

Kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Evaluation of the Clinical and Laboratory Findings of Patients with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome

¹Filiz HAZAN^a, ²Özlem NALBANTOĞLU^b, ³Semra GÜRSOY^c, ⁴Selime ÖZEN^d,
⁵Murat Muhtar YILMAZER^e, ⁶Ferah GENEL^d, ⁷Timur MEŞE^e, ⁸Behzat ÖZKAN^b

^aDr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^bDr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^cDr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^dDr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

^eDr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Bu çalışmada; kromozom 22q11.2 Delesyon Sendromu (22q11.2DS) tanısı konulan hastaların, genetik polikliniğine başvuru nedenleri ile birlikte, klinik ve laboratuvar bulgularının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca bu sendroma özgü fizik muayene bulgularına dikkat çekilerek, erken tanı ve izlemedeki önemleri vurgulandı. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2014 ve Nisan 2018 tarihleri arasında "Floresan in Situ Hibridizasyon Analizi" ile 22q11.2DS tanısı konulan 13 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların başvuru yakınmaları, fizik ve dismorfik muayene bulguları, tanı alma yaşları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, dosyalarından geriye dönük olarak incelenerek değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların, genetik polikliniğine en sık başvuru nedenleri; atipik yüz görünümü ve kardiyak anomali olarak saptandı. Hastalar, klinik bulgularına göre değerlendirildiğinde en sık bulgular; öğrenme geriliği (13 hasta; %100), doğumsal kalp anomalileri (12 hasta; %92,3) dismorfik yüz bulguları (11 hasta; %84,6) ve hipernasal konuşma (10 hasta; %76,9) idi. Dört (%30,9) hastada, yarı damak tespit edildi. Boy kısalığı 3 hastada görülürken, büyüme hormon eksikliği hiçbir hastada saptanmadı. Üç (%23) hastaya hipoparatiroidizm, 5 (%38,4) hastaya hipokalsemi ve 4 (%30,7) hastaya hipotiroidi tanısı konuldu. İki (%15,4) hastada ise timus hipoplazisi vardı. İskelet sistemi değerlendirilmesinde; 2 (%15,4) hastada skolyoz, 1 (%7,6) hastada platibazi ve 1 (%7,6) hastada pes ekinovarus deformitesi saptandı. Bağ dokusu problemi olarak; 3 (%23,1) hastada umbilikal herni ve 1 (%7,6) hastada ise inguinal herni tespit edildi. **Sonuç:** 22q11.2DS'li hastalarda, majör klinik bulguların yanında, diğer sistemik bulguların varlığı da mutlaka araştırılmalıdır. Hastaları değerlendirirken özellikle; skolyoz, platibazi, umbilikal ve inguinal herni gibi iskelet sistemi ve bağ dokusu anomalileri açısından da dikkatli olunmalıdır.

ABSTRACT Objective: It was aimed to evaluate in detail the clinical and laboratory findings of the patients diagnosed with chromosome 22q11.2 Deletion syndrome (22q11.2DS), together with the reasons for their application to the genetic clinic. In addition, by drawing attention to the physical examination findings specific to this syndrome, their importance in early diagnosis and follow-up was emphasized. **Material and Methods:** A total of 13 patients diagnosed with 22q11.2DS by Fluorescence in Situ Hybridization Analysis between January 2014 and April 2018 were included in this study. The causes of admission, physical and dysmorphic features, age of diagnosis, laboratory and imaging results of the patients were retrospectively evaluated from their medical records. **Results:** Atypical facial appearance and cardiac anomalies were the most common reasons for admission to genetic clinic. The most common features of the patients were learning disability (13 patients; 100%), congenital heart anomalies (12 patients; 92.3%), dysmorphic facial findings (11 patients; 84.6%), and hypernasal speech (10 patients; 76.9%). Cleft palate was seen in 4 patients (30.9%). While short stature was found in 3 patients, growth hormone deficiency was not detected in any of them. Hypoparathyroidism, hypocalcemia and hypothyroidism were seen in 3 patients (23%), 5 patients (%38.4), and 4 patients (30.7%), respectively. Two patients (15.4%) had thymus hypoplasia. During evaluation of skeletal system scoliosis, platybasia and pes equinovarus were observed in 2 patients (15.4%), 1 patient (7.6%), and 1 patient (7.6%) respectively. Connective tissue problems including, umbilical hernia (3 patients; 23.1%), and inguinal hernia (1 patient; 7.6%) were also noted. **Conclusion:** In addition to major clinical findings, the presence of other systemic findings should definitely be investigated in the evaluation of patients with 22q11.2DS. Care should be taken when evaluating patients with 22q11.2DS in terms of possible anomalies such as skeletal system and connective tissue pathologies including especially scoliosis, platybasia, umbilical and inguinal hernia.

