

# Hipokalsemik Konvülziyon Nedeniyle Başvuran Adolesan Bir Olguda 22q11 Delesyonu

## A CASE WITH 22Q11 DELETION ASSOCIATED WITH HYPOCALCEMIC CONVULSION. CASE REPORT

Dr. Özlem GİRAY,<sup>a,b</sup> Dr. Edip ÜNAL,<sup>a,c</sup> Dr. Elçin BORA,<sup>a,b</sup> Dr. Ayfer ÜLGENALP,<sup>a,b</sup>  
Dr. Ece BÖBER,<sup>a,c</sup> Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ,<sup>a,c</sup> Dr. Derya ERÇAL<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>b</sup>Genetik BD <sup>c</sup>Endokrinoloji BD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İZMİR

### Özet

Son yıllarda, 22q11 mikrolelesyon sendromunun görülme sıklığı, etnik farklılıklar da göz önüne alındığında yaklaşık 4500-7600 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. DiGeorge Sendromu, velokardiyofasyal sendrom (Shprintzen sendromu), Opitz G/BBB sendromu ve konotrunkal anomali yüzü sendromunun, bu mikrolelesyon sendromunun fenotipik varyantları olabileceği bilinmektedir. Onüç yaşında erkek hasta bilinç kaybının eşlik ettiği jeneralize tonik-klonik nöbet geçirme öyküsü ile getirildi. Hipokalsemik nöbeti nedeniyle tetkik edilen hastada, yapılan moleküler sitogenetik incelemede (FISH yöntemiyle) 22q11 delesyonu saptandı. Oral kalsiyum ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tedavisi önerilerek taburcu edildi ve aileye genetik danışma verildi. Çocukluk yaş grubunda hipoparatiroidi tanısı alan hastalarda, eşlik eden dismorfik bulguların olması durumunda 22q11 delesyonu mutlaka araştırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** DiGeorge sendromu, hipokalsemi, hipoparatiroidizm

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:54-57

### Abstract

Recently, taking account of ethnic diversity, the prevalence of 22q11 microdeletion syndrome is reported as one in 4500-7600 live births. It is now known that DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome (Shprintzen syndrome), Opitz G/BBB and conotruncal anomaly face syndrome may be the phenotypic variants of this microdeletion syndrome. A thirteen-year-old boy was brought with a history of generalized tonic-clonic attack accompanied with loss of consciousness. 22q11 deletion was determined by molecular cytogenetic examination in patient who was evaluated because of hypocalcemic convulsion. Oral calcium supplements and 1,25-cholecalciferol treatment was suggested to the patient and externalised after genetic counseling was given. 22q11 deletion should always be examined since the presence of dysmorphic findings in patients diagnosed as hypoparathyroidism in childhood.

**Key Words:** DiGeorge syndrome; hypocalcemia; hypoparathyroidism

**G**örülme sıklığı yaklaşık 1/4500-7600 canlı doğum olan 22q11 delesyonunda, 22. kromozom üzerinde bir mikrolelesyon vardır.<sup>1-5</sup> Bu delesyonun görüldüğü olgular öğrenme güçlüğü, atipik yüz görünümü, kardiyak malformasyonlar, paratiroid ve timus anomalileri, yarık damak, nazone ses, hipoparatiroidizm ve hipokalsemi gibi bulgulardan oluşan geniş bir fenotipik yelpaze gösterirler.

Ayrıca, DiGeorge sendromu (DGS), velokardiyofasiyal sendrom (VCFS), konotrunkal anomali yüzü sendromu (CTAFS)'nun çoğunda ve Opitz G/BBB sendromunun bazı vakalarında da bu delesyon gösterilmiştir.<sup>6-8</sup> Daha önceleri farklı genetik kökenleri olduğu düşünülen, ancak günümüzde aynı spektrumda kabul edilen bu hastalıklar "CATCH-22 Fenotipi" olarak adlandırılmıştır.<sup>7-10</sup> Bu yazıda jeneralize konvülziyon ile başvuran ve hipoparatiroidi bulguları görülerek, 22q11 delesyonu saptanan 13 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

**Geliş Tarihi/Received:** 01.04.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.06.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Özlem GİRAY  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Genetik BD,  
İZMİR  
ozlem.griay@deu.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

### Olgu Sunumu

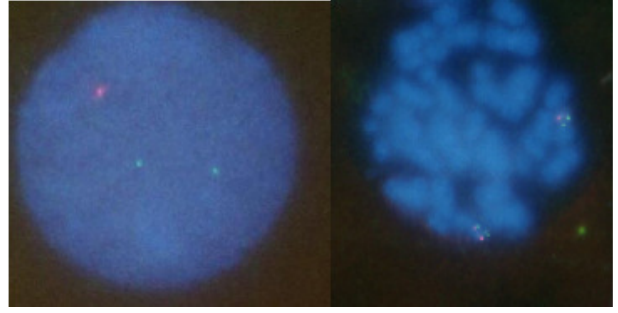
Onüç yaşında erkek hasta bilinç kaybının eşlik ettiği jeneralize tonik-klonik nöbet geçirme

