



# Kromozom 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların klinik ve immünofenotipik özellikleri: tek merkez deneyimi

Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience

İD Serdar Nepesov<sup>1</sup>, İD Fatma Deniz Aygün<sup>1</sup>, İD Umut Küçüksezer<sup>2</sup>, İD Emre Taşdemir<sup>3</sup>, İD Haluk Çokuğraş<sup>1</sup>, İD Yıldız Camcıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon-Alerji-İmmünoji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Nepesov S, Aygün FD, Küçüksezer U, Taşdemir E, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y. Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience. Turk Pediatri Ars 2019; 54(1): 28–34.

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde 22q11.2 delesyon sendromu tanısı ile izlenmekte olan hastaların klinik ve immünojenetik özelliklerinin tanımlanması amaçlanmıştır. Böylece hastalığın erken tanınmasına yardımcı olmak, humoral ve hücreli immünojenetik verilere göre tedavi seçeneklerine yönlendirmek ve bu immün yetersizlik hastalarının nasıl izleneceğine ışık tutmak hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde, Ocak 2003-Ocak 2015 tarihleri arasında 22q11.2 delesyon sendromu tanısı ile izlenmekte olan 11 olgunun dosya verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanısı; klinik, genetik ve immünojenetik niteliklere göre konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik nitelikleri, aile öyküsü, başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları, immünojenetik inceleme sonuçları, tanı yaşı, tedavi seçeneği ile klinik izlemleri irdelendi.

**Bulgular:** Hastaların tanı yaşı 1-11 ay arasında değişmekte olup, en sık başvuru yakınması fizik bakı sırasında farkedilen atipik yüz görünümü ve kalpte duyulan üfürüm idi. Tüm hastaların kalbinde anomali bulunurken, dört hastada kardiyovasküler cerrahi girişim öyküsü vardı. Sekiz hastada (%72,7) ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü olup; altı hastada (%54,5) sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, bir hastada (%9,1) akciğer tüberkülozu ve bir hastada (%9,1) inatçı moniliyazis saptandı. Lenfopenik olan iki hastaya (%18,2) antibiyotik profilaksisi uygulanırken, hiçbir hastada intravenöz immünglobulin replasman tedavisi gereksinimi olmadı.

**Çıkarımlar:** Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu, çoklu organ tutulumu nedeniyle birçok uzmanlık dalıyla birlikte izlenmelidir. Yenidoğan döneminde hipokalsemik tetani geçiren, kalp anomalisine eşlik eden atipik yüz görünümü olan ve yineleyen enfeksiyon öyküsü olan hastalarda mutlaka akla getirilmelidir. Erken tanı ile hastaların immün sistem incelemesinin yapılması; kısmi eksiklik durumunda enfeksiyonlardan koruyucu önlemler alınmasını, tam hücreli immün bozukluk olması durumunda ise timus nakli yapılmasına olanak sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** 22q11.2 delesyon sendromu, DiGeorge sendromu, hücreli immüniye

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to identify the clinical and immunologic features of patients with 22q11.2 deletion syndrome who were followed up in our clinic. Thus, it is aimed to identify the syndrome early, choose the right treatment options according to humoral and cellular immunologic analysis, and enlighten how to follow up these kinds of patients with immunodeficiencies.

**Material and Methods:** We retrospectively collected data by reviewing the files of 11 patients with 22q11.2 deletion syndrome who were followed up in our clinic between January 2003 and January 2015. The diagnoses were based on the patients' clinical, genetic, and immunologic features. Demographic features, family history, initial symptoms on admission, physical findings, and results of immunologic studies of the patients. Age of diagnosis, treatment options, and clinical follow-up were evaluated.

**Results:** The patients' diagnosis age ranged from 1-11 months and the most common symptoms of admission were cardiac murmur and atypical facial appearance, which were detected during a routine physical examination. All patients had cardiac anomalies, and four patients had a history of cardiovascular surgery. Eight patients (72.7%) had a history of severe infection; recurrent lower respiratory tract infections were reported in six patients (54.5%), pulmonary tuberculosis in one patient (9.1%), and moniliyazis resistant to treatment was detected in one patient. None of the patients required intravenous immunoglobulin replacement therapy, and antibiotic prophylaxis was administered to two patients with lymphopenia.

