

## **PRZYPADKI ZESPOŁU DIGEORGE'A**

Wiktoria Czuj

Klinika endokrynologii i diabetologii dziecięcej oraz zaburzeń metabolicznych i odżywiania w Koszycach, Słowacja

### **STRESZCZENIE**

Zespół DiGeorge'a to pierwotny niedobór odporności spowodowany nieprawidłowym rozrostem trzeciej i czwartej kieszonki skrzelowej w okresie prenatalnym. Charakteryzuje się triadą: hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc, wadami serca oraz hipoplazją lub aplazją grasicy. Zespół jest związany z mikrodelecją prążka chromosomu 22q11. Ten pierwotny niedobór odporności wraz z zespołem podniebiennie-sercowo-twarzowym i zespołem Takao posiadają nakładające się cechy. Objawy ukryte są pod nazwą CATCH22. Nazwa opisuje objawy takie jak wady serca, nietypowe cechy twarzy, hipoplazję grasicy, rozszczep podniebienia i delecję chromosomu 22q11.2. Częstość występowania szacuje się na około 1:3000 żywych urodzeń. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący lub powstaje w wyniku mutacji de novo. Mikrodelecja 22q11.2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób psychicznych, w tym schizofrenii. W populacji ogólnej cierpi na nią 1-2% osób. W Zespole DiGeorge'a wskaźnik ten jest znacznie wyższy i wynosi około 25-30%. Obecnie złotym standardem w diagnostyce zespołu mikrodelecji jest fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH). Aktualnie nie istnieje skuteczna terapia zapobiegająca rozwojowi choroby.

**Słowa kluczowe:** Zespół DiGeorge'a, niedoczynność przytarczyc, mikrodelecja, CATCH22, FISH.

---

### ARTICLE INFO

PolHypRes 2023 Vol. 85 Issue 4 pp. 73 – 82

**ISSN:** 1734-7009 **eISSN:** 2084-0535

**DOI:** 10.2478/phr-2022-0023

strony: 10, rysunki: 0, tabele: 3

**page www of the periodical:** [www.phr.net.pl](http://www.phr.net.pl)

#### **Publisher**

Polish Hyperbaric Medicine and Technology Society

**Typ artykułu:** kazuistyczny

**Termin nadestania:** 12.10.2023 r.

**Termin zatwierdzenia do druku:** 27.10.2023 r.



## WSTĘP

Zespół DiGeorge'a jest najczęstszym zespołem mikrodelecji występującym u ludzi. Niewłaściwa migracja i rozwój struktur pochodzących z III i IV kieszonki skrzelowej (przytarczycy i grasicy) powodują wiele objawów przedmiotowych i podmiotowych. Chromosom 22 jest drugim najmniejszym chromosomem w organizmie człowieka i przechowuje 1,6% materiału genetycznego, mimo to jego uszkodzenie odpowiada za nieprawidłowości w rozwoju wielu narządów, w tym struktur wywodzących się z łuków skrzelowych, serca i mózgu. Według ostatnich badań, TBX1 jest głównym genem odpowiedzialnym za fenotypową prezentację zespołu DiGeorge'a. Zaburzenia jego ekspresji w tkankach łuków skrzelowych i narządzie skrzelowym wpływa na wystąpienie takich objawów jak dysmorficzne zmiany w obrębie twarzy, deformacje podniebienia, wady uzębienia oraz trudności w jedzeniu i połykaniu. Kontroluje także ekspresję wielu czynników wzrostu. Charakterystyczne cechy zespołu DiGeorge'a zostały po raz pierwszy opisane w 1828 roku, jednak nikt wówczas nie wiedział, że zbiór tych opisów tworzy pewien wzór. Zespół został opisany przez amerykańskiego lekarza Angelo DiGeorge'a w 1968. Opisał go jako triadę tężyczki hipokalcemicznej spowodowanej niedoczynnością przytarczyc, wrodzonej wady serca i niedoboru odporności. Obecnie trudno jest ocenić, ile osób jest dotkniętych tą chorobą ze względu na dużą różnorodność objawów – mogą wahać się od niezauważalnych do poważnych.

## EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU DIGEORGE'A

Mikrodelecja chromosomu 22 występuje raz na 3000-6000 urodzeń. Choroba dotyka w równym stopniu zarówno mężczyzn, jak i kobiety; niezależnie od pochodzenia etnicznego. Ze względu na mniej powszechne metody diagnostyczne w przeszłości, średni wiek potwierdzenia diagnozy wynosił około 4 lata. W obecnych czasach dostępne są nowoczesne badania genetyczne, które skracają czas diagnostyki. Przed 1990 wiele delecji było niewykrywalnych [1].

Zespół DiGeorge'a o wczesnym początku to choroba rozpoznawana przed dziesiątym rokiem życia. Choroba o późnym początku odnosi się do anomalii wykrytej po dziesiątym roku życia. Im szybciej choroba jest zdiagnozowana, tym lepsze rokowanie. Wczesne wykrycie mutacji może pomóc w poprawie jakości życia. Wiele niemowląt rodzi się z poważnymi wadami serca, które nieleczone mogą skutkować śmiercią w wieku niemowlęcym. Wrodzone wady serca są najczęstszymi poważnymi wadami rozwojowymi obserwowanymi w przypadku delecji 22q11.2. Występują u około 75% przypadków [2].

## GENETYCZNE ASPEKTY CHOROBY

Za zespół mikrodelecji odpowiada kilka genów, najważniejszym z nich jest TBX1. Ten gen jest ściśle powiązany z rozwojem płodu - kluczowy w powstawaniu wad wrodzonych. Może powodować wrodzone wady serca, utratę słuchu, deformację twarzy i niedoczynność przytarczyc. Objawy zależą od miejsca patologii. W przypadku dysfunkcji w eksonie 9C nie stwierdza się nieprawidłowości w sercu [3]. Gen TBX1 zawiera informację niezbędną do produkcji białka T-box 1, niezbędną do prawidłowego rozwoju niektórych części płodu. Ten gen również odpowiada za wzrost kości, mięśni twarzy i szyi oraz dużych tętnic wychodzących z serca [4]. Najczęściej spotykanymi anatomicznymi nieprawidłowościami mózgu w przypadku braku TBX1 są: zmniejszona objętość mózgu i mózdzku, zwiększona objętość komór, zmiana morfologii zakrętów mózgowych, zmniejszona objętość istoty szarej i białej w płatach ciemieniowych i skroniowych [5].

Tab. 1

W tabeli zebrano geny, które w znacznie mniejszym stopniu są związane z zespołem DiGeorge'a

Usunięty gen	Cechy szczególne
DGCR8	Krwotok z wątroby, śmierć zarodka, zaburzenia sercowo-naczyniowe, rozszczep podniebienia
CRKL	Zmniejszenie produkcji limfocytów T
CXCR4	Schizofrenia, zaburzenia ze spektrum autyzmu
PRODH	Schizofrenia i inne zaburzenia psychiczne
DGCR6	Schizofrenia i zaburzenia lękowe

## DIAGNOSTYKA

Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) to technika cytogenetyczna oparta na fluorescencyjnie znakowanych sondach DNA specyficznych dla danego obszaru chromosomu. Najczęściej używane sondy to N25 i TUPLE1. Jest to rutynowo stosowana metoda wykrywania mikrodelecji osiągająca do 90% skuteczności [6].

Badanie ultrasonograficzne należy wykonać u każdej pacjentki co najmniej 3 razy w trakcie prawidłowej ciąży. USG jest skuteczne w wykryciu rozszczepu podniebienia, co jest charakterystyczne dla zespołu DiGeorge'a. Wady serca, takie jak przerwany łuk aorty typu B, wspólny pień tętniczy, tetralogia Fallota, atrezja lub zwężenie zastawki płucnej oraz anomalie przegrody międzykomorowej to najczęstsze prenatalne wskaźniki sugerujące mikrodelecję chromosomu 22 [7].