öyküsü ile getirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne-babadan komplikasyonsuz bir gebelik sonunda doğan hastanın, ilk kez 45 günlük iken jeneralize nöbet nedeniyle götürüldüğü doktor tarafından hipokalseminin saptanıp, 2 hafta kadar süren oral kalsiyum tedavisi verildiği, hipokalsemi etiyojisine yönelik tetkikleri yapılamayan hastanın 13 yaşına kadar benzer bir yakınması olmadığı, motor gelişim basamaklarının yaşına uygun, mental gelişiminin hafif geri olduğu, normal okula devam ettiği ancak derslerinin iyi olmadığı öğrenildi.

Yapılan fizik incelemesinde, vücut ağırlığı 43 kg (25-50 p), boy 155 cm (25-50 p), baş çevresi 52 cm (50 p) idi. Uzun dismorfik yüz görünümü, kısa palpebral fissürler, belirgin burun, bulboz burun ucu ve köşeli burun kökü, retrognati ve küçük kulak dışında dismorfik bulgu saptanmadı (Resim 1). “Chvostek” ve “Trousseau” bulguları negatif bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde serum kalsiyum düzeyi 7.1 mg/dL (N:8.8-10.8 mg/dL), fosfor düzeyi 7.8 mg/dL (N:2.9-5.4 mg/dL), eş zamanlı parathormon (PTH) düzeyi 14.1 pg/mL (N:12-74 pg/mL) saptandı. Serum elektrolitleri ve magnezyum düzeyi, kan şekeri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı normal sınırlardaydı. Başlangıçta intravenöz yol ile %10'luk kalsiyum-glukonat tedavisi verilen hastanın, idame tedavisi oral elementer kalsiyum (75 mg/kg/gün, 4 dozda) ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> olarak düzenlendi. Hipokalsemi



**Resim 1.** Hastamızın fenotipik görünümü.



**Resim 2.** Hastanın FISH yöntemi ile elde edilen 22q11 delesyonu görüntüsü (İnterfaz ve metafaz kromozomlarında 22q11.2 bölgesinde tek sinyal görülmektedir).

ile birlikte serum fosforunun yüksek olması ve hipokalsemiye rağmen PTH'nun yükselmemesi nedeniyle olguda hipoparatiroididen şüphe edildi. Hastanın öyküsünde 45 günlük iken geçirdiği hipokalsemik konvülziyon nedeniyle, daha sonraki dönemde asemptomatik olmasına rağmen etiyojide konjenital nedeni bir hipoparatiroidi olabileceği düşünüldü. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan hastanın bu yönde yapılan tetkiklerinde lökosit sayısı, flow sitometri yöntemiyle bakılan lenfosit alt grupları normal olarak değerlendirildi. Göz ve göz dibi bakışı, odyometri, ekokardiyografi, kranial manyetik rezonans görüntülemesi ve batin ultrasonografi tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Yapılan WISC-R (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*) değerlendirmesinde, sözel IQ: 46, performans IQ: 51, toplam IQ: 46 bulundu. “DiGeorge chromosomal region” (DGCR)'a yönelik yapılan moleküler sitogenetik incelemede (FISH yöntemiyle) 22q11.2'de delesyon saptanan olgu, oral kalsiyum ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> tedavisi önerilerek taburcu edildi (Resim 2). Aileye genetik danışma verildi.

## Tartışma

Yirmiikinci kromozomun uzun (q) kolu üzerinde immun sistem, konjenital kalp hastalığı, mental retardasyon, şizofreni ve lösemiye de içeren birçok hastalık/sendromla ilişkili olduğu bilinen genler bulunmaktadır. Haritası tamamlanan

