

# DiGeorge Sendromu

Sara Şebnem Kılıç\*, Handan Aydoğdu\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmunoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr.

DiGeorge Sendromu (DGS), timus ve paratiroid bezinin konjenital yokluk sendromu olarak 1959'da bildirilmiştir. A.M. DiGeorge (1) 1965 yılında immünitede timusun önemli bir rolü olduğunu göstererek, hipoparatiroidizm, timik hipoplazi ve tekrarlayan enfeksiyon geçiren olgularını bildirmiş, böylece timik aplazi ve konjenital hipoparatiroidizm birlikteliği 'DiGeorge Sendromu' olarak adlandırılmıştır. La Chapelle (2) 1981'de bir ailenin dört etkilenen bireyinde 22. kromozom translokasyonunu göstererek bu sendromun genetik orijini için ilk ipuçlarını sağlamıştır.

## Embriyoloji

Timus ve paratiroid bezi intrauterin dönemin 6-8. haftasında 3. ve 4. faringeal arkdan epitelyal invaginasyon ile gelişir. Dudak filtrumu, kulak tüberkülü ve aortik ark. diferansiyasyonu da aynı dönemde olmaktadır. Timus aplazisi veya hipoplazisi gestasyonun 12. haftasında normal embriyolojik gelişimindeki bir duraklama sonucu ortaya çıkmaktadır. Embriyolojik olay 3. ve 4. brakiyal ark dışında, 4. 5. ve 6. brakiyal ark.ları da etkileyebilir. Böylece etkilenen alanlar genişlemekte ve buna bağlı olarak değişik klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Embriyolojik defektin etiyojisi açık değildir ve kliniği heterojendir (3). Son yıllarda yapılan iki yeni çalışmada TBX1 genindeki mutasyonların aortik ark anomalilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. TBX1 geni T-box transkripsiyon ailesinin bir grubudur. DGS' li hastalarda fenotip belirleyicisi olup aynı zamanda faringeal arkın gelişiminden de sorumludur. TBX1 geni transkriptik faktörlerinin kardiyovasküler sistemde yapısal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (4, 5).

## Genetik

DGS'li çoğu vakada genetik geçiş sporadiktir ancak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtımda bildirilmiştir. Kromozom 22q11 delesyonu hastaların %90'ından fazlasında, 10p13 delesyonu ise olguların %10'undan daha azında saptanmaktadır. Tanıda oldukça sensitif bir metod olan Floresans In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemiyle submikroskopik delesyonlar gösterilmektedir. Bu genetik delesyonlar komşu genlerin transkripsiyonunda değişikliğe yol açarak farklı klinik fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olur. Tsui ve arkadaşları (6), 22. kromozomda aynı submikroskopik delesyona sahip olan iki erkek kardeş ve annelerinin sadece birinde DGS geliştiğini bildirmiştir. DGS' deki delesyonla-

rın maternal kökenli olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada anne ve babaları genetik testlerden geçirilmiş 40 DGS'li çocuğun 9'unda delesyonel kromozomun maternal kaynaklı olduğu gösterilmiştir. DiGeorge Sendromunun ekstrakromozomal nedenleri arasında retinoid ve alkole fetal maruziyet ve maternal diyabet bulunmaktadır (7).

## İnsidans

22. kromozomun delesyonu, en yaygın kromozomal delesyon olup 4000 canlı doğumda bir görülür. Kardiyak, kraniyofasiyal ve gelişimsel anomalilerin önemli bir sebebidir. 22q11'deki interstisyel kromozomal delesyonlar DiGeorge Sendrom'lu vakalarda %94 oranında, Velokardiyofasiyal sendrom' lu (VCFS) vakalarda % 83 oranında gösterilmiştir (8).

## İmmünite

Bu hastalarda timus aplaziktir. Ancak bazı vakalarda anormal lokalizasyonlu timus saptanabilir. Yine DGS'li hastalarda timusun histolojik yapısının normal olduğu halde hacminin oldukça küçük saptandığı çalışmalar mevcuttur. Yeterli T hücre fonksiyonunu sağlamak için bir gramdan daha büyük boyutta timusa ihtiyaç vardır. Timusdaki bu patoloji T hücre immünitesinde bozukluğa yol açmaktadır. Olguların çoğunda T hücre sayısında azalmaya veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak sık tekrarlayan enfeksiyonlar görülmektedir.

