

Received: 2007.03.02
Accepted: 2007.05.28
Published: 2007.06.12

Zespół mikrodelecji 22q11.2 – zagadnienia immunologiczne*

The 22q11.2 deletion syndrome: immunological questions

Jarosław Paśnik¹, Agnieszka Cywińska-Bernas¹, Małgorzata Piotrowicz²

¹ Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
² Zakład Genetyki Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Streszczenie

Zespół mikrodelecji 22q11.2 występuje przeciętnie u jednego dziecka na 3000–5000 dzieci. Jest to wrodzone zaburzenie charakteryzujące się występowaniem dysmorfii twarzy, wady serca, niedorozwojem grasicy, rozszczepem podniebienia, niedoczynnością gruczołów przytarczycznych i zaburzeniami psychiatrycznymi. Pacjenci zazwyczaj wykazują umiarkowane zmniejszenie liczby komórek T z zachowaniem prawidłowych ich funkcji. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat genetycznych podstaw tego zespołu, opisano objawy kliniczne i nowe wiadomości o zaburzeniach odporności.

Słowa kluczowe:

delecja 22q11.2 • niedobór odporności • hipoplazja grasicy • limfocyt T • autoimmunizacja

Summary

The 22q11.2 deletion syndrome occurs in approximately 1 of 3000–5000 children. This is a congenital disorder characterized by facial dysmorphic features, cardiac defects, thymic hypoplasia, cleft palate, hypoparathyroidism, and psychiatric disorders. Patients generally exhibit a mild to moderate decrement in T-cell numbers with preservation of T-cell function. We describe advances in understanding the genetic basis of this syndrome, its clinical manifestations, and new information on immunodeficiencies in this syndrome.

Key words:

22q11.2 deletion • immunodeficiency • thymic hypoplasia • T lymphocytes, autoimmunity

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10565.pdf

Word count:

3234

Tables:

2

Figures:

–

References:

69

Adres autora:

dr n. med. Jarosław Paśnik, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowego Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Medyczny, Al. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź; e-mail: elute@poczta.onet.pl

* Praca częściowo finansowana z grantu Servier i grantu UM nr 502-15-498.

Wykaz skrótów: **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **DG/VCFS** – zespół DiGeorge’a podniebieno-sercowo-twarzowy (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial Syndrome); **FISH** – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **SCID** – ciężki złożony niedobór odporności (severe combined immunodeficiency); **TCR** – receptor limfocytów T (T-cell receptor); **TRECs** – niereplikujące molekuly DNA w limfocytach T (T cell receptor recombination excision circles).

RYS HISTORYCZNY

W 1959 r. Lobbell po raz pierwszy opisał pacjenta ze współistniejącą aplazją grasicy i wrodzoną niedoczynnością gruczołów przytarczycznych [41]. Osiem lat później DiGeorge scharakteryzował u trójki niemowląt zespół chorobowy, w którego skład wchodziły zaburzenia funkcji gruczołów przytarczycznych z hipokalcemią, wrodzoną wadą serca, dysmorfia twarzy oraz niedoczynnością grasicy z towarzyszącymi zaburzeniami immunologicznymi [15]. W następnych latach ub.w. opisano kilka innych zespołów genetycznych obrazem klinicznym przypominających zespół prezentowany przez DiGeorge’a. Zespół wad stożka i pnia naczyniowego oraz dysmorfii twarzy (conotruncal anomaly face syndrome – CTAFS) charakteryzował się współwystępowaniem wrodzonych wad serca i dyskretnych cech dysmorfii twarzy [33]. W zespole podniebieno-sercowo-twarzowym (velo-cardiofacial syndrome – VCFS) oprócz niewydolności podniebieno-gardłowej, rozszczepu podniebienia, wrodzonej wady serca, niedoczynności tarczycy i dysmorfii twarzy występowały zaburzenia rozwoju emocjonalnego i intelektualnego [56]. Dominującymi cechami fenotypowymi w zespole Cayler były wada serca i jednostronne porażenie nerwu twarzowego, a w zespole Optiz G/BBB oprócz rozszczepu podniebienia, wad serca i opóźnienia umysłowego obserwowano także anomalie układu moczowo-płciowego [62].

Jednocześnie z doniesieniami dotyczącymi podobnych w obrazie klinicznym zespołów genetycznych trwały poszukiwania patogenezy ich powstania. Autorzy kolejnych publikacji wykazywali, że obserwowane u chorych zaburzenia dotyczyły głównie struktur rozwijających się z trzeciej i czwartej kieszonki skrzelowej, takich jak: grasicca, przytarczycy, stożek aortalno-płucny i łuk aorty [69]. Obserwacje kliniczne, a także nowoczesna diagnostyka genetyczna i molekularna umożliwiły potwierdzenie tezy, że wszystkie wyżej omawiane zespoły są wariantami klinicznymi tej samej aberracji chromosomowej – mikrodelecji w obrębie długiego ramienia chromosomu 22 (mikrodelecja 22q11.2). Do klasycznych cech fenotypowych tego zespołu zalicza się wady serca i dużych naczyń, objawy związane z brakiem lub hipoplazją gruczołów przytarczycznych, aplazją lub hipoplazją grasicy oraz cechy dysmorfii twarzy [54]. W 1993 r. dla opisanych wyżej zespołów genetycznych zaproponowano wspólną nazwę CATCH22, będącą akronimem od pierwszych liter obserwowanych objawów (**C** – cardiac defects, **A** – abnormal facies, **T** – thymic hypoplasia, **C** – cleft palate, **H** – hypocalcemia, 22–22q11 deletion) [62,69]. Ze względu na pejoratywne znaczenie tego akronimu i nazw objawów (np. określenie *abnormal facies* jest trudne do zaakceptowania dla rodziców chorych dzieci) proponuje się obecnie zastąpienie nazwy CATCH22 skrótem DG/VCFS (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial Syndrome), bardziej podkreślającym szeroki zakres fenotypowy tej choroby lub określeniem zespół mikrodelecji 22q11.2 [69].