**Conclusion:** 22q11.2 deletion syndrome is a multi-systemic disorder that should be evaluated by a multidisciplinary team. It should be kept in mind for patients with neonatal hypocalcemic tetany or recurrent infections or atypical facial appearance with cardiac anomalies. Early diagnosis should lead to immunologic analysis and enable the choice of treatment. Preventive measures against infection is recommended for the patients with incomplete immunodeficiency, and thymus transplantation is recommended for patients with complete immunodeficiency.

**Keywords:** 22q11.2 deletion syndrome, cellular immunity, DiGeorge syndrome

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Serdar Nepesov E-posta / E-mail: dr\_nepesov@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 24.09.2018 **Kabul Tarihi / Accepted:** 25.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.95815

## Giriş

Yirmi ikinci kromozomun uzun kolunun delesyonu sonucu oluşan 22q11.2 delesyonu toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromlarından birisidir. Yayınlığı 1/4000 olarak bilinmekte, ancak yeni çalışmalarla 22q11.2 delesyonunun toplumda daha sık olduğu belirtilmektedir (1, 2). Hastaların bir çoğunda de novo mutasyon saptansa da yaklaşık %20 hastada otozomal baskın geçiş bildirilmektedir (3, 4).

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu timus hipoplazisi/aplazisine ikincil immün yetersizlik, kardiyovasküler anomali, karakteristik yüz görünümü, gelişme geriliği ve hipoparatiroidizme ikincil hipokalsemi ile bulgu vermekle birlikte klinik çeşitlilik oldukça fazladır (3). Fenotipik özelliklerinin çok çeşitli olması bazı hastalarda tanıyı güçleştirmekte, özellikle altta yatan doğuştan kalp hastalığı yok ise tanı yaşı yaşamın ileri dönemlerine taşınmaktadır (5). Kromozom 22q11.2 delesyon sendromu tanısı alan hastaların yaklaşık %75'inde konotrunkal kalp anomalisi saptanır ve hastalarda ölüm oranını etkileyen en önemli anomalilerdir (3). En sık görülen konotrunkal anomaliler; Fallot tetralojisi, trunkus arteriosus ve kesintili arkustadır (5). Bu anomalilerin dışında hemen hemen tüm kalp anomaliler 22q11.2 delesyon sendromuna eşlik edebilir. Humoral ve hücrel immün sistem incelemesi sonucunda hastaların %75–80'inde T hücre sayısında düşüklük (tam olmayan immün yetersizlik) bildirilmektedir (6). Hafif düzeydeki T hücre sayısındaki düşüklük, bu hastaların sık enfeksiyon özellikle viral enfeksiyon geçirmelerine ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa neden olmaktadır (7, 8). Hastaların %0,1'inde T hücre sayısı çok düşük sayıda (tam immün yetersizlik ya da ağır immün yetersizlik) olabilmektedir; bu hastalar 'acil çocuk hasta' olarak kabul edilmektedir ve timus nakli önerilmektedir (6).

Bu çalışmada kliniğimizde kromozom 22q11.2 delesyonu sendromu tanısı ile izlenen hastaların tipik klinik bulgularının tanımlanması ve immünolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece, hekimler tarafından pek az bilinen hastalığın erken tanımlanmasına ve izlemine yardımcı olunması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı tarafından Ocak 2003–Ocak 2015 tarihleri arasında kromozom 22q11.2 delesyonu sendromu tanısı ile izlenmekte olan hastaların verileri, hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemleri incelenerek geriye dönük olarak araştırıldı. Hastalara ait demografik bilgiler, aile öyküsü, başvuru ya-

şınmaları, laboratuvar incelemeleri (immünolojik, biyokimyasal, endokrinolojik) ve tanı yaşları kaydedildi. Klinik izlemleri sırasında eşlik eden hastalıklar ve sorunlar ile kullanmakta olduğu tedaviler kayıt edildi.

Hastalardan tam kan sayımı için etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) tüpe alınan kan örnekleri Beckman Coulter LH780 cihazı kullanılarak incelendi. Total lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı yaşa göre standart değerler ile karşılaştırılarak belirlendi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji Laboratuvarı'nda eş zamanlı olarak akan hücre ölçer cihazı (Beckton Dickinson Facs Calibur akan hücre ölçer cihazı) ile monoklonal antikorlar kullanılarak CD3+ T lenfosit, CD4+ T lenfosit, CD8+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit ve CD16/56+ NK hücre sayıları belirlendi. ROCHE COBAS 702 cihazı kullanılarak nefelometrik yöntem ile immünglobulin (Ig) G, A ve M düzeyleri ile immünokap yöntemi ile IgE düzeyi ölçüldü. Tüm hastaların genetik tanısı floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile kromozom 22q11.2 delesyonu gösterilerek doğrulandı.

Çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı (Şubat 2018- Karar no: 1790). Tüm hastaların ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

## İstatistiksel çözümleme

İstatistiksel çözümlemede SPSS programı (20.0 sürümü, IBM Company, SPSS Inc.) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 11 hastanın yaş ortancası 8 yıl (dağılımı 3,5 ay–13 yıl, ortalama 7,16±4,73 yıl) olup, altısı erkek ve beşi kız idi. Tanı yaşı ortanca 3 ay (dağılımı 1–11 ay, ortalama 4,77±3,68 ay) olarak belirlendi. İki hastanın ebeveynleri arasında akraba evliliği vardı. Ailede immün yetersizlik öyküsü hiçbir hastada bulunmadı. Hastaların başvuru yakınmaları sırasıyla dört hastada kalpte üfürüm duyulması, üç hastada atipik yüz görünümü, iki hastada hipokalsemik tetani, bir hastada pnömoni ve bir hastada sepsis idi. Hastaların tümünde kalp anomalisi ve kromozom 22q11.2 delesyonu saptandı. Dört olguya kardiyovasküler cerrahi uygulanmıştı (Tablo 1).

Sekiz hasta ciddi enfeksiyon geçirmişti; altı hastada yinelenen alt solunum yolu enfeksiyonu, bir hastada akciğer tüberkülozu ve bir hastada inatçı moniliazis belirlendi.

Büyüme ve gelişme boy ve kilo persantil eğrileri ile de-

**Tablo 1. Hastaların demografik nitelikleri ve kalp tutulumları**

| Hasta no | Cinsiyet, yaş     | Tanı yaşı, başvuru yakınması     | Kalp nomalileri                     | Kardiyovasküler cerrahi öyküsü |
|----------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 1        | Erkek, 5 yıl 6 ay | 11 ay, kalp üfürümü              | VSD, ASD, AK, PH                    | Var                            |
| 2        | Kız, 13 yıl       | 2.5 ay, hipokalsemik konvülziyon | SAA, PDA, PH                        | Yok                            |
| 3        | Erkek, 5 yıl 6 ay | 3 ay, kalp üfürümü               | VSD, ASD, TOF, SAA, AK, PA, PDA, PH | Var                            |
| 4        | Kız, 6 ay         | 4 ay, kalp üfürümü               | VSD                                 | Yok                            |
| 5        | Kız, 2 yıl        | 8 ay, pnömoni                    | VSD                                 | Yok                            |
| 6        | Kız, 11 yıl       | 2 ay, hipokalsemik konvülziyon   | ASD, PH                             | Yok                            |
| 7        | Erkek, 10 yıl     | 11 ay, kalp üfürümü              | VSD, ASD, TA, PDA, PH               | Var                            |
| 8        | Erkek, 10 yıl     | 6 ay, atipik yüz görünümü        | VSD, ASD, TOF, SAA, PDA             | Var                            |
| 9        | Erkek, 3.5 ay     | 1 ay, atipik yüz görünümü        | VSD, ASD, PA, PDA                   | Yok                            |
| 10       | Erkek, 13 yıl     | 2 ay, atipik yüz görünümü        | ASD                                 | Yok                            |
| 11       | Kız, 8 yıl        | 2 ay, sepsis                     | VSD, ASD                            | Yok                            |

AK: Aort koarktasyonu; ASD: Atriyal septal defekt; PA: Pulmoner atrezi; PDA: Patent duktus arteriyozus; PH: Pulmoner hipertansiyon; SAA: Sağ arkus aorta; TA: Trunkus arteriyozus; TOF: Fallot tetralojisi; VSD: Ventriküler septal defekt

ğerlendirildi. Beş hastanın boyu 3. persantilin (p) altında, iki hastada 3–10 p arası, üç hastada 10–25 p arası ve birinde 25–50 p arasında bulundu. Vücut ağırlığı, 3 p altı olan beş, 3–10 p arası olan üç, 10–25 p arası olan bir, 25–50 p olan bir ve 97 p olan bir hasta vardı.

