

Genetika i kliničke osobitosti sindroma mikrodelecije 22q11.2

Surać, Morena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:022954>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Morena Surać

**Genetika i kliničke osobitosti sindroma
mikrodelecije 22q11.2**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Referentnom centru Ministarstva zdravstva za medicinsku genetiku, metaboličke bolesti djece i novorođenački probir, pod vodstvom dr. sc. Sande Huljev Frković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

22q11.2DS – 22q11.2 delecijski sindrom (engl. *22q11.2 deletion syndrome*)

aCGH – metoda komparativne hibridizacije genoma na mikromreži (engl. *array comparative genomic hybridization*)

ADHD – poremećaj deficita pažnje s hiperaktivnošću (engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder*)

ALP – alkalna fosfataza

Anti-TNF – inhibitor tumor nekrotizirajućeg faktora (engl. *tumor necrosis factor inhibitor*)

CATCH22 - srčane anomalije, abnormalnosti lica, hipoplazija timusa, rascjep nepca i hipokalcemija kod sindroma mikrodelecije 22q11.2 (engl. *cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcemia*)

CHD – prirođena srčana greška (engl. *congenital heart disease*)

COMT – gen za katehol-O-metiltransferazu (engl. *Catechol-O-Methyltransferase*)

CRKL – gen za Crk-like protein (engl. *CRK Like Proto-Oncogene, Adaptor Protein*)

CVID – obična varijabilna imunodeficijencija (engl. *common variable immunodeficiency*)

DGCR8 – gen za podjedinicu mikroprocesorskog kompleksa DGCR8 (engl. *DiGeorge Critical Region 8*)

DGS – DiGeorgeov sindrom (engl. *DiGeorge syndrome*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

EEG – elektroencefalogram

EKG – elektrokardiogram

EMNG – elektromioneurografija

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

HIRA – gen za protein koji regulira stanični ciklus histona (engl. *Histone Cell Cycle Regulator*)

Ig – imunoglobulin

IQ – kvocijent inteligencije (engl. *intelligence quotient*)

JIA – juvenilni idiopatski artritis

LCR – ponavljajući nizovi malog broja kopija (engl. *low copy repeats*)

miRNA – mikro ribonukleinska kiselina

MLPA – metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*)

MR – magnetska rezonanca

NAHR – nealelna homologna rekombinacija (engl. *non-allelic homologous recombination*)

NIPT – neinvazivno prenatalno testiranje

ORL – otorinolaringologija

PRODH – gen za enzim prolin dehidrogenazu (engl. *Proline Dehydrogenase*)

PTH – paratiroidni hormon

RD – rodna duljina

RM – rodna masa

RTG – rendgensko snimanje

SNAP29 – gen za sinaptosomski povezan protein 29 (engl. *Synaptosomal-Associated Protein 29*)

TBX1 – gen za T-box transkripcijski faktor (engl. *T-box transcription factor 1*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

UFDIL – gen za protein sličan degradaciji fuzije ubikvitina 1 (engl. *Ubiquitin-Fusion Degradation 1-Like*)

UZV – ultrazvuk

VSD – ventrikularni septalni defekt

Sadržaj

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Sažetak | 7 |
| Summary | 8 |
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Epidemiologija | 2 |
| 1.2. Genetika | 2 |
| 1.3. Patofiziologija | 5 |
| 1.4. Klinička slika sindroma mikrodelecije 22q11.2..... | 6 |
| 1.5. Najčešća klinička obilježja prema organskim sustavima..... | 6 |
| 1.5.1. Kardiovaskularni sustav..... | 6 |
| 1.5.2. Kraniofacijalni sustav | 7 |
| 1.5.3. Imunološki sustav | 8 |
| 1.5.4. Endokrinološki sustav..... | 8 |
| 1.5.5. Gastrointestinalni sustav | 9 |
| 1.5.6. Genitourinarni sustav | 9 |
| 1.5.7. Muskuloskeletni sustav..... | 9 |
| 1.5.8. Središnji živčani sustav..... | 10 |
| 1.5.9. Ostali sustavi..... | 11 |
| 1.6. Dijagnostički postupak..... | 12 |
| 1.6.1. Prenatalna dijagnostika..... | 12 |
| 1.6.2. Dijagnostičke metode | 12 |
| 1.7. Liječenje..... | 15 |
| 1.8. Kvaliteta života | 19 |
| 2. Prikazi bolesnika..... | 20 |
| 2.1. Uvod..... | 20 |
| 2.2. Prikaz bolesnika 1 | 21 |
| 2.3. Prikaz bolesnika 2 | 22 |
| 2.4. Prikaz bolesnika 3 | 23 |
| 2.5. Prikaz bolesnika 4 | 24 |
| 2.6. Zaključak..... | 26 |

| | |
|---------------------|----|
| 3. Zahvale | 27 |
| 4. Literatura | 28 |
| 5. Životopis | 33 |

Sažetak

Morena Surać

Genetika i kliničke osobitosti sindroma mikrodelecije 22q11.2

Sindrom mikrodelecije 22q11.2 (22q11.2DS) najčešći je sindrom mikrodelecije u ljudi, s prevalencijom u općoj populaciji od približno 1 na 4000 živorođene djece. Genetska osnova 22q11.2DS leži u deleciji regije 11.2 na dugom kraku kromosoma 22. Zbog nestabilnosti ove regije i njene sklonosti mutacijama, sindrom obuhvaća heterogenu skupinu bolesti koje se prezentiraju različitim fenotipovima, od kojih je najpoznatiji DiGeorgeov sindrom (DGS).

Delecija regije 22q11.2 uključuje više gena, od kojih su neki ključni za razvoj pojedinih organskih sustava. To rezultira širokim spektrom kliničkih simptoma koji se mogu identificirati u različitim fazama života, kao što su prenatalno razdoblje, novorođenčka dob, djetinjstvo, a ponekad i tek u odrasloj dobi. Ovi simptomi mogu varirati od blagih do teških i često obuhvaćaju kongenitalne srčane greške, dismorfiju lica, hipoplaziju timusa, hipoparatiroidizam i rascjep nepca.

Većina dijagnoza postavi se u ranijoj životnoj dobi, a kongenitalne srčane greške su jedna od temeljnih anomalija pri postavljanju kliničke dijagnoze 22q11.2DS. Cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati različite kliničke osobitosti pacijenata s 22q11.2DS uz prikaz četiri pacijenta koji su se prezentirali atipičnom kliničkom slikom, što je otežalo dijagnostiku i dovelo do kasnijeg postavljanja dijagnoze sindroma.

Naglasak je stavljen na multidisciplinarni i sveobuhvatni pristup pri prepoznavanju i liječenju pacijenata s ovim sindromom, te je istaknuta važnost genetskog testiranja, koje je danas osnovna dijagnostička metoda za potvrdu bolesti. Pravovremeno genetsko testiranje omogućava postavljanje točne dijagnoze, što je ključno za planiranje odgovarajućeg liječenja i praćenja pacijenata, ali ima i važnu ulogu u genetskom savjetovanju obitelji o rizicima za pojavu bolesti u potomstvu i mogućnostima prenatalne dijagnostike.

Ključne riječi: DiGeorgeov sindrom; genetsko testiranje; kongenitalne anomalije; sindrom mikrodelecije 22q11.2

Summary

Morena Surac

Genetics and clinical manifestations of 22q11.2 deletion syndrome

Deletion syndrome 22q11.2 (22q11.2DS) is the most common microdeletion syndrome in humans, with a prevalence in the general population of approximately 1 in 4000 live births. The genetic basis of 22q11.2DS lies in the deletion of region 11.2 on the long arm of chromosome 22. Due to the instability of this region and its susceptibility to mutations, the syndrome comprises a heterogeneous group of diseases with different phenotypes, of which DiGeorge syndrome (DGS) is the best known.

The deletion of the 22q11.2 region affects a large number of genes, some of which are crucial for the development of various organ systems. This leads to a broad spectrum of clinical symptoms that can occur at different stages of life, including prenatal, infancy, childhood and even adulthood. These symptoms can range from mild to severe and often include congenital heart defects, facial anomalies, thymic hypoplasia, hypoparathyroidism and cleft palate.

Most diagnoses are made early in life, with congenital heart defects being one of the fundamental abnormalities in establishing the clinical diagnosis of 22q11.2DS. The aim of this thesis was to present different clinical characteristics of these patients and four patients who presented with a different clinical picture, complicating the diagnosis and leading to a later diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome.

The focus was on a multidisciplinary and comprehensive approach to the detection and treatment of patients with this syndrome, emphasizing the importance of genetic testing, which is now the primary diagnostic method for confirming the disease. Timely genetic testing enables accurate diagnosis, which is crucial for planning appropriate treatment and monitoring of patients. However, it also has an important role in genetic counseling of families about the risks of the disease occurring in offspring and the possibilities of prenatal diagnosis.

Keywords: congenital anomalies; deletion syndrome 22q11.2; DiGeorge syndrome; genetic testing

1. Uvod

Sindrom delecije 22q11.2 (22q11.2DS, engl. *22q11.2 deletion syndrome*) najčešći je sindrom mikrodelecije u ljudi (1). Zbog nestabilnosti regije 11.2 na dugom kraku kromosoma 22 i sklonosti mutacijama, ovaj sindrom obuhvaća heterogenu skupinu bolesti koje se prezentiraju različitim fenotipovima (2).