PATOGENEZA

Głównym zaburzeniem rozwojowym w tym zespole są wady stożka i pnia naczyniowego [34,69]. Decydujące znaczenie w powstawaniu wad tego regionu mają zaburzenia rozwoju wyżej wymienionych struktur między 4 a 8 tygodniem życia zarodkowego. Szczególną rolę w powstawaniu wad stożka i pnia odgrywają komórki grzebienia nerwowego. W trakcie rozwoju embrionalnego komórki te z tylnej części tyłomózgowia migrują do III, IV i VI łuku skrzelowego, gdzie uczestniczą w rozwoju dużych naczyń, a także w tworzeniu przegrody tętniczo-płucnej, poduszczonek stożka i pnia [34,67]. Część z nich w wyniku dalszej migracji uczestniczy w rozwoju grasicy, tarczycy i przytarczyc. Cały ten proces wymaga koordynacji wielu czynników transkrypcyjnych, czynników wzrostowych i ich receptorów, a także cząsteczek adhezyjnych [63,66]. Nawet niewielkie zaburzenia ekspresji genów kodujących te białka, polegające m.in. na utracie przynajmniej jednego genu w regionie, w którym występuje zaburzenie mogą być powodem wystąpienia wady.

Delecja prowadząca do wystąpienia DG/VCFS jest umiejscowiona w niewielkim obszarze długiego ramienia chromosomu 22 [69]. Badania z wykorzystaniem metod biologii molekularnej pozwoliły na zdefiniowanie regionu krytycznego tego zaburzenia. Obejmuje on 480–575 tysięcy par zasad [24,69].

W obrębie regionu krytycznego zidentyfikowano około trzydziestu genów, tzw. „genów kandydatów” kodujących czynniki odpowiedzialne za rozwój i migrację komórek grzebienia nerwowego [68,69]. Mutacje tych genów są podejrzewane za powstanie zespołu DG/VCFS [20,21,35]. Jednym z takich „genów kandydatów” jest gen *TBX-1*, który koduje należący do rodziny T-box czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za prawidłowy rozwój naczyń łuków gardłowych [28,40]. Innym „genem kandydatem” jest gen *HIRA* kodujący białka Hirp1 i Hirp2, będące korepresorami genów kontrolujących cykl komórkowy [17,51]. Wymieniany jest także gen *UFDIL*, kodujący białko szlaku ubikwityno-proteasomowego odpowiedzialnego za degradację białek komórkowych [37]. Gen ten wykazuje ekspresję w kieszonkach skrzelowych i tętnicy łuku IV, a jego aktywność jest zależna od czynnika transkrypcyjnego dHAND kontrolującego rozwój dróg odpływu [3]. Za występowanie DG/VCFS może być odpowiedzialny także gen *CRKOL*, kodujący białko adapterowe uczestniczące w odpowiedzi na czynniki wzrostowe i w przekazywaniu sygnałów związanych z adhezją. Spośród „genów kandydatów” gen *COMT* kodujący katecholometylotransferazę – enzym biorący udział w metabolizmie katecholamin i gen *PRODH* kodujący dehydrogenazę proliny są podejrzewane o występowanie zaburzeń psychicznych i emocjonalnych charakterystycznych dla fenotypu mikrodelecji 22q11.2 [39,69].

Tabela. 1. Częstość wad serca u chorych z zespołem mikrodelecji 22q11.2 (wg [36,54])

Rodzaj wady	Częstość występowania [%]
Tetralogia Fallota	17
Przerwanie ciągłości łuku aorty typu B	14
Ubytek w przegrodzie międzykomorowej	14
Atrezja zastawki pnia płucnego/ ubytek w przegrodzie międzykomorowej	10
Wspólny pień tętnicy	9
Inne wady: zwężenie ujścia aorty, stenozą zastawki płucnej, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, przełożenie dużych naczyń, prawostronny łuk aorty	11

EPIDEMIOLOGIA I ROZPOZNANIE

Zespół mikrodelecji 22q11.2 występuje z częstością około 1 na 3000–5000 żywo urodzonych dzieci i stanowi znaczący problem zdrowotny w ogólnej populacji [54]. Częstość zachorowań nie jest zależna od płci [23,54]. Delecje dotyczące regionu krytycznego chromosomu 22 stwierdza się u około 90% chorych [2,69]. W 72–90% przypadków defekt powstaje *de novo*. U pozostałych pacjentów delecja jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, ponad trzykrotnie częściej od matki niż od ojca [51]. U rodziców, którzy są bezobjawowymi nosicielami mikrodelecji 22q11.2 obserwuje się subtelne cechy dysmorfii [51,54]. Notowane są także pojedyncze przypadki zdrowych rodziców bez rozpoznanej delecji [51,54]. Ryzyko powtórzenia się wyżej wymienionej aberracji chromosomowej u następnego dziecka wynosi 50% (1:2) [2,69].

Do wykrywania mikrodelecji 22q11.2 stosowana jest metoda hybrydyzacji *in situ* z możliwością fluorescencyjnej detekcji sondy (fluorescence *in situ* hybridization – FISH). Jako sonda w tej metodzie używany jest komplementarny do fragmentu ulegającego delecji odcinek genomy DNA. U prawie 10% dzieci, u których obserwuje się cechy fenotypowe charakterystyczne dla mikrodelecji 22q11.2 nie udaje się potwierdzić tego zaburzenia metodą FISH [35]. U niewielkiej liczby chorych opisywano mikrodelecje w 10p13, 17p13, 18q21.33, a także defekty pojedynczego genu determinujące wystąpienie analogicznych objawów klinicznych jak w zespole DG/VCFS [5,6,65].

OBJAWY KLINICZNE

Klasyczną triadę objawów DG/VCFS stanowi wrodzona wada serca i/lub dużych naczyń – dotycząca najczęściej drogi wypływu z lewej komory, hipokalcemia – związana z brakiem lub obecnością hipoplastycznych, niedoczynnych przytarczyc oraz niedobór odporności – wtórny do wrodzonego braku lub niedorozwoju grasicy [45,50].

