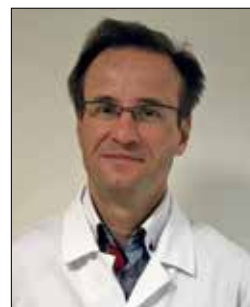


A DiGeorge-szindróma prenatális szűrése és diagnosztikája

A DiGeorge-szindróma praenatális vizsgálata



Tidrenczel Zsolt dr.¹, P.Tardy Erika², Sarkadi Edina², Böjtös Ildikó², Simon Judit dr.², Vermes Gábor dr.¹, Demeter János dr.¹, Hajdú Júlia dr.³, Ladányi Anikó dr.³, Beke Artúr dr.⁴

¹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Genetikai Centrum, Budapest (Osztályvezető: Dr. Demeter János)

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Központi Laboratóriumi Diagnosztikai Osztály, Budapest (Osztályvezető: Dr. Simon Judit)

³Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (Mb. Főigazgató főorvos: Dr. Andréka Péter)

⁴Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (Intézetvezető: Dr. Ács Nándor)

A DiGeorge-szindróma a leggyakoribb humán deléciós szindróma, amely előfordulási gyakorisága kb. 1:4000-hez. A multisisztémás kórkép változatos tünetekkel jellemezhető, leggyakrabban veleszületett szívfejlődési rendellenességgel, immunhiánnyal, velokardiofaciális eltérésekkel, arc dysmorihiával, szomatomentális elmaradással, tanulási nehézséggel és viselkedési zavarokkal társul. A betegség oka a 22-es kromoszóma hosszú karjának mikrodeléciója, mikroduplicációja, ritkán pontmutációja (22q11DS). Újabb molekuláris genetikai vizsgálatok szerint a kórkép a fiatalabb terhespopulációban gyakoribb lehet a 21-es triszómiánál, így egyéni és társadalmi jelentősége is nagy. A DiGeorge-szindróma tünettana ma már ismert a klinikusok számára, ugyanakkor a magzati diagnosztika nehézséget jelenthet a kórképre jellemző egységes magzati eltérés hiánya miatt. A betegség gyanúját a prenatális ultrahangvizsgálat során a magzati szív jellemző conotruncalis és aortaív rendellenességei vethetik fel. Munkacsoportunk 2016 óta foglalkozik a 22q11 deléciós szindróma prenatális vizsgálatával magzati echokardiográfiás vizsgálattal kiszűrt szívfejlődési rendellenességek esetén. A kórkép diagnózisát invazív méhüregi beavatkozás (lepény-biopszia, magzatvíz-mintavétel, cordocentesis) kapcsán elvégzett célzott molekuláris genetikai vizsgálat (FISH, MLPA vagy arrayCGH) biztosítja. Közleményünkben áttekintjük a szindróma genetikai hátterét, a prenatális szűrés és a diagnosztikai vizsgálatok lehetőségeit az irodalmi hivatkozások tükrében és beszámolunk genetikai centrumunk tapasztalatairól.

Kulcsszavak: DiGeorge-szindróma, prenatális diagnosztika, kópiaszám-variációk, FISH, arrayCGH

Prenatal screening and diagnosis of DiGeorge syndrome

DiGeorge syndrome is proven to be the most frequent human deletion syndrome with an estimated prevalence of 1 to 4000 independently of maternal age. The multisystemic genetical disease is characterized with broad variability of clinical phenotype, the vast majority of cases are associated with large number of clinical findings such as congenital heart disease, immunodeficiency, facial dysmorphism, cleft palate, somatomental retardation, learning and behavioural difficulties.

Érkezett: 2019. április 1. Közlésre elfogadva: 2019. május 24. Received: 1 April 2019 Accepted: 24 May 2019

Dr. Tidrenczel Zsolt, 1062, Budapest, Podmaniczky u. 111. E-mail: tidrenc@hotmail.com

Microdeletion, microduplication and rare point mutations in chromosome 22q11 are the genetical background of the disorder. Despite the well-known postnatal phenotype of patients with DiGeorge syndrome, targeted prenatal diagnosis of the disease is difficult due to the lack of characteristic ultrasound findings. However prenatal assessment of conotruncal anomalies, absent or hypoplastic thymus, right aortic arch raise the possibility of 22q11 deletion syndrome of the fetus. Our research group has been performing targeted prenatal diagnostic procedures of fetuses with conotruncal anomalies by using fluorescent in situ hybridization (FISH) in chorion villus, amnion fluid or fetal tissue samples since 2016. In the present paper we summarize the genetical background, the prenatal screening and diagnosis of 22q11 deletion syndrome and the results of our study group.

Keywords: DiGeorge syndrome, arrayCGH, FISH, prenatal diagnosis, copy number variations

CGH: komparatív genomhibridizálás; FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció; PCR: polymerase chain reaction, polimeráz-lánreakció; Mb: Megabázis; bp: bázispár; CNV: copy number variations, kópiaszám-variációk; SNP: single nucleotid polimorfizmus, egyszerez nukleotid-polimorfizmus; NT: nuchal translucency, magzati tarkóredő-vastagság; CHD: congenital heart disease, veleszületett szívfejlődési rendellenesség; CNS: central nervous system, központi idegrendszer; VSD: kamrai septumdefektus; AVSD: pitvar-kamrai septumdefektus; IUGR: méhen belüli növekedési elmaradás; cffDNA: cell free fetal DNA, sejtmentes szabadon keringő DNS; NIPT: nem invazív prenatális teszt; RAT: ritka autoszomális triszómia; MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification, multiplex ligáció alapú próba amplifikáció