Anahtar Kelimeler: 22q11.2 Delesyon Sendromu; iskelet sistemi; skolyoz; platibazi; herni

Keywords: 22q11.2 Deletion Syndrome; skeletal system; scoliosis; platybasia; hernia

Correspondence: Semra GÜRSOY

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: dr.semra@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 13 Jan 2021

Received in revised form: 08 Mar 2021

Accepted: 10 Mar 2021

Available online: 15 Mar 2021

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DiGeorge Sendromu, ilk defa 1968 yılında Kirkpatrick ve DiGeorge tarafından, kardiyovasküler anomalili, paratiroid hipoplazisi, hipokalsemi, timus hipoplazisi/aplazisi ile birlikte immün yetmezliği bulunan küçük bir hasta grubunda bildirilmiştir.¹ Bu sendromun sebebinin 22q11.2 kromozomal delesyon olduğunun gösterilmesinin ardından, Opitz G/BBB sendromu, Velokardiyofasiyal sendrom, Cayler Kardiyofasiyal sendrom, Sedlackova sendromu ve Konotrunkal anomali yüz sendromunun da aynı kromozomal delesyona bağlı olarak ortaya çıktığı gösterildi. Böylece tüm bu hastalıklar, 22q11.2 kromozomal delesyon sendromları (22q11.2DS) olarak adlandırılmıştır.²

Kromozom 22q11.2DS, insanlarda bilinen en sık mikrodelsiyon sendromudur ve yaklaşık 1/4.000 sıklıkta görülür.³ Bu sendromda birçok sistem etkilenmekle birlikte, sendromun karakteristik özellikleri; doğumsal kalp hastalıkları, damak anomalileri, karakteristik yüz görünümü, immün yetmezlik ve öğrenme geriliğidir. Kromozom 22q11.2DS olan hastaların %85 kadarında, 22. kromozomun uzun kolunda (q) yaklaşık 3 megabazlık (Mb) kromozomal bölgenin heterozigot delesyonu görülür. Bu bölge, yaklaşık 40 kadar protein kodlayan gen içermektedir.² Hastaların daha az bir kısmında, 1,5 Mb'lik delesyon görülebilir. Bu 2 tip delesyonda mayoz bölünme sırasında, hatalı kromozomal yeniden düzenlenme sırasında ortaya çıkmaktadır.³ Bu hastalıktan özellikle *T-Box 1 Transcription Factor (TBX1)* geni sorumlu tutulmaktadır.^{2,3} Bu sendromun tanısında, moleküler sitogenetik analiz olan "Floresan in Situ Hibridizasyon" (FISH) tekniği, 20 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır.^{4,5} Bununla birlikte, Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyonu yöntemi ve array temelli karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon analizleri, tanıda kullanılan diğer yöntemlerdir.^{4,6} Bu çalışmada, hastanemizde kromozom 22q11.2DS tanısı konularak izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2014 ve Nisan 2018 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Genetik polikliniği tarafından izlenen, kromozom 22q11.2DS tanısı alan 13

hastanın kayıtları, geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı alma yaşları, klinik bulguları, laboratuvar bulguları (hormonal, biyokimyasal, immünolojik, kromozom analizi, FISH analizi), işitme testi sonuçları, göz muayene bulguları, vertebra grafileri ve ekokardiyografi verileri değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce, hastane girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu 24.09.2020 tarih ve 445 protokol, karar no: 2020113-07). Çalışmaya dâhil olan tüm hastaların genetik analizlerinden önce, hastaların aileleri tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Fotoğraf kullanımı için de hasta ve ailelerinden onay formu alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. (IBM Corp. Armonk, NY) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler sayısal değişkenler için ortanca değer (%25-75 aralık), kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 9 (%69,2)'u kız, 4 (%30,8)'ü erkek idi. Hastaların tanı yaşı 1 ay-11 yıl arasında değişmekteydi ve medyan yaş 1,5 yaş (0,25-4,25y) olarak saptandı. Hastaların aile öyküsünde, kromozom 22q11.2DS, konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve hormonal bozukluk mevcut değildi. Tüm hastaların kromozom analizleri normaldi ve hastalara FISH analizi ile kromozom 22q11.2DS tanısı konuldu. Hastaların genetik polikliniğine yönlendirilme nedenleri, sendromun ana özelliklerinden 1 veya birkaçını içeriyordu. Atipik yüz (8 hasta; %61,5) ve kardiyak anomali (7 hasta; %53,8) en sık başvuru nedeniydi. Diğer başvuru nedenleri ise, [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

Hastalar klinik bulgularına göre değerlendirildiğinde; öğrenme geriliği (13 hasta, %100), doğumsal kalp anomalileri (12 hasta, %92,3) dismorfik yüz bulguları (11 hasta, %84,6) ve hipernazal konuşma (10 hasta, %76,9) en sık bulgular idi ([Tablo 2](#), [Tablo 3](#)). Hastaların fasiyal dismorfik özelliklerinin değerlendirilmesinde; uzun yüz, küçük kulak, düşük kulak, kısa

TABLO 1: 22q11.2 Delesyon Sendromlu hastaların genetik polikliniğine başvuru nedenleri.