Tabela. 2. Wady i anomalie twarzoczaszki u dzieci z mikrodelecją 22q11.2 (wg [18])

<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność podniebieno-gardłowa • rozszczep podniebienia podśluzówkowy lub otwarty • trudności z karmieniem i połykaniem • mowa nosowa • nawracające zapalenie uszu • tracheo/laryngomalacja • rozdzielony/rozszczepiony języzek podniebenny • wysokie, gotyckie podniebienie • antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych • krótkie i wąskie szpary powiekowe • płaska nasada nosa • nisko osadzone odstające uszy • deformacje małżowin usznych • szeroko osadzone oczy • krótka rynienka nosowa • niedorozwój żuchwy • małe (rybie) usta

U około 75% pacjentów z potwierdzoną mikrodelecją 22q11.2 stwierdza się zaburzenia rozwojowe układu sercowo-naczyniowego [54]. Około 5% wszystkich wrodzonych wad serca u żywo narodzonych noworodków jest uwarunkowana wystąpieniem tej delecji [50,69]. Wrodzone wady serca występujące u dzieci z DG/VCFS są związane z zaburzeniami podziału stożka i pnia naczyniowego. Częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 1. Wady te stanowią najważniejszy czynnik rokowniczy w rozwoju oraz przeżywalności tych dzieci [43,50]. Delecja u chorych bez wady serca bardzo często pozostaje nierozpoznana [53].

Hipokalcemia związana z niedorozwojem i niedoczynnością przytarczyc występuje u 17–60% pacjentów [13,64]. Towarzyszy jej obniżone stężenie parathormonu w krwi obwodowej chorych. W ciężkiej postaci zwykle już w pierwszej dobie po urodzeniu hipokalcemia objawia się tężyczką lub drgawkami. Wymaga niekiedy suplementacji preparatami wapnia i witaminą D. Objawy hipokalcemii ustępują wraz z postępującym rozwojem niemowlęcia – najczęściej około 12–14 miesiąca życia [12]. Opisano pojedyncze przypadki występowania tężyczki jako pierwszego objawu wskazującego na występowanie DG/VCFS u dzieci starszych [30]. Czynnikiem indukującym wystąpienie tężyczki w późniejszym wieku może być wzmożone zapotrzebowanie ustroju na wapń w okresie pokwitania lub w okresie ciąży, a także bodźce stresowe, takie jak: zabieg operacyjny, ciężka infekcja i uraz [12].

Zaburzenia rozwojowe kości czaszki powodują charakterystyczny wygląd twarzy u dzieci z DG/VCFS (tabela 2). Spośród wad twarzoczaszki najważniejsze znaczenie dla rozwoju dzieci z analizowaną delecją ma niewydolność podniebieno-gardłowa. Anomalie podniebienia występują u prawie 10% chorych. Najczęściej jest to podśluzówkowy rozszczep podniebienia powodujący zaburzenia połykania pokarmów [18]. Charakterystycznym objawem u niemowląt z niewydolnością podniebienia jest „ulewanie” pokarmu przez nos i niechęć do przyjmowania dużych objętości pokarmów [18]. Zarzucanie pokarmu do nosogardła u dzieci z DG/VCFS często świadczy także o innych zmianach strukturalnych i czyn-

nościowych obecnych w obrębie nosogardzieli, takich jak nieprawidłowa ruchomość podniebienia związana z hipotonią, brak lub osłabienie odruchu połykania, osłabienie motoryki gardła jako odpowiedzi na odruch połykania i brak lub osłabienie mechanizmów zamykających światło krtani [18].

Większość dzieci z mikrodelecją 22q11.2, osiągająca wiek szkolny ma problemy neuropsychologiczne, socjologiczne i trudności szkolne spowodowane zaburzeniami myślenia abstrakcyjnego, rozumienia czytania i liczenia [48]. Nowsze doniesienia wskazują na częstszą zapadalność tych dzieci na choroby psychiczne w porównaniu z dziećmi bez delecji [25,31].

Zespół DG/VCFS charakteryzuje duża różnorodność cech fenotypowych. Lista anomalii związanych z tą aberracją chromosomową obejmuje obecnie prawie 180 pozycji. Rzadko obserwuje się pełną ekspresję cech fenotypowych, częściej stwierdzany jest zespół o niepełnym obrazie klinicznym. Do ważnych objawów, poza wyżej wymienionymi należą także zaburzenia ze strony jamy brzusznej, układu endokrynnego i układu moczowo-płciowego [38,50,61]. W pojedynczych przypadkach opisywane są także zaburzenia skóry i układu krwiotwórczego [38,57]. Wiele z potencjalnych trudności rozwojowych może się objawiać w kolejnych etapach rozwoju dziecka.

ZABURZENIA ODPOWIEDZI KOMÓRKOWEJ

U części dzieci z mikrodelecją w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym obserwuje się nawracające zakażenia układu oddechowego i pokarmowego. Czynnikiem etiologicznym tych infekcji są najczęściej wirusy (rynowirusy, rotawirusy i adenowirusy), grzyby (*Candida albicans*), pierwotniaki (*Pneumocystis carini*) a rzadziej bakterie [8,55]. Nawrotowość infekcji u dzieci z DG/VCFS częściowo może być związana z defektami innych narządów. Współodpowiedzialne za występowanie infekcji u dzieci z mikrodelecją 22q11.2 może być niewydolność podniebieno-gardłowa, anomalie anatomiczne ucha zewnętrznego i środkowego, wrodzone wady serca, zwłaszcza siniczne i przebiegające z nadciśnieniem płucnym, refluks żołądkowo-przełykowy, a także nietolerancje i alergie pokarmowe [18,51,69]. Główną przyczyną częstej zapadalności na infekcje dzieci z DG/VCFS są jednak zaburzenia układu odpornościowego.