Najpoznatiji i najučestaliji fenotip, DiGeorgeov sindrom (DGS, engl. *DiGeorge syndrome*), nazvan je po američkom liječniku Angelu Mariu DiGeorgeu koji je 1965. godine opisao skupinu novorođenčadi s insuficijencijom timusa i paratireoidnih žlijezda. S vremenom su kod tih pacijenata zabilježeni dismorfija lica, malformacije srca konotrunkalnog tipa i kašnjenje u razvoju govora, te su se koristili i drugi nazivi za različitu kombinaciju fenotipskih značajki (3), ovisno o autoru koji ih je opisivao, uključujući velokardiofacijalni sindrom (Shprintzenov sindrom), sindrom konotrunkalne anomalije lica (Takaov sindrom), Sedlačková sindrom, Caylerpov kardiofacijalni sindrom te Opitzov G/BBB sindrom (4).

Otkriće zajedničke genetske osnove ovih sindroma izazvalo je terminološku konfuziju. Oko 35-90% pacijenata klinički dijagnosticiranih s DGS ima deleciju 22q11.2, a 80-100% pacijenata s velokardiofacijalnim sindromom ima hemizigotnu deleciju u istom području. Zbog fenotipske varijabilnosti i terminološke zbrke koja je nastala radi različitih naziva koje je ovaj sindrom dobio tijekom godina, uveden je termin sindrom mikrodelecije 22q11.2 koji obuhvaća sve pacijente s tim genotipom. Na molekularnoj razini deletirani odsječak DNA i dalje se naziva DGS kritična regija. Kada se u literaturi spominje DGS, referira se na specifičnu kliničku sliku koja uključuju srčane anomalije, rekurentne infekcije, dismorfiju lica, hipoplaziju ili aplaziju timusa, rascjep nepca, kašnjenje u razvoju i hipokalcijemiju (5).

Klinička slika sindroma mikrodelecije 22q11.2 vrlo je heterogena, a često korištena kratica CACTH22 (engl. *cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcemia*) označava akronim za anomalije koje su najčešće kombinirane u ove skupine bolesnika: prirođene srčane greške, anomalije lica, hipoplazija timusa, rascjep nepca i hipoparatiroidizam (6). Dodatne značajke uključuju malformacije lokomotornog sustava, anomalije oka, kognitivno i razvojno zaostajanje te anomalije genitourinarnog,

gastrointestinalnog, neurološkog i dišnog sustava (4). Pacijenti s 22q11.2DS imaju i povećan rizik od razvoja anksioznih poremećaja, shizofrenije i ranog oblika Parkinsonove bolesti (1,7).

S obzirom na zahvaćenost brojnih organskih sustava, pacijenti s 22q11.2DS imaju smanjenu očekivanu životnu dob, što čini multidisciplinarni pristup liječenju izuzetno važnim (8).

1.1. Epidemiologija

Točna prevalencija sindroma mikrodelecije 22q11.2 nije potpuno poznata, pretpostavlja se da iznosi jedan bolesnik na 4000 novorođenčadi. Međutim, mnogi istraživači vjeruju da je ova procjena niska zbog određenog broja nedijagnosticiranih pacijenata (2). Dodatno, s obzirom na poboljšanje terapije, produljenje preživljenja i veću reproduktivnu sposobnost osoba s 22q11.2DS-om, očekuje se porast prevalencije, posebno nasljednih tipova (1). 22q11.2DS jednako pogađa oba spola, pri čemu se češće javlja među hispanoamerikancima u usporedbi s bijelcima, afroamerikancima i azijskom populacijom (2).

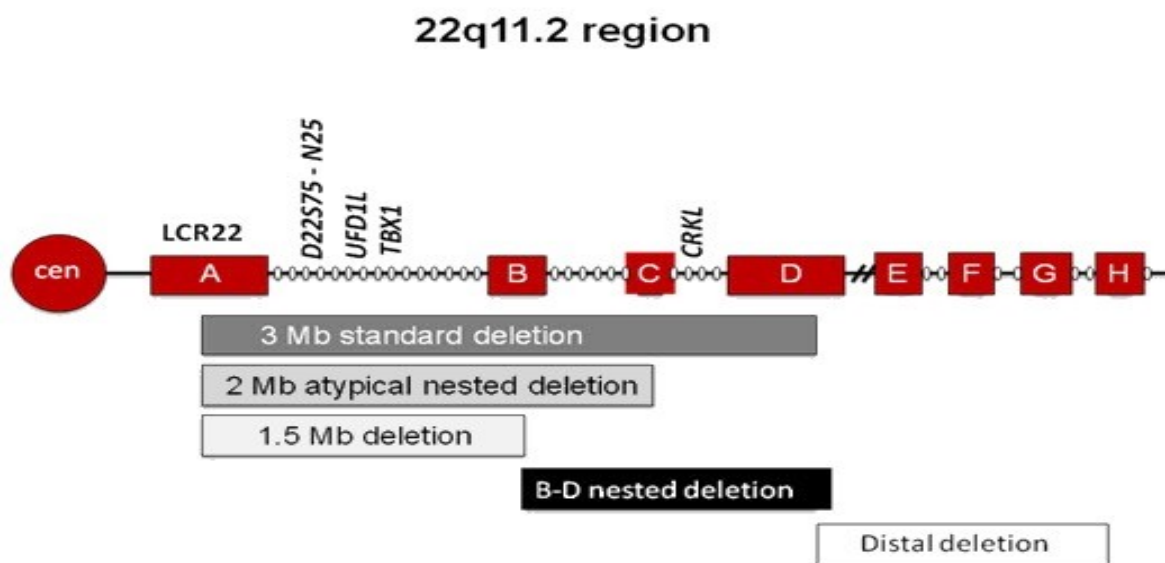
1.2. Genetika

Sindrom mikrodelecije 22q11.2 nastaje kao posljedica intersticijske delecije na kromosomu 22 u regiji q11.2. Vrlo rijetko je uzrokovao terminalnom delecijom ili balansiranom translokacijom, a u nekim slučajevima, unatoč jasnoj dijagnozi, delecija nije dokazana (9). Više od 90% slučajeva 22q11.2DS rezultat je *de novo* delecije, dok je kod 10% pacijenata, po principu autosomno dominantnog nasljeđivanja, prisutna delecija od heterozigotnih roditelja (4).

22q11.2DS rezultat je nealelne homologne rekombinacije (NAHR, engl. *non-allelic homologous recombination*) tijekom mejoze na kromosomu 22q11.2, između sekvenci DNA koje posjeduju segmentalne duplikacije ili ponavljanja malog broja kopija (LCR, engl. *low copy repeats*) (10-12). Karakteristična delecija 22q11.2 manifestira se učestalošću koja je najmanje deset puta veća od sljedećeg najčešćeg sindroma delecije kod ljudi, što sugerira visoku nestabilnost LCR-ova u ovoj regiji (13). LCR-ovi u području regije 22q11.2 su veći, kompleksniji i posjeduju

veću homologiju u usporedbi s bilo kojim drugim LCR-ovima u ljudskom genomu koji su povezani sa sindromima delecije kromosoma (3).

LCR-ovi su sastavljeni od višestrukih ponavljajućih elemenata i strukturna su osnova za različite genomske varijacije. Podložne su translokacijama, inverzijama, delecijama i dupliciranju. Ove specifične regije DNA obično su veličine veće od 5–10 kilobaza koje dijele 95–97% sličnosti jedni s drugima. Njihova visoka sličnost čini ih podložnima za genomske preuredbe tijekom mejoze ili mitoze, što može rezultirati promjenama u stanicama potomstva. NAHR je oblik homologne rekombinacije koji se događa između dviju regija DNA koje dijele visoku sličnost sekvenci, ali nisu aleli. Neusklađenost LCR-ova tijekom NAHR-a ključni je mehanizam koji leži u osnovi poremećaja mikrodelecije kromosoma, uključujući i 22q11.2DS (14-17).



Slika 1. Regija 22q11.2. Većina zahvaćenih pojedinaca (85%) ima deleciju od 3 (2,54) Mb koja obuhvaća više gena i proteže se od LCR22A do LCR22D. Preuzeto: McDonald-McGinn i Zackai (2008.) (18).

Postoje osam LCR22 koje prekrivaju regiju 22q11.2, nazvane LCR22A do LCR22H (Slika 1). LCR22A-D locirane su unutar 3 (2,54) megabaza (Mb) i delecija tih regija uzrokuje sindrom mikrodelecije kod više od 85% pacijenata. Drugi najčešći oblik delecije je delecija od 1,5 Mb između LCR22A i LCR22B, koja se pojavljuje kod 5% pacijenata, dok je delecija od 2,0 Mb

između LCR22A i LCR22C najrjeđa, prisutna kod 2% pacijenata. Približno 5% pacijenata ima manju heterozigotnu deleciju koja obuhvaća LCR22B-D ili C-D. LCR22A i LCR22D su najveće po veličini i dijele najveću sličnost, što ih čini ključnim točkama za NAHR (4,10,18). Istraživanja su pokazala da delecije kod osoba s 22q11.2DS češće potječu od majke nego od oca (56% u usporedbi s 44% od očeva). Međutim, nije uočena povezanost između dobi majke ili oca i učestalosti delecije (19).