Hastaların genetik polikliniğine başvuru nedenleri	Hasta sayısı n (%)
Atipik yüz	8 (%61,5)
Kalp hastalığı	7 (%53,8)
İmmün yetmezlik	5 (%38,4)
Yarık damak	4 (%30,7)
Konvülsiyon, hipokalsemi	2 (%15,3)
Hipoparatiroidi	1 (%7,6)
Kısa boy	1 (%7,6)
Platibazi	1 (%7,6)

palpebral fissürler, belirgin burun kökü, bulböz burun ucu, küçük çene bulgularından en az 2'si mevcut idi (Resim 1). Dört (%30,7) hastada, yarık damak saptandı. En sık saptanan kalp anomalileri; Atriyal Septal Defekt (ASD) (5/13; %38,4) ve Ventriküler Septal Defekt (VSD) (4/13; %30,7) idi. Beş hastaya, kardiyovasküler cerrahi uygulanmıştı. Saptanan diğer kardiyak problemler, Tablo 2'de belirtilmiştir.

Hastaların antropometrik değerlendirilmesinde; 3 hastanın boyu yaşa göre 3. persentilin altında idi. Buna göre 3 hastaya boy kısalığı tanısı konuldu. İlave olarak, izlemde 4 hastada büyüme hızında azalma saptandı. Toplam 7 hastada büyüme hormonu uyarı testi yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Hipotiroidi 4 (%30,7) hastada, hipokalsemi 5 (%38,4) hastada ve hipoparatiroidi 3 (%23) hastada saptandı. Timus hipoplazisi 2 hastada saptanırken (%15,3), timus aplazisi hiçbir olguda tespit edilmedi. Hastala-

rın tümü parsiyel DiGeorge Sendromu olup immünglobulin (Ig)G, IgA ve IgM düzeyleri, 10 (%76,9) hastada yaşa göre normal sınırlarda bulundu. Bir hastada (P1) başvuru anında IgG ve IgM, 1 hastada (P5) IgG ve IgA ve 1 hastada da (P4) izole IgM düzeyi yaşa göre düşük saptandı. Sekiz (%61,5) hastanın tanı esnasında, lenfosit alt grupları dağılımı yaşa göre normal sınırlar içerisindeydi. Beş (%38,4) hastada, başvuru anında CD3+ ve CD4+ T hücreleri yaşa göre düşük bulundu. Ağır enfeksiyon öyküsü, 5 (%38,4) hastada mevcut idi. Dört hastaya Ig replasmanı (%30,7), 10 hastaya izlem süreçlerinde profilaktik antibiyotik tedavisi uygulandı (%76,9). İki hastada eşlik eden otoimmün bozukluklar mevcut idi. Bu 2 hastadan 1 (P13)'inde otoimmün sitopeni gözlenmiş olup, diğerinde (P5) tiroidit, diyabet, artritis ve hemolitik anemi birlikteliği ile otoimmün poliglandüler sendrom tablosu gelişti (Tablo 2). Bu hastada, immünsupresif tedavilere rağmen inflamasyon kontrol altına alınamadı. Hasta sepsis ve çoklu organ yetersizliği nedeniyle kaybedildi.

Hastalar işitme fonksiyonu bakımından değerlendirildiğinde; 2 hastada iletim tipi işitme kaybı mevcut idi. Görme fonksiyonu bakımından değerlendirildiğinde; 2 hastada miyopi gösterildi. Ayrıca, posterior embriyotokson ve tortüöz retinal damarlar, strabismus (opere), koroid-iris kolobomu ve astigmatizm birer hastada saptandı. İskelet sistemi anomalisi olarak, 2 hastada skolyoz, 1 hastada platibazi ve 1 hastada pes ekinovarus tespit edildi. Skolyoz

**RESİM 1:** 22q11.2 Delesyon Sendromlu hastaların yüz fenotipik bulguları.

A: D1 numaralı hasta: Geniş alın, hipertelorizm, epikantus, kısa filtrum, uzun yüz. B: D3 numaralı hasta: Geniş alın, Düşük geniş-öne dönük kulaklar, belirgin burun kökü, ekzotropi, kısa filtrum, mikrognati. C: D4 numaralı hasta: Epikantus, düşük kulaklar, kısa filtrum, bulböz burun ucu. D: D7 numaralı hasta: Hipertelorizm, epikantus, küçük kulak, kısa filtrum. E: D11 numaralı hasta: Açılı kaş yapısı, epikantus, düşük kulaklar, bulböz burun ucu.

TABLO 2: 22q11.2 Delesyon Sendromu olan hastaların klinik bulguları.