Większość pacjentów z analizowaną delecją cierpi na średniego stopnia przejściowy niedobór odporności, który jest związany z zaburzeniami wytwarzania limfocytów T [11]. Bezwzględna liczba tych limfocytów u 80% pacjentów z mikrodelecją 22q11.2 w pierwszych miesiącach życia jest obniżona i waha się w granicach 500–1500/mm³ [7]. Niedobór dotyczy głównie limfocytów o fenotypie CD3. Częstsze występowanie nawrotów infekcji obserwuje się u dzieci, u których zaburzenia ilościowe limfocytów T w większym stopniu dotyczą limfocytów CD4 niż CD8 [7]. Ocena funkcjonalna limfocytów T u dzieci z DG/VCFS potwierdza zróżnicowanie objawów klinicznych w tym zespole chorobowym. U większości chorych odpowiedź limfocytów na alloantygeny i mitogeny jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona [7,11]. U części pacjentów, u których odpowiedź na mitogeny jest obniżona obserwuje się prawidłową odpowiedź na alloantygeny [11]. Test transformacji blastycznej po stymulacji mitogenem np. fitohemoaglutyna

stanowi kryterium różnicujące DG/VCFS na dwie postaci zespołu [7,11]. Pacjenci z kompletną postacią zespołu, stanowiący 10–20% chorych, wykazują znacznie obniżoną lub brak odpowiedzi limfocytów na mitogen. We krwi obwodowej tych pacjentów stwierdza się bardzo niskie wartości odsetka limfocytów T – 1–2% całkowitej liczby limfocytów krwi obwodowej [7]. W literaturze opisywane są także pojedyncze przypadki pacjentów DG/VCFS-SCID (severe combined immunodeficiency – SCID), u których mikrodelecji 22q11.2 towarzyszą mutacje genów *RAG-1* lub *RAG-2* [2,14]. Produkty tych genów są niezbędne do rearanżacji genów receptora TCR limfocytów i genów immunoglobulinowych. Ich brak jest powodem częściowego lub całkowitego zahamowania rozwoju linii limfocytów T i B [7,11]. U chorych z częściową postacią zespołu odpowiedź komórek na mitogen jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona. U tych chorych nieznacznie obniżona jest także liczba limfocytów T we krwi obwodowej [11].

ZABURZENIA ODPOWIEDZI HUMORALNEJ

Zaburzenia odporności humoralnej u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 występują stosunkowo rzadko. Stężenia immunoglobulin w surowicy tych pacjentów pozostają najczęściej prawidłowe [29]. Opisywane są pojedyncze przypadki zespołu DG/VCFS, przebiegające z hipogammaglobulinemią [10,46]. U prawie 15% pacjentów z potwierdzoną delecją obserwuje się niedobór immunoglobuliny klasy IgA. Jak wskazują dotychczasowe doniesienia niedobór immunoglobulin klasy IgG i IgA u dzieci z zespołem DG/VCFS zwiększa ryzyko występowania u nich zakażeń o ciężkim przebiegu [36]. Zdaniem większości autorów patomechanizm hipogammaglobulinemii u dzieci z mikrodelecją 22q11.2 jest związany z zaburzeniami różnicowania limfocytów B [46]. Podkreślana jest także możliwość występowania mutacji genu *5/14.1* kodującego syntezę łańcuchów lekkich (lambda) immunoglobulin. Gen ten jest umiejscowiony w regionie krytycznym delecji [47].

Kontrowersyjne są natomiast doniesienia dotyczące syntezy swoistych przeciwciał w tej grupie dzieci. Bez względu na postać kliniczną zespołu u części z nich występują zaburzenia syntezy swoistych przeciwciał [11]. Mimo niedoboru tych przeciwciał u pacjentów z niekompletną postacią zespołu obserwuje się prawidłową, mierzoną poziomem swoistych przeciwciał odpowiedź na szczepienia przeciwko wirusowi polio, różyczki, ospy wietrznej i przeciwko cytomegalowirusowi [29]. W tej grupie dzieci nie obserwuje się wzrostu liczby niepożądanych objawów po szczepieniu szczepionkami żywymi w porównaniu do grupy dzieci zdrowych [49]. Badania Perez i wsp. [52] potwierdzają konieczność prowadzenia szczepień ochronnych u pacjentów z zespołem DG/VCFS. Autorzy porównując dwie grupy dzieci nieszczepionych przeciwko wirusowi ospy wietrznej wykazali istotnie wyższą zachorowalność na tę chorobę wśród dzieci z mikrodelecją 22q11.2 w porównaniu z dziećmi bez delecji.

ROLA ZABURZEŃ MORFOLOGICZNYCH I CZYNNOŚCIOWYCH GRASICY W POWSTAWANIU NIEDOBORU ODPOWIEDZI

Dotychczasowe badania nie rozstrzygnęły jednoznacznie czy zmiany ilościowe i czynnościowe limfocytów u pa-

cjentów z DG/VCFS są związane z hipoplazją grasicy. Zaburzenia morfologiczne i czynnościowe tego narządu obserwuje się u 80% dzieci z DG/VCFS [44,54]. Grasica jest narządem nabłonkowo-limfatycznym wywodzącym się z nabłonka endodermalnego trzeciej kieszonki skrzelowej. Jest centralnym narządem limfatycznym, w którym odbywa się dojrzewanie limfocytów T [26]. We wczesnej fazie tego procesu komórki progenitorowe powstałe w obrębie szpiku kostnego zasiedlają grasicę i w wyniku oddziaływań cytokin syntetyzowanych przez zrębowe komórki grasicy ich dalszy rozwój ukierunkowywany jest w stronę wczesnych tymocytów [26]. Następnym etapem jest rearanżacja segmentów genów kodujących podjednostki β , γ lub δ receptorów rozpoznających antygen (T-cell receptor – TCR), selekcja β , wyłączenie alleliczne i izotopowe i ostateczne podjęcie decyzji rozwojowej w kierunku linii $\alpha\beta$ lub $\gamma\delta$ [32]. W późnej fazie dojrzewania limfocyty zawierające na swojej powierzchni receptory CD4+ i CD8+ (limfocyty podwójnie dodatnie) są poddane selekcji pozytywnej i negatywnej. Selekcja ta odbywa się z udziałem ich receptorów TCR. Komórki potrafiące rozpoznać antygen z dużym powinowactwem lub te, które nie rozpoznają żadnych ligandów ulegają apoptozie. Przeżywają jedynie te limfocyty, których receptory TCR rozpoznają antygeny z niewielkim powinowactwem [26,32]. Po przejściu selekcji komórki wnikają do naczyń i zasiedlają obwodowe narządy limfatyczne [32].