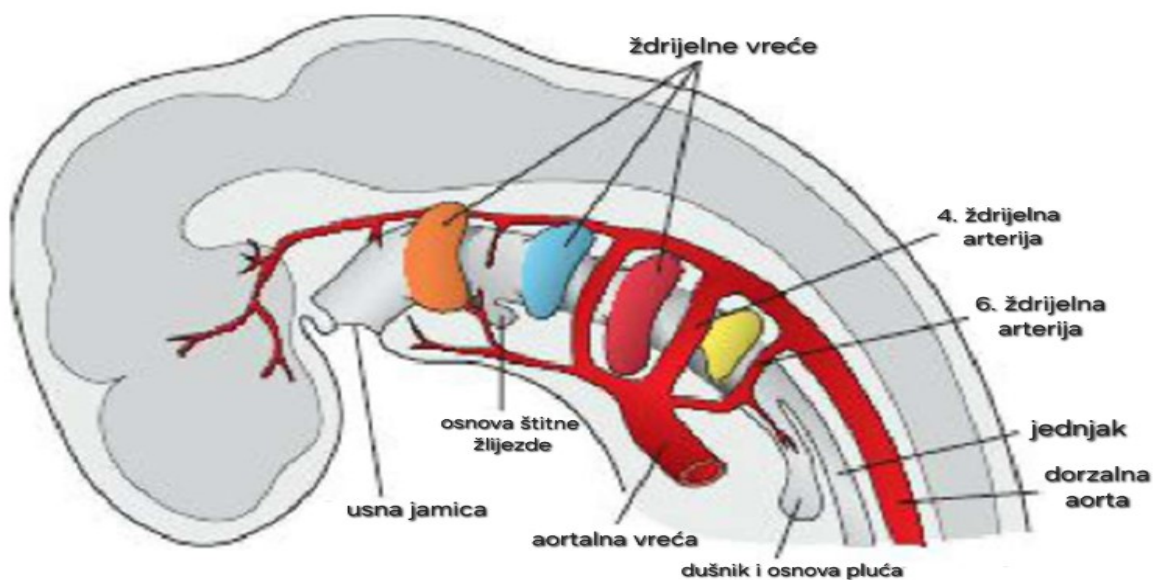
Na području od 3 Mb na 22q11.2 regiji poznato je 45 gena koji kodiraju proteine, sedam mikroRNA (miRNA) te 10 gena koji ne kodiraju proteine (10). Jedan od značajnih gena unutar regije LCR22A-B je *TBX1* (engl. *T-box transcription factor 1*), odgovoran za kodiranje transkripcijskog faktora T-box. Ovaj gen privukao je pažnju u medicinskim istraživanjima zbog njegove važne uloge u formiranju tkiva i organa tijekom embrionalnog razvoja (10,20). Glavni organizam za istraživanje razvojnih aspekata ovog sindroma je miš, budući da je njegova razvojna anatomija slična ljudskoj i moguće je generirati pojedinačne genske mutacije, kao i višegenske delecije (21). Mišji modeli su otkrili da različiti aleli s varijabilnim razinama ekspresije *TBX1* pokazuju visoku osjetljivost na promjene u broju kopija, slične onima uočenima kod ljudi s nedostatkom jednog alela. Nadalje, uočeno je da različiti organi i tkiva pokazuju različite razine osjetljivosti na doziranje *TBX1*, što sugerira da promijenjena regulacija ekspresije ovog gena može doprinijeti fenotipskoj varijabilnosti kod pacijenata (22).

Uz *TBX1*, još jedan gen koji se smatra da je od velikog značaja za 22q11.2DS je *CRKL* (engl. *CRK Like Proto-Oncogene, Adaptor Protein*). Smješten u regiji LCR22C-D, *CRKL* kodira citoplazmatski protein koji sudjeluje u signalizaciji faktora rasta (18,23). Funkcionalnost *CRKL*-a bitna je za razvoj timusa, paratireoidnih žlijezda, aorte i srca. Za razliku od *TBX1*, čija je ekspresija ograničena na specifične stanice i tkiva, *CRKL* je izražen u svim stanicama (24,25). Sljedeći gen od interesa je *DGCR8* (engl. *DiGeorge Critical Region Gene 8*), koji nedostaje kod većine osoba s ovim sindromom i igra važnu ulogu u regulaciji miRNA (26). Ostali geni potencijalno povezani s 22q11.2DS su *SNAP29*, *PRODH*, *COMT*, *HIRA*, *UFDIL* i drugi (2,4).

1.3. Patofiziologija

Tijekom embriogeneze, ždrijelni sustav prolazi kroz proces remodeliranja koji rezultira formiranjem anatomije lica, vrata i srčanog izlaznog trakta. Osnovne strukture u embrionalnom razvoju glave i vrata su ždrijelni lukovi, koji su segmenti mezenhimalnog tkiva odvojeni ždrijelnim vrećama i brazdama. Svaki od pet ždrijelnih lukova sadrži hrskavicu, mišić, živac i arteriju, a migracija stanica neuralnog grebena u ove strukture potiče razvoj skeletnog i vezivnog tkiva (Slika 2).

Regulacija gena putem transkripcijskih faktora formira složenu mrežu koja usklađuje normalan razvoj srca i kraniofacijalnog područja. Ekspresija gena *TBX1* ključna je u ovom procesu te je izražena u endodermu i mezodermu ždrijelnih lukova, kao i u ektodermu distalnog dijela ždrijelnog sustava. Studije na životinjskim modelima sugeriraju da nedostatak jedne kopije gena *TBX1* dovodi do nepravilnosti u rastu i remodelaciji ždrijelnog sustava i pripadajućih struktura. Ove spoznaje mogu objasniti različite kliničke manifestacije sindroma, uključujući karakterističnu dismorfiju lica, defekte nepca, hipoplaziju paratireoidnih žlijezda i timusa, te poteškoće vezane uz oralno zdravlje, prehrambene aspekte i proces gutanja (27-29).



Slika 2. Ždrijelne vreće kao izbočine prednjeg crijeva. Preuzeto i prilagođeno: Sadler TW (2018.) (29).

1.4. Klinička slika sindroma mikrodelecije 22q11.2

Klinički izražaj 22q11.2DS pokazuje značajnu varijabilnost, čak i unutar iste obitelji (3). Različiti fenotipovi mogu se identificirati tijekom prenatalnog razdoblja, u novorođenčjoj dobi, djetinjstvu, a ponekad i tek u odrasloj dobi (2).

Fenotipske značajke, ovisno o njihovoj učestalosti u populaciji i utjecaju na kvalitetu života pacijenta, mogu se kategorizirati na velike, intermedijarne i male. Velike fenotipske značajke najčešće oblikuju kvalitetu života i uvelike pridonose medicinskim potrebama pacijenta, osobito u ranom djetinjstvu, te uključuju kašnjenje u razvoju, srčane anomalije, anomalije nepca i imunodeficijenciju. Intermedijarne fenotipske značajke, iako manje česte, također su medicinski značajne jer pridonose morbiditetu. Ova skupina uključuje bubrežne anomalije, hipokalcemiju, autoimune bolesti, laringotraheozofagealne i gastrointestinalne anomalije, naglušnost, muskuloskeletne bolesti i druge. Male fenotipske značajke obuhvaćaju manje malformacije koje ne uzrokuju značajne poteškoće, ali su vrijedan dijagnostički trag jer pridonose cjelokupnoj slici sindroma. Ova skupina obuhvaća dismorfne kraniofacijalne značajke (anomalije ušiju, prominentan ili bulbozno zaobljen nos, spuštene gornje vjeđe, razliku u veličini nosnica, asimetrični izraz lica pri plaču, malu i uvučenu bradu, sitna usta), vertebralne anomalije, arahnodaktiliju, kamptodaktiliju, sindaktiliju i polidaktiliju (1,3).

1.5. Najčešća klinička obilježja prema organskim sustavima

1.5.1. Kardiovaskularni sustav

Prirođene srčane greške (CHD, engl. *congenital heart disease*) su u većini slučajeva vidljive već tijekom prenatalnog ili neonatalnog razdoblja i često predstavljaju inicijalnu prezentaciju bolesti, a u konačnici su i najčešći uzrok smrti kod pacijenata s 22q11.2DS (1,12). U studiji iz 2018.godine, koja je analizirala podatke o 1.421 osoba s 22q11.2DS, zaključeno je da 64% ispitanika ima CHD, dok je u pojedinim studijama ova incidencija doseže i 75% (30). Najčešće srčane greške su konotrunkalne anomalije, odnosno malformacije izlaznog trakta srca, kao što su tetralogija Fallot (s ili bez atrezije plućne arterije), truncus arteriosus, prekinuti aortni

luk tipa B (između lijeve karotidne i lijeve podključne arterije) i VSD (ventrikularni septalni defekt) (12,31).

1.5.2. Kraniofacijalni sustav

Većina pacijenata s 22q11.2DS ima zahvaćeno nepce, što negativno utječe na hranjenje te kvalitetu i usvajanje govora. Najčešći uzrok ovog stanja je velofaringealna insuficijencija, koja može biti posljedica strukturne disfunkcije (kratko nepce), funkcionalne disfunkcije (hipotonija mišića velofaringealnog područja) ili kombinacije oba faktora. Samo 11% djece ima otvoreni rascjep nepca, dok ih 65% pokazuje manje, ali medicinski značajne znakove, poput skrivenih rascjepa nepca ili rascjepa uvule. Ovi znakovi često otežavaju dijagnozu u prenatalnom ili ranom neonatalnom razdoblju, a inicijalni simptomi mogu uključivati anamnezu polihidramnija ili nazalnu regurgitaciju. Kasnije se mogu razviti simptomi poput abnormalne nazalne rezonancije, koja može utjecati na govor kod djece, dok su kronične infekcije sinusa također česte (1,3,4).

Dismorfija lica može biti sasvim blaga, ali i vrlo karakteristična (Slika 3) te uključuje ranije navedene karakteristike.



Slika 3. Tipična dismorfija kod dojenčeta s 22q11.2DS. Vidljive nisko položene i slabo formirane uške, bulbozno zaobljen nosni vršak, sitna usta, uvučena i mala brada.