Hastaların yüz görünümünde; kemerli uzun burun, kısa palpebral fissür, uzun yüz, küçük çene, düşük kulak, gözler arası mesafenin geniş olması gibi anomalilerden en az biri vardı. Sekiz hasta mental/motor gerilik tanısı ile özel eğitim almaktaydı. Üç hastada hiperaktivite ve bir hastada otizm tanısı vardı. Beş hastada ek hastalık; üçünde epilepsi, birinde obezite ve birinde sağ displastik böbrek vardı.

Endokrinolojik açıdan değerlendirildiğinde parathormon (PTH) düzeyinin üç hastada düşük olduğu görüldü. Tanı sırasında iki hastanın serum kalsiyum değeri düşüktü. Bir hastanın PTH seviyesi düşük olmasına rağmen serum kalsiyum değeri normal (PTH 4,02 pg/ml, Ca 9,9 mg/dL) aralıkta idi ve parsiyel hipoparatiroidi olarak değerlendirildi. Bir hastada büyüme hormonu eksikliği saptanarak büyüme hormonu replasman tedavisi başlandı. Üç hasta hipotiroidi nedeniyle Çocuk Endokrinoloji tarafından levotiroksin tedavisi başlanarak izleme alındı.

Lökosit sayısı ortanca 10 300/mm<sup>3</sup> (aralık 4 600–18 700/mm<sup>3</sup>), mutlak lenfosit sayısı ortanca 4 700/mm<sup>3</sup> (aralık 1 100–9 400/mm<sup>3</sup>), trombosit sayısı ortanca 155 000/mm<sup>3</sup> (aralık 15 000–799 000/mm<sup>3</sup>) bulundu. Beş hastanın (%45,4) trombosit değeri 150 000/mm<sup>3</sup>'in altında saptandı. Lenfosit alt grupları incelendiğinde CD3+ T lenfosit sayısı ortanca 2 278/mm<sup>3</sup> (aralık 602–6,670/mm<sup>3</sup>), CD4+ T lenfosit sayısı ortanca 1 130/mm<sup>3</sup> (aralık 198–3 535/mm<sup>3</sup>),

CD8+ T lenfosit sayısı ortanca 547/mm<sup>3</sup> (aralık 108–1 555/mm<sup>3</sup>) bulundu (Tablo 2). Mutlak lenfosit sayısı yaşına göre düşük (sırasıyla 1 100/mm<sup>3</sup> ve 1 500/mm<sup>3</sup>) bulunan iki hastada; CD3+ T lenfosit sayısı sırasıyla 602/mm<sup>3</sup> ve 870/mm<sup>3</sup>, CD4+ T lenfosit sayısı 198/mm<sup>3</sup> ve 495/mm<sup>3</sup> bulundu.

Lenfopenik olan iki hastaya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri için trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi başlandı. İmmünglobulin düzeyleri yaşa göre normal bulunan hastaların hiçbirine intravenöz immünglobulin replasman tedavisi önerilmedi. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı uygulanmış sekiz hastanın birinde BCG-itis gelişti. Kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşısı uygulanan dört hastanın üçünde aşı antikorları oluştu, hiçbirinde komplikasyon gelişmedi. Hastalar ortalama 78,6 ay izlendi, yaşamını kaybeden hasta olmadı (Tablo 3).

### Tartışma

DiGeorge sendromu, 3. ve 4. faringeal arkların embriyonik oluşum defektinden kaynaklanan, kromozom 22q11.2 delesyonu ile ilişkili, geniş bir fenotipik spektruma sahip çok sayıda sistemi tutan bir sendromdur (9). Ana bileşenlerini doğuştan kalp hastalığı, hipokalsemi, atipik yüz görünümü ve immün yetersizlik oluşturur. İzlediğimiz hastalar, bu bulgulardan en az birisi ile kliniğe başvurmuşlardı. Dolayısıyla bu bulgulardan birisine sahip hastaların DiGeorge sendromu açısından ve eşlik edebilecek diğer bulgular açısından mutlaka incelenmesi gerekir.