Limfocyty dziewicze opuszczające grasicę wędrują w układzie krążenia i obwodowych narządach limfatycznych w poszukiwaniu drobnoustrojów chorobotwórczych. Po rozpoznaniu antygeny ulegają aktywacji, proliferują a następnie różnicują się w komórki efektorowe lub w komórki pamięci [1]. Dopiero po przekształceniu się w komórki pamięci mogą migrować zarówno do obwodowych narządów limfatycznych, jak i do tkanek nielimfatycznych. O procesie przekształcania się limfocytów dziewiczych w komórki pamięci świadczą zmiany ekspresji receptorów powierzchniowych, takich jak np. fosfataza tyrozynowa CD45. Limfocyty T pamięci w przeciwieństwie do limfocytów T dziewiczych mają małą ekspresję izoformy CD45RA i dużą ekspresję CD45RO [1,26].

Limfocyty opuszczające grasicę żyją relatywnie długo i zachowują zdolność do podziałów w tkankach obwodowych. Zdaniem większości autorów w chwili urodzenia dziecka liczba i fenotyp poszczególnych limfocytów T jest ustalony do tego stopnia, że tymektomia wykonywana w pierwszych miesiącach życia nie powoduje niedoboru odporności [1,26]. Interesujące wydają się badania wykonywane u dzieci z izolowaną wrodzoną wadą serca po tymektomii wykonywanej podczas korekcji chirurgicznej wady. W tej grupie pacjentów obserwuje się utrzymujący się kilkanaście miesięcy po zabiegu spadek ogólnej liczby limfocytów T, limfocytów CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej. Obniża się także liczba komórek dziewiczych o fenotypie CD4+CD45RA. Nie towarzyszy temu jednak wzrost zachorowań na infekcje a zależna od mechanizmów odporności komórkowej odpowiedź poszczepienna na toksynę tężca jest prawidłowa [22].

Zdaniem badaczy tymektomia wykonywana w trakcie zabiegu kardiochirurgicznego powoduje długotrwały spadek liczby limfocytów uwalnianych do krążenia [22]. Jednym

z postulowanych mechanizmów kompensujących to zaburzenie jest pozagrasicze dojrzewanie limfocytów T. Część badań wskazuje, że komórki te mogą proliferować i dojrzewać również w błonach śluzowych przewodu pokarmowego [60]. Głównym miejscem ich wytwarzania są kryptki umiejscowione w obrębie blaszki właściwej błony śluzowej. Większość takich dojrzewających pozagrasiczo limfocytów ma receptory $\gamma\delta$ [7,60]. Podobny hipotetyczny mechanizm kompensacyjny braku grasicy występuje prawdopodobnie w grupie dzieci z DG/VCFS. U około 50% tych dzieci na zdjęciach RTG nie stwierdza się cienia grasicy [27]. U niektórych pacjentów z rozpoznaną mikrodelecją i aplazją grasicy wykazuje się ektopową tkankę grasiczą w obrębie szyi i w okolicy podżuchwowej [4]. Zwykle jest ona zbudowana z elementów tworzących prawidłowy narząd i bierze udział w procesie edukacji i dojrzewania limfocytów. Świadczą o tym pomiary stężeń niereplikujących molekuł DNA w limfocytach krwi obwodowej (T cell receptor recombination excision circles – TRECs). Części TRECs we wczesnej fazie dojrzewania limfocytów podczas rearanżacji w genie *TCR- δ* są usuwane z jądra do cytosolu tych komórek. Charakteryzują się one dużą stabilnością, nie ulegają replikacji w trakcie podziału komórek, co czyni je dobrymi wskaźnikami proliferacji limfocytów T i aktywacji tymocytowej [9]. Stężenia TRECs u dzieci z mikrodelecją 22q11.2 nie osiągają wartości notowanych u dzieci zdrowych, lecz są wyższe niż w grupie dzieci po tymektomii [42,58].

Spośród dzieci z DG/VCFS, u których notuje się zaburzenia odporności w okresie noworodkowym u 80% obserwuje się spontaniczną remisję tych zaburzeń po kilkunastu miesiącach od urodzenia [7,11]. Analizy retrospektywne wykazują, że między pierwszym i drugim rokiem życia u większości dzieci z delecją liczba limfocytów T nie odbiega od liczby tych komórek u dzieci zdrowych [59]. Mechanizm tego zjawiska pozostaje nieznan; z wiekiem grasicą ulega inwolucji. Obszary limfoepitelialne w tym narządzie są zastępowane przez tkankę tłuszczową i tkankę łączną. U dzieci zdrowych prowadzi to do obniżania się wraz z wiekiem odsetka limfocytów T, zwłaszcza o fenotypie CD4 w krążeniu obwodowym [58]. Zmniejsza się także liczba limfocytów dziewiczych z receptorem CD45RA. Jak wskazują obserwacje długoterminowe takie fizjologiczne obniżenie liczby limfocytów postępuje wolniej u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 [27]. Potwierdzają to obserwacje prowadzone u młodych dorosłych pacjentów z DG/VCFS. Piliero i wsp. [53] wykazali, że zależny od wieku spadek odsetka limfocytów T o fenotypie CD3 we krwi obwodowej jest mniej nasilony u chorych z delecją w porównaniu z grupą zdrowych. W grupie z mikrodelecją 22q11.2 obserwuje się bardziej nasilone przekształcanie się komórek dziewiczych w kierunku limfocytów T pamięci mierzone poziomem ekspresji CD45RA i CD45RO. Autorzy sugerują, że może to być spowodowane obniżonym wytwarzaniem komórek dziewiczych przez hipoplastyczną grasicę, selektywną ich utratą lub szybszym ich przechodzeniem w komórki pamięci. Badanie stężeń TRECs komórek dziewiczych z wysoką ekspresją CD45RA wykazało istotnie mniejsze stężenia tego czynnika w cytosolu komórek u pacjentów z delecją w porównaniu z pacjentami zdrowymi [53]. Zdaniem autorów możliwym mechanizmem kompensującym niskie wartości odsetka limfocytów T u pacjentów z DG/VCFS jest zwiększona replikacja

DNA. Potwierdzeniem tej hipotezy może być ocena długości telomerów w limfocytach CD4/CD45RA i CD4/CD45RO. Długość telomerów w tych komórkach u młodych dorosłych z delecją była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą zdrowych [53].