## OBRAZ KLINICZNY

### HIPOKALCEMIA ZWIĄZANA Z NIEDOCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC

Niedoczynność przytarczyc jest spowodowana embriologiczną nieprawidłowością w rozwoju kieszonek skrzelowych. Hipokalcemia dotyka prawie 60% pacjentów z zespołem DiGeorge'a. Znaczna hipokalcemia może powodować drgawki, a także problemy z oddychaniem, takie jak skurcz oskrzeli i krtani. Do problemów kardiologicznych zalicza się bradyarytmię spowodowaną wydłużeniem odstępu QT oraz zastoinową niewydolność serca spowodowaną pogorszeniem funkcji skurczowej. Niewydolność nerek wraz z rozwojem przewlekłej choroby nerek, a także kamica nerkowa są długotrwałymi konsekwencjami niedoczynności przytarczyc. Hipokalcemia predysponuje również do zwiększonej częstości występowania zaćmy. Hipokalcemia może przebiegać również bezobjawowo [8].

### DYSFUNKCJA GRASICY

#### NIEDOBÓR ODPORNOŚCI ZWIĄZANY Z CZĘŚCIOWYM ZESPOŁEM DiGEORGE'A

Większość osób prezentuje częściowy rodzaj niedoboru odporności. Konsekwencją jest zwiększona podatność na infekcje, a czasami zaburzenia odporności skutkujące autoimmunizacją. W częściowym zespole DiGeorge'a liczba limfocytów T waha się od niemal normalnego do prawie całkowitego niedoboru. Większość osób z częściową formą choroby nie zapada na infekcje oportunistyczne ani zagrażające życiu. Infekcje mają zazwyczaj charakter zatokowo-płucny [9].

Tab. 2

Zakażenia u dzieci powyżej 9 roku życia w przebiegu mikrodelecji 22q11.2. (Źródło: PubMed, Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome)

Infekcja	Częstotliwość (%)
Zapalenie zatok	27
Zapalenie ucha środkowego	25
Zapalenie oskrzeli	7
Zapalenie płuc	4

#### NIEDOBÓR ODPORNOŚCI ZWIĄZANY Z CAŁKOWITYM ZESPOŁEM DiGEORGE'A

Całkowity zespół DiGeorge'a jest związany z atymią, który prowadzi do znacznego deficytu limfocytów T. Ten rodzaj zespołu dotyczy jedynie około 1-1,5% populacji z mikrodelecją chromosomu 22. U tych pacjentów występują ciężki złożony niedobór odporności. Na podstawie jednego z badań dwie trzecie pacjentów umiera w ciągu pierwszego roku życia z powodu infekcji [10].

#### WRODZONE WADY SERCA

Tetralogia Fallota jest najczęstszą wadą wrodzoną w zespole DiGeorge'a. Według kilku badaczy, którzy badali kobiety w ciąży, tetralogia Fallota może stanowić nawet 44,4% wszystkich wad. Pozostałe wady to wspólny pień tętniczy, przerwany łuk aorty i ubytek przegrody międzykomorowej.

#### DEFORMACJE TWARZY

W zespole mikrodelecji występuje kilka dominujących fenotypów twarzy. Cechy te są trudne do zidentyfikowania u noworodków, ale są już zauważalne u dzieci w wieku szkolnym. Anomalie dotyczące uszu są jedną z najbardziej rozpoznawalnych cech. Często występuje nadmierne zagięcie helisy i odstające uszy. Uszy są zwykle małe i nisko osadzone. Bulwiasty czubek nosa z hipoplastycznymi płatkami i poszerzonym grzbietem nosa również są charakterystyczne. Nos



sprawia wrażenie spłaszczonego. Wargi są małe i wąskie, może występować mikrognacja. Oczy są małe, skośne ku dołowi lub ku górze z opadającymi powiekami. Hiperteloryzm oczny jest rzadko obserwowany [11].

#### NIEPRAWIDŁOWOŚCI PODNIEBIENIA I ZABURZENIA ODŻYWIANIA

Wady podniebienia są częste w zespole DiGeorge'a. Według jednego z badań ponad 44% pacjentów z zespołem mikrodelecji chromosomu 22 ma rozszczep podniebienia, większość przypadków to podśluzówkowy rozszczep podniebienia. Około 80% pacjentów oprócz rozszczepu podniebienia cierpi na niewydolność podniebiennie-gardłową. Podczas mowy zastawka podniebiennie-gardłowa nie zamyka się całkowicie. Występują nosowanie i problemy z artykulacją.