Doğuştan kalp hastalığı olan ya da yenidoğan döneminde hipokalsemi saptanan hastalar, genellikle yaşamın ilk

**Tablo 2. Hastaların laboratuvar verileri**

|   | Ortalama  | Standart sapma | Ortanca   | En az    | En çok    |
|---|-----------|----------------|-----------|----------|-----------|
| PTH (pg/mL)                               | 23,81     | 9,10           | 24,80     | 4,02     | 40,30     |
| Ca (mg/dL)                                | 9,30      | 1,54           | 9,80      | 5,20     | 10,90     |
| P (mg/dL)                                 | 5,05      | 0,76           | 4,80      | 4,20     | 6,40      |
| 25-hidroksi vitamin D (ng/mL)             | 23,88     | 9,44           | 20,00     | 13,70    | 40,00     |
| Lökosit sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )   | 10 400    | 3 860,05       | 10 300,00 | 4 600,00 | 18 700,00 |
| Lenfosit sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )  | 4 994,09  | 2 596,85       | 4 700,00  | 1 100,00 | 9 400,00  |
| Nötrofil sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> )  | 4 294,09  | 2 441,29       | 3 200,00  | 2 000,00 | 8 800,00  |
| Hemoglobin değeri (g/dL)                  | 11,24     | 1,31           | 11,50     | 9,50     | 13,60     |
| Trombosit sayısı (mm <sup>3</sup> )       | 244 363,6 | 208 525,9      | 155 000   | 15 000   | 799 000   |
| Eozinofil sayısı (hücre/mm <sup>3</sup> ) | 254,55    | 143,97         | 300,00    | 100,00   | 500,00    |
| CD3+ T lenfosit (%)                       | 47,73     | 11,61          | 45,00     | 30,00    | 67,00     |
| CD3+ T lenfosit (hücre/mm <sup>3</sup> )  | 2 377,27  | 1 636,23       | 2 278,00  | 602,00   | 6 670,00  |
| CD4+ T lenfosit (%)                       | 52,91     | 18,54          | 59,00     | 22,00    | 76,00     |
| CD4+ T lenfosit (hücre/mm <sup>3</sup> )  | 1 311,36  | 985,79         | 1 130,00  | 198,00   | 3 535,00  |
| CD8+ T lenfosit (%)                       | 30,55     | 13,07          | 30,00     | 9,00     | 56,00     |
| CD8+ T lenfosit (hücre/mm <sup>3</sup> )  | 613,27    | 385,75         | 547,00    | 108,00   | 1 555,00  |
| CD19+ B lenfosit (%)                      | 35,73     | 15,34          | 32,00     | 12,00    | 57,00     |
| CD16/56+NK hücresi (%)                    | 14,64     | 9,29           | 11,00     | 4,00     | 35,00     |
| IgG (mg/dL)                               | 947,45    | 363,36         | 1 080,00  | 484,00   | 1 430,00  |
| IgM (mg/dL)                               | 69,81     | 28,08          | 67,00     | 34,00    | 116,00    |
| IgA (mg/dL)                               | 74,93     | 65,68          | 36,70     | 12,00    | 179,00    |
| IgE (mg/dL)                               | 19,48     | 7,35           | 17,00     | 10,00    | 35,00     |

Ca: Kalsiyum; CD: Cluster of differentiation (yüzey farklılaşma antijenleri); Ig: Immüoglobulin; NK: Naturel killer (doğal öldürücü); P: Fosfor; PTH: parathormon

yılında tanı almaktadır (5). Hastalarımızın tümünde kalp anomalisine eşlik eden dismorfik yüz görünümü ve çoğunda ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü belirlenmiştir. İki hastaya hipokalsemik konvülsiyon, 4 hastaya fizik bakı sırasında duyulan kardiyak üfürüm nedeniyle incelenerek tanı konulmuştur. Hastalarımızın tamamına bir yaşından önce tanı konulmuştur.

Kromozom 22q11.2 delesyonu sendromunda, delesyon kalıtımı hastaların az bir kısmında (%28) görülürken bir çok yeni tanı alan kişide de novo mutasyon görülmektedir (3). Hastalarımızın ebeveynlerine delesyon açısından tarama yapılmamakla birlikte, hiçbirinde 22q11.2 delesyonu sendromu varlığını düşündürecek klinik bulguya rastlanmamıştır. Bu hastalarda ölüm oranını etkileyen en önemli etmenler kalp anomalileri ve immün yetersizliğin derecesidir. Yayınlanan birçok çalışmada hastaların %80'den fazlasında kardiyovasküler anomaliler bildirilmiştir (3, 5, 10). Bu nedenle konotrunkal kalp ve aort dalına ilişkin anomalilerin (Fallot tetralojisi, trunkus arteriozus, kesintili arkus aorta, aort dalı anomalileri) saptandığı çocuklarda, kromozom analizi yapılması önerilmektedir

(5, 11). Park ve ark. (11) DiGeorge sendromu tanı hastaların %85'inde kardiyovasküler anomali (yarısından fazlası Fallot tetralojisi) ve %20'sinde izole ventriküler septal defekt (VSD) saptamışlardır. Hastalarımızın hepsinde kardiyovasküler anomali vardı, ikisi Fallot tetralojisi, ikisi ise izole VSD idi. Dört hastaya kardiyovasküler cerrahi girişim uygulanmıştı.

