

# A 22q11.2-microdeletió szindróma klinikai jellemzői

Szumutku Fanni dr.<sup>1</sup> ■ Kádár Krisztina dr.<sup>2</sup> ■ Kovács Árpád Ferenc dr.<sup>1</sup>  
Lengyel Anna dr.<sup>1</sup> ■ Pinti Éva dr.<sup>1</sup> ■ Némethi Zaránd<sup>1</sup> ■ Abonyi Tünde<sup>1</sup>  
Csáky-Szunyogh Melinda<sup>3</sup> ■ Fekete György dr.<sup>1</sup> ■ Haltrich Irén dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest

**Bevezetés:** A sokszínű tünetpektrummal jellemezhető DiGeorge-szindróma leggyakoribb oka a 22q11.2-microdeletio; incidenciája 1/4000–6000.

**Célkitűzés:** A DiGeorge-szindrómára gyanús hazai betegcsoport 22q11.2-microdeletióval társult tüneteinek/panaszainak részletes feltérképezése, a betegség incidenciájának becslése és egy magyarországi 22q11.2-microdeletió szindróma regiszter létrehozása.

**Módszer:** 2005 és 2019 között a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikájára DiGeorge-szindróma gyanújával beutalt és a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása által regisztrált DiGeorge-szindrómás betegek adatait dolgoztuk fel. A fenotípusjegyeket a Humán Fenotípus Ontológia kódrendszer alapján határoztuk meg.

**Eredmények:** A vizsgálatba 114, igazolt DiGeorge-szindrómás és 113, FISH-vizsgálattal microdeletiót nem hordozó, de klinikailag a DiGeorge-szindróma tüneteit mutató beteget vontunk be. A diagnózis felállításakor a betegek átlagéletkora 5,88 ( $\pm$  9,66 SD) év volt, eddig a betegek 54,9%-a legalább egy szívűtéten átesett. A betegek leggyakoribb tünetei a kamrai sövényhiány, a mélyen ülő fülek, a gótikus szájpad, a motoros fejlődési elmaradás és a visszatérő fertőzések voltak.

**Megbeszélés:** A DiGeorge-szindróma becsült incidenciája hazánkban 1/12 500, közöttük magas a többszörösen veszélyeztetett újszülöttek és a műtéti korrekcióra szoruló aránya. A diagnózis hazánkban 2–3 évvel korábban történik a nemzetközi átlaghoz viszonyítva.

**Következtetés:** A létrehozott regiszterünk alapján Magyarországon a kórkép aluldiagnosztizált. Minden conotruncalis szívfejlődési rendellenesség vagy jelentős kamrai sövényhiány esetén citogenetikai vizsgálat javasolt a DiGeorge-szindróma felmerülő gyanúja miatt. Negatív lelet esetén az atípusos töréspontú microdeletiók azonosítására komparatív genomális hibridizáció vagy multiplex ligatíofüggő próbaamplifikációs vizsgálat javasolt. A betegek számára multidiszciplináris ellátás szükséges, III-as progresszivitási szintű újszülött intenzív részlegen, gyermekkardiológus és klinikai genetikus részvételével.

Orv Hetil. 2022; 163(1): 21–30.

**Kulcsszavak:** 22q11.2-microdeletio, DiGeorge-szindróma, szívfejlődési rendellenesség, citogenetika

## Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome

**Introduction:** The 22q11.2 microdeletion syndrome is the most common cause of DiGeorge syndrome, showing a wide phenotypic spectrum and has an estimated incidence of 1/4000–6000 livebirths.

**Objective:** Detailed characterization of the clinical signs/symptoms associated with 22q11.2 deletion, estimation of the national incidence *via* establishing a Hungarian register.

**Method:** Retrospective data between 2005 and 2019 from the 2<sup>nd</sup> Department of Paediatrics, Semmelweis University and from national database of congenital anomalies were obtained. Phenotypic abnormalities were described using the Human Phenotype Ontology nomenclature.

**Results:** A cohort of 114 DiGeorge patients and 113 patients negative for FISH testing were included. The mean age of patients at diagnosis was 5.88 ( $\pm$  9.66 SD) years and 54.9% of patients had at least one heart surgery until diagnosis. The main identified symptoms were ventricular septal defect, low-set ears, recurrent infections, high narrow palate and motor development delay.

**Discussion:** The estimated incidence of DiGeorge syndrome in Hungary is 1/12 500 births, the frequency of infants at high risk and in need for surgery is high. Diagnosis is established 2–3 years earlier as compared to the international average.

**Conclusion:** Based on the established Hungarian register, the incidence is lower compared to international data. In the case of conotruncal heart anomaly and ventricular septal defects, cytogenetic testing is recommended for the increased probability of DiGeorge syndrome. For second-tier testing, comparative genome hybridization or multiplex ligation-dependent probe amplification are recommended to identify atypical microdeletions. Newborns with DiGeorge syndrome require special care in perinatal intensive centers including pediatric cardiology and genetic counseling.

**Keywords:** 22q11.2 microdeletion, DiGeorge syndrome, congenital heart disease, cytogenetics

Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, Lengyel A, Pinti É, Némethi Z, Abonyi T, Csáky-Szunyogh M, Fekete Gy, Haltrich I. [Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome]. *Orv Hetil.* 2022; 163(1): 21–30.

(Beérkezett: 2021. május 3.; elfogadva: 2021. június 22.)

### Rövidítések

22q11DGS = 22q11-microdeletióval járó DiGeorge-szindróma; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CGH = (comparative genomic hybridization) komparatív genomialis hibridizáció; CHD = (congenital heart disease) veleszületett szívfejlődési rendellenesség; CNV = (copy number variation) kópiaszám-eltérés; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; HPO = (Human Phenotype Ontology) Humán Fenotípus Ontológia; KSH = Központi Statisztikai Hivatal; LCR = (low copy number repeats) alacsony kópiaszámú ismétlődések; MLPA = (multiplex ligation-dependent probe amplification) multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció; SD = standard deviáció; SNP = (single-nucleotide polymorphism) egynukleotid-polimorfizmus; TBX1 = T-box-1 (gén); VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

A leggyakoribb microdeletióval járó DiGeorge-szindróma (22q11DGS), mely a Down-szindróma után a fejlődési elmaradások és a veleszületett szívfejlődési rendellenességek (CHD-k) második leggyakoribb oka [1–3]. Becsült incidenciája élveszültek között 1/4000–6000 [4, 5]. Egy újabb multicentrikus tanulmány szerint a gyakorisága magasabb is lehet [6].