Anormal lokalizasyonlu veya küçük hacimli bir timus varlığında hastalık "Parsiyel DiGeorge Sendromu" olarak adlandırılır. Böyle olgularda timus zamanla büyüyebilmekte ve normal T hücre immünitesi kazanılmaktadır. "Komplet DiGeorge Sendromu"nda ise total timik ve paratiroid bez aplazisi görülmektedir. Hastalar ciddi hipokalsemi ve immün yetmezlikten dolayı kötü bir prognoza sahiptirler. Komplet DGS'li hastalar tüm vakaların % 10'unu oluşturur.

Yeterli T hücre fonksiyonunu sağlamada timusun önemini araştırmak amacıyla Bale ve arkadaşları (9) tarafından yapılan bir çalışmada 24 DGS'li hastanın 22'sinde mediastinal timus dokusu bulunamamış, 5 hastada ise supramediastinal lokalizasyonda normal büyüklükte olan timus saptanmıştır. Mediasten dışında bulunan bu timik dokuların ağırlığının ortalama 0.7 gram, çapının ise 0.5 cm.'den daha küçük olduğu gösterilmiş-

tir. Bir başka çalışmada Wilson (10) sternotomi yapılan 44 DGS'li hastanın tanımlanabilir bir timus dokusunun olmadığını, T hücre sayılarının ise normal seviyenin biraz altında olduğunu bildirmiştir. Junker ve arkadaşları (11), intravenöz immünglobülin ya da başka desteğe gereksinim duymayan, 13 DGS' li hastayı incelemişlerdir. Bu hastaların ortalama CD3+ (Total T) sayıları 500/mm<sup>3</sup> ve CD4+ (T helper) sayıları 350/mm<sup>3</sup> bulunmuştur. Yine bu hastalarda CD5+ hücrelerinde azalma olduğu da bildirilmektedir.

Komplet DGS' li hastalarda absölu T hücre sayısı ve T hücrelerinin çoğalma kapasitesinin de azaldığı gösterilmiştir. Markert ve arkadaşlarının (12) yaptığı bir çalışmada komplet DiGeorge Sendromlu 8 hastada, mitojenlere ve IL-2'ye proliferatif yanıtın olmadığı görülmüştür. Parsiyel DiGeorge sendromlu olgularda mitojenlere karşı T hücrenin çoğalma kapasiteleri zamanla artabilmektedir. Mitojen ve antijenlere iyi yanıt veren hastalarda, düşük T hücre sayılarının yaşam kalitesini etkilemediği bildirilmiştir. Profilaktik ilaçların gerekliliği, canlı aşılardan uygulanması ve diğer önlemlerin alınma kararı T hücre sayılarına değil, T hücre çoğalma kapasitesine bakılarak verilir.

## Klinik

DiGeorge Sendromunun kliniği oldukça değişkendir. Konjenital kalp ve büyük damar anomalileri, palatal yetersizlik ve hipokalsemi hastalığın klasik triadidir. Fasiyal dismorfizm de DiGeorge Sendromuna eşlik edebilir (Şekil 1). Ayrıca trakeomalazi, bronkomalazi, tiroid agenezisi, özefagus atrezisi, gastroözefagal reflü, gelişme geriliği, respiratuar yetmezlik, yarık damak ve dudak, kısa filtrum ve koanal atrezi gibi üst hava yolu ve yüz anomalileri; kas-iskelet, gastrointestinal, ürogenital sistem gelişimsel anomalileri, koloboma, duyma kaybı, büyüme geriliği gibi bulgular DiGeorge Sendromunda görülebilir (3). Bir çok olguda değişen derecelerde mental retardasyon mevcuttur. Mental retardasyonun sebebi hipokalsemik konvülsiyonlara eşlik eden ağır hipoksi olabilir.

