, Cirillo E, Maio F, et al. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:274.
107. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, et al. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:573.
108. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, et al. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol* 2010; 136:409.
109. Ferrando-Martínez S, Lorente R, Gurbindo D, et al. Low thymic output, peripheral homeostasis deregulation, and hastened regulatory T cells differentiation in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164:882.
110. Klocperk A, Grecová J, Šišmová K, et al. Helios expression in T-regulatory cells in patients with di George Syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34:864.
111. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:362.
112. Davies JK, Telfer P, Cavenagh JD, et al. Autoimmune cytopenias in the 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:195.
113. DePiero AD, Lourie EM, Berman BW, et al. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr* 1997; 131:484.
114. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, et al. 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.
115. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362:1366.
116. Emanuel BS, McDonald-McGinn D, Saitta SC, Zackai EH. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Pediatr* 2001; 48:39.
117. Leopold C, De Barros A, Cellier C, et al. Laryngeal abnormalities are frequent in the 22q11 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76:36.
118. Widdershoven JC, Spruijt NE, Spliet WG, et al. Histology of the pharyngeal constrictor muscle in 22q11.2 deletion syndrome and non-syndromic children with velopharyngeal insufficiency. *PLoS One* 2011; 6:e21672.
119. Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997; 34:453.
120. Gerdes M, Solot C, Wang PP, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1999; 85:127.
121. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr* 1999; 134:193.

122. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM. Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:422.
123. Van Aken K, De Smedt B, Van Roie A, et al. Motor development in school-aged children with 22q11 deletion (velocardiofacial/DiGeorge syndrome). *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:210.
124. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:377.
125. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, et al. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet* 1996; 33:349.
126. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138:307.
127. Cohen E, Chow EW, Weksberg R, Bassett AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1999; 86:359.
128. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93:190.
129. Cleveland WW. Immunologic reconstitution in the DiGeorge syndrome by fetal thymic transplant. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11:352.
130. Markert ML, Boeck A, Hale LP, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:1180.
131. Lingman Framme J, Borte S, von Döbeln U, et al. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34:514.
132. Pretto D, Maar D, Yrigollen CM, et al. Screening newborn blood spots for 22q11.2 deletion syndrome using multiplex droplet digital PCR. *Clin Chem* 2015; 61:182.
133. Knutsen AP, Baker MW, Markert ML. Interpreting low T-cell receptor excision circles in newborns with DiGeorge anomaly: importance of assessing naive T-cell markers. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1375.
134. Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Med Genet* 2014; 57:157.
135. Liu AP, Chow PC, Lee PP, et al. Under-recognition of 22q11.2 deletion in adult Chinese patients with conotruncal anomalies: implications in transitional care. *Eur J Med Genet* 2014; 57:306.
136. Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, et al. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Hum Mutat* 2008; 29:433.
137. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet* 1993; 30:803.
138. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP. Deletion in chromosome region 22q11 in a child with CHARGE association. *Clin Genet* 1998; 53:408.
139. Online Medelian Inheritance in Man (OMIM) database. www.ncbi.nlm.nih.gov (Accessed on March 29, 2007).
140. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:389.
141. Sanka M, Tangsinmankong N, Loscalzo M, et al. Complete DiGeorge syndrome associated with CHD7 mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:952.
142. Inoue H, Takada H, Kusuda T, et al. Successful cord blood transplantation for a CHARGE syndrome with CHD7 mutation showing DiGeorge sequence including hypoparathyroidism. *Eur J Pediatr* 2010; 169:839.

143. Gennery AR, Slatter MA, Rice J, et al. Mutations in CHD7 in patients with CHARGE syndrome cause TB + natural killer cell + severe combined immune deficiency and may cause Omenn-like syndrome. *Clin Exp Immunol* 2008; 153:75.
144. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics* 2009; 123:e871.
145. Quaderi NA, Schweiger S, Gaudenz K, et al. Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene on Xp22. *Nat Genet* 1997; 17:285.
146. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995; 59:103.
147. Erickson RP, Díaz de Ståhl T, Bruder CE, Dumanski JP. A patient with 22q11.2 deletion and Opitz syndrome-like phenotype has the same deletion as velocardiofacial patients. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:3302.
148. Ammann AJ, Wara DW, Cowan MJ, et al. The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *Am J Dis Child* 1982; 136:906.
149. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2015; 17:599.
150. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:332.
151. Chao PH, Chao MC, Hwang KP, Chung MY. Hypocalcemia impacts heart failure control in DiGeorge 2 syndrome. *Acta Paediatr* 2009; 98:195.
152. Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312:729.
153. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol* 2015; 39:194.
154. In the United States, thymic transplant is performed at Duke University. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274662?term=thymic+transplant&rank=4> (Accessed on January 13, 2015).
155. Sullivan KE. DiGeorge syndrome and chromosome 21q11.2 deletion syndrome. In: *Immunologic disorders in infants and children, 5th ed*, Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (Eds), Elsevier, Philadelphia 2004. p.523.
156. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132:15.
157. Janda A, Sedlacek P, Hönig M, et al. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010; 116:2229.
158. Markert ML, Sarzotti M, Ozaki DA, et al. Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003; 102:1121.
159. Markert ML, Boeck A, Hale LP, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:1180.
160. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, 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.
161. Markert ML, Devlin BH, McCarthy EA. Thymus transplantation. *Clin Immunol* 2010; 135:236.
162. Cleveland WW. Immunologic reconstitution in the DiGeorge syndrome by fetal thymic transplant. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11:352.

163. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood* 2004; 104:2574.
164. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:908.
165. Bensoussan D, Le Deist F, Latger-Cannard V, et al. T-cell immune constitution after peripheral blood mononuclear cell transplantation in complete DiGeorge syndrome. *Br J Haematol* 2002; 117:899.
166. Al-Tamemi S, Mazer B, Mitchell D, et al. Complete DiGeorge anomaly in the absence of neonatal hypocalcemia and velofacial and cardiac defects. *Pediatrics* 2005; 116:e457.
167. Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1987; 111:40.
168. Borzy MS, Ridgway D, Noya FJ, Shearer WT. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol* 1989; 9:386.
169. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138:307.
170. Lichtner P, König R, Hasegawa T, et al. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet* 2000; 37:33.
171. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 1998; 101:929.
172. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370:1443.
173. Vantrappen G, Rommel N, Cremers CW, et al. The velo-cardio-facial syndrome: the otorhinolaryngeal manifestations and implications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 45:133.
174. Losken A, Williams JK, Burstein FD, et al. Surgical correction of velopharyngeal insufficiency in children with velocardiofacial syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:1493.
175. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 2004; 103:1020.
176. Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, et al. Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:382.
177. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* 2012; 161:950.
178. Eberle P, Berger C, Junge S, et al. Persistent low thymic activity and non-cardiac mortality in children with chromosome 22q11.2 microdeletion and partial DiGeorge syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009; 155:189.
179. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:868.
180. Davis CM, Kancherla VS, Reddy A, et al. Development of specific T-cell responses to *Candida* and tetanus antigens in partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1194.
181. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, et al. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003; 112:e325.

182. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004; 112:106.
183. Sullivan KE. Live viral vaccines in patients with DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 2004; 113:3.
184. Azzari C, Gambineri E, Resti M, et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine* 2005; 23:1668.
185. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics* 2014; 133:e946.
186. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010; 28:6609.
187. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34:798.