A szindróma az esetek megközelítőleg 90%-ában *de novo* alakul ki, míg 10%-ban többnyire szintén 22q11DGS-szülőtől autoszómális domináns módon, ritkán szülői csírasejtes mozaicizmus formájában öröklődött eltérés [7–10]. A deletio a familiáris és a *de novo* típusban is a legtöbbször az anyai eredetű kromoszómát érinti [8, 11, 12].

A microdeletióval járó szindrómák kialakulására elsősorban a genomban szétszórta található alacsony kópiaszámú ismétlődések (LCR) hajlamosítanak [13]. A 22q11.2 területén összesen nyolc, A–H betűvel jelölt LCR-régiót azonosítottak (*l. ábra*) [14, 15]. A 22q11DGS-esetek 85–90%-ában az LCR22A–D-régiók között elhelyezkedő 3 Mb nagyságú szakasz deletálódik, mivel az ezen régiók közötti nagy fokú homológia hajlamosít a leginkább a deletióra [16]. Az LCR22A–B-töréspontú, az előbbivel 1,5 Mb nagyságú átfedést mutató, ún. „nested” deletio az esetek 8–10%-át érinti [16]. A ritkábban elő-

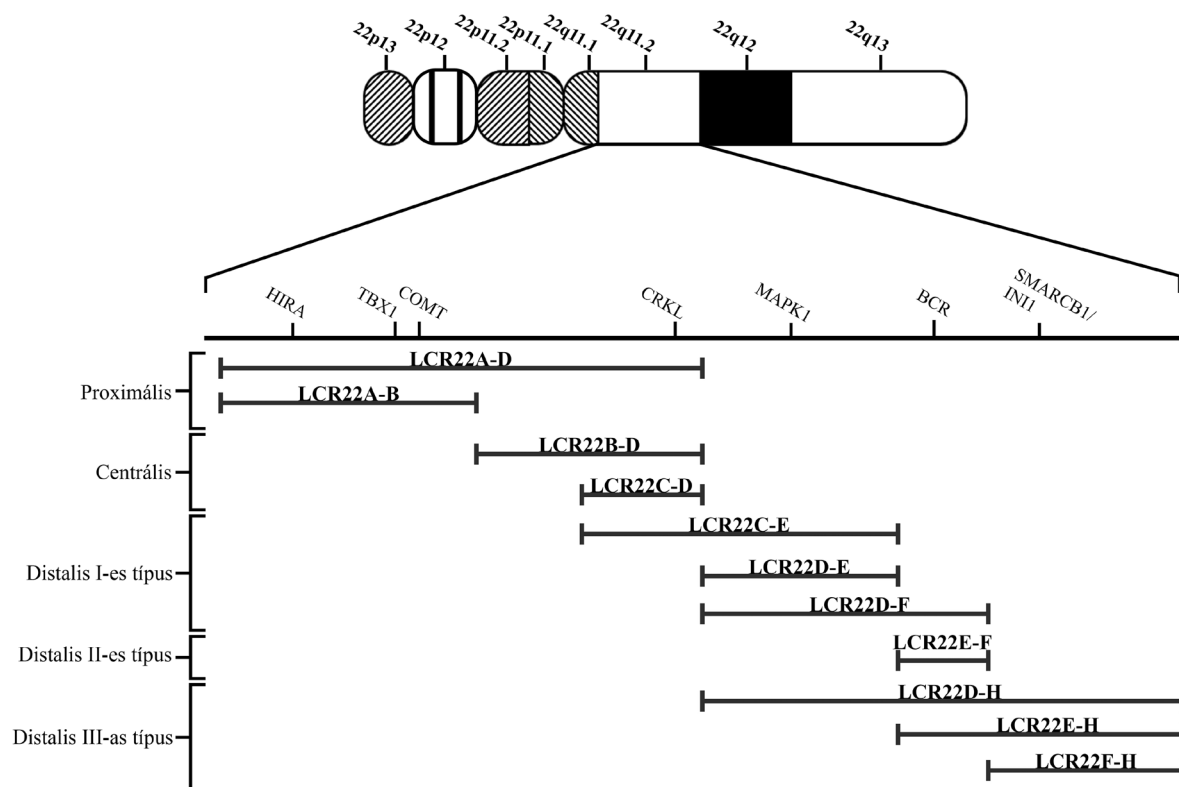
forduló, úgynevezett atípusos deletióknak az egyik töréspontja egyedi, és a másik általában valamelyik LCR-régiót érinti. A microdeletióval járó régió egyik kritikus génje a *TBX1* (T-box-1), amelynek mutációja önmagában felelős lehet a kórkép kialakulásáért [17].

A 22q11DGS a klinikai tünetek széles spektrumával járó, multisztémás betegség. A tünetek a genomialisz- szekvencia-eltéréstől függenek [9]. A diagnózis felállítása- kor azonosított leggyakoribb tünetek a kortól függenek. Újszülöttek és csecsemők esetében a leggyakoribb tünetek és panaszok a következők: CHD, immundeficiencia, nasalis regurgitatio, szájpád-rendellenességek, hypocalcaemia, szopási nehezítettség és vontatott súlygyarapodás [9]. Gyermekkorban gyakori tünet a megkészt beszédfejlődés és az orrhangú beszéd. Kamaszkortól főleg a tanulási nehézség lehet kórjelző, míg fiatal felnőtteknél a hypocalcaemia és a pszichiátriai zavarok is (szorongás, skizofrénia, figyelem-, autizmus-spektrum-zavar) [9]. A 22q11DGS a skizofrénia egyik ismert genetikai rizikó-faktora, a felnőtt 22q11DGS-páciensek akár 24%-át érintheti [9, 18, 19].

A 22q11DGS-páciensek 75%-ában megfigyelhető conotruncalis CHD-k a kórkép klinikai diagnózisának egyik fő alappilléret képezik [20]. A CHD prevalenciája a különböző korcsoportokban eltérő (30–48%), attól függően, hogy magzati, újszülött-, 1–2 éves vagy 3–6 éves korban diagnosztizálják [21]. A CHD-k praenatalis diagnosztikájában kiemelkedő szerephez jut a magzati echokardiográfia. A tervezett echokardiográfiai vizsgálatok optimális időpontja a 18–22. várandóssági hét [22]. A 22q11DGS-ban előforduló komplex anatómiai eltérések és a kórképre jellemző rizikótényezők (immundeficiencia, hypocalcaemia stb.) befolyásolhatják a CHD-k műtéti és a posztoperatív ellátását [23].