Hasta No	Yaş	Tanı	Başvuru nedeni	Kalp anomalisi	Kardiyovasküler anomalisi	Dismorfik yüz bulguları	Diger damak anomalileri	Hipernazal konuşma	Öğrenme geriliği	İşitme kaybı	Göz bulguları	iskeleti sistemi anomalileri	Kısa boy	Hipoparatiroidi	Hipokalssemi	Timus aplazisi/immünglobulin ve hipoplazisi	T hücre büyümesi	Ağır Enfeksiyon Öyküsü	Antibiyotik Profilaksi	Ek bulgular
P1	4 yaş	Kalp anomalisi+ immün yetmezlik	Kalp ASD, AY	+	+	+	Yüksek damak	+	+	-	-	Skolyoz	25-50p	-	-	-	IgG ve IgM düşüklüğü, CD3+ ve CD4+ T hücre düşüklüğü	-	+	-
P2	2 ay	Kalp ASD, VSD anomalisi	ASD, VSD	+	+	+	-	+	+	-	-	-	25-50p	-	-	-	-	-	-	-
P3	1 ay	Alipik yüz+ hipokalssemi	PFO	-	+	+	Yüksek damak	+	+	-	Myop	-	25-50p	-	-	-	-	-	-	Umbilikal Herni
P4	5 ay	Kalp anomalisi+ sol atrezik immün yetmezlik çift arkus aorta	ASD, PS, sol atrezik immün yetmezlik	+	+	+	Yüksek damak	+	+	-	-	-	3-10p	-	-	Hipoplazisi	IgM düşüklüğü, CD3+ ve CD4+ T hücre düşüklüğü	+	+	-
P5	2 yaş	Alipik yüz+ immün yetmezlik	MVP	-	+	+	Yüksek damak	+	+	Bilateral	Posterior	Skolyoz	<3p	+	+	-	IgG ve IgA düşüklüğü, CD3+ ve CD4+ T hücre düşüklüğü	+	+	-
P6	10 yaş	Alipik yüz+ hipoparatiroidi+ yarık damak	MY	-	+	+	-	+	+	-	Strabismus (opere)	-	3-10p	+	-	-	-	+	+	Inguinal Herni
P7	2 ay	Alipik yüz+ yarık damak	ASD, PFO	-	+	+	-	+	+	-	-	Pes ekinoz	25-50p	-	+	-	-	-	+	Umbilikal herni
P8	3 yaş	Alipik yüz+ kalp anomalisi+ korüzyon	Pink Falot	+	+	+	-	-	+	-	Miyop astigmat	-	3-10p	-	+	-	-	+	+	-
P9	4,5 yaş	Alipik yüz+ kalp anomalisi+ yarık damak	ASD, VSD	-	+	+	Yarık dudak	+	+	-	Koroid iris klobom	-	10-25p	-	-	-	-	+	+	-
P10	3 ay	Alipik yüz+ kalp anomalisi+ yarık damak	ASD	-	+	+	-	+	+	-	-	-	25-50p	-	-	-	-	-	+	-
P11	6 ay	Kalp anomalisi+ immün yetmezlik	VSD	+	-	+	-	-	+	-	-	-	10-25p	-	-	Hipoplazisi	CD3+ ve CD4+ T hücre düşüklüğü	-	+	-
P12	11 yaş	Alipik yüz, platibazi	-	-	+	+	-	+	+	Bilateral	-	Platibazi	<3p	-	+	-	-	-	-	-
P13	1,5 yaş	Kısa boy+ immün yetmezlik	Biküspit aort	-	-	+	-	-	+	-	-	-	<3p	-	-	-	CD3+ ve CD4+ T hücre düşüklüğü	-	+	+

IVG: İntravenöz immünglobulin; VSD: Ventriküler septal defekt; AY: Aort yetmezliği; ASD: Atriyal septal defekt; PFO: Patent foramen ovale; PS: Pulmoner stenoz; MVP: Mitral valv prolapsus; MY: Mitral yetmezlik.

TABLO 3: 22q11.2DS'ye eşlik eden anomaliler ve hastalarımızda görülme oranı.

22q11.2 delesyon sendromunda görülen anomaliler		Anomalilerin sıklığı	Çalışmamızda anomali saptanan hastalar Hasta sayısı: n (%)
Öğrenme geriliği		%70-90	13 hasta (%100)
Dismorfik yüz bulguları		%60-100	11 hasta (%84,6)
Doğumsal kalp hastalığı		%75-80	12 hasta (%92,3)
	ASD	%10	5 hasta (%38,4)
	VSD	%23	4 hasta (%30,7)
	PFO		2 hasta (%15,3)
	Fallot (TOF)	%18	1 hasta (%7,6)
	Sol atrezik çift arkus aorta	%14	1 hasta (%7,6)
	Biküspit Aort	%3	1 hasta (%7,6)
	PS	%2	1 hasta (%7,6)
	MVP		1 hasta (%7,6)
	MY		1 hasta (%7,6)
	AY		1 hasta (%7,6)
Damak anomalileri		%67	10 hasta (%76,9)
	Yarı damak	%28,5	4 hasta (%30,7)
	Yarı dudak ve/veya yarı damak	%0,6	1 hasta (%7,6)
	Hipernazal konuşma	%30-80	10 hasta (%76,9)
Endokrinolojik problemler			
	Kısa boy	%10-40	3 hasta (%23)
	Hipoparatiroidi	%17-60	3 hasta (%23)
	Hipokalsemi	%17-60	5 hasta (%38,4)
	Hipotiroidi	%0,7-7	4 hasta (%30,7)
	GH eksikliği	%4	0 (7 hasta bakıldı)
İmmünolojik problemler			
	İmmün yetmezlik	%77	5 hasta (%38,4)
	Timus hipoplazisi	%75-80	2 hasta (%15,3)
	Timus aplazisi	%0,5-1	0
Skolyoz		%0,6-60	2 hasta (%15,3)
Göz problemleri			
	Posterior embriyotokson	%49	1 hasta (%7,6)
	Tortüöz retinal damarlar	%34	1 hasta (%7,6)
İşitme kaybı		%6,0-60,3	2 hasta (%15,3)
Umbilikal herni		%23	3 hasta (%23)
İnguinal herni		%13-21	1 hasta (%7,6)
Platibazi		%11,5-91,2	1 hasta (%7,6)

Tablo 3'ün hazırlanmasında kaynak 2, 8, 10, 12, 26, 31, 32 ve 35'den yararlanıldı.