Timüs yokluğu ve belirgin T hücre lenfopenisi ile belirgin tablo "tam DiGeorge sendromu", birçok hastada olduğu gibi daha hafif immün yetersizlik tablosunun eşlik ettiği grup ise "kısmi DiGeorge sendromu" olarak tanımlanmaktadır (12). Hastaların çoğunda T hücre sayısında hafif düşüklük gözlenirken, T hücrelerinin tam eksikliğine bağlı ağır immün yetersizlik hastaların pek azında (<%1) görülmektedir. Bu hastalar, immünoloji bilim dalı tarafından mutlaka izlenmelidir. Naif T hücre sayısının (CD4/CD45-RA) <50/mm<sup>3</sup> olması ise timüs nakli için endikasyon oluşturmaktadır (6). T hücre sayısı, 22q11.2 delesyon sendromuna sahip tüm yaş grubundaki çocuklarda sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşüktür (13). Toplam T hücre (CD3+ T lenfosit) sayısı 800–2 000/mm<sup>3</sup> arası olan

**Tablo 3. Hastaların klinik nitelikleri**

|                                | n  | %     |                             | n  | %     |
|--------------------------------|----|-------|-----------------------------|----|-------|
| Genetik                        |    |       | KKK'ya karşı antikor yanıtı | 3  | 27,3  |
| 22q11.2 mutasyonu              | 11 | 100,0 | Atipik yüz görünümü         | 11 | 100,0 |
| Kardiyak anomalisi             | 11 | 100,0 | Büyüme                      |    |       |
| VSD                            | 8  | 72,7  | Boy                         |    |       |
| ASD                            | 8  | 72,7  | <3 p                        | 5  | 45,4  |
| Fallot tetralojisi             | 2  | 18,2  | 3–10 p                      | 2  | 18,2  |
| Sağ arkus aorta                | 3  | 27,3  | 10–25 p                     | 3  | 27,3  |
| Aort koarktasyonu              | 2  | 18,2  | 25–50 p                     | 1  | 9,1   |
| Pulmoner atrezi                | 2  | 18,2  | Vücut ağırlığı              |    |       |
| Trunkus arteriosus             | 1  | 9,1   | <3 p                        | 5  | 45,4  |
| PDA                            | 5  | 45,4  | 3–10 p                      | 3  | 27,3  |
| PH                             | 4  | 36,4  | 10–25 p                     | 1  | 9,1   |
| Kardiyovasküler cerrahi        | 4  | 36,4  | 25–50 p                     | 1  | 9,1   |
| Endokrinolojik                 |    |       | 50–75 p                     | 0  | 0,0   |
| Hipoparatiroidi                | 3  | 27,3  | 75–90 p                     | 0  | 0,0   |
| Hipokalsemi                    | 2  | 18,2  | 90–97 p                     | 1  | 9,1   |
| Hipotiroidi                    | 3  | 27,3  | Psikiyatrik                 |    |       |
| Büyüme hormonu eksikliği       | 1  | 9,1   | Mental-motor retardasyon    | 8  | 72,7  |
| İmmünolojik                    |    |       | Hiperaktivite               | 3  | 27,3  |
| BCG aşısı                      | 8  | 72,7  | Otizm                       | 1  | 9,1   |
| BCG'itisi                      | 1  | 9,1   | Ciddi enfeksiyon öyküsü     | 8  | 72,7  |
| KKK aşısı                      | 4  | 36,4  | Antibiyotik profilaksisi    | 2  | 18,2  |
| KKK aşısı sonrası komplikasyon | 0  | 0,0   | IVIG replasman tedavisi     | 0  | 0,0   |
|                                |    |       | Mortalite                   | 0  | 0,0   |

ASD: Atriyal septal defekt; BCG: Bacillus Calmette-Guerin; IVIG: Intravenöz Immünglobulin; KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak; PDA: Patent duktus arteriyozus; PH: Pulmoner hipertansiyon; VSD: Ventriküler septal defekt

hastalar yaşamın ilk yıllarında çoğunlukla normal serum immünglobulin düzeylerine ve normal T hücre proliferasyon yanıtına sahiptir (6).