(slikano uz odobrenje roditelja)

1.5.3. Imunološki sustav

Imunodefijencija pogađa do 75% djece s 22q11.2DS zbog hipoplazije timusa i smanjene proizvodnje T-stanica. Ovo stanje je heterogeno, od pacijenata s normalnim razvojem timusa i normalnom proizvodnjom T-stanica do male podskupine pacijenata s potpuno odsutnom proizvodnjom T-stanica (1). CD4+ limfopenija povezana je s delecijama *TBX1*, što je potvrđeno studijom provedenom na 52 novorođenčadi gdje su razine CD3 i CD4 bile značajno niže kod novorođenčadi s delecijom *TBX1* u usporedbi s onima bez ove delecije (32). Dodatno, kod 17% osoba zabilježene su i abnormalnosti humoralnog imuniteta (12).

Disfunkcija nepca, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) i aspiracijska pneumonija mogu povećati sklonost ponavljajućim infekcijama, osobito kod osoba s kongenitalnim srčanim bolestima. Nadalje, disfagija može rezultirati neadekvatnom prehranom, dodatno narušavajući stanični imunitet. Kao rezultat, starija djeca i odrasli često su podložni infekcijama, uključujući 25-33% s ponovljenim sinusitisom ili upalom srednjeg uha i 4-7% s ponavljajućim infekcijama donjih dišnih puteva. Unatoč tome, vrlo malo djece školske dobi zahtijeva aktivno liječenje imunodefijencije (33,34).

1.5.4. Endokrinološki sustav

Hipoplastične paratiroidne žlijezde rezultat su abnormalnog razvoja trećeg i četvrtog ždrijelnog luka (35). Hipoparatiroidizam, s posljedičnom hipokalcemijom, prisutan je kod 50–65% pacijenata s 22q11.2DS i obično je najozbiljniji u neonatalnom razdoblju. Homeostaza kalcija često se normalizira s godinama, iako se povremeno javlja recidiv hipokalcemije u kasnom djetinjstvu i odrasloj dobi. Prijelazna neonatalna hipokalcemija ili novonastala hipokalcemija često se javljaju ili se ponavljaju tijekom stresnih razdoblja, kao što su bolest, perioperativni period, adolescencija i trudnoća.

Dodatne endokrine manifestacije, koje također mogu biti prisutne kod pacijenata s 22q11.2DS, uključuju hipotireoidizam kod djece i približno 20% odraslih, hipertireoidizam kod djece i oko 5% odraslih, nedostatak hormona rasta, intrauterini zastoj u rastu i nizak rast (1, 36).

Većina odraslih osoba s 22q11.2DS je normalne visine. Međutim, 41% djece u dobi između prve i petnaeste godine nalazi se ispod petog percentila visine. Također, pretilost je prisutna kod 35% odraslih osoba s 22q11.2DS (4).

1.5.5. Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalne bolesti prisutne su kod približno 30% pacijenata te mogu uzrokovati poteškoće hranjenja i gutanja, što može zahtijevati hranjenje putem nazogastrične sonde ili perkutane gastrostome. Različite bolesti, uključujući intestinalnu malrotaciju, Hirschsprungovu bolest, imperforirani anus, ezofagealnu atreziju, traheoezofagealnu fistulu i kongenitalnu dijafragmalnu herniju, mogu rezultirati simptomima kao što su povraćanje, konstipacija, ezofagitis, aspiracija, zaostajanje u rastu, pothranjenost i respiratornim simptomima poput gušenja i recidivirajuće upale pluća (1,3).

1.5.6. Genitourinarni sustav

Približno jedna trećina pacijenata ima abnormalnosti genitourinarnog sustava poput bilateralne ili unilateralne renalne ageneze, displastičnih ili cističnih bubrega, duplikacije uretera, hidronefroze, kriptorhizma, hipospadije, odsutne maternice ili ingvinalne hernije. Dječaci značajno češće imaju dijagnozu genitourinarnih bolesti u odnosu na djevojčice (8% prema 0,5%) (1,4).

1.5.7. Muskuloskeletni sustav

Studije su pokazale da 90-100% pacijenata s 22q11.2DS koji su podvrgnuti radiološkom pregledu okcipitalno-cervikalnog područja imaju barem jednu anomaliju u tom području, poput platibazije te dismorfičnog oblika prvog i drugog kralješka. Skolioza se javlja u prevalenciji od 0.6% do 60%. Anomalije rebara zabilježene su u dvije studije s prevalencijom od 2% do 19%, dok su razlike u kralješcima opažene u rasponu od 1.1% do 11% (37).

Najčešće manifestacije na udovima su pes equinovarus, dislokacija patelarne kosti, juvenilni reumatoidni artritis (JIA), sindaktilija, polidaktilija, kamptodaktilija, deformacije ramena te preklopljeni nožni prsti (4, 37).

1.5.8. Središnji živčani sustav

Većina osoba s 22q11.2DS ima anamnestičke podatke o hipotoniji u dojenačkoj dobi, dok 8-14% njih pokazuje asimetriju lica u plaču. Mikrocefalija je česta karakteristika ovog sindroma, što je značajno zbog povezanosti s drugim anomalijama središnjeg živčanog sustava i funkcionalnim deficitima. Konvulzivni napadaji najčešće su povezani s hipokalcemijom, no oko 15% osoba s 22q11.2DS ima normokalcemične (1,4).

Djeca s 22q11.2DS često pokazuju značajno kašnjenje s početkom govora. Studija koju su proveli Solot i suradnici je pokazala da otprilike 70% djece u dobi od 24 mjeseca ili starije nije govorilo ili je koristilo samo nekoliko riječi ili znakova (38). Važno je razlikovati govorne teškoće od jezičnih, budući da se prve često poboljšavaju nakon kirurškog zahvata, dok se jezične teškoće mogu javiti neovisno o anomalijama nepca. Prosječni IQ iznosi oko 70, pri čemu otprilike dvije trećine osoba spada u raspon IQ-a od 55 do 85 (referentni raspon IQ-a je 85–115 u tipično razvijenoj populaciji). Stoga su poteškoće u učenju vrlo česte u predškolskoj dobi i osnovnoj školi. Pacijenti sa sekundarnim oštećenjima organa ili primarnim malformacijama mozga mogu imati lošiju kognitivnu prognozu (1).

Osobe s 22q11.2DS imaju povećani rizik od razvoja nekoliko psihijatrijskih poremećaja, uključujući poremećaj deficita pažnje s hiperaktivnošću (ADHD, engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder*), anksioznost, poremećaje iz autističnog spektra, poremećaje ponašanja i psihotične poremećaje. Oko 25% odraslih osoba s 22q11.2DS ima dijagnozu shizofrenije, što ovu deleciju čini najjačim poznatim molekularno-genetičkim čimbenikom rizika za shizofreniju (1,12). Također, sve veći dokazi ukazuju na to da je 22q11.2DS povezan s povećanim rizikom za ranu pojavu Parkinsonove bolesti (dob ispod 50 godina) (39).

1.5.9. Ostali sustavi

Oftalmološke anomalije povezane s delecijom 22q11.2 su sklerokornea, arcus juvenilis, tortuozne retinalne krvne žile, ptoza, strabizam, ambliopija, katarakta, kolobomi te mnoge druge (12). Refrakcijske greške su češće nego u općoj populaciji, pri čemu su astigmatizam i hiperopija najčešći (3).

Većina pacijenata ima specifične uške koje su posteriorno rotirane ili nepravilno formiranih heliksa kao fenotipski vidljivo odstupanje, dok manjina ima trajni gubitak sluha, provodni ili sensorineuralni. Gubitku sluha i otežanom govoru mogu pridonijeti i česte upale srednjeg uha (3,12).

Velik broj pacijenata s 22q11.2DS ima abnormalnosti dišnih puteva, uključujući traheomalaciju, subglotičnu stenozu, laringomalaciju, bronhomalaciju, paralizu glasnica, atreziju hoana, traheozofagealnu fistulu i atreziju traheje (12).

Pacijenti sa sindromom mikrodelecije 22q11.2 pod povećanim su rizikom od određenih autoimunih bolesti poput juvenilnog reumatoidnog artritisa, idiopatske trombocitopenične purpure, Gravesove bolesti, hemolitičke anemije, autoimune neutropenije, aplastične anemije i celijakije (4).