Refluks nosowo-gardłowy występuje u około 70% pacjentów. Jest to spowodowane niewydolnością podniebiennie-gardłową. Podczas połykania dochodzi do cofania się płynów przez nos. Poza tym obecne mogą być inne problemy żołądkowo-jelitowe, takie jak refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia motoryki przełyku i zaparcia [12].

#### NIEDOBÓR HORMONU WZROSTU

Rozwój dzieci z zespołem DiGeorge'a powinien być monitorowany. Niski wzrost jest powszechny u dzieci i dorosłych z zespołem mikrodelecji, jednak niedobór hormonu wzrostu pozostaje ważną, uleczalną przyczyną tego problemu w tej populacji. Niedobór hormonu wzrostu jest najbardziej widoczny w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie [13].

#### ZABURZENIA NEUROPOZNAWCZE, BEHAWIORALNE, PSYCHICZNE I TRUDNOŚCI W NAUCE

Dzieci i młodzież z zespołem DiGeorge'a mają szeroki zakres poziomów IQ. Zwykle ci pacjenci mają niższe IQ w porównaniu z populacją zdrową. Około 26% pacjentów wykazuje łagodne upośledzenie umysłowe. Ciężkie upośledzenie umysłowe występuje jedynie u około 1% pacjentów. Osoby z zespołem mikrodelecji są znacznie bardziej narażone na choroby psychiczne niż zdrowa populacja. Najczęstszymi zaburzeniami są schizofrenia i zaburzenia schizoaafektywne. W dzieciństwie częstymi diagnozami są: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zaburzenia ze spektrum autyzmu. Trudności w uczeniu się występują niemalże u wszystkich dzieci. Z drugiej strony, zdolność czytania u większości pacjentów mieści się w granicach normy [14].

## LECZENIE

Leczenie hipokalcemii ustala się na podstawie tego, czy powoduje ona ciężkie objawy, takie jak drgawki. Jeśli konieczne jest szybkie skorygowanie poziomu wapnia w osoczu, należy podać dożylny bolus 10% glukonianu wapnia, a następnie wlew dożylny przez 24 godziny. Dziecko, które nie wymaga pilnego uregulowania poziomu wapnia w osoczu, należy podawać doustne suplementy wapnia [15].

Stosowanie analogów witaminy D jak alfakalcydol lub kalcytrol z suplementacją wapnia w celu zapobiegania hipokalcemii poprzez poprawę wchłaniania wapnia w jelitach jest standardowym leczeniem niedoczynności przytarczyc [15].

Doustna suplementacja magnezu jest zwykle skuteczna w leczeniu hipomagnezemu. Jeśli objawy hipomagnezemu są ciężkie i doustna suplementacja jest niewystarczająca, można podać domięśniowo siarczan magnezu [15].

W przypadku stwierdzenia niedoboru hormonu wzrostu należy rozważyć rozpoczęcie terapii tym hormonem.

Palatoplastyka jest metodą chirurgiczną pierwszego rzutu w leczeniu niewydolności podniebiennie-gardłowej u pacjentów z podśluzówkowym rozszczepem podniebienia. Ten zabieg jest typowo wykonywany u dzieci między 4, a 6 rokiem życia [16].

Pacjentom z wrodzoną atymią zapewnia się leczenie wspomagające, aby zmniejszyć ryzyko infekcji. Noworodka należy umieścić w izolacji z wysokowydajnymi filtrami cząstek stałych (HEPA). Wszyscy odwiedzający muszą stosować chirurgiczne techniki mycia rąk, stosować nakrycia głowy, maski, ochraniacze na buty, sterylne fartuchy i rękawiczki, aby zapobiec przenoszeniu chorób zakaźnych. Zalecenia dotyczące kwalifikowania do szczepienia opierają się na ciężkości niedoboru odporności pacjenta. Pacjenci z częściowym zespołem DiGeorge'a mogą otrzymać żywe szczepionki. Wszystkie żywe szczepionki są przeciwwskazane u pacjentów z całkowitym niedoborem limfocytów T [17].