Timüs hipoplazisinin humoral immünite üzerine etkisi düşük orandadır. Serum IgG ve IgM düzeyleri çoğunlukla normaldir (12, 13). İmmünglobulin A eksikliği ve spesifik antikor yanıtı eksikliği, çok az hastada bulunmasına karşın toplumdaki yaygınlığa göre bu hasta grubunda daha yüksektir (13). Patel ve ark. (14) çalışmasında, DiGeorge sendromlu hastaların %6'sında 3 yaş sonrası hipogamaglobulinemi saptanmış ve %3 hastaya immünglobulin replasman tedavisi uygulanmıştır. Cancirini ve ark. (5) ise benzer şekilde hastaların %3'ünün hipogamaglobulinemi tanısı ile intravenöz immünglobulin tedavisi aldığını saptamışlardır. Hastalarımızın sadece birinde serum IgA düzeyi sınırdan düşük saptanmış olup, izlenen hastalara immünglobulin replasman tedavisi gereksinimi olmamıştır.

DiGeorge sendromlu hastaların %7'lik bir kısmında sep-

sis, yaklaşık yarısında ise tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu bildirilmiştir (5). Cancirini ve ark. (5) hastaların %17'sinin enfeksiyon kontrolü için profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik kullandığını bildirmişlerdir. Bu hastalarda, T hücre sayısı sağlıklı çocuklara kıyasla göreceli olarak tüm yaş grubunda daha düşük saptansa da bunun artan enfeksiyon sıklığı ve otoimmünite riskiyle ilişkisi gösterilememiştir (13). Hastalarımızın sadece ikisi lenfopenik olmasına rağmen sekiz hastada ciddi enfeksiyon geçirme öyküsü vardı. Yüksek enfeksiyon sıklığı; kardiyovasküler anomaliler, yüzün yapısal bozuklukları, humoral ya da hücrel immün sistem değişiklikleri, atopik bünye ile açıklanabilir.

Artan enfeksiyon sıklığı nedeniyle birincil aşılamanın tüm hastalara yapılması önerilmektedir. Ancak canlı viral aşılamanın yapılmasına, timüs aplazisi ve T hücre sayısı gibi hastaya özgü bulgulara göre karar verilmelidir. T hücre sayısında hafif düşüklük olan hastalara KKK ve suçiçeği aşısının yapılmasının güvenli olduğu bildirilmiştir (15, 16). Bir yaş

üstündeki 9 hastadan 2'sine lenfopeni nedeni ile KKK aşısı yapılmadı. Dört hastaya KKK aşısı uygulanmış olup hiçbirinde komplikasyon gelişmedi. Üç hastada antikor yanıtları yeterli iken, birinde antikor yanıtları yetersiz bulundu.

BCG aşısı uygulanan 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların çoğunun aşığı iyi tolere ettiği, çok nadir hastalarda BCG-itisi ya da yaygın hastalık geliştiği bildirilmiştir (16). Sekiz hastamıza BCG aşısı uygulanmış olup, sadece birinde BCG-itisi gelişmiştir. Bu hastanın toplam, yardımcı ve baskılayıcı T hücre sayısı düşük (CD3+ T lenfosit 1.200/mm<sup>3</sup>, CD4+ T lenfosit 264/mm<sup>3</sup>, CD8+ T lenfosit 108/mm<sup>3</sup>), serum immünglobulin düzeyleri ise yaşına göre normal bulunmuştur.