A thymushypoplasia következtében fellépő T-sejt-hiány miatt a 22q11DGS-gyermekek 75%-ában immundeficiencia alakul ki. A 22q11.2-microdeletio növeli bizonyos autoimmun kórképek (juvenilis idiopathiás arthritis, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia) előfordulását [9, 24].

A 22q11.2-microdeletio az egyik leggyakoribb etiológiai tényező a gyermekkorban primer hypoparathyreosis



1. ábra A 22q11.2-régió deletióinak osztályozása

BCR = töréspontklaszter-régió (gén); COMT = catechol-O-metiltransferáz (gén); CRKL = kalcium/kalmodulin regulált receptorszerű kináz (gén); HIRA = hisztonsejtciklus-regulátor (gén); LCR = alacsony kópiaszámú ismétlődések; MAPK1 = mitogénaktivált proteinkináz-1 (gén); SMARCB1/INI1 = SW1/SNF kapcsolt, mátrixasszociált, aktindependens kromatinregulátor-B1 (gén); TBX1 = T-box-1 (gén)

esetében [25]. A hypoparathyreosis következtében kialakuló hypocalcaemia a 22q11DGS-betegek több mint 50%-ában jelentkezik [9, 26].

Az arcdysmorphia fő jegyei közé sorolhatók a mélyen ülő, kis méretű, deformált fülek, a megnyúlt arc, a hosszú philtrum, a kis méretű szájnyílás és mandibula [9]. Az orrnyílások általában előrenéznek, a szemrések kicsik és rejtett szemhéjjal társulnak, a gyermekek 11–25%-ának szájpadhasadéka van [9, 20, 27]. Ezen eltérések felhívhatják a klinikus figyelmét a DiGeorge-szindróma irányú szükséges további kivizsgálásra.

Gastrointestinalis manifesztáció a betegek 30%-ában fordul elő, mely akár szopási és nyelési nehezítettségként jelentkezhet [9]. Ritka, de súlyos következményekkel járó eltérés a malrotáció, a Hirschsprung-betegség és a nyelőcső-atresia [9].

A páciensek mintegy harmadánál figyelhető meg az urogenitalis rendszert érintő malformáció, például egyoldali vagy kétoldali veseagenesia, cisztás vese, kettős üregrendszerű vese vagy hydronephrosis [28, 29].

A motoros és a szomatikus fejlődés elmaradása jellemző eltérés, a súlyos értelmi elmaradottság azonban ritka tünet a 22q11DGS-betegcsoportban [30, 31].

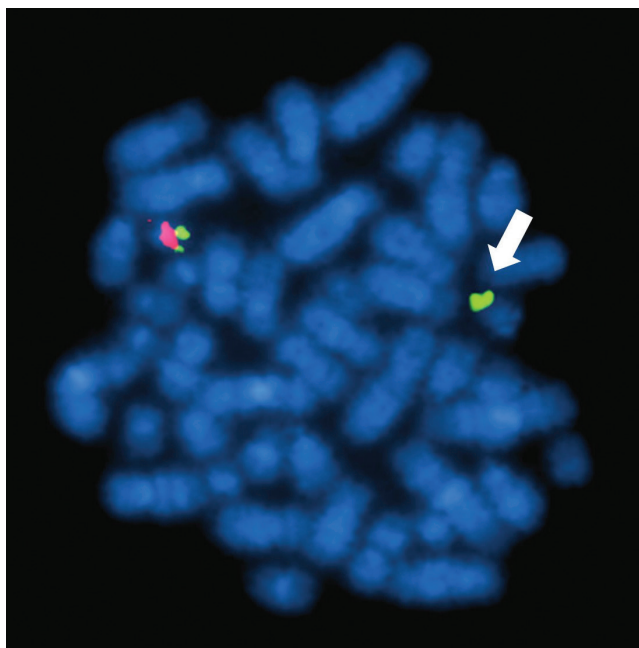
A 22q11.2-microdeletio igazolása történhet fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH), array komparatív genomialis hibridizációs (array-CGH) vagy multiplex ligatiofüggő próbaamplifikációs (MLPA) módszerrel.

A *TBX1*-gént érintő szekvenálterések azonban csak génszekvenálással mutathatók ki. Magyarországon a legelterjedtebb a típusos deletio azonosítására alkalmas FISH-technika (2. ábra). Az MLPA és az array-CGH előnye, hogy az atípusos töréspontok is kimutathatók. Az array-CGH a nukleáris genom nagy részét lefedi, így a társuló egyéb kópiaszám-eltérésekről (CNV-k) is információt ad [32, 33].

Hazánkban jelenleg a 22q11.2-microdeletios szindrómás eseteket a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásának (VRONY) adatbázisába nem a 22q11DGS BNO-kódjával (D8210) kódolják, hanem az egyéb szívfejlődési rendellenességek vagy az egyéb azonosított szindrómák (Q9980) közé sorolják, ezért a hazai pontos betegszám ismeretlen. Tanulmányunk célja a kórkép hazai incidenciájának becslése, a betegcsoport klinikai, genetikai és fenotípus-jellemzőinek feltérképezése és egy 22q11.2-microdeletios szindróma regiszter létrehozása.

## Betegek és módszerek

A retrospektív tanulmány alapját a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikájára 2005 és 2019 között 22q11.2-microdeletios szindróma gyanújával beutalt páciensek és a VRONY adatbázisában országosan regisztr-



2. ábra

A 22q11.2-microdeletio reprezentatív FISH-képe. A piros fluoreszcens jel a DiGeorge-szindróma kritikus régióját (22q11.2), a zöld pedig a kontrollrégiót (22q13) jelöli. A fehér nyíl a DiGeorge-szindróma-kritikus régió (piros jel) hiányát mutatja a 22-es kromoszóma hosszú karján

FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció

rált, igazoltan 22q11.2-microdeletiót hordozó páciensek adatai képezték. Kutatásunkba 227 beteget vontunk be: 114, genetikai vizsgálattal igazolt microdeletiót hordozó beteget és 113, FISH-vizsgálattal microdeletiót nem hordozó, de klinikailag a 22q11DGS tüneteit mutató páciens. 92 beteg esetében a FISH-vizsgálatot Giemsa-sávós (G-sávós) kariotípus-elemzéshez előkészített sejtszuszpenzióból N25, TUPLE vagy TBX1 gyári próbákkal végeztük (Cytocell Technologies, Ltd., Cambridge, Egyesült Királyság). A microdeletio kimutatása 3 beteg esetében SALSA MLPA Probemix P250 DiGeorge kittel (MRC, Holland, Hollandia), 8 esetben array-CGH-val (Affymetrix CytoScan HD microarray system, Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) történt; 11 főnél a diagnosztikus adatok nem voltak elérhetőek.