CHOROBY Z AUTOIMMUNIZACJI U DZIECI Z MIKRODELECCJĄ

U dzieci z DGS/VCFS obserwuje się skłonność do indukcji procesów autoimmunizacyjnych. Opiswane są przypadki występowania w tej grupie dzieci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, niedokrwistości hemolitycznej i choroby Gravesa-Basedova [19]. Zdaniem większości autorów istotną rolę w rozwoju procesów autoimmunizacyjnych w tej grupie dzieci odgrywa zwiększone narażenie na infekcje wirusowe i bakteryjne w okresie wczesnodziecięcym [16,69]. Częste infekcje wirusowe i bakteryjne u dzieci z delecją prowadzą do przewlekłej aktywacji komórek układu odpornościowego i wzrostu wydzielania czynników nasilających odpowiedź komórkową, takich jak cytokiny i chemokiny. Dochodzi także do wzrostu ekspresji cząsteczek MHC klasy II, CD40, CD80 odgrywających najważniejszą rolę w aktywacji dziewiczych limfocytów T [16,69]. Istotne znaczenie w indukowaniu procesów autoimmunizacyjnych może mieć także aktywacja poliklonalnej proliferacji limfocytów przez drobnoustroje. Niektóre białka paciorkowców i gronkowców działając jak superantygenu bakteryjne aktywują wszystkie limfocyty T (włącznie z limfocytami dziewiczymi), które mają w swoim receptorze łańcuch V β , wśród nich także limfocy-

ty T autoreaktywne, które odgrywają istotną rolę w indukcji procesów autoimmunizacyjnych [16]. W rozwoju tych procesów podejrzewany jest ponadto udział limfocytów B wykazujących ekspresję antygenu CD5. Limfocyty te wytwarzają głównie określone przeciwciała klasy IgM o małym powinowactwie wobec antygenów. Przeciwciała tej klasy są wieloswoiste i rozpoznają także autoantygenu, co czyni je naturalnymi autoprzeciwciałami. W przypadku dzieci z DG/VCFS paradoksalnie obserwuje się wzrost zachorowań na choroby autoimmunizacyjne u dzieci wykazujących wysoki odsetek limfocytów T o fenotypie CD5+ [19,55]. Podwyższony odsetek limfocytów CD5+ może być – zdaniem niektórych autorów – czynnikiem prognostycznym wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 [19]. Postuluje się ponadto, że podobne znaczenie predykcyjne w tej grupie dzieci może mieć obniżony odsetek limfocytów T CD8+ i obniżona aktywność apoptotyczna limfocytów T [19,55].

W ostatnich kilku latach pojawiło się wiele doniesień sprawiających, że coraz więcej wiadomo o patogenezie zespołu mikrodelecji 22q11.2. Mimo tak dużego postępu wiedzy o tym zespole wiele zagadnień dotyczących zwłaszcza jego przyczyn genetycznych, jak i zaburzeń w układzie odpornościowym obserwowanych u dzieci pozostaje niewyjaśnionych. Kolejne prace badawcze mogą być pomocne w wypracowywaniu lepszych standardów postępowania terapeutycznego u chorych z zespołem mikrodelecji 22q11.2.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Almeida A.R., Rocha B., Freitas A.A., Tanchot C.: Homeostasis of T cell numbers: from thymus production to peripheral compartmentalization and the indexation of regulatory T cells. *Semin. Immunol.*, 2005; 17: 239–249
- [2] Al-Tamemi S., Mazer B., Mitchell D., Albuquerque P., Duncan A.M., McCusker C., Jabado N.: Complete DiGeorge anomaly in the absence of neonatal hypocalcemia and velofacial and cardiac defects. *Pediatrics*, 2005; 116: e457–e460
- [3] Amati F., Conti E., Botta A., Amicucci P., Dallapiccola B., Novelli G.: Functional characterization of the 5' flanking region of human ubiquitin fusion degradation 1 like gene (UFD1L). *Cell Biochem. Funct.*, 2002; 20: 163–170
- [4] Bakshi J., Ghosh S., Pragache G., Vaiphei K., Gupta N.: Ectopic cervical thymoma in the submandibular region. *J. Otolaryngol.*, 2005; 34: 223–226
- [5] Bartsch O., Nemeckova M., Kocarek E., Wagner A., Puchmajerowa A., Poppe M., Ounap K., Goetz P.: DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *Am. J. Med. Genet. A*, 2003; 117: 1–5
- [6] Bearden C.E., Jawad A.F., Lynch D.R., Monterosso J.R., Sokol S., McDonald-McGinn D.M., Saitta S.C., Harris S.E., Moss E., Wang P.P., Zackai E., Emanuel B.S., Simon T.J.: Effects of COMT genotype on behavioral symptomatology in the 22q11.2 deletion syndrome. *Child. Neuropsychol.*, 2005; 11: 109–117
- [7] Buckley R.H.: Primary cellular immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002; 109: 747–757
- [8] Buckley R.H.: Pulmonary complications of primary immunodeficiencies. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2004; 5 (Suppl A): S225–S233
- [9] Cancrini C., Romiti M.L., Finocchi A., DiCesare S., Ciaffi P., Capponi C., Pahwa S., Rossi P.: Post-natal ontogenesis of the T-cell receptor CD4 and CD8 Vbeta repertoire and immune function in children with DiGeorge syndrome. *J. Clin. Immunol.*, 2005; 25: 265–274
- [10] Chien Y.H., Yang Y.H., Chu S.Y., Hwu W.L., Kuo P.L., Chiang B.L.: DiGeorge sequence with hypogammaglobulinemia: a case report. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2002; 35: 187–190
- [11] Chinen J., Shearer W.T.: Basic and clinical immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; 116: 411–418
- [12] Choi J.H., Shin Y.L., Kim G.H., Seo E.J., Kim Y., Park I.S., Yoo H.W.: Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm. Res.*, 2005; 63: 294–299
- [13] Cuneo B.F.: 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2001; 13: 465–472
- [14] Deerojanawong J., Chang A.B., Eng P.A., Robertson C.F., Kemp A.S.: Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr. Pulmonol.*, 1997; 24: 324–330
- [15] DiGeorge A.M.: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. W: *Birth defects: immunologic deficiency diseases in man*. red.: D. Bergsma, National Foundation-March of Dimes. New York 1968, vol. IV: 116–121
- [16] Etzioni A., Pollack S.: Autoimmune phenomena in DiGeorge syndrome. *Isr. J. Med. Sci.*, 1994; 30: 853
- [17] Farrell M.J., Stadt H., Wallis K.T., Scambler P., Hixon R.L., Wolfe R., Leatherbury L., Kirby M.L.: HIRA, a DiGeorge syndrome candidate gene, is required for cardiac outflow tract septation. *Circ. Res.*, 1999; 84: 127–135
- [18] Ford L.C., Sulprizio S.L., Rasgon B.M.: Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*, 2000; 110: 362–367
- [19] Gennery A.R., Barge D., O'Sullivan J.J., Flood T.J., Abinun M., Cant A.J.: Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 2002; 86: 422–425
- [20] Gong W., Gottlieb S., Collins J., Blescia A., Dietz H., Goldmuntz E., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H., Emanuel B.S., Driscoll D.A., Budarf M.L.: Mutation analysis of TBX1 in non-deleted patients with features of DGS/VCFS or isolated cardiovascular defects. *J. Med. Genet.*, 2001; 38: E45
- [21] Guris D.L., Fantes J., Tara D., Druker B.J., Imamoto A.: Mice lacking in the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat. Genet.*, 2001; 27: 293–298