Kromozom 22q11.2 delesyon sendromunda endokrinopatiler (hipoparatiroidizm, hipotiroidi ve boy kısalığı) sıklıkla görülür (17). Hipoparatiroidizmi olan hastaların bir kısmında hipokalsemi eşlik edebilir. Ryan ve ark. (3) 22q11.2 delesyonlu hasta grubunda hipokalsemiyi %60 sıklıkta saptamış ve bunların yarısından fazlasında hipokalsemik nöbetin eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Farklı çalışmalarda hipokalsemi sıklığı %30–48 arasında bulunmuştur (5, 18). İki hastamız (%18,2) hipokalsemik konvülsiyonla başvurmuş olup ikisinde de hipoparatiroidiye ikincil hipokalsemi saptanmıştır. Merkezimizde 22q11.2 delesyon sendromu tanısı ile izlenen hastalar hipokalsemi bulguları açısından sorgulanmakta ve düzenli aralıklarla serum Ca, P, ALP, PTH seviyeleri kontrol edilmektedir. İki hasta dışında, diğer hastaların klinik izlemlerinde hipokalsemi gelişmedi. Boy kısalığı hem yapısal olarak hem de alta yatan sistemik hastalık nedeniyle sıklıkla gözlenir. Doğuştan kalp hastalığı olanlarda gelişme geriliği yüksek oranda görülmektedir (3). Bizim hastalarımızın beşinde boy ya da vücut ağırlığı 3 p altında saptanmıştır. Tiroid işlev bozukluğu da bu hastalarda sık görülen bir endokrinopatidir (9). Üç hastamız hipotiroidi tanısıyla hormon replasman tedavisi almakta idi. Dizinde bu hasta grubunda büyüme hormonu eksikliği %4 olarak belirtilmiştir (19). Bir hastamız büyüme hormonu eksikliği tanısı ile replasman tedavisi almakta idi.

Dizinde genitoüriner anomaliler hastaların %36'sında görülmekle beraber çalışmamızda sadece bir hastada displastik böbrek saptanmıştır (3). Bu nedenle, 22q11 delesyonu sendromu tanısı konulan hastalar yapısal böbrek anomalisi açısından üriner ultrasonografi ile rutin olarak taranmalıdır.

Hastalarımızın tümünde 22q11.2 delesyonu sendromunun fenotipik ve genotipik özellikleri ile uyumlu dismorfik klinik bulgular ve laboratuvar inceleme sonuçları bulunmuştur. Çalışmamızın öne çıkan belirgin kısıtlılığı ise hasta sayısının fazla olmamasıdır.

Kromozom 22q11.2 delesyonu sendromu toplumda önemli bir sıklıkla görülen ve birçok uzmanlık dalıyla birlikte izlenmesi gereken çok sayıda sistemi tutan bir hastalıktır. Bu sendromu düşündürülen bulguların varlığında tanı için kromozom analizi istenmeli ve bu doğrultuda hastanın diğer sistem tutulumları açısından taramaları yapılmalıdır. Bu sendroma sahip hastaların bazen sadece sık enfeksiyon geçirme, nöromotor gelişme geriliği, konuşma bozukluğu gibi bulgularla geç dönemde tanı aldığı düşünülürse pratisyen ve çocuk hekimlerinin bu fenotipik özellikler açısından farkındalığının artırılması önemlidir (5).

**Etik Komite Onayı:** Çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için hastanemiz lokal etik kurulundan onay alındı (Şubat 2018 - Karar no: 1790).

**Hasta Onamı:** Tüm hastaların ebeveynlerinden yazılı onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.N., Y.C., H.Ç.; Tasarım - S.N., F.D.A., Y.C.; Denetleme - H.Ç., Y.C.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.N., U.K., E.T.; Analiz ve/veya Yorum - S.N., F.D.A., U.K., E.T.; Literatür Taraması - S.N., F.D.A.; Yazıyı Yazan - S.N.; Eleştirel İnceleme - H.Ç., Y.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from our hospital's local ethics committee (February 2018, Decision number: 1790).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the parents of all patients.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.N., Y.C., H.Ç., Design - S.N., F.D.A., Y.C.; Supervision - H.Ç., Y.C.; Data Collection and/or Processing- S.N., U.K., E.T.; Analysis and/or Interpretation - S.N., F.D.A., U.K., E.T.; Literature Review - S.N., F.D.A.; Writing - S.N.; Critical Review - H.Ç., Y.C.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, et al. Prevalence

- of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn* 2015; 35: 801–9.
2. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 348–51.
  3. 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: 798–804.
  4. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet* 1998; 80: 531–2.
  5. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164: 1475–80.
  6. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2366–72.
  7. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 226–30.
  8. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 678–83.
  9. Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1575–9.
  10. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11–24.
  11. Park IS, Ko JK, Kim YH, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol* 2007; 114: 230–5.
  12. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443–52.
  13. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139: 715–23.
  14. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):950-3.
  15. Perez EE, Boksztzanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003; 112: e325.
  16. Suksawat Y, Sathienkijanchai A, Veskitkul J, et al. Resolution of Primary Immune Defect in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Immunol* 2017; 37: 375–82.
  17. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001; 3: 19–22.
  18. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2003; 88: 520–2.
  19. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138: 307–13.