Pacjenci z zespołem DiGeorge'a mają poważne wady serca, które wymagają rozległego leczenia chirurgicznego. Operacja może mieć charakter paliatywny lub korekcyjny. Wielu pacjentów może wymagać ponownej operacji. Pacjenci są bardziej narażeni na nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, a także na bronchomalację. Mikrodelecja chromosomu 22 może skutkować trudną intubacją z powodu anomalii czaszkowo-twarzowych [18].

## PRZYPADKI KLINICZNE

### PRZYPADK 1

Urodzony chłopiec prezentował płaski nos z szeroką nasadą, obustronnie nisko osadzone uszy, mikrostromię, agenezję prawej nerki, polidaktylię, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej. W drugim tygodniu życia został przyjęty na oddział pediatryczny z powodu podejrzenia zespołu DiGeorge'a. Zbadano poziom kalcitoniny i PTH, a wyniki były znacznie poniżej normy. Na RTG klatki piersiowej uwidoczniło się zapalenie okołoskrzelowe, objawy obrzęku płuc, podejrzenie kardiomegalii i powiększenie wątroby. Pacjentowi podano glukonian wapnia oraz suplementy: Vigantolom i Vitacalcinom. Stężenie wapnia w surowicy było nadal zbyt niskie. Po konsultacji z endokrynologiem zmieniono metodę leczenia na alfakalcydol, co spowodowało normalizację stężenia wapnia. W celu leczenia infekcji podano antybiotyki (cefotaksym/gentamycyna). Badanie genetyczne metodą FISH potwierdziło typową delecję na długim ramieniu chromosomu

22. Chirurg zalecił operację plastyczną w celu usunięcia dodatkowego palca. U tego pacjenta nie zaobserwowano niedoborów odporności komórkowej, więc szczepienia w pierwszym roku życia nie były przeciwwskazane. Dziecko było regularnie kontrolowane. Pacjent rozwijał się prawidłowo.

#### PRZYPADK 2

3-letni chłopiec, bez wcześniejszej dokumentacji medycznej, zgłosił się z matką do poradni endokrynologicznej. Matka pacjenta twierdziła, że syn został zdiagnozowany z zespołem DiGeorge'a wraz z atrezią zastawki płucnej z ubytkiem międzykomorowym z krążeniem obocznym. Stwierdzono deformację klatki piersiowej, znaczne małowagi, hipotonię i redukcję tkanki tłuszczowej podskórnej. Wykazano prawidłowy poziom jonów wapnia. Poziom IgA w surowicy był poniżej zakresu normy (<0,08g/l), co świadczyło o obniżonej odporności. Wartość PTH była prawidłowa. W celu potwierdzenia diagnozy wykonano diagnostykę za pomocą FISH. Na kolejnej wizycie potwierdzono również wrodzoną niedoczynność przytarczyc. Pacjentowi podawano kardiotoniki, syrop z wapniem i Vigantolem. Podczas infekcji podawano antybiotyki doustnie.

#### PRZYPADK 3

Niemowlę tuż po porodzie zostało przetransportowane do centrum kardiologii dziecięcej z powodu niebieskawo-fioletowego koloru skóry, gdzie rozpoznano atrezię naczyń płucnych. Zdecydowano o wykonaniu cewnikowania, które potwierdziło atrezię zastawki płucnej z ubytkiem międzykomorowym i MAPCAs. Pacjentowi wszczepiono stent w jedno zwężenie MAPCAs, jednak ze względu na dużą liczbę zwężeń i nieznane wyniki operacji ustalono z rodzicami, że kolejna interwencja nie zostanie przeprowadzona.