bu kromozomda 500'den fazla genin bulunduğu bilinmektedir.<sup>11-17</sup> Literatürde, 22q11 delesyonu ile ilgili bulguların oldukça değişkenlik gösterdiği, sadece izole kardiyak defekt veya hafif dismorfik yüz görünümü olan olgularda da 22q11 delesyonu bulunabileceği bildirilmektedir.<sup>12,18,19</sup> Bir çalışmada, bu delesyonu taşıyan tek yumurta ikizlerinin birinde sadece anormal yüz görünümü mevcut iken, ikiz eşinde mental retardasyon, velofarengial yetmezlik, kardiyak anomali ve anormal yüz görünümü tespit edilmiştir.<sup>20,21</sup> Adachi ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, hipoparatiroidi tanısı alan 14 hastanın 10'unda 22q11 delesyonu saptanırken, 1 olguda kardiyak anomali ve timik hipoplazi olmaksızın, sadece hafif dismorfik yüz görünümü ile hafif mental gerilik olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların hipoparatiroidi tanısı alma zamanı 9 gün ile 13 yaş arasında değişmektedir.<sup>22</sup> Olgumuzda da dismorfik yüz görünümü, hafif mental gerilik ve hipoparatiroidi mevcut idi. Ayrıca, geçici ama ciddi neonatal hipokalsemi olan olgularda geç çocukluk döneminde hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi atakları gösterilmiş ve bu hastalarda 22q11 delesyonu saptanmıştır.<sup>23,24</sup> Olgumuzda da benzer bir öykü mevcuttu. Aradaki uzun dönemde semptomsuz olmasına rağmen bebeklik döneminde hipokalsemi gelişmesi nedeniyle, hipoparatiroidi sebebinin konjenital olabileceği düşünüldü ve FISH yöntemiyle 22q11 delesyonu tesbit edildi. Delesyon saptanan vakaların, bu delesyonu çocuklarına aktarma riskinin %50 olması nedeniyle, genetik danışma ve takip önemlidir.

Sonuç olarak, 22q11 delesyonu olan olgularda hipokalsemi hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceği gibi, ciddi neonatal hipokalsemi de bu mikrodelesyonun ilk bulgusu olabilir. Hipoparatiroidi tanısı alan hastalarda 22q11.1 mikrodelesyonu hatırlanmalı ve hastalar dismorfik bulguları açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Konotrunkal kalp hastalığı, velofarengial yetmezlik, hafif mental retardasyon veya hastamızdaki gibi dismorfik bulguların eşlik etmesi durumunda FISH yöntemi ile 22q11.2 mikrodelesyonu araştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren CA. Population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348-51.
2. Schinzel A. Microdeletion syndromes, balanced translocations, and gene mapping. *J Med Genet* 1988;25:454-62.
3. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes? *Hum Mol Genet* 2000;9:2421-6.
4. Devriendt K, Fryns JP, Martier G. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35:789-90.
5. Driscoll DA. Genetic basis of DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:702-6.
6. Demczuk S, Aurias A. DiGeorge syndrome and related syndromes associated with 22q11.2 deletions. *Ann Genet* 1995;38:59-76.
7. Lipson A, Emanuel B, Colley P, Fagan K, Driscoll DA. "CATCH22" sans cardiac anomaly, thymic hypoplasia, cleft palate, and hypocalcemia:cAtch 22. A common result of 22q11 deficiency. *J Med Genet* 1994;31:741.
8. Lacassie Y, Arriaza MI. Opitz GBBB syndrome and the 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1996;62:318.
9. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in Di George and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;30:813-7.
10. Gianotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, D'Alipiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet* 1994;53:303-4.
11. Webber SA, Hatchwell E, Barber JCK, et al. Importance of microdeletion of chromosomal region 22q11 as a cause of the ventricular outflow tracts and aortic arch: A three-year prospective study. *J Pediatr* 1996;129:26-32.
12. Motzkin B, Marion R, Goldberg R, Shprintzen, Saenger P. Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion. *J Pediatr* 1993;123:406-10.
13. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-6.
14. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002;86:422-5.
15. 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.
16. Alikasifoğlu M, Malkoç N, Ceviz N, Özme S, Uludoğan Ş, Tunçbilek E. Microdeletion of 22q11 (CATCH 22) in children with conotruncal heart defect and extracardiac malformations. *Turk J Ped* 2000;42: 215-8.
17. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999;402:489-95.

18. Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG, Shapira SK, Scambler PJ, Baldini A. Submicroscopic deletions at 22q11.2: Variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am J Med Genet* 1995;56:191-7.
19. Amati F, Mari A, Digilio MC, et al. 22q11 deletions in isolated and syndromic patients with tetralogy of fallot. *Hum Genet* 1995;95:479-82.
20. Yamagishi H, Ishii C, Maeda J, et al. Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1998;78:319-21.
21. Vincent MC, Heitz F, Tricoire J, et al. 22q11 deletion in DGS/VCFS monozygotic twins with discordant phenotypes. *Genet Couns* 1999;10:43-9.
22. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22 q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr* 1998;157: 34-8.
23. Garcia-Garcia E, Camacho-Alonso J, Gomez-Rodriguez MJ, delCastillo E, Martinez-Aedo, Lopez-Siguero JP. Transient congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:659-61.
24. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2003;88:520-2.