1.6. Dijagnostički postupak

1.6.1. Prenatalna dijagnostika

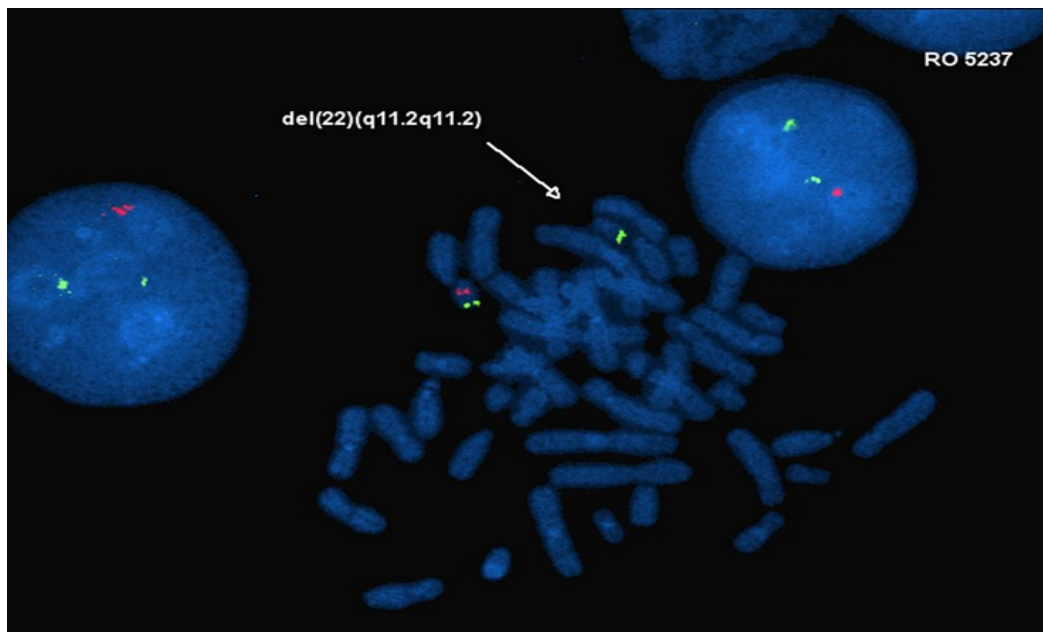
Klinička slika 22q11.2DS izrazito je raznolika i varira ovisno o dobi pacijenta (40). Na dijagnozu se može posumnjati već u prenatalnoj dobi pomoću fetalne ultrasonografije. Fetalni UZV može otkriti nekoliko nalaza povezanih s 22q11.2DS, uključujući kongenitalne srčane greške, rascjep nepca, bubrežne anomalije, polihidramniju, polidaktiliju, dijafragmalnu herniju, nepravilno formirana stopala, traheozofagealnu fistulu i defekte neuralne cijevi. Ako takvi nalazi potaknu prenatalno dijagnostičko testiranje radi isključenja aneuploidija (trisomija 13, 18 i 21), trebalo bi razmotriti i specifično testiranje na 22q11.2DS kao dodatak standardnoj citogenetici. CHD je najčešći prenatalni nalaz kod fetusa s 22q11.2DS, s prosječnom incidencijom od 62 do 95% trudnoća. Zbog visokog rizika od srčanih anomalija, fetalna ehokardiografija je jedna od ključnih prenatalnih dijagnostičkih metoda u trudnoćama sa sumnjom na deleciju 22q11.2 (1, 41).

Za buduće roditelje koji imaju sindrom 22q11.2, a time i 50% rizik prijenosa bolesti na dijete, ponuda prenatalnog dijagnostičkog testiranja je standardni dio genetskog savjetovanja. Važno je napomenuti da mnogi roditelji sa sindromom ostaju neprepoznati te će neke prethodno nedijagnosticirane žene biti otkrivene tek putem patološkog neinvazivnog prenatalnog testiranja (NIPT) za 22q11.2DS, ili pogođeni roditelji mogu biti identificirani tijekom praćenja trudnoće putem pažljive anamneze koja otkriva povezane značajke, poput anomalija nepca, skolioze i kognitivnih deficita (41).

1.6.2. Dijagnostičke metode

Hemizigotna delecija 22q11.2 gotovo je uvijek premala da bi se identificirala standardnim citogenetskim tehnikama. Od 1992. godine u uporabi je metoda FISH (engl. *fluorescent in situ hybridization*), koja omogućuje identificiranje pacijenata sa submikroskopskim 22q11.2 delecijama. FISH je citogenetska metoda koja pomoću nukleinske probe obilježene fluoresceinom detektira željenu nukleinsku sekvencu unutar kromosoma (Slika 4). Važno je naglasiti da je nukleinska proba koja se koristi specifična za pojedini lokus u genomu, što znači da je važno

klinički prepoznati određeni poremećaj, u ovom slučaju 22q11.2DS, da bi se upotrijebila točno određena proba (40,42).



Slika 4. Molekularno-citogenetska analiza metodom fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) kojom je potvrđena delecija kromosoma 22q11.2. Vidljiv je izostanak crvenog signala na jednom od dva kromosoma 22 (označen strelicom). Zeleni signal prikazuje kontrolnu regiju na kromosomu 22, a crveni signal se veže za tzv. DiGeorge kritičnu regiju. (Ljubaznošću dr.sc. R. Lasan Trčić, Citogenetski laboratorij KBC Zagreb, u mirovini)

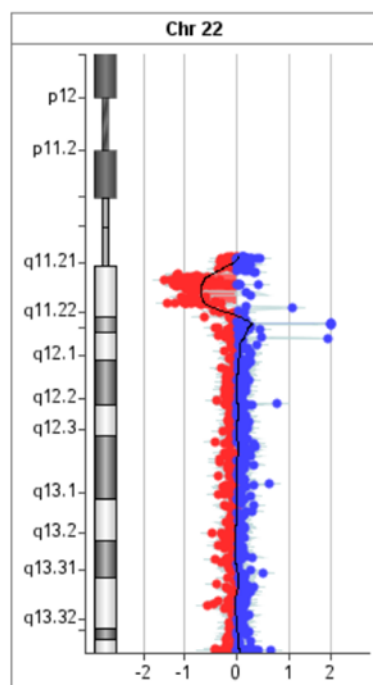
Većina pacijenata (85%) ima deleciju od 3 Mb koja obuhvaća približno 45 funkcionalnih gena, dok preostali pacijenti imaju manje atipične delecije unutar regije od 3 Mb. Budući da je FISH ograničen na jednu ciljanu sekvencu unutar proksimalne regije 22q11.2, mnogi bolesnici s atipičnim delecijama ostaju neotkriveni ovom metodom. Iz tog razloga, danas su dostupne sofisticiranije metode, poput metode višestrukog umnažanja vezanih sonda (MLPA, engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) i metode komparativne hibridizacije genoma na mikromreži ili molekularne kariotipizacije metodom aCGH (engl. *array comparative genomic hybridization*) kojima se mogu otkriti i manje delecije, odnosno metodom aCGH precizirati i njihova veličina (Slika 5) (2,40).

Amp/Gain/Loss/Del Intervals Table

| Chr | Start-Stop(bp) | Cytoband | Size(kb) | #Probes | Amp/Gain/ Loss/Del | P-value | Annotations |
|-------|---------------------|----------|-----------|---------|-----------------------|-----------|------------------------------------|
| chr4 | 45882-68211 | p16.3 | 22.33 | 7 | 0.580 | 1.531E-13 | ZNF595, ZNF718 |
| chr14 | 106405703-106957950 | q32.33 | 552.248 | 9 | 1.266 | 8.307E-51 | ADAM6, LINC00226, LINC00221 |
| chr14 | 106405703-106513022 | q32.33 | 107.32 | 3 | 3.241 | 1.217E-19 | ADAM6 |
| chr20 | 5337407-5593096 | p12.3 | 255.69 | 5 | -0.952 | 1.439E-21 | LINC00658, LOC643406, LINC00654... |
| chr22 | 18894835-21505417 | q11.21 | 2,610.583 | 143 | -0.704 | 1.5E-323 | DGCR6, PRODH, DGCR5... |
| chr22 | 19744894-19756407 | q11.21 | 11.514 | 30 | -0.374 | 4.155E-18 | TBX1 |
| chr22 | 23056562-23208022 | q11.22 | 151.461 | 4 | 3.306 | 2.614E-65 | MIR650 |

Amp=Amplification Del=Deletion

Total Amp/Gain/Loss/Del Intervals: 7



Slika 5. Molekularnom kariotipizacijom metodom array CGH vidljiva je intersticijska delecija dugog kraka kromosoma 22 u regiji q11.2 (18894835_21505417). Veličina nađene delecije iznosi 2,61 Mb i odgovara A-D deleciji regije 22q11.2. (Ljubaznošću dr.sc. K. Crkvenac Gornik, Citogenetski laboratorij, KBC Zagreb)

1.7. Liječenje

Provođenje terapije kod pacijenata s 22q11.2DS zahtijeva individualizirani, multidisciplinarni i koordinirani plan skrbi koji uzima u obzir specifične značajke pacijenta, osobito dob i fenotip. Većini pacijenata dijagnoza je postavljena ubrzo nakon rođenja zbog prisutnosti CHD-a.

Kod novorođenčadi, fizikalni pregled te laboratorijske i radiološke pretrage trebaju biti usmjerene prvenstveno na bolesti i anomalije koje ugrožavaju život, kao što su CHD, hipokalcemija, teška imunodeficijencija ili malrotacija crijeva. Dojenčad može imati problema s hranjenjem, što može rezultirati smanjenim rastom i usporenim razvojem djeteta. U kasnijoj dobi, naglasak treba biti na tjelesnom i kognitivnom razvoju te govoru. Poremećaji ponašanja i psihijatrijski poremećaji često se javljaju kod adolescenata i odraslih, što zajedno s ostalim simptomima može otežati samostalno funkcioniranje (1,3).

Tablica 1. Preporučene pretrage nakon inicijalne dijagnoze kod osoba s 22q11.2DS. Modificirano prema: Bassett AS i sur. (2011.) (40).

| Kliničko obilježje | Dijagnostika | Dodatni komentar |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Kardiologija | Pregled kardiologa, RTG prsnog koša, EKG i UZV srca | MR prsnog koša pri sumnji na vaskularni prsten |
| <i>ORL</i> | Klinički pregled nepca, procjena karotidnih arterija prije kirurških zahvata na ždrijelu, procjena utjecaja na govor prije adenoidektomije, pregled audiologa | Probir na anomalije nepca koje mogu utjecati na hranjenje i razvoj govora |
| <i>Gastroenterologija</i> | Procjena otežanog hranjenja (GERB, poteškoće sisanja/gutanja, uvođenje hrane, povraćanje) i konstipacije | Procjena anatomskih anomalija po potrebi |
| <i>Imunologija</i> | Kompletna krvna slika s diferencijalom krvnom slikom | Smanjeni apsolutni broj limfocita zahtijeva procjenu T- i B- |

| | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | limfocita te upućivanje imunologu, dodatne imunološke pretrage mogu uključivati protočnu citometriju, imunoglobuline i funkciju T-stanica |
| <i>Hematologija</i> | Procjena hematologa kod onih s podacima o povećanom broju krvarenja/modrica | Razmotriti procjenu volumena i funkcije trombocita prije kirurških zahvata |
| <i>Endokrinologija</i> | Ukupni i ionizirani kalcij, paratiroidni hormon | Endokrinološka procjena hipoparatiroidizma nakon patološkog nalaza |
| | TSH i slobodni T4 | Za procjenu hipotireoze i hipertireoze |
| | Procjena rasta | Upućivanje endokrinologu kod visine ispod 2. percentila radi procjene manjka hormona rasta |
| <i>Oftalmologija</i> | Pregled oftalmologa | Pri sumnji na dijagnozu |
| <i>Neurologija</i> | Pregled neurologa | Pri sumnji na konvulzije |
| | Procjena govora i jezika | Do prve godine, važnost rane intervencije |
| <i>Psihijatrija</i> | Pregled psihijatra ili psihologa | Kod pacijenata s anksioznošću, poremećajem raspoloženja, ponašanja ili psihotičnim simptomima; kod tinejdžera i odraslih uključiti procjenu rizičnih ponašanja |
| <i>Muskuloskeletni sustav</i> | RTG prsnog koša | Procjena anomalija torakalnih kralježaka |

| | | |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Nefrologija</i> | RTG vratne kralježnice | Kod svih osoba starijih od 4 godine (dob kada se cervikalna kralježnica osificira) i prije hiperekstenzije vrata tijekom kirurških zahvata i/ili sportskih aktivnosti |
| | UZV bubrega | |