- [22] Halnon N.J., Jamieson B., Plunkett M., Kitchen C.M., Pham T., Krogstad P.: Thymic function and impaired maintenance of peripheral T cell populations in children with congenital heart disease and surgical thymectomy. *Pediatr. Res.*, 2005; 57: 42–48
- [23] Hillebrand G., Siebert R., Simeoni E., Santer R.: DiGeorge syndrome with discordant phenotype in monozygotic twins. *J. Med. Genet.*, 2000; 37: E23
- [24] Hoogendoorn B., Coleman S.L., Guy C.A., Smith S.K., O'Donovan M.C., Buckland P.R.: Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11. *Hum. Mutat.*, 2004; 24: 35–42
- [25] Horowitz A., Shifman S., Rivlin N., Pisante A., Darvasi A.: A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.*, 2005; 73: 263–267
- [26] Huseby E.S., White J., Crawford F., Vass T., Becker D., Pinilla C., Marrack P., Kappler J.W.: How the T cell repertoire becomes peptide and MHC specific. *Cell*, 2005; 122: 247–260
- [27] Jawad A.F., McDonald-McGinn D.M., Zackai E., Sullivan K.E.: Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J. Pediatr.*, 2001; 139: 715–723
- [28] Jerome L.A., Papaioannou V.E.: DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat. Genet.*, 2001; 27: 286–291
- [29] Junker A.K., Driscoll D.A.: Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J. Pediatr.*, 1995; 127: 231–237
- [30] Kar P.S., Ogoe B., Poole R., Meeking D.: Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and review. *J. Clin. Pathol.*, 2005; 58: 655–657
- [31] Karayiorgou M., Gogos J.A.: The molecular genetics of the 22q11-associated schizophrenia. *Brain. Res. Mol. Brain Res.*, 2004; 132: 95–104
- [32] Kattman S.J., Lukin K.R., Oh J.Z., Berg R.E., Staerz U.D.: Maturational stage-dependent thymocyte responses to TCR engagement. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 2051–2060
- [33] Kinouchi A., Mori K., Ando M., Takao A.: Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Shonika (Pediatr Jpn)*, 1976; 17: 84–87
- [34] Kirby M.L., Waldo K.L.: Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ. Res.*, 1995; 77: 211–215
- [35] Kitsiou-Tzeli S., Kolialexi A., Fryssira H., Galla-Voumvooraki A., Salavoura K., Kanariou M., Tsangaris G.T., Kanavakis E., Mavrou A.: Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome features. *In Vivo*, 2004; 18: 603–608
- [36] Kornfeld S.J., Zeffren B., Christodoulou C.S., Christodoulou C.S., Day N.K., Cawkwell G., Good R.A.: DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunological characteristics of patients positive and negative by fluorescence *in situ* hybridization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000; 105: 983–987
- [37] Kunte A., Ivey K., Yamagishi C., Garg V., Yamagishi H., Srivastava D.: A common cis-acting sequence in the DiGeorge critical region regulates bi-directional transcription of *UFD1L* and *CDC45L*. *Mech. Dev.*, 2001; 108: 81–92
- [38] Levy A., Michel G., Lemerrer M., Philip N.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am. J. Med. Genet.*, 1997; 69: 356–359
- [39] Lindsay E.A., Baldini.: Recovery from arterial growth delay reduces penetrance of cardiovascular defects in mice deleted for the DiGeorge syndrome region. *Hum. Mol. Genet.*, 2001; 10: 997–1002
- [40] Lindsay E.A., Vitelli F., Su H., Morishima M., Huynh T., Pramparo T., Jurecic V., Ogunrinu G., Sutherland H.F., Scambler P.J., Bradley A., Baldini A.: *Tbx1* haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*, 2001; 410: 97–101
- [41] Lodbell D.H.: Congenital absence of parathyroid glands. *AMA Arch. Pathol.*, 1959; 67: 412–415
- [42] Madhok A.B., Chandrasekran A., Parnell V., Gandhi M., Chowdhury D., Pahwa S.: Levels of recent thymic emigrant cells decrease in children undergoing partial thymectomy during cardiac surgery. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005; 12: 563–565
- [43] Maeda J., Yamagishi H., Matsuoka R., Ishihara J., Tokumura M., Fukushima H., Ueda H., Takahashi E., Yoshida S., Kojima Y.: Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am. J. Med. Genet.*, 2000; 92: 269–272
- [44] Markert M.L., Alexieff M.J., Li J., Sarzotti M., Ozaki D.A., Devlin B.H., Sedlak D.A., Sempowski G.D., Hale L.P., Rice H.E., Mahaffey S.M., Skinner M.A.: Postnatal thymus transplantation with immunosuppression as treatment for DiGeorge syndrome. *Blood*, 2004; 104: 2574–2581
- [45] Matsuoka R., Kimura M., Scambler P.J., Morrow B.E., Imamura S., Minoshima S., Shimizu N., Yamagishi H., Joh-o K., Watanabe S., Oyama K., Saji T., Ando M., Takao A., Momma K.: Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum. Genet.*, 1998; 103: 70–80
- [46] Mayami M., Kimata H., Suehiro Y., Hosoi S., Ito S., Kuge Y., Shinomiya K., Mikawa H.: DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. *Eur. J. Pediatr.*, 1989; 148: 518–522
- [47] Minegishi Y., Coustan-Smith E., Wang Y.H., Cooper M.D., Campana D., Conley M.E.: Mutations in the human lambda 5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 71–77
- [48] Moss E.M., Batslaw M.L., Solot C.B., Gerdes M., McDonald-McGinn D.M., Driscoll D.A., Emanuel B.S., Zackai E.H., Wang P.P.: Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J. Pediatr.*, 1999; 134: 193–198
- [49] Moylett E.H., Wasan A.N., Noroski L.M., Shearer W.T.: Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin. Immunol.*, 2004; 112: 106–112
- [50] Oskarsdottir S., Persson C., Eriksson B.O., Fasth A.: Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 2005; 164: 146–153
- [51] Pavlicek A., House R., Gentles A.J., Jurka J., Morrow B.E.: Traffic of genetic information between segmental duplications flanking the typical 22q11.2 deletion in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome. *Genome Res.*, 2005; 15: 1487–1495
- [52] Perez E.E., Boksaczanin A., McDonald-McGinn D., Zackai E.H., Sullivan K.E.: Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*, 2003; 112: e325–e328
- [53] Piliero L.M., Sanford A.N., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H., Sullivan K.E.: T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*, 2004; 103: 1020–1025
- [54] Ryan A.K., Goodship J.A., Wilson D.I., Philip N., Levy A., Seidel H., Schuffenhauer S., Oechsler H., Belohradsky B., Prieur M., Aurias A., Raymond F.L., Clayton-Smith J., Hatchwell E., McKeown C., Beemer F.A., Dallapiccola B., Novelli G., Hurst J.A., Ignatius J., Green A.J., Winter R.M., Brueton L., Brondum-Nielsen K., Scambler P.J.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: an European collaborative study. *J. Med. Genet.*, 1997; 34: 798–804
- [55] Sediva A., Bartunkova J., Zachova R., Polouckova A., Hrusak O., Janda A., Kocarek E., Novotna D., Novotna K., Klein T.: Early development of immunity in diGeorge syndrome. *Med. Sci. Monit.*, 2005; 11(4): CR182–CR187
- [56] Shprintzen R.J., Goldberg R.B., Lewin M.L., Sidoti E.J., Berkman M.D., Argamaso R.V., Young D.: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J.*, 1978; 15: 56–62
- [57] Staple L., Andrews T., McDonald-McGinn D., Zackai E., Sullivan K.E.: Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2005; 16: 226–230
- [58] Steffens C.M., Al-Harhi L., Shott S., Yogeve R., Landay A.: Evaluation of thymopoiesis using T cell receptor excision circles (TRECs): differential correlation between adult and pediatric TRECs and naive phenotypes. *Clin. Immunol.*, 2000; 97: 95–101
- [59] Sullivan K.E., McDonald-McGinn D., Driscoll D.A., Emanuel B.S., Zackai E.H., Jawad A.F.: Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999; 6: 906–911
- [60] Taams L.S., Akbar A.N.: Peripheral generation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2005; 293: 115–131
- [61] Wang R., Martinez-Frias M.L., Graham J.M.Jr: Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J. Pediatr.*, 2002; 141: 611–617