ASD: Atriyal septal defekt; VSD: Ventriküler septal defekt; PFO: Patent foramen ovale; PS: Pulmoner stenoz; MVP: Mitral valv prolapsus; MY: Mitral yetmezlik; AY: Aort yetmezliği.

saptanan hastalardan birine (D1) cerrahi düzeltme operasyonu uygulandı. Bağı dokusu problemi olan 3 hastada umbilikal herni, 1 hastada inguinal herni öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 2, Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, kromozom 22q11.2 delesyonu saptanan 13 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerini sunmayı amaçladık. Kromozom 22q11.2DS geniş bir fenotipik spektruma sahip, birden fazla sistemi etki-

leyen, en sık rastlanan kromozomal mikrolelesyon sendromudur.⁷ Doğumsal kalp hastalıkları, damak anomalileri, immün yetmezlik, atipik yüz ve öğrenme geriliği, bu sendroma en sık eşlik eden klinik bulgulardır.^{2,8} Kromozom 22q11.2DS tanılı hastaların değerlendirildiği, ülkemizde yapılan bir çalışmada, fizik muayene bulgusu olarak en sık kliniğe başvuru nedenleri arasında, kardiyak üfürüm ve atipik yüz belirlenmiştir.⁹ Çalışmamızda, hastaların genetik polikliniğine yönlendirilme nedenleri, sendromun ana

özelliklerinden 1 veya birkaçını içermektedir. En sık saptanan başvuru nedenleri; atipik yüz görünümü (8/13 hasta; %61,5), kalp anomalisi (7/13 hasta; %53,8), immün yetmezlik (5/13; %38,4) ve yarı damak (4/13 hasta; %30,7) idi. Hipoparatiroidi, konvülsiyon, hipokalsemi, kısa boy ve platibazi hastaların başvuru nedenleri arasında idi. Bu nedenle, bu bulgulardan 1 veya birkaçının bulunduğu hastaların, kromozom 22q11.2DS açısından değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Dismorfik yüz bulgularına, kromozom 22q11.2DS hastaların %60-100'ünde rastlanır.⁸ Damak problemlerine, bu hastaların nerede ise 2/3'ünde rastlanmaktadır. Hipernazal konuşma %30-80 sıklıkta görülürken, yarı damak %28,5 sıklıkta bildirilmiştir.^{2,10} Nadir olarak; yarı dudak da yarı damağa eşlik edebilmektedir (%0,6).² Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde hastaların %84,6 (11/13 hasta)'sında dismorfik yüz bulguları saptandı. Benzer şekilde, yarı damak olan hasta oranımız (%30,8; 4/13 hasta) yine literatür ile uyumlu idi. Damak problemi olarak en sık hipernazal konuşma (10/13 hasta; %76,9) saptandı. Beş hastada, tanı anında hipernazal konuşma vardı. Çalışmamızda 6 hastanın tanı yaşları, 6 ayın altında idi. Bu hastaların takip değerlendirmelerinde, 5'inde hipernazal konuşma geliştiği görüldü. Bu palatal anormallikler tanıda önemli olduğu kadar, gerek hastaların beslenmesine gerekse de konuşma gelişimini etkileyebilmelerinden dolayı, izlemde dikte alınması gereken önemli unsurlardır.

Kromozom 22q11.2DS'de mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri olan doğumsal kalp hastalığı %75-80 sıklıkta görülmektedir.¹¹⁻¹⁵ Hastalara en sık eşlik eden kalp anomalileri; VSD, konotrunkal defektlerden Fallot tetralojisi, aortik ark anomalileri, kesintili aortik ark ve ASD olarak bildirilmiştir.^{2,11} Bununla birlikte, 22q11.2DS hastalarında bugüne kadar hemen hemen tüm kalp anomalileri tanımlanmıştır.⁹⁻¹¹ Ülkemizde yapılmış 30 konotrunkal anomalisi olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 9 hastada kromozom 22q11.2DS tanısı almıştır. Bu hastalarda en sık kalp anomalisinin Fallot tetralojisi olduğu (4/9 hasta; %44,4) bildirilmiştir.¹⁶ 2019 yılında yine ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada; kromozom 22q11.2DS tanılı 11 hastanın tamamında, doğumsal kalp hastalığı tanısı konulmuştur. Bu çalış-

mada, en sık ASD (8/11 hasta; %72,7) ve VSD (8/11 hasta; %72,7) saptanmış olup, Fallot tetralojisi ise sadece 2 hastada bildirilmiştir (%18,2).⁹ Çalışmamızda kardiyak anomali, 13 hastanın 12 (%92,3)'sinde saptandı. Literatürle uyumlu olarak en sık ASD (5/13; %38,5) ve VSD (4/13; %30,8) saptanırken, sadece 1 hastada Fallot tetralojisi tanısı konuldu. Hastalardan 5'ine cerrahi düzeltme ameliyatı yapıldı. Bu nedenle; hastalarda tedavileri ve cerrahi girişimlerin uygulanabilmesi açısından, bu hastalarda tanı anında ayrıntılı kardiyolojik değerlendirmenin yapılması gerektiği unutulmamalıdır.¹¹