A fenotípusjegyeket a nemzetközi Humán Fenotípus Ontológia (HPO) kódrendszer és nevezéktan szerint soroltuk be. Kiemelendő, hogy az összegyűjthető klinikai adatok nem minden beteg esetében voltak kellően részletesek, ezért N-számmal jelöltük, hogy az adott fenotípusjegy vagy más klinikai adat hány betegre vonatkozóan volt elérhető. A genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálatához Spearman-féle rangkorrelációs analízist végeztünk GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) statisztikai programmal az igazoltan microdeletiót hordozó és a FISH-vizsgálattal microdeletiót nem hordozó betegcsoportokban. A statisztikai szignifikanciaszintet a  $p < 0,05$  határérték szerint határoztuk meg.

A Spearman-féle  $r$ -érték alapján a korrelációt 0,00–0,19 között „igen gyenge”, 0,20–0,39 között „gyenge”, 0,40–0,59 között „közepes”, 0,60–0,79 között „erős”, 0,80–1,0 között „igen erős” korrelációnak tekintettük. Az átlagokat standard deviációban, a mediánokat percentilisekben tüntettük fel.

## Eredmények

### *Az igazolt DiGeorge-szindrómás betegcsoport klinikai jellemzői*

A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai alapján (2005 és 2019 között átlagosan 92 984 élve születés/év) hazánkban évente átlagosan nyolc 22q11DGS-gyermeket diagnosztizálnak. Ez alapján a 22q11DGS magyarországi élve születésekre vonatkozó becsült incidenciája 1/12 500. A diagnózis idején a páciensek ( $n = 92$ ) átlagéletkora 5,88 ( $\pm 9,66$  SD) év, medián életkora 2,00 (0–7,75 pc.) év volt; a legfiatalabb beteget a születése után, a legidősebbet 58 évesen diagnosztizálták. Az édesapák ( $n = 60$ ) átlagéletkora a beteg gyermek születésekor 34,00 ( $\pm 7,74$  SD) év volt, a legfiatalabb 19 éves, a legidősebb 53 éves volt. Az édesanyák ( $N = 52$ ) átlagéletkora a beteg gyermek születésekor 30,40 ( $\pm 7,54$  SD) év volt, a legfiatalabb 15 éves, a legidősebb 44 éves

1. táblázat | A vizsgált betegek klinikai és diagnosztikai adata

Klinikai és diagnosztikai adatok	Igazolt 22q11DGS-betegek
Gestációs kor (átlag $\pm$ SD)	37 hét és 5 nap $\pm$ 2 hét és 6 nap N = 83
Születési súly (átlag $\pm$ SD)	2762 $\pm$ 623,4 g N = 81
Születési hossz (átlag $\pm$ SD)	49,33 $\pm$ 3,57 cm N = 47
5 perces Apgar (átlag $\pm$ SD)	9,31 $\pm$ 1,06 N = 32
Nem szerinti megoszlás	Fiú/férfi: 49,12% Lány/nő: 50,88% N = 114
A diagnózisig eltelt idő (átlag $\pm$ SD), (medián 25–75 pc.)	5,88 $\pm$ 9,66 év 2 (0–7,75) év N = 92
A műtétek száma a diagnózisig (átlag $\pm$ SD)	1,03 $\pm$ 1,22 N = 102
A kardiológiai műtétek száma a diagnózisig (átlag $\pm$ SD)	0,71 $\pm$ 0,98 N = 102
Alkalmazott diagnosztikai módszer	FISH: 89,32% Array-CGH: 7,77% MLPA: 2,91% N = 103

22q11DGS = 22q11-microdeletióval járó DiGeorge-szindróma; CGH = komparatív genomális hibridizáció; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; MLPA = multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció; N = az adott klinikai és diagnosztikai adataira vonatkozó betegek száma; SD = standard deviáció

**2. táblázat** | A perinatalis anamnézis jellemzői, a Központi Statisztikai Hivatal csoportosítása alapján

A 22q11DGS-betegek adatai	(n = 78)
Érett koraszülött*	2 (2,56%)
Kis súlyú koraszülött**	16 (20,51%)
Kis súlyú, időben született***	7 (8,97%)
Érett, időben született****	53 (67,95%)

#### Jelmagyarázat

\*A 37. terhességi hét előtt, de legalább 2500 grammal született

\*\*A 37. terhességi hét előtt és 2500 grammnál kisebb súllyal született

\*\*\*A 36. terhességi hét után, de 2500 grammnál kisebb súllyal született

\*\*\*\*A 36. terhességi hét után és legalább 2500 grammal született

22q11DGS = 22q11-microdeletióval járó DiGeorge-szindróma; n = az adott klinikai adatra vonatkozó betegek száma

volt. A betegek legfontosabb klinikai adatait az *1. táblázatban* mutatjuk be.

A Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikáján vizsgált, microdeletiót hordozó betegek közül 4-nél azonosított a praenatalis szív-ultrahangvizsgálat CHD-t, illetve egy esetben húgyúti rendellenességet. Célzott praenatalis genetikai vizsgálat 22q11DGS irányában egyetlen esetben sem történt.

A perinatalis anamnézis adatai szerint (*2. táblázat*) a 22q11DGS-betegeknél igen magas volt a koraszülöttek (23%) és a kis súlyúak (29%) aránya: 16/78 kis súlyú koraszülött, 2/78 érett koraszülött, 7/78 kis súlyú, időben született újszülött (n = 78).

A genetikai diagnózisig a betegek 54,90%-a (56 fő) már legalább egy kardiológiai korrekciós műtéten átesett, 8,82%-uk (9 fő) esetében más típusú műtétet végeztek, 36,27%-nak (37 fő) a rendelkezésre álló dokumentáció alapján nem volt műtete (n = 102). Azok esetében, akiknél egyetlen kardiológiai műtét sem történt, az átlagéletkor a kivizsgálás idején 5,2 ( $\pm$  9,35 SD) év volt, a legfiatalabb betegnél a születése után, a legidősebbnél 58 évesen diagnosztizálták a betegséget. Azoknál, akiknél legalább egy kardiológiai műtétet végeztek, ez 4,7 ( $\pm$  6,07 SD) év volt, a legfiatalabb betegnél a születése után, a legidősebbnél 24 évesen diagnosztizálták a betegséget.