Tobias ve arkadaşlarının (8) yaptığı 67 olgulu bir çalışmada, DGS' li hastaların klinik özellikleri incelenmiş ve 51 olguda kardiyak malformasyon (26 hastada ventriküler septal defekt, 10 hastada Fallot tetralojisi, 8 hastada atrial septal defekt, 7 hastada in-



Şekil 1: DiGeorge Sendromunda fasiyal dismorfizm

terrupted aortik ark), 58 olguda dismorfik yüz görünümü (garip şekilli kulaklar, kemerli uzun burun, mikrostomia, mikrognati, kısa palpebral fissürler), 41 olguda palatal anomali, 43 olguda öğrenme ve gelişme geriliği, 34'ünde timus ve 39'unda paratiroid bez anomalisi bulunmuştur.

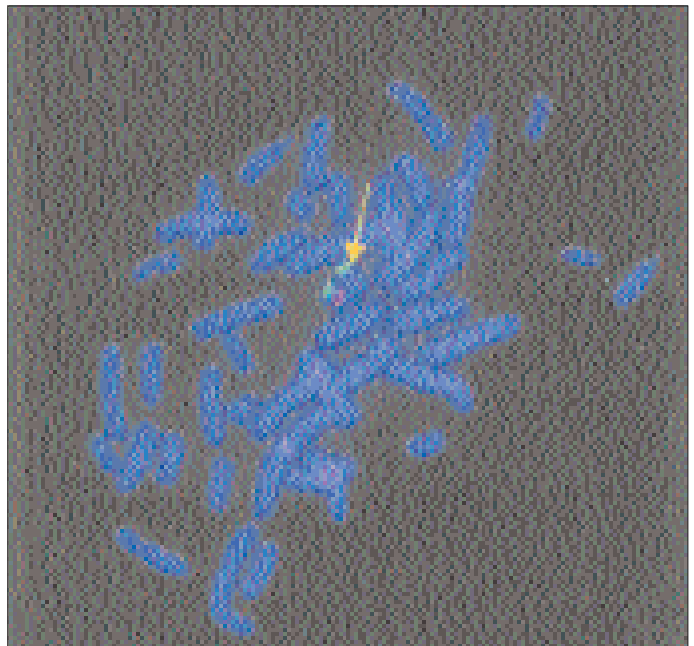
DGS' li hastaların perinatal periyotta ilk başvuru şikayeti hipoparatiroidizme bağlı konvülsiyondur. Enfeksiyonlar ise daha sonraki başvuru şikayetlerindedir. Hastalarda enfeksiyonlar genellikle doğumdan sonraki birkaç ay içinde görülmektedir. Bunlar virüs, bakteri, mantar ya da protozoa kaynaklı, tekrarlayıcı, kronik enfeksiyonlardır.

## Tanı

Dismorfik yüz, konotrunkal kalp defekti ve neonatal tetani gibi major klinik bulguların varlığında DGS'den şüphelenmek gerekir. Tobias ve arkadaşları (8) Fallot tetralojisi, interrupted aortik ark, trunkus arteriosus gibi konotrunkal kardiyak anomalisi olan hastalarda 22q11 delesyonunun araştırılması gerekliliğini vurgulamıştır. Özellikle hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi DGS tanısı için oldukça yol gösterici bulgudur. DGS'de hipokalsemi genellikle hayatın ilk iki haftasında görülmeyle birlikte daha geç başvuran hastalarda bulunmaktadır. Perinatal hipokalsemi, neonatal hipoparatiroidizmin diğer bir sebebi olan ve nadir görülen ailesel bir bozukluk olup genellikle geçici bir fenomendir.