Kromozom 22q11.2DS'de timusun aplazi/hipoplazisi veya anormal timik migrasyon nedeniyle karakteristik olarak T hücre etkilenimi gözleendiğinden, Uluslararası İmmünolojik Topluluklar Birliği sınıflandırmasında, DiGeorge sendromu, sendromik özelliklerle ilişkili kombine immün yetmezlikler içerisinde yer almaktadır.¹⁷ Kromozom 22q11.2DS tanısı alan hastaların %75-80'inde, timus hipoplazisine bağlı T hücre sayısında azalma görülmektedir.^{8,18} Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %1,5'inde timus transplantasyonunu gerektiren timus aplazisi mevcut olup, T hücrelerine hiç rastlanmaz.¹⁹ Çalışmamızda, 2 (%15,3) hastada timus hipoplazisi mevcut olup, hastaların tümü parsiyel DiGeorge sendromu ile uyumlu idi. Başvuru anında 10 hastanın IgG, A ve M düzeyleri yaşına göre normal sınırlarda idi ve 8 hastanın tüm lenfosit alt grupları dağılımı yaşa göre normal sınırlarda saptandı. Ayrıca, kromozom 22q11.2DS'de otoimmün hastalık %9-30 sıklıkta görülebilmektedir.^{20,21} Bu hastalarda, otoimmünitenin nedeni net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, dirençli IgM düşüklüğü ve lenfopeninin artmış otoimmünite riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²² Çalışmamızda, 2 (%15,3) hastada otoimmün bozukluk (otoimmün sitopeni ve multiple otoimmün hastalık) gözleendi. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, DiGeorge sendromu tanısı konulan 1.023 hasta; immünolojik yönden değerlendirilmiş ve hastaların yaklaşık %3'ünün, intravenöz immünglobulin (IVIg) tedavisi aldığı bildirilmiştir.²³ Kromozom 22q11.2DS olan 228 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise hastaların %17'sine geniş spektrumlu antibiyotik profilaksisi uygulanmış, %3'üne de hipogamaglobülinemi ve ağır enfeksiyon öyküsü olması nedeni ile

IVIG tedavisi verildiği bildirilmiştir.²⁴ Çalışmamızda, 5 hastada ağır enfeksiyon öyküsü mevcuttu. On hastaya antibiyotik profilaksisi ve 4 hastaya IVIG tedavisi uygulandı. Hastaların immünolojik açıdan ayrıntılı olarak incelenmesi ve düzenli takip edilmeleri; hem parsiyel eksiklik durumunda enfeksiyonlardan koruyucu önlemlerin alınabilmesine, hem de komplet hücrel immün bozukluk olması durumunda timus nakli gibi tedavilerin planlanabilmesine olanak sağlayacaktır.

Kromozomal 22q11.2DS'de en sık rastlanan endokrinolojik bozukluklar arasında kısa boy, hipoparatiroidi, hipokalsemi ve hipotiroidi sayılabilir.^{8,25} Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi sıklığı ise %17-60 olarak bildirilmiştir.² Paratiroid bezinin hipoplazisi ya da aplazisi nedeniyle oluşan hipokalsemiye bağlı; konvülsiyon, tetani, stridor, iştahsızlık ve beslenme güçlüğü görülebilir. Türkiye'de yapılmış kromozomal 22q11.2DS hastaların değerlendirildiği 2 farklı çalışmadan 1'inde hipokalsemi saptanmazken, diğer çalışmada ise 11 hastanın 3 (%27,3)'ünde hipoparatiroidi, 2 (%18,2)'sinde hipokalsemi bildirilmiştir.^{9,16} Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda, %38,4 (5/13 hasta) oranında hipokalsemi saptandı. Hastalardan 1 tanesinde, hipoparatiroidi saptanarak, polikliniğimize yönlendirilmişti. İki hasta kliniğimize konvülsiyon şikâyeti ile başvururken, diğer hastalarda konvülsiyon, tetani, iştahsızlık ve beslenme güçlüğü gibi hipokalsemiyi düşündürecek belirti ve bulgular izlenmedi. Bu nedenle, hastaların hipokalsemi gelişimi açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