#### Az igazolt DiGeorge-szindrómás betegcsoport fenotípus-jellemzői

A két vizsgált betegcsoport fenotípusának jellemzése során összesen 218 HPO-fenotípusjegy került besorolásra. A microdeletiót hordozó csoportban ebből 154 tünet (70,6%), a microdeletiót nem hordozó csoportban pedig 189 (86,7%) tünet fordult elő.

A 22q11DGS-betegcsoport vezető tünetei a kamrai sövényhiány, az arcdysmorfhiás jegyek (mélyen ülő fülek, gótikus szájpád), a motoros fejlődési elmaradottság,

**3. táblázat** | A leggyakoribb tünetek a vizsgált populációban

A del22q11.2-pozitív betegek tünetei (n = 99)	HPO-azonosító	Esetszám (fő)	Százalék (%)
Kamrai sövényhiány	HP: 0001629	29	29,29
Mélyen ülő fülek	HP: 0000369	23	23,23
Micrognathia	HP: 0000347	18	18,18
Megkésett beszédfejlődés	HP: 0000750	18	18,18
Fallot-tetralógia	HP: 0001636	17	17,17
Motoros fejlődési elmaradás	HP: 0025356	14	14,14
Deformált fülkagyló	HP: 0000363	13	13,13
Gótikus szájpád	HP: 0002705	13	13,13
Visszatérő fertőzések	HP: 0002719	13	13,13

HP = humán fenotípus; HPO = Humán Fenotípus Ontológia; n = az adott fenotípusjegyre vizsgált betegek szám

illetve a visszatérő fertőzések voltak. A szindróma legjellemzőbb tünetei a *3. táblázatban*, fenotípusjegyek korcsoportok szerinti gyakorisága a *4. táblázatban* látható.

#### A genotípus-fenotípus kapcsolatok vizsgálata

A korrelációs analízis során a 22q11-microdeletiót hordozó és a FISH-vizsgálat alapján microdeletiót nem hordozó, de klinikailag a 22q11DGS tüneteit mutató páciensek fenotípusjegyeit hasonlítottuk össze. A hőtérképen a 218 HPO-kódolt tünet közül azt a leggyakrabban előforduló 27 fenotípusjegyet tüntettük fel, amelynél a gyakoriság tekintetében a két csoport között legalább 5%-os különbség adódott.

Ezen 27 tünet vizsgálata során (*3. ábra*) a korrelációs analízis eredményei alapján (*5. táblázat*) a lágy szájpád izomgyengesége ( $r = 0,178$ ,  $p = 0,0119$ ) és a microdeletio hordozása között szignifikáns, igen gyenge pozitív korreláció mutatkozott.

A microdeletio hordozása és 4 további, kevésbé specifikus tünet között szignifikáns, gyenge negatív korreláció mutatkozott: a gótikus szájpád ( $r = -0,252$ ,  $p = 0,0003$ ), a pulmonalis stenosis ( $r = -0,218$ ,  $p = 0,002$ ), a széles orrgyök ( $r = -0,235$ ,  $p = 0,0008$ ) és a négyujjas harántredő ( $r = -0,255$ ,  $p = 0,00027$ ).

#### Megbeszélés

##### Az igazolt DiGeorge-szindrómás betegcsoport klinikai jellemzői

A 22q11DGS incidenciája nemzetközi adatok alapján 1/4000–6000, ez alapján a hazánkban várható előfordulása 24/100 000 lenne évente [4, 5, 34]. A KSH adatai alapján hazánkban évente átlagosan 8/100 000 22q11DGS-gyermekek diagnosztizáltak, tehát a diagnosztizált 22q11DGS magyarországi incidenciája 1/12 500. Ez az érték közelít ugyan a *Poirsier és mtsai*

**4. táblázat** | A fenotípusjegyek korcsoportok szerinti gyakorisága. A korcsoportoszlopokban a fenotípusjegy gyakorisága és az adott korcsoportoz tartozó betegszám látható. A fenotípusjegy legmagasabb korcsoport szerinti előfordulása dőlt betűvel van kiemelve

Fenotípusjegyek	HPO-azonosító	Korcsoportok					
		0–6 hó	6–12 hó	1–2 év	2–5 év	5–10 év	>10 év
Kamrai sövényhiány	HP: 0001629	9/27	2/7	4/10	3/10	3/10	3/16
Mélyen ülő fülek	HP: 0000369	8/27	4/7	5/10	2/10	4/10	1/16
Micrognathia	HP: 0000347	6/27	4/7	3/10	1/10	2/10	1/16
Megkésett beszédfejlődés	HP: 0000750	0/27	0/7	0/10	5/10	4/10	6/16
Fallot-tetralógia	HP: 0001636	3/27	1/7	1/10	2/10	3/10	3/16
Motoros fejlődési elmaradás	HP: 0025356	3/27	2/7	2/10	2/10	3/10	2/16
Deformált fülkagyló	HP: 0000363	3/27	1/7	2/10	0/10	3/10	3/16
Gótikus szájpád	HP: 0002705	1/27	3/7	2/10	1/10	2/10	2/16
Visszatérő fertőzések	HP: 0002719	3/27	1/7	2/10	1/10	0/10	4/16
Szűk szemrés	HP: 0000581	5/27	2/7	1/10	1/10	2/10	0/16
Hypocalcaemia	HP: 0002901	5/27	0/7	1/10	0/10	1/10	3/16
Hypotoniás izomzat	HP: 0001252	5/27	2/7	2/10	0/10	1/10	0/16
Retrognathia	HP:0000278	1/27	2/7	1/10	0/10	1/10	1/16
Epicanthus	HP: 0000286	0/27	2/7	1/10	0/10	1/10	2/16
Torlódó lábujjak	HP: 0001845	0/27	2/7	0/10	1/10	1/10	0/16
Széles orrgyök	HP: 0000431	2/27	1/7	3/10	1/10	0/10	1/16
Besüppedt orrgyök	HP: 0005280	3/27	1/7	2/10	1/10	0/10	0/16
Szájpadhasadék	HP: 0000175	4/27	0/7	0/10	3/10	1/10	2/16
Értelemi elmaradottság	HP: 0001249	0/27	0/7	0/10	2/10	1/10	5/16
Thymusaplasia	HP: 0005359	0/27	2/7	1/10	2/10	0/10	0/16
Halláskárosodás	HP: 0000365	0/27	0/7	0/10	1/10	1/10	3/16
Convulsio	HP: 0001250	1/27	0/7	0/10	0/10	1/10	3/16
Tanulási nehézség	HP: 0001328	0/27	0/7	0/10	0/10	1/10	3/16
Hypertelorismus	HP: 0000316	3/27	0/7	1/10	0/10	1/10	3/16

HP = humán fenotípus; HPO = Humán Fenotípus Ontológia

által becsült 9/100 000 incidenciához, de elmarad a nagy esetszámot feldolgozó irodalmi adatok alapján várt 1/4000–6000 gyakoriságtól [4, 5, 34].