Tablica 2. Preporuka liječenja nakon inicijalne dijagnoze kod osoba s 22q11.2DS. Modificirano prema: McDonald-McGinn DM i sur. (1999. [Ažurirano 2024.]) (4).

| Kliničko obilježje | Liječenje | Dodatni komentar |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Srčane anomalije | Kirurški zahvat i/ili liječenje prema preporuci kardiologa | Kod nekih pacijenata može biti potrebno više kirurških zahvata tijekom života |
| Anomalije nepca | Kirurško liječenje prema preporuci otorinolaringologa | Konzultacija s kardiologom i endokrinologom prije operacije |
| Otežano hranjenje | Modificiran položaja žlice prilikom jela, liječenje GERB-a, prokinetici, liječenje dismotiliteta i konstipacije | Upućivanje gastroenterologu radi procjene strukturnih abnormalnosti (crijevna malrotacija, Hirschsprungova bolest, kasno nastala dijafragmalna hernija) |
| Imunodeficijencija | Liječenje infekcija, krvni pripravci dok se ne normalizira imunološki sustav | Ponekad potrebni profilaktički antibiotici, intravenska primjena imunoglobulina ili ciljana terapija |
| Autoimune bolesti | Liječenje prema preporuci imunologa | |
| Hipokalcijemija | Suplementi kalcija i/ili analozi vitamina D | Upućivanje endokrinologu i nefrologu zbog povećanog rizika od |

| | | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| | | bubrežnih kamenaca kod dugotrajne terapije kalcijem |
| Manjak hormona rasta | Liječenje prema preporuci endokrinologa | |
| Očne anomalije | Liječenje prema preporuci oftalmologa | Redoviti kontrolni pregledi |
| Gubitak sluha | Liječenje prema preporuci otorinolaringologa, slušni aparati | Redoviti kontrolni pregledi |
| Neurološke bolesti | Antiepileptici za liječenje konvulzija koje nisu povezane s hipokalcemijom | |
| Poremećaj razvoja | Radna, fizikalna i govorna terapija, uvođenje znakovnog jezika do dobi od 1 godine, edukativna i bihevioralna terapija | |
| Psihičke bolesti | Liječenje prema preporuci psihijatra/psihologa | Rana dijagnoza i intervencija poboljšavaju dugoročnu prognozu |
| Anomalije vratne kralježnice | Ograničenje aktivnosti prema preporuci ortopeda | Preporuke za alternativne aktivnosti |
| Bubrežne anomalije | Kirurški zahvat i liječenje prema preporuci nefrologa | Konzultacija s kardiologom i endokrinologom prije operacije |
| Dentalne anomalije | Rutinsko liječenje s razmatranjem zubnih krunica | |

1.8. Kvaliteta života

Smrtnost osoba s 22q11DS značajno se smanjila zahvaljujući napretku u kardijalnoj kirurgiji i medicinskom liječenju imunodeficijencije, čime je smrtnost dojenčadi sada relativno niska (oko 4%). Međutim, ukupna smrtnost ostaje povišena u usporedbi s općom populacijom, posebno među odraslima (40). Glavni uzroci smrtnosti kod pacijenata s 22q11.2DS su kardiovaskularne prirode (70.1%) (43).

Djeca s 22q11.2DS često pokazuju poteškoće u kognitivnom, socijalnom i emocionalnom funkcioniranju u usporedbi sa zdravim vršnjacima i onima s drugim kroničnim stanjima, što utječe na njihovo svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života, ali i predstavlja značajan teret za obitelj. Ovisno o kognitivnim sposobnostima, djecu s 22q11.2DS treba redovito pratiti u pogledu intelektualnih sposobnosti te prilagođavati očekivanja i okruženje za učenje.

Funkcionalna oštećenja u odrasloj dobi prvenstveno su povezana s težim intelektualnim invaliditetom i psihijatrijskim poremećajima poput shizofrenije. Odrasli pacijenti srednje dobi predstavljaju izazove za dugotrajnu skrb, te je integracija različitih metoda liječenja nužna za poboljšanje kvalitete života osoba s 22q11.2DS i njihovih obitelji (1).

2. Prikazi bolesnika

2.1. Uvod

Kongenitalne srčane greške jedne su od temeljnih anomalija pri postavljanju kliničke dijagnoze sindroma delecije 22q11.2 te su glavni uzrok smrtnosti među djecom s ovim sindromom (44). Retrospektivna studija provedena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb analizirala je podatke 60-ero djece kod kojih je FISH metodom dokazana mikrodelecija 22q11.2, te je utvrđeno da 73,3% bolesnika ima prirođenu srčanu grešku. Najveći broj bolesnika, njih 51,6%, ima CHD koja pripada skupini konotrunkalnih anomalija (45).

Cilj prikaza bolesnika je prikazati četiri pacijenta liječena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb koji nemaju prirođenu srčanu grešku, odnosno kojima sumnja na sindrom nije postavljena na temelju ovog najčešćeg obilježja sindroma, te opisati njihov put do postavljanja dijagnoze 22q11.2DS.

Prikupljanje podataka o pacijentima za potrebe ovog diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb (Odluka EP od 28. ožujka 2024, Klasa: 8.1-24/77-3, Broj:02/013 AG).

2.2. Prikaz bolesnika 1

Pacijentica 1 rođena je iz prve, uredno protekle trudnoće, u terminu, RM 3600 g, RD 49 cm, bez komplikacija. U dobi od 10 mjeseci, hospitalizirana je zbog urinarne infekcije, pri čemu su primijećeni trzajevi rukama. Tada je u laboratorijskim nalazima kalcij iznosio 2.20 mmol/L, fosfor 2.18 mmol/L, a alkalna fosfataza (ALP) 263 U/L. Elektroencefalogram (EEG) je bio uredan. Tijekom školovanja praćena je kod logopeda zbog poteškoća u jezično-govornom razvoju te radi poteškoća u savladavanju gradiva.

Hipokalcemija s koncentracijom ukupnog kalcija od 1.67 mmol/L prvi put je zabilježena u dobi od 5 godina, pacijentica nije imala simptoma, a preporučena dodatna obrada nije učinjena. U dobi od 11 godina, tijekom boravka u školi doživjela je prvi epileptički napad u trajanju od 30 sekundi, koji se prezentirao trzajevima ruku, ukočenom vilicom, kratkotrajnom cijanozom lica, nakon čega je lice pocrvenilo. Nije pjenila na usta niti gubila kontrolu sfinktera. Primijenjen je diazepam 5 mg intravenozno, a po prijemu na Kliniku za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb bila je dobrog općeg stanja, bez značajnih odstupanja u kliničkom i neurološkom statusu.

Iz anamneze se doznaje kako se pacijentica posljednjih pola godine prije navedenog događaja povremeno žalila na bolove i trnce u nogama te na umor. Appetit joj je oduvijek slabiji, a majka navodi da pacijentica otežano žvače te da je u dojenačkoj dobi odbijala dojenje i teže prihvaćala bočicu. Mokrenje je uredno, ali povremeno dolazi do bijega urina. Inače nije sklona infekcijama. U statusu su prisutne dismorfične crte lica nalik sindromu delecije 22q11.2, nazalni govor, nepravilna denticija te pozitivan Chvostekov znak, dok je ostatak statusa uredan.

Iz učinjene obrade izdvajaju se snižene koncentracije kalcija (0.7 mmol/L) i fosfata (12.9 mmol/L) u 24-satnom urinu te snižene vrijednosti ukupnog kalcija (1.64 mmol/L), ioniziranog kalcija (0.84 mmol/L) te magnezija (0.6 mmol/L) u serumu. Fosfat u serumu bio je povišen (2.40 mmol/L), dok su ALP (141 U/L), 25-OH vitamin D (33 nmol/L) i PTH (0.8 pmol/L) bili sniženi. EKG, RTG srca i pluća, UZV vrata i abdomena te EEG su bili uredni. Na magnetskoj rezonanci (MR) mozga zabilježeni su kalcifikati u području bazalnih ganglija obostrano te retencijska cista lijevog maksilarnog sinusa veličine oko 15 mm.

Dodatna obrada u svrhu tražanja za drugim obilježjima sindroma delecije 22q11.2, poput srčanih greški i poremećaja imunosti, dala je uredne rezultate. Obzirom na anamnezu koja ukazuje

na dugotrajnu hipokalcemiju, razvoj kalcifikata u bazalnim ganglijima, niske koncentracije parathormona te karakterističan fenotip, uzet je uzorak krvi za molekularnu kariotipizaciju metodom aCGH, čime je u dobi od 11 godina kod djevojčice postavljena dijagnoza 22q11.2DS.