## Spesifik Testler

Göğüs radyografilerinde timus gölgesinin yokluğu timik yetmezliğin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmekle birlikte, strese bağlı involüsyondan dolayı timusun küçülmesi bu bulgunun değerini azaltmaktadır. Mediastinal timus büyüklüğünün güvenilir bir ölçümü MRI ile yapılabilir ancak çoğu DGS'li hastada timusun mediastene inememesinden dolayı bu pahalı tanı yöntemi pratikte pek kullanılmamaktadır. Hipoparatiroidizm tanısı, dü-



Şekil 2: DiGeorge Sendromunda 22q11 delesyonunun FISH yöntemi ile gösterilmesi

şük kalsiyum, yüksek fosfor ve düşük parathormon düzeylerinin tespiti ile konulur. TELE, EKG, EKO ve anjiyografi gibi standart tanı yöntemleri ile kardiyak patolojiler değerlendirilmektedir. Kalıtsal hastalık, ciddi komplikasyonlara neden olabilmesi ve zihinsel gelişimin etkilenebilmesi nedeniyle 22. kromozom delesyonunun erken tanısı önemlidir. Klinik şüphenin ardından 22. kromozom delesyonunun tespiti FISH ile yapılır (Şekil 2). Kültüre edilmiş amniyositler ve koryon villus örneklerinde FISH yöntemi uygulanabilir. FISH eski tekniklerden daha kolay, hızlı ve güvenilirdir. DGS tanısında oldukça sensitif bir test olup genetik danışma amacı ile de kullanılmaktadır.

## Tedavi

Ağır bir immün yetmezliği olmayan Parsiyel DiGeorge Sendromlu olguların çoğu herhangi bir tedavi gereksinimi duymazlar. Kombine T ve B hücre yetmezlikli hastalar için genel profilaktik tedavi prensipleri uygulanır. DGS tanısı ile birlikte trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) profilaksisinin verilmesi gereklidir. Böylece bu hastalarda pnömosistis carini pnömonisi gelişme riski azalır. Ayrıca canlı virüs aşısı yapılmamalıdır. Timusu olmayan komplet DGS' lı hastalarda ışınlanmamış kan verilmesi fatal sonuçlanabilir. Transfüzyon için ışınlanmış, CMV-negatif kan ürünleri kullanılmalıdır. Ayrıca bu olgulara intravenöz immünglobülin desteği de gerekebilir. Timus veya kemik iliği nakli son zamanlarda gündemde olan tedavi yöntemleridir (13). Kalsiyum ve vitamin D hipoparatiroidizmin tedavisinde kullanılır. Diyetteki fosforun azaltılması ideal kalsiyum düzeyinin sağlanması için gerekli olabilir. Kardiyak anomalili çocuklarda major kardiyak cerrahi gerekebilir.

## Kaynaklar

1. DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1965; 67: 907.
2. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 253-256.
3. Huang RY, Shapiro NL. Structural Airway Anomalies in Patients with DiGeorge Syndrome. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-330.
4. Packham EA, Brook DJ. T-box genes in human disorders. *Hum Genet* 2003; 12: 37-44.
5. Yamagishi H, Maeda J, Hu T, McAnally J, Conway SJ, Kume T, Meyers EN, Yamagishi C, Srivasta D. Tbx1 regulated by tissue-specific forkhead proteins through a common Sonic hedgehog-responsive enhancer. *Genes Dev* 2003; 17: 269-281.
6. Tsui KM, Ng YY, Lam TS. DiGeorge syndrome: Clinical variability in a family with submicroscopic deletion at 22q11.2. *Acta Paediatr Sin* 1997; 38: 52-56.
7. Hong R. The DiGeorge Anomaly (Catch 22, DiGeorge/Velocardiofacial Syndrome). *Semin in Hematol* 1998; 35: 282-290.
8. Tobias E, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-514.
9. Bale PM, Sotelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: Thirty four necropsy and 10 surgical cases, including seven thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 181-190.
10. Wilson DI, Burn J, Scambler P, et al. DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852-856.
11. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-237.
12. Markert LM, Hummell DN, Rosenblatt HM, Schiff ES, Harville TO, Williams LW, Schiff RI, Buckley RH. Complete DiGeorge syndrome: Persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15-21.
13. Markert ML, Kosttyu DD, Ward FE, et al. Successful formation of a chimeric human thymus allograft following transplantation of cultured postnatal human thymus. *J Immunol* 1997; 158: 998-1005.