A magyar átlagpopulációhoz képest a microdeletiót hordozók között kimagaslóan emelkedett volt a többszörösen veszélyeztetett, kis súllyal és idő előtt születettek (5,5% vs. 20,51%), valamint a kis súlyú, időben született újszülöttek (3% vs. 8,97%) aránya [35]. Bár viszonylag kevés a 22q11DGS-koraszülöttekre vonatkozó nemzetközi adat, egy 100 beteget vizsgáló tanulmány szerint a 22q11DGS-betegek 5%-a született a 37. gestációs hét előtt [20].

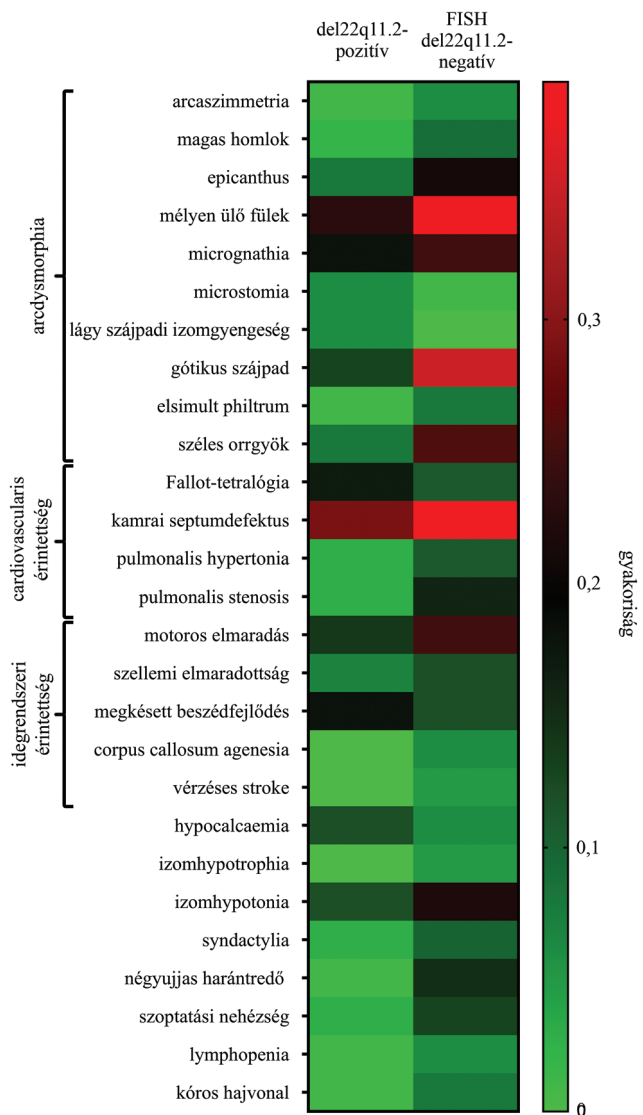
A szülők átlagéletkora megegyezik a nemzetközi szakirodalmi adatokkal [36]. A diagnózis hazánkban a nemzetközi átlaghoz képest 2–3 évvel korábban történik (9,8 év vs. 5,8 év) [34], mivel a súlyos tüneteket mutató, DiGeorge-szindróma-gyanús betegek genetikai vizsgálatára már korai életkorban sor kerül.

### *Az igazolt DiGeorge-szindrómás betegcsoport tünettanának jellemzői*

#### **Szívfejlődési rendellenességek**

Felmérésünk alapján a hazai 22q11DGS-populációban a CHD-k aránya 73%, korábbi adatokhoz hasonlóan [37]. Eredményünk értékelését nehezítette, hogy a VRONY által rögzített, CHD-ra vonatkozó adatok nem voltak részletezve, ezért a rendellenességek pontos gyakoriságát nem tudtuk meghatározni. Az *Unolt és mtsai* által leírt gyakoriságokhoz viszonyítva [38] a hazai, 22q11.2-microdeletiót hordozó csoportban ritkábban fordult elő Fallot-tetralógia és aortaív-interruptió (6. táblázat) [9, 18–20, 26, 38–41].

*Oskarsdottir és mtsai* eredményei azt mutatják, hogy a 22q11DGS-hoz társult CHD gyakorisága sokkal magasabb csecsemőkorban (90%), mint a más korcsoportban diagnosztizált esetekben (50%) [20]. Ezzel szemben elemzésünk alapján a CHD-k gyakorisága kiemelkedően



**3. ábra** | A fenotípusjegyek összehasonlítása az igazoltan microdeletiót hordozó és a FISH-vizsgálattal nem igazolódott, DiGeorge-szindróma-gyanús csoportokban. Az ábrán a leggyakoribb tünetek pirossal, a ritkábban azonosított tünetek zölddel vannak jelölve  
FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció

magas volt szinte minden életkori csoportban (legalább 50%-os előfordulás), a 10 év feletti korosztály kivételével, amelynél az előfordulás 43% volt.

**Craniofacialis anomáliák**

*Tobias és mtsai* eredményeihez viszonyítva a magyarországi betegcsoportban jóval alacsonyabb az azonosított arcdysmorphia gyakorisága (86% vs. 63,63%), betegeink között azonban magas a születés utáni első évben kivizsgáltak aránya, amikor az egyes arcdysmorphiás jelek azonosítása nehezített [39, 40].

A nemzetközi adatokkal összehasonlítva a szájpadhasadék gyakorisága a hazai 22q11DGS-betegeknél közel azonos (11–25% vs. 11%), a szájpadhasadék és a CHD-k társulása ritkább (42–44% vs. 27%) [9, 20, 42–45].