Tijekom boravka u Klinici za pedijatriju uvedena je terapija kalcijevim karbonatom i kalcitriolom, što je rezultiralo normalizacijom koncentracije kalcija (ionizirani kalcij 1.1 mmol/L). Pacijentica je otpuštena u dobrom općem stanju, uz preporuku za nastavak terapije kalcitriolom i kalcijevim karbonatom te redovito praćenje.

2.3. Prikaz bolesnika 2

Pacijent 2 rođen je iz prve, uredno protekle trudnoće. Porod je bio urednog tijeka, a Apgar zbroj 9,10. Prilikom ultrazvučnog pregleda mozga u rodilištu zabilježene su promjene u smislu intraventrikularnog krvarenja. Od rane dojenačke dobi pacijent je pod multidisciplinarnim nadzorom. S navršenih godinu dana podvrgnut je kirurškom zahvatu zbog VSD-a te je pod kontinuiranim praćenjem kardiologa. Pacijent se ujedno kontrolira i kod hematologa zbog megatrombocitopenije te kod ortopeda zbog skolioze. Od rane dobi pokazuje znakove autističnog ponašanja, a dijagnoza autizma postavljena u dobi od 13 godina. Od polaska u srednju školu ima poteškoća s praćenjem školskog programa te ima asistenta u nastavi.

U dobi od 17 godina, zbog promjena boje stopala u trajanju od godinu dana, te šaka unazad nekoliko mjeseci, upućen na pregled pedijatrijskom reumatologu. Uz navedeno već nekoliko godina ima hladne okrajine, bez prisutnih bolova. Prema navodu majke, pacijent oduvijek ima sporiju pasažu hrane kroz jednjak i povrat hrane kroz nosnice. Iz reumatološkog statusa izdvajaju se zagasito crvene okrajine, hladnoća prstiju na rukama i nogama te dugački prsti na nogama. U provedenim pretragama nije bilo jasnih znakova razvoja sistemske bolesti kao podloge simptoma te je postavljena dijagnoza primarnog Raynaudovog sindroma. Pregledom su također uočeni nazalni govor i blaga dismorfija lica, uključujući niže položene i lošije formirane uške, bulbozno zaobljeni nosni vrh te manju bradu te je mladić upućen na genetsku obradu.

Na temelju kliničke slike, provedena je DNA analiza na fragilni X sindrom koja je bila uredna, te molekularni kariotip. ArrayCGH analiza uzorka DNA pokazala je intersticijsku deleciju

dugog kraka kromosoma 22 u regiji 22q11.21. Veličina nađene delecije iznosi 2,6 Mb, a delecija je potvrđena metodom MLPA.

Preporučeno je nastaviti multidisciplinarno praćenje pacijenta te provesti dodatne pretrage (kalcij, ionizirani kalcij, PTH) u svrhu isključivanja hipokalcemije i hipoparatiroidizma, koji su često dio kliničke slike 22q11.2DS. Nalaz delecije kod mladića objasnio je i makrotrombocitopeniju zbog koje se duže prati, a koja se smatra značajkom širokog spektra ovog sindroma i potencijalno može biti bitan klinički marker (46).

2.4. Prikaz bolesnika 3

Pacijent 3 je od prve godine života praćen kod neuropedijatra, psihologa i logopeda zbog usporenog psihomotornog razvoja. U dobi od tri godine postavljena mu je dijagnoza juvenilnog idiopatskog artritisa. Tijekom ranog djetinjstva imao je učestale bronhopneumonije i infekcije dišnog sustava. Zbog čestih hospitalizacija, odgođen mu je upis u prvi razred osnovne škole. Na psihološkoj procjeni u osmom razredu osnovne škole koju je pohađao po redovnom programu, u dobi od 14 godina, globalno intelektualno funkcioniranje procijenjeno je kao granično, bez izraženih emocionalnih i ponašajnih smetnji. U tom periodu zamijećen je pad razine imunoglobulina.

Na redovnoj kontroli kod pedijatra s navršениh 15 godina, i dalje su bile prisutne niske koncentracije imunoglobulina (IgG 5.84 g/L; IgA 0.51 g/L; IgM 0.28 g/L), zbog čega je postavljena sumnja na razvoj obične varijabilne imunodeficijencije (CVID). S obzirom na navedeno, usporen intelektualni razvoj i prisutna fenotipskih obilježja, kao što su niže položene i loše formirane uške, hipertelorizam, širi korijen nosa i visoko položeno nepce, od strane imunologa indicirana je molekularno-citogenetska analiza metodom FISH kojom je postavljena dijagnoza sindroma mikroleucije 22q11.2.

U periodu od 16. do 18. godine radi JIA provedena je anti-TNF terapija adalimumabom koja je prekinuta zbog pojave psorijaze (47). Sada je pacijent u dobi od nepunih 27 godina i u redovitom je praćenju i liječenju od strane adultnih reumatologa. Uz ranije poznate dijagnoze

utvrđena mu je aortna insuficijencija prvog stupnja, dijabetes, hernijacija cerebelarnih tonzila te tremor.

Ovaj primjer ukazuje na činjenicu da poremećaji imunološkog sustava mogu uputiti na postavljanje dijagnoze sindroma mikrodelecije 22q11.2, na njihovu raznovrsnost i specifičnosti, a da je isto tako i važno prepoznati ove poremećaje kod pacijenata s ranije postavljenom dijagnozom 22q11.2DS.

2.5. Prikaz bolesnika 4

Pacijentica 4 je po navodu majke od djetinjstva psihomotorno usporenog razvoja i adipozna. Tijekom mladosti imala je učestale sinuitise zbog kojih je dva puta operirana u dobi od 17 godina. U isto vrijeme bilježi se ubrzana sedimentacija eritrocita (80-100 mm/3.6 ks), te kasnije i povremena blaga bicitopenija (anemija i trombocitopenija). Pacijentica je od 28. godine života na supstitucijskoj terapiji zbog hipotireoze, a s 31 godinom prvi put je zabilježena hipokalcemija. Iste godine postavljena je sumnja na reumatoidni artritis te je kratko vrijeme liječena metotreksatom. Dvije godine kasnije operirana je zbog katarakte. Od 39. godine života prati se povišena kreatin kinaza (500-800 U/L), a od 41. godine života blaga renalna insuficijencija s vrijednošću kreatinina 100-120 $\mu\text{mol/L}$. Radiološkom obradom utvrđena je limfadenopatija i hepatosplenomegalija, te je patohistološkim nalazom isključena limfoproliferativna bolest.

Pacijentica je u dobi od 41 godine hospitalizirana zbog konvulzivne atake, nakon čega je započeta dijagnostička obrada zbog nejasnih elipeptičkih napadaja. Prvotna MR mozga pokazala je moguće demijelinizacijske lezije i promjene na bazalnim ganglijima. Međutim, naknadna MR pretraga isključila je primarne demijelinizacijske lezije, sugerirajući da nalaz može ukazivati na vaskularne lezije koje su diferencijalno dijagnostički mogle biti posljedica metaboličke bolesti. Tijekom godina, pacijentica se žalila na nespecifične bolove u šakama, ručnim zglobovima i nogama, uz povremene grčeve i mišićnu slabost, zbog čega je dugotrajno liječena prednizonom s povremenim prekidima terapije.

U dobi od 43 godine hospitalizirana je radi pogoršanja općeg stanja, prvenstveno u smislu slabosti mišića te pogoršanja renalne insuficijencije. Ekstenzivnom obradom isključene su

hematološke bolesti, upalne artropatije, amiloidoza, Wilsonova bolest i lizosomske bolesti nakupljanja. EMNG je pokazao blaže miopatske promjene u proksimalnim mišićima ruku, no miozitis specifična protutijela bila su negativna, a patohistološki nalaz mišića nije pokazao elemente za dijagnozu miozitisa. Obradom je dijagnosticiran hipoparatiroidizam.

S obzirom na diferentne tegobe, konzultiran je genetičar te je zahvaljujući molekularnoj kariotipizaciji metodom aCGH u dobi od 45 godina kod pacijentice postavljena dijagnoza mikrolelecije 22q11.2. Daljnjom obradom po postavljanju dijagnoze utvrđena je obostrana konduktivna hipoakuzija, dok je UZV srca bio uredan. Nalazi su pokazali blago snižen broj CD19 B-limfocitnog antigena uz snižene vrijednosti IgM, normocitnu anemiju, trombocitopeniju i ubrzanu sedimentaciju eritrocita, uz blago pogoršanje bubrežne funkcije (kreatinin 170-240 $\mu\text{mol/L}$). Na posljednjoj hospitalizaciji prije 6 mjeseci, u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, prati se progresija renalne insuficijencije (kreatinin 300-330 $\mu\text{mol/L}$). Vjerojatni uzrok progresije renalne insuficijencije je prirodni tijek bolesti uslijed hipoplazije oba bubrega u sklopu osnovne bolesti, uz pogoršanje radi korištenja nefrotoksičnih lijekova. Nije pronađen jasan organski uzrok algičkog sindroma i nemira, te se tegobe čine psihičke prirode, moguće u sklopu neorganske psihoze.

Ovaj primjer pokazuje kako kod pacijenata s polivalentnim tegobama vrijedi razmišljati o zajedničkoj genetskoj osnovi bolesti, posebno ako su neki problemi prisutni od samog rođenja. Ranije postavljanje dijagnoze isto tako može utjecati na liječenje i smanjenje komplikacija osnovne bolesti.