5-letni chłopiec był kontrolowany przez neurologów z powodu atrofii mięśni i braku prawidłowego rozwoju. Ocena psychologiczna wykazała upośledzenie umysłowe, chwiejność emocjonalną oraz opóźniony rozwój mowy. Poza tym potwierdzono obecność skoliozy oraz niższy wzrost nieadekwatny do wieku dziecka. Podczas konsultacji w wieku 15 lat wzrost pacjenta wynosił 139,4 cm, a waga 45 kg; stwierdzono opóźniony początek dojrzewania. Rozpoczęto wtedy terapię hormonem wzrostu. Zdiagnozowano również niedoczynność przysadki. Pacjent w wieku 18 lat zakończył terapię hormonem wzrostu, osiągając wzrost 149,6 cm. Wykonano diagnostykę w kierunku zespołu DiGeorge'a i potwierdzono diagnozę.

Tab. 3

Tabela danych wzrostu obserwowanego pacjenta

Data badania	Wzrost (cm)
24.03.2015	124,5
20.08.2015	127,2
08.01.2016	127,6
10.10.2016	131
13.01.2017	133,6
16.10.2017	135,5
16.10.2018	139,4
08.09.2020	146,8
07.12.2020	147,1
06.12.2021	149,6

#### PODSUMOWANIE

Zespół DiGeorge'a to choroba genetyczna, która wiąże się z zaburzeniami rozwoju i funkcji wielu narządów, jest powiązana z mikrodelecją na długim ramieniu chromosomu 22. U człowieka jest to najczęściej występująca delecja chromosomu. Charakterystyczną triadą mikrodelecji chromosomu 22 jest hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc, wrodzone wady serca oraz nieprawidłowości związane z grasicą. Ponadto istnieje wiele innych problemów zdrowotnych związanych z tą chorobą, takich jak anomalie podniebienia, zaburzenia mowy i karmienia, niedobór hormonu wzrostu, polidaktylia, nieprawidłowości w uzębieniu i dysmorfia twarzy, a także zaburzenia neurokognitywne, behawioralne i psychiczne.

Ważne jest, aby pamiętać, że wizyta w poradni genetycznej jest konieczna dla całej rodziny w celu ustalenia, czy mutacja u dziecka pojawiła się samoistnie, czy została odziedziczona od jednego z rodziców.



W celu wykrycia mikrodelecji zaleca się zastosowanie specjalistycznej metody diagnostycznej. Obecnie najpopularniejszą metodą jest metoda FISH, którą można wykonać podczas badania prenatalnego płodu.

Leczenie wymaga konsultacji wielu specjalistów i jest złożone. Część pacjentów wymaga jedynie okresowych badań kontrolnych, a inni potrzebują wieloetapowego leczenia, które tylko w pewnym stopniu poprawia jakość życia.

Na podstawie przypadków klinicznych uwzględnionych w tej pracy można dostrzec, że istnieje znaczne różnice pomiędzy pacjentami z zespołem DiGeorge'a. Istnieje szerokie spektrum objawów, jednak niektóre z nich występują znacznie częściej. Przykładem mogą być wrodzone wady serca, które występują u 2 z 3 opisanych pacjentów. Wszyscy pacjenci przedstawiają przynajmniej jedną charakterystyczną cechę triady zespołu mikrodelecji chromosomu 22. U jednego z pacjentów głównym problemem jest niedobór odporności, u drugiego hipokalcemia, a u trzeciego niedobór hormonu wzrostu. Na tej podstawie można założyć, że każdy przypadek jest inny i wymaga indywidualnego podejścia terapeutycznego.