**5. táblázat** | A genotípus- és fenotípusjegyek korrelációja

Fenotípusjegy	HPO-azonosító	Spearman-féle r-érték	p-Érték
Gótikus szájpad	HP: 0002705	-0,252	0,0003
Pulmonalis stenosis	HP: 0004415	-0,218	0,002
Széles orrgyök	HP: 0000431	-0,235	0,0008
Négyujjas tenyérbarázda	HP: 0007469	-0,255	0,00027
Magas homlok	HP: 0000348	-0,151	0,033
Epicanthus	HP: 0000286	-0,180	0,011
Mélyen ülő fülek	HP: 0000369	-0,156	0,027
Elsimult philtrum	HP: 0000319	-0,167	0,018
Pulmonalis hypertonia	HP: 0002092	-0,154	0,029
Corpus callosum agenesia	HP: 0001274	-0,174	0,014
Vérzéses stroke	HP: 0001342	-0,159	0,025
Syndactylia	HP: 0001159	-0,139	0,049
Szopási nehezítettség	HP: 0011968	-0,181	0,0101
Kóros hajvonal	HP: 0009553	-0,167	0,018
Lágy szájpad izomgyengeség	HP: 0430014	+0,178	0,0119

HP = humán fenotípus; HPO = Humán Fenotípus Ontológia

**6. táblázat** | Az irodalmi adatok alapján várt és a hazai betegcsoportra jellemző fenotípusjegyek becsült előfordulási gyakorisága [9, 18–20, 26, 38–41]

Tünet	HPO-azonosító	Becsült prevalencia (%)	Becsült prevalencia a hazai vizsgálat alapján (%)	Forrás
Fallot-tetralógia	HP: 0001636	20–45	13,13	[38]
Aortaív-inter-rupció	HP: 0011611	5–20	4,04	[38]
Truncus arteriosus	HP: 0001660	5–10	4,04	[38]
Kamrai sövényhiány	HP: 0001629	10–50	23,23	[38]
Izolált aortaív-anomália	HP: 0012303	10	1,01	[38]
Szájpadhasadék	HP: 0002705	11–26	11	[9, 20]
Hypocalcaemia	HP: 0002901	50	10,10	[26]
Súlyos immun-deficiencia	HP: 0002715	1,33	2,02	[45]
Skizofrénia	HP: 0100753	24	0	[9, 18, 19]
Arcdysmorphia	HP: 0001999	86	63,63	[39, 40]

HP = humán fenotípus; HPO = Humán Fenotípus Ontológia

**Egyéb társuló tünetegyüttesek**

Nemzetközi felmérésekhez hasonlóan a visszatérő fertőző megbetegedések az 1 év alatti életkorra jellemzőek (36%), azonban a 10 év feletti 22q11DGS-betegeknél is megfigyelhető volt a magas előfordulás (25%) [20, 41].

A súlyos immunhiány ritkán fordult elő; betegek között csupán két esetben dokumentáltak alacsony CD3<sup>+</sup>T-sejt-számot, azonban az immunhiány részletes, szisztémás kivizsgálására esetükben nem került sor [41].

A hypocalcaemia a hazai betegek esetében nem tartozott a leggyakoribb tünetek közé, a nemzetközi adatokkal megegyezően a hypocalcaemiás tünetek a 0–12 hónapos korcsoportban voltak gyakoribbak (4. táblázat) [20].

A hazai vizsgálatban részt vevő betegeknél egyetlen esetben sem dokumentáltak skizofréniát, ami összhangban áll egy korábbi magyar kutatás konklúziójával, miszerint a hazai skizofréniabankmintákban egy esetben sem volt kimutatható 22q11.2-microdeletio [46].

### *Az igazolt DiGeorge- és a DiGeorge-szindróma-gyanús csoportok fenotípusjegyeinek összehasonlítása*

A korrelációs analízis során a microdeletiót hordozó és a FISH-vizsgálattal 22qdel-negatív, de klinikailag a 22q11DGS tüneteit mutató páciensek fenotípusjegyeit hasonlítottuk össze. A 27, legalább 5%-ban eltérő gyakoriságú tünetből 5 esetben mutatkozott statisztikailag szignifikáns eltérés a vizsgált csoportok között. Ezen tünetek többsége – *Oh és mtsai* eredményeihez hasonlóan – a craniofacialis rendellenességek közé tartozik [45]. Ezekkel ellentétben a *Monteiro és mtsai* számításai alapján különböző gyakoriságúnak várt tünetek – mint az epicanthus, a mélyen ülő fülek, az elsimult philtrum és a széles orrgyök – nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között [42].

A tünetpektrumot árnyalhatja, ha az egyik töréspont atípusos, és a deletio mérete különbözik a típusos 3 vagy 1,5 Mb-tól, vagy ha a beteg más kromoszómákat érintő CNV-t is hordoz [16]. *Girirajan és mtsai* tanulmánya alapján a 22q11.2-microdeletió szindrómával társuló CNV-k neuropszichiátriai betegségekre hajlamosíthatnak, vagy súlyosabb idegrendszeri fejlődési elmaradást idézhetnek elő. Ezekben az esetekben indokolt a különböző CNV-eket kimutató array-CGH alkalmazása a diagnosztikában [47].

### **Következtetések**

A vizsgált betegcsoportban kiemelkedően magas a többszörösen veszélyeztetett újszülöttek aránya, ami szükségessé teszi a DiGeorge-szindrómások multidiszciplináris ellátását III-as szintű újszülött intenzív részlegen, neonatológus, gyermekorvos és intenzív terápiás szakorvos részvételével, genetikai tanácsadással kiegészítve.

Eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy bizonyos, magzati korban diagnosztizált 22q11DGS-ra jellemző conotruncalis CHD-k vagy jelentős kamrai sóvényhiány esetén a praenatalis genetikai vizsgálat jelen-

tősen segítené a szakszerű peri- és postnatalis, peri- és posztoperatív ellátásra történő felkészülést.

A hazai 22q11DGS-populációban kiemelkedően magas a CHD-k gyakorisága. Az arcdysmorphia és a visszatérő infekciók gyakoriak, míg a hypocalcaemia és a súlyos immunhiány ritkább tünet. 22q11DGS esetén részletes, szisztémás immunológiai kivizsgálás javasolt. A szájpadahasadék és a CHD együttes előfordulása szintén nem gyakori. 22q11DGS-hoz potenciálisan társuló skizofréniát egyetlen esetben sem dokumentáltak, ezért további hosszú távú követéses vizsgálatok szükségesek a pszichiátriai kórképek pontos gyakoriságának meghatározásához.