İlk kez 1980 yılında, Young ve ark. tarafından, kromozomal 22q11.2DS hastalarında, boy kısalığının varlığı (%41) tanımlanmıştır.²⁶ Goldberg ve ark., hastalardaki boy kısalığı sıklığını çocukluk yaş grubunda %30, erişkinlerde ise %10 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle, hastalarda saptanan boy kısalığının, konstitüsyonel gecikmeye bağlı olabileceği savunulmuştur.²⁷ Weinzimer ve ark. ise 95 çocuk hastanın 39'unda boy kısalığı saptamışlar ve bunların 4'ünde büyüme hormonu eksikliği tespit etmişlerdir.²⁸ Bu nedenle patolojik boy kısalığı olan 22q11.2DS olan hastaların, ileri tetkiklerle (insülin-benzeri büyüme faktörü-I, insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3, arjinin, klonidin ve L-dopa ile hipofiz uyarı

testleri) araştırılması gereği akılda tutulmalıdır.^{2,28} Bununla birlikte, bu sendromda saptanan patolojik boy kısalığının bir neden-sonuç ilişkisinden ziyade, bir asosiyasyon olduğu üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda, 3 hastamızda boy kısalığı, 4 hastamızda ise yıllık boy uzama hızında yetersizlik görüldü. Ancak, hastaların hiçbirinde büyüme hormon eksikliği saptanmadı.

Tiroid hormon bozuklukları, kromozomal 22q11.2DS hastalarında genellikle sporadik olarak rapor edilmiş olup, hipotiroidizm sıklığı %0,7-7 oranında saptanmıştır.²⁹ Hastalarda, kompense hipotiroidizmden, konjenital hipotiroidizme kadar geniş bir klinik görülebilmektedir.²⁵ Yaşı 18'den küçük olan 169 kromozom 22q11.2DS'li hastasının değerlendirildiği çalışmada, 16 (%9,5) hastada tiroid hormon bozukluğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 13 (%7,7)'ünde hipotiroidi saptanırken, 3 (%1,8) hastada hipertiroidi saptanmıştır.³⁰ Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, hipotiroidi sıklığı literatürden yüksek (%27,3) olarak bildirilmiştir.⁹ Çalışmamızda, ülkemizden yapılmış diğer çalışmaya yakın oranda (4/13 hasta; %30,7) hipotiroidi saptandı. Kromozom 22q11.2DS tanılı hastalarda tiroid fonksiyonlarının ve morfolojisinin sistematik ve de düzenli olarak taranması, erken tanıya ve tedaviye olanak sağlayacaktır.

Kromozom 22q11.2DS'de işitme kaybı sıklığı, %6 ile 60 arasında değişmektedir ve en sık iletim tipi işitme kaybı görülmektedir.³¹ Göz problemleri, geniş bir spektruma sahiptir. Sıklıkla posterior embriyotokson (%49), tortüöz retinal damarlar (%34) ve strabismus (%18) görülmektedir.² Çalışmamızda, göz problemleri literatüre göre düşük oranda saptandı. Posterior embriyotokson, tortüöz retinal damarlar 1 hastada, strabismus da 1 hastada görüldü. Ancak literatür ile uyumlu şekilde 2 (%15,4) hastada iletim tipi işitme kaybı saptandı. Gerek işitme gerek göz muayenesi açısından hastaların rutin izleminin yapılması, ileride ortaya çıkabilecek problemlerin erken yakalanmasını sağlayacak ve morbiditeyi de olumlu olarak etkileyecektir.

İskelet sistemi anomalileri, kromozom 22q11.2DS'nun majör bulguları arasında olmamakla birlikte, sendromun özellikleri arasında yer almakta-