## BIBLIOGRAFIA

- Kraus, C., Vanicek, T., Weidenauer, A., Khanaqa, T., Stamenkovic, M., Lanzenberger, R., Willeit, M., & Kasper, S. (2018). DiGeorge syndrome: Relevance of psychiatric symptoms in undiagnosed adult patients. *Wiener klinische Wochenschrift*, 130(7-8), 283–287. DOI: 10.1007/s00508-018-1335-y.
- Isgandarova, K., Molatta, S., & Sommer, P. (2021). Late diagnosed DiGeorge syndrome in a 44-year-old female: a rare cause for recurrent syncopes in adulthood-a case report. *European heart journal. Case reports*, 5(5), ytab166. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab166.
- Alghamdi, M., Al Khalifah, R., Al Homyani, D. K., Alkhamis, W. H., Aroid, S. T., Ekhzaimy, A., El-Wetidy, M., Kashour, T., & Halwani, R. (2019). A Novel TBX1 Variant Causing Hypoparathyroidism and Deafness. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2), bvz028. DOI: 10.1210/jendso/bvz028.
- Seroogy, C. (2021). DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/digeorge-22q11-2-deletion-syndrome-epidemiology-and-pathogenesis>
- Cioffi, S., Martucciello, S., Fulcoli, F. G., Bilio, M., Ferrentino, R., Nusco, E., & Illingworth, E. (2014). Tbx1 regulates brain vascularization. *Human molecular genetics*, 23(1), 78–89. DOI: 10.1093/hmg/ddt400.
- Kurtovic-Kozaric, A., Mehinovic, L., Stomornjak-Vukadin, M., Kurtovic-Basic, I., Catibusic, F., Kozaric, M., Mesihovic-Dinarevic, S., Hasanhodzic, M., & Glamuzina, D. (2016). Diagnostics of common microdeletion syndromes using fluorescence in situ hybridization: single center experience in a developing country. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 16(2), 121–125 DOI: 10.17305/bjbm.2016.994.
- Pietryga, M., Toboła, K. (2017). Ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna- możliwości technik 3D. Tom 2, nr 4, strony 143-154 [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_perinatologia\\_prakt/article/view/55879](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/article/view/55879) [Prenatal ultrasound diagnostics - possibilities of 3D techniques. Volume 2, No. 4, pages 143-154]
- Khan, A. A., AbuAlrob, H., Punthakee, Z., Shrayyef, M., Werfalli, R. E., Kassem, H. A., Braga, M., Millar, A., Hussain, S., Iqbal, S., Khan, T., Paul, T., Van Uum, S., & Young, J. (2021). Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. *Endocrine*, 72(2), 553–561. DOI: 10.1007/s12020-021-02629-w.
- Giardino, G., Radwan, N., Koletsis, P., Morrogh, D. M., Adams, S., Ip, W., Worth, A., Jones, A., Meyer-Parsonson, I., Gaspar, H. B., Gilmour, K., Davies, E. G., & Ladomenou, F. (2019). Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood*, 133(24), 2586–2596. DOI: 10.1182/blood.2018885244.
- Davies, E. G., Cheung, M., Gilmour, K., Maimaris, J., Curry, J., Furmanski, A., Sebire, N., Halliday, N., Mengrelis, K., Adams, S., Bernatoniene, J., Bremner, R., Browning, M., Devlin, B., Erichsen, H. C., Gaspar, H. B., Hutchison, L., Ip, W., Iversen, M., Leahy, T. R., ... Thrasher, A. J. (2017). Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 140(6), 1660–1670.e16. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.020.
- Butts S. C. (2009). The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 73(3), 343–350. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.10.011
- Goldmuntz E. (2005). DiGeorge syndrome: new insights. *Clinics in perinatology*, 32(4), 963–x. DOI: 10.1016/j.clp.2005.09.006.
- Tarquino, D. C., Jones, M. C., Jones, K. L., & Bird, L. M. (2012). Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 158A(11), 2672–2681. DOI: 10.1002/ajmg.a.35485.
- Swillen, A., & McDonald-McGinn, D. (2015). Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 169(2), 172–181. DOI: 10.1002/ajmg.c.31435.
- Shaw N. J. (2015). A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children. *Endocrine development*, 28, 84–100. DOI: 10.1159/000380997.
- Kirschner, R. E., & Baylis, A. L. (2014). Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clinics in plastic surgery*, 41(2), 271–282. DOI: 10.1016/j.cps.2013.12.002
- Kreins, A. Y., & Graham Davies, E. (2020). Replacing defective thymus function. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 20(6), 541–548. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000695.
- Yeoh, T. Y., Scavonetto, F., Hamlin, R. J., Burkhart, H. M., Sprung, J., & Weingarten, T. N. (2014). Perioperative management of patients with DiGeorge syndrome undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 28(4), 983–989. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.025.

Wiktorja Czuj

Klinika endokrynologii i diabetologii i dziecięcej oraz zaburzeń metabolicznych i odżywiania w Koszycach, Słowacja