Az elkészült, 14 év adatait tartalmazó DiGeorge-szindróma-regiszterünk alapján Magyarországon a kórkép aluldiagnosztizáltnak tekinthető. A molekulárisan igazolt 22q11DGS-betegek egységes, BNO szerinti adatbázisba történő kódolása (D8210) segíthetné a betegszám pontosabb megállapítását. A korszerű technikák széles körű alkalmazása lényegesen növelhetné a diagnózis hatékonyságát. Ennek feltétele, hogy a hazai rutin citogenetikai diagnosztikában a Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő által finanszírozott genetikai eljárások közé beemelésre kerüljenek a microdeletiók és más, szívfejlődési rendellenességekkel összefüggő CNV-k kimutatására alkalmas array-CGH/egynukleotid-polimorfizmus (SNP) módszerek. Ez a lépés mérföldkövet jelentene mind a családtervezés, mind a postnatalis ellátás szempontjából [48].

*Anyagi támogatás:* A közlemény és a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. F.: A közleményhez szükséges adatok összegyűjtése, az adatbázis felépítése és kiértékelése, a kapcsolódó szakirodalom felkutatása és összevetése a saját eredményekkel, a kézirat megírása. K. Á. F.: Statisztikai kiértékelés, átolvasás, kiegészítés. L. A., P. I.: Részeredmények megbeszélése, átolvasás, kiegészítés. N. Z., A. T.: Citogenetikai vizsgálatok elvégzése. Cs. Sz. M.: Klinikai adatok szolgáltatása, átolvasás, kiegészítés. F. Gy., K. K.: A közlemény szenior ellenőrzése és kiegészítése. H. I.: A kutatómunka összefogása és irányítása, a közlemény megtervezése, ellenőrzése és kiegészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

### **Köszönetnyilvánítás**

Köszönjük *dr. Kovács Gábor* professzornak, a II. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy lehetővé tette a klinikán történő kutatómunkát.



## Irodalom

- [1] Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2006; 140: 2063–2074.
- [2] Cocchi G, Gualdi S, Bower C, et al. International trends of Down syndrome 1993–2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88: 474–479.
- [3] Márquez-Ávila CS, Vizcaíno-Alarcón A, García-Delgado C, et al. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79: 1886–1891.
- [4] Tézenas Du Montcel S, Mendizabai H, Aymé S, et al. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet*. 1996; 33: 719.
- [5] Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101–107.
- [6] Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn*. 2015; 35: 801–809.
- [7] McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med*. 2001; 3: 23–29.
- [8] Costain G, Chow EW, Silversides CK, et al. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet*. 2011; 48: 819–824.
- [9] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071.
- [10] Sandrin-García P, Macedo C, Martelli LR, et al. Recurrent 22q11.2 deletion in a sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. *Clin Genet*. 2002; 61: 380–383.
- [11] Thomas NS, Durkie M, Potts G, et al. Parental and chromosomal origins of microdeletion and duplication syndromes involving 7q11.23, 15q11-q13 and 22q11. *Eur J Hum Genet*. 2006; 14: 831–837.
- [12] Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, et al. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 4045–4053.
- [13] Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet*. 1999; 64: 1076–1086.
- [14] Du Q, de la Morena MT, van Oers NS. The genetics and epigenetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Front Genet*. 2019; 10: 1365.
- [15] Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 489–501.
- [16] Burnside RD. 22q11.21 Deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genome Res*. 2015; 146: 89–99.
- [17] Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül I, et al. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet*. 2007; 80: 510–517.
- [18] Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940–945.
- [19] Bassett AS, Costain G, Fung WL, et al. Clinically detectable copy number variations in a Canadian catchment population of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010; 44: 1005–1009.
- [20] Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 146–153.
- [21] Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020; 184: 64–72.
- [22] Kádár K. Echocardiography (2-dimensional and Doppler) in fetal heart. [Echocardiographiás (2-dimenziós és Doppler) vizsgálatok magzati szívben.] *Orv Hetil*. 1989; 130: 1103–1106. [Hungarian]
- [23] Formigari R, Michielon G, Digilio MC, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35: 606–614.
- [24] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 1–18.
- [25] Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 34–38.
- [26] Cheung EN, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 190–196.
- [27] Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 465–472. [Erratum: *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14: 286.]
- [28] Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol*. 2002; 168: 2564–2565.
- [29] Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, et al. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet*. 1996; 33: 349.
- [30] Evers LJ, van Amelsvoort TA, Candel MJ, et al. Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014; 58: 915–925.
- [31] Swillen A. The importance of understanding cognitive trajectories: the case of 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29: 133–137.
- [32] Haltrich I. Role of cytogenetics in the 21st century. [A citogenetika szerepe a XXI. században.] *Focus Med*. 2020; 22: 15–18. [Hungarian]
- [33] Mantripragada KK, Tapia-Páez I, Blennow E, et al. DNA copy-number analysis of the 22q11 deletion-syndrome region using array-CGH with genomic and PCR-based targets. *Int J Mol Med*. 2004; 13: 273–279.
- [34] Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24: 844–851.
- [35] Hungarian Central Statistical Office. Prenatal and low weight birth newborns in Hungary. [Koraszülöttek és kis súlyú újszülöttek Magyarországon.] Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2017. [Hungarian]
- [36] Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 439–447. [Erratum: *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 637.]
- [37] Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443–1452.
- [38] Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A*. 2018; 176: 2087–2098.
- [39] Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, et al. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 513–514.

- [40] Gupta R, Gupta R, Sethi S, et al. Isolated unilateral soft palate palsy following tonsillopharyngitis caused by Epstein–Barr virus infection. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017; 54: 351–353.
- [41] Swillen A, Vogels A, Devriendt K, et al. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet.* 2000; 97: 128–135.
- [42] McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test.* 1997; 1: 99–108.
- [43] Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 927–945.
- [44] Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, et al. Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 129–134.
- [45] Oh AK, Workman LA, Wong GB. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent *in situ* hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44: 62–66.
- [46] Klein I, Szócs K, Vincze K, et al. An attempt to identify 22q11.2 microdeletions in samples of the Hungarian schizophrenia DNA bank by multiplex ligation-based probe amplification (MLPA): literature review, methodology and results. [22q11.2 deléciók azonosítási kísérlete magyar szkizofrénia biobank mintákon multiplex ligációs alapú próba amplifikáció (MLPA) módszerrel: irodalmi összefoglalás, módszertani leírás és eredmények.] *Neuropsychopharmacol Hung.* 2016; 18: 209–218. [Hungarian]
- [47] Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1321–1331. [Erratum: *N Engl J Med.* 2012; 367: 2362.]
- [48] Than NG, Papp Z. Ethical issues in genetic counseling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 43: 32–49.

(Haltrich Irén dr.,  
Budapest, Pf. 2, 1428  
e-mail: haltrich.iren@med.semmelweis-univ.hu)

„*Feras difficilia ut facilia perferas.*”  
(Úgy tűrd a rosszat, ahogyan a jót viseled el.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)