- [62] Wilson D.I., Burn J., Scambler P., Goodship J.: DiGeorge syndrome: part of CATH 22. *J. Med. Genet.*, 1993; 30: 852–856
- [63] Wurdak H., Ittner L.M., Lang K.S., Leveen P., Suter U., Fischer J.A., Karlsson S., Born W., Sommer L.: Inactivation of TGFbeta signaling in neural crest stem cells leads to multiple defects reminiscent of DiGeorge syndrome. *Genes. Dev.*, 2005; 19: 530–535
- [64] Van den Bosch M.A., Wittebol S., Van Dijk H., Kramer M.H.: Hypocalcemic tetany as an early sign of DiGeorge syndrome in an adult woman. *Am. J. Med.*, 2002; 112: 161–162
- [65] Van Esch H., Groenen P., Fryns J.P., Van de Ven W., Devriendt K.: The phenotypic spectrum of 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet. Couns.*, 1999; 10: 59–65
- [66] Vincentz J.W., McWhirter J.R., Murre C., Baldini A., Furuta Y.: Fgf15 is required for proper morphogenesis of the mouse cardiac outflow tract. *Genesis*, 2005; 41: 192–201
- [67] Vitelli F., Viola A., Morishima M., Pramparo T., Baldini A., Lindsay E.: TBX1 is required for inner ear morphogenesis. *Hum. Mol. Genet.*, 2003; 12: 2041–2048
- [68] Yagi H., Furutani Y., Hamada H., Sasaki T., Asakawa S., Minoshima S., Ichida F., Joo K., Kimura M., Imamura S., Kamatani N., Momma K., Takao A., Nakazawa M., Shimizu N., Matsuoka R.: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 1366–1373
- [69] Yamagishi H.: The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J. Med.*, 2002; 51: 77–88