dır. En sık, oksipital-servikal anomaliler ve skolyoz görülmektedir. Diğer anomaliler; kosta anomalileri (%2-19), pes ekinovarus (%1,1-13,3) ve nadiren polidaktili şeklindedir.² Oksipital-servikal anomalilerden en sık platibazi (kafa tabanının belirsiz düzleşmesi) (%11,5-91,2) ve kafa tabanı açılanmasında artmanın görüldüğü ancak bu hastaların çoğunda cerrahi tedavi gerekmediği bildirilmiştir.³² 22q11.2DS olan hastaların kraniofasiyal değerlendirilmesinde, platibazi saptanmayan çalışmada da mevcut idi.³³ Diğer bir iskelet anomalisi olan skolyoz, solunum disfonksiyonuna yol açabildiği için hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.³² Sıklığı ise %0,6'dan 60'a kadar değişen oranlarda bildirilmiştir.² Hastaların %5-6,4'ünde cerrahi düzeltme gerekmektedir.³² Türkiye'den yapılmış çalışmalarda, platibazi 1 hastada saptanmışken, skolyoz, kosta anomalileri, pes ekinovarus ve polidaktili bildirilmemiştir.^{8,9,16,34} Çalışmamızda, 2 (%15,4) hastada skolyoz, 1 hastada platibazi ve yine 1 hastada pes ekinovarus saptandı. Skolyozu olan hastalardan 1 tanesine cerrahi düzeltme uygulandı. Bu nedenle, kromozom 22q11.2DS hastalarının skolyoz açısından rutin olarak değerlendirilmelerinin hastaların morbiditesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, iskelet sistemi bulgularından biri olan platibazi saptanması durumunda, 22q11.2DS'nin diğer klinik bulgularının da sorgulanmasının önemli olduğunu ve klinik olarak şüpheli olan hastada bu sendrom tanısına yönelik genetik tetkiklerin planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan bir başka sorun da bağ dokusu anomalileridir. Umblikal herni %23 ve inguinal herni %13-21 oranında bildirilmiştir.³⁵ Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, 3 (%23) hastada umblikal herni öyküsü vardı ve 1 hastada inguinal herni saptandı. İnguinal ve umblikal herni, 22q11.2DS hastalarında yaklaşık 1/5 ile 1/4 sıklıkta görülen bir bulgu olduğu için hernisi olan hastayı değerlendirirken, bu sendromun da akla getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak; kromozom 22q11.2DS birçok sistemi etkileyen genetik bir hastalıktır. Doğumsal kalp hastalıkları, damak anomalileri, karakteristik yüz görünümü, immün yetmezlik ve öğrenme geriliği sendromun karakteristik bulguları arasında yer almaktadır. Ancak bu hastalarda kalp anomalisi ve immün yetmezlik gibi sık görülen majör anomaliler saptanmasa dahi öğrenme geriliği, dismorfik yüz bulguları ve hipernazal konuşma olan hastalarda platibazi, skolyoz gibi iskelet sistemi anomalileri, bağ dokusu bozuklukları varlığında, kromozom 22q11.2DS'nin akla getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Multi-disipliner yaklaşım ve erken tanı; hem hastaların yaşam kalitesini yükseltecek hem de yaşam süresinin uzamasını sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Filiz Hazan, Semra Gürsoy, Özlem Nalbantoğlu; **Tasarım:** Timur Meşe, Behzat Özen, Ferah Genel; **Denetleme/Danışmanlık:** Filiz Hazan, Semra Gürsoy, Behzat Özen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Filiz Hazan, Selime Özen, Murat Muhtar Yılmazel; **Analiz ve/veya Yorum:** Semra Gürsoy, Selime Özen, Murat Muhtar Yılmazel; **Kaynak Taraması:** Filiz Hazan, Timur Meşe, Özlem Nalbantoğlu; **Makalenin Yazımı:** Filiz Hazan, Semra Gürsoy, Selime Özen, Özlem Nalbantoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Timur Meşe, Behzat Özen, Ferah Genel, Murat Muhtar Yılmazel.

KAYNAKLAR

1. Kirkpatrick JA Jr, DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1968;103(1):32-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. [[Link](#)]
3. Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The genetics and epigenetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Front Genet.* 2020;10:1365. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Palmer LD, Butcher NJ, Boot E, Hodgkinson KA, Heung T, Chow EWC, et al. Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):936-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30(10):813-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Farrera A, Villanueva M, Vizcaino A, Medina-Bravo P, Balderrábano-Saucedo N, Rives M, Cruz D, et al. Ontogeny of the facial phenotypic variability in Mexican patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Head Face Med.* 2019;15(1):29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. 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(11):1575-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Göktürk B, Reisli İ. DiGeorge Sendromu [DiGeorge Syndrome]. *Asthma Allergy Immunol.* 2016;14:129-42. [[Crossref](#)]
9. 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. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Sowder D, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Speech outcomes in children with 22q11.2 deletion syndrome following surgery for velopharyngeal insufficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;88:34-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):64-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test.* 1997;1(2):99-108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105(11):1617-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):146-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Park IS, Ko JK, Kim YH, Yoo HW, Seo EJ, Choi JY, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol.* 2007;114(2):230-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Derbent M, Yilmaz Z, Baltacı V, Saygılı A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A.* 2003;116A(2):129-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypic classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Legitimo A, Bertini V, Costagliola G, Baroncelli GI, Morganti R, Valetto A, et al. Vitamin D status and the immune assessment in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2020;200(3):272-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. 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(9):2366-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. 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(5):715-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. 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(6):422-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Suksawat Y, Sathienkijkanhai A, Veskitkul J, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Vichyanond P, et al. Resolution of Primary Immune Defect in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Immunol.* 2017;37(4):375-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE; International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr.* 2012;161(5):950-3. Erratum in: *J Pediatr.* 2013;162(3):658. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2014;164(6):1475-80.e2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001;3(1):19-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol.* 1980;46(4):643-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet.* 1993;45(3):313-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics.* 1998;101(5):929-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997;34(10):798-804. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1560-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

31. Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1319-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Homans JF, Baldew VGM, Brink RC, Kruijt MC, Schlösser TPC, Houben ML, et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. *Arch Dis Child.* 2019;104(1):19-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Glander K 2nd, Cisneros GJ. Comparison of the craniofacial characteristics of two syndromes associated with the Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29(3):210-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Gokturk B, Guner SN, Kara R, Kirac M, Keles S, Artac H, et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):166-73. [[PubMed](#)]
35. Barnett C, Langer JC, Hinek A, Bradley TJ, Chitayat D. Looking past the lump: genetic aspects of inguinal hernia in children. *J Pediatr Surg.* 2009;44(7):1423-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]