2.6. Zaključak

Sindrom mikrodelecije 22q11.2 predstavlja vrlo čest kromosomski poremećaj u populaciji, s učestalošću od otprilike 1 na 4000 živorođene djece. Osobe s ovim sindromom mogu imati vrlo varijabilnu kliničku sliku, čak i među članovima iste obitelji, što često otežava pravovremenu dijagnozu. Pretpostavlja se da je dio pacijenata neprepoznat zbog širokog spektra simptoma i različitih kliničkih manifestacija. Dijagnoza 22q11.2DS se postavlja identifikacijom heterozigotne delecije na kromosomu 22q11.2. Danas se ova delecija najčešće identificira molekularnom kariotipizacijom metodom aCGH, koja omogućuje visokoprecizno detektiranje submikroskopskih delecija i duplikacija na kromosomima.

Bolesnici prikazani u ovom radu ističu ključnu važnost multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i liječenju sindroma mikrodelecije 22q11.2. Iako su kongenitalne srčane greške najčešća manifestacija ovog sindromom, naši bolesnici pokazuju da postoji širok spektar bolesti i stanja kojima se pacijenti mogu prezentirati. Naime, 22q11.2DS može se manifestirati kroz različite sisteme i organe, uključujući neurološke, imunološke, endokrine i gastrointestinalne poremećaje, što zahtijeva sveobuhvatan pristup u dijagnostičkom procesu.

Također, cilj rada bio je i naglasiti važnost genetskog testiranja u bolesnika s neobjašnjenim multisistemskim problemima. Pravodobna dijagnoza putem molekularnih metoda može značajno utjecati na ishod liječenja i kvalitetu života pacijenata. Poznavanje genotipa je nužno i radi genetskog savjetovanja obitelji o rizicima za pojavu bolesti u potomstvu, mogućnostima prenatalne dijagnostike te zbog otkrivanja članova obitelji koji su u presimptomatskoj fazi bolesti.

3. Zahvale

Zahvaljujem mentorici, dr. sc. Sandi Huljev Frković, dr. med., na dragocjenim savjetima, posvećenosti i velikoj pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci, ohrabrenju i ljubavi tijekom ovih šest godina studija. Hvala vam što ste uvijek bili uz mene.

4. Literatura

1. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA i sur. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. doi:10.1038/nrdp.2015.71.
2. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioglu DO, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015;8:123-132. doi:10.2147/tacg.s82105.
3. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18. doi:10.1097/MD.0b013e3182060469.
4. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS i sur. 22q11.2 Deletion Syndrome. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM i sur., urednici. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 1999 [ažurirano 2024] [pristupljeno 17.4.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
5. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007.;370:1443–52. doi:10.1016/S0140-6736(07)61601-8.
6. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 76-7.
7. Boot E, Butcher NJ, Udow S, Marras C, Mok KY, Kaneko S i sur. International Research Group on 22q11.2DS-associated Parkinson's Disease. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology*. 2018 Jun 5;90(23):e2059-e2067. doi:10.1212/WNL.0000000000005660.
8. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, Loyola H, Palomares M, Lay-Son G i sur. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e005041. doi:10.1136/bmjopen-2014-005041.
9. Murphy KC, Scambler PJ. *Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Model for Understanding Microdeletion Disorders* [Internet]. 1st ed. Cambridge University Press; 2005 [pristupljeno 23.4.2024.]. Dostupno na: <https://libgen.is/book/index.php?md5=E1609287C0906C63DCA79465D6692C32>.

10. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2070-2081. doi:10.1002/ajmg.a.40504.
11. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chissoe S, Hunt AR, Collins JE i sur. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*. 1999 Dec 2;402(6761):489-495. doi:10.1038/990031.
12. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ i sur. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2058-2069. doi:10.1002/ajmg.a.40504.
13. Shaikh TH, O'Connor RJ, Pierpont ME, McGrath J, Hacker AM, Nimmakayalu M i sur. Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: sequence analysis predicts breakpoint mechanisms. *Genome Res*. 2007 Apr;17(4):482-491. doi:10.1101/gr.607407.
14. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):11-8. doi:10.1002/ddrr.3.
15. Hurles M. How homologous recombination generates a mutable genome. *Hum Genomics*. 2005;2(3):179. doi:10.1186/1479-7364-2-3-179.
16. Gu W, Zhang F, Lupski JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics*. 2008;1(1):4. doi:10.1186/1755-8417-1-4.
17. Dittwald P, Gambin T, Gonzaga-Jauregui C, Carvalho CM, Lupski JR, Stankiewicz P, Gambin A. Inverted low-copy repeats and genome instability--a genome-wide analysis. *Hum Mutat*. 2013 Jan;34(1):210-20. doi:10.1002/humu.22217.
18. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):69-74. doi:10.1002/ddrr.10.
19. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM i sur. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):439-447. doi:10.1016/j.ajhg.2013.01.008.
20. Castellanos R, Xie Q, Zheng D, Cvekl A, Morrow BE. Mammalian TBX1 preferentially binds and regulates downstream targets via a tandem T-site repeat. *PLoS One*. 2014 May 5;9(5):e95151. doi:10.1371/journal.pone.0095151.

21. Earls LR, Zakharenko SS. A Synaptic Function Approach to Investigating Complex Psychiatric Diseases. *Neuroscientist*. 2014 Jun;20(3):257-71. doi: 10.1177/1073858413498307.
22. Zhang Z, Baldini A. In vivo response to high-resolution variation of Tbx1 mRNA dosage. *Hum Mol Genet*. 2008 Jan 1;17(1):150-157. doi:10.1093/hmg/ddm291.
23. Moon AM, Guris DL, Seo JH, Li L, Hammond J, Talbot A i sur. Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes. *Dev Cell*. 2006 Jan;10(1):71-80. doi:10.1016/j.devcel.2005.11.013.
24. Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):293-298. doi:10.1038/85855.
25. Guris DL, Duester G, Papaioannou VE, Imamoto A. Dose-dependent interaction of Tbx1 and Crkl and locally aberrant RA signaling in a model of del22q11 syndrome. *Dev Cell*. 2006 Jan;10(1):81-92. doi:10.1016/j.devcel.2005.12.002.
26. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R i sur. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1997 Mar;61(3):620-629. doi:10.1086/515514.
27. Maynard TM, Haskell GT, Lieberman JA, LaMantia A-S. 22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(3-5):407-419. doi:10.1016/s0736-5748(02)00050-3.
28. Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of Tbx1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Dec;13(6):613-21. doi:10.1007/s11882-013-0384-6.
29. Sadler TW. *Langmanova Medicinska Embriologija*. 14. izd. Philadelphia: LWW; 2018.
30. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H i sur. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997 Oct;34(10):798-804. doi:10.1136/jmg.34.10.798.
31. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol*. 2005 Apr;7(2):23-34. PMID: 22368650; PMCID: PMC3232571.

32. Crowley B, Ruffner M, McDonald McGinn DM, Sullivan KE. Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2082-2086. doi:10.1002/ajmg.a.38597.
33. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr*. 2001 Nov;139(5):715-723. doi:10.1067/mpd.2001.118534.
34. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev*. 2019 Jan;287(1):186-201. doi:10.1111/imr.12701.
35. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr*. 2002 Dec;14(6):678-683. doi:10.1097/00008480-200212000-00005.
36. Cheung EN, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Aug;81(2):190-6. doi:10.1111/cen.12466.
37. Homans JF, Tromp IN, Colo D, Schlösser TPC, Kruyt MC, Deeney VFX, Crowley TB, McDonald-McGinn DM, Castelein RM. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2104-2120. doi:10.1002/ajmg.a.38545.
38. Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M i sur. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord*. 2000 May-Jun;33(3):187-203. doi:10.1016/s0021-9924(00)00018-6.
39. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW i sur. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015 Jul;17(7):599-609. doi:10.1038/gim.2014.175.
40. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A i sur. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(2):332-339.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.039.
41. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J i sur. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes (Basel)*. 2023 Jan 6;14(1):160. doi:10.3390/genes14010160.

42. Ramos JM. Fluorescent In Situ Hybridization (FISH). *Methods Mol Biol.* 2022;2422:179-189. doi:10.1007/978-1-0716-1948-3_12.
43. Van L, Heung T, Graffi J i sur. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2019 Oct;21(10):2328-2335. doi:10.1038/s41436-019-0509-y.
44. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, Lambiase C, Calcagni G, Trezzi M i sur. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018 Oct;176(10):2087-2098. doi:10.1002/ajmg.a.38662
45. Vidaković M, Bartoniček D, Huljev Frković S, Lasan Trčić R, Šarić D, Kniewald H, Dilber D, Begović D, Malčić I. Prirođene srčane grješke u bolesnika sa sindromom mikrolecije 22q11.2. *Paediatr Croat.* 2016;60(Suppl 3):185.
46. Rosa RF, Rosa RC, Dos Santos PP, Zen PR, Paskulin GA. Hematological abnormalities and 22q11.2 deletion syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(2):151-4. doi:10.5581/1516-8484.20110037.
47. Sestan M, Kifer N, Frkovic M, Laskarin AM, Jelusic M. Adverse effects of TNF inhibitor in a patient with DiGeorge syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Feb;124(2):207-208. doi:10.1016/j.anai.2019.11.006.

5. Životopis

Rođena sam 21. svibnja 2000. godine u Zadru. Nakon završenog srednjoškorskog obrazovanja u Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru, 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija stažirala sam u Zavodu za pedijatriju Sveučilišta u Lisabonu.

Tijekom akademskog obrazovanja radila sam kao demonstrator u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb te sam bila aktivni član Studentske sekcije za pedijatriju. Također sam obavljala dužnost organizatora kongresa CROSS te sam edukator programa Budi mRAK i Pogled u sebe.