Bevezetés

A thymus és a mellékpajzsmirigy veleszületett hiányát dr. Angelo M. DiGeorge írta le először, később a gyakran társuló szívrendellenességeket is a fenotípushoz sorolták és a betegséget az első leíró szerzőről nevezték el [1]. A DiGeorge-szindróma (DGS, velokardiofaciális szindróma, 22q11DS, 22q11 deléziós szindróma, OMIM 188 400) háttérében az érintett betegek legnagyobb részében a 22-es kromoszóma hosszú karjának fénymikroszkóppal nem észlelhető mikrodeléciója vagy mikroduplikációja áll. A kórkép a leggyakoribb humán deléziós szindróma, becsült incidenciája kb. 1:4000-hez [2]. A betegség egy több szervrendszert érintő kórkép, amely nagymértékű fenotípusos variabilitással jellemezhető az igen súlyos életet veszélyeztető állapottól kezdve az alig észlelhető, enyhe klinikai képig. Fő jellegzetességei a veleszületett szívfejlődési rendellenesség (CHD), immunhiány (thymus alulműködés, aplasia vagy hypoplasia miatt), szájjpaddefektus (velokardiofaciális elégtelenség, farkastorok), faciális dysmorphismus, hypoparathyreosis miatti újszülöttkori hypocalcaemia, enyhe szellemi fogyatékoság, szomatomentális elmaradás, tanulási nehézség és viselkedési zavarok [3, 4]. A betegséget egy angol rövidítés alapján nevezik 22-es csapdájának is (CATCH22, Cardiac abnormality/Abnormal facies, T-cell deficit due to thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia due to hypoparathyroidism), amely a betegség fő tüneteinek kívül utal a változatos fenotípusból eredő diagnosztikai nehézségekre is. A kórkép relatív gyakorisága miatt egyéni és társadalmi jelentősége is nagy, a betegség szekunder és terciér profilaxisa a prenatális szűrés és diagnosztika függvénye, amivel az elmúlt két évtizedben a nemzetközi szakirodalom is intenzíven foglalkozott.

Jelen közleményünkben áttekintjük a szindróma genetikai hátterét, a prenatális szűrés és a diagnosztikai vizsgálatok lehetőségeit az irodalmi hivatkozások tükrében és beszámolunk genetikai centrumunk tapasztalatairól.

Anyag és módszer

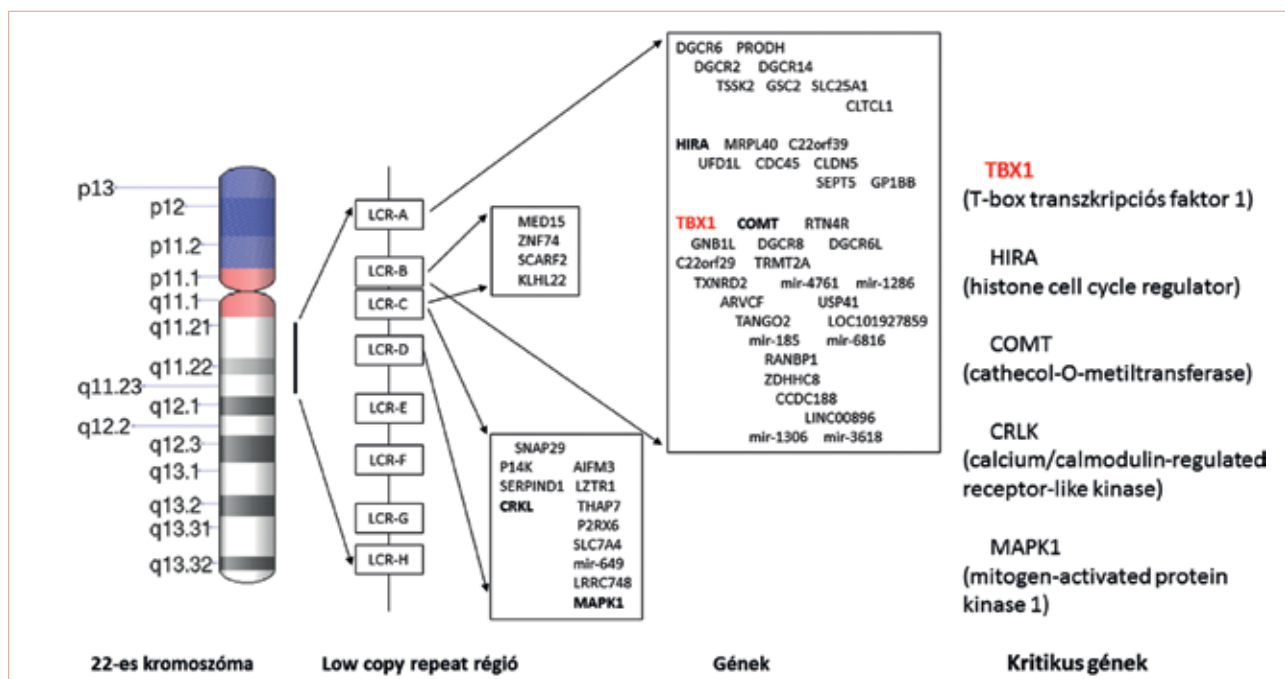
A prenatális magzati diagnosztika aranystandard módszere napjainkig az invazív méhüregi beavatkozások kapcsán (lepénybiopszia, magzatvíz-mintavétel, magzati köldökzsinór-érvétel) alkalmazott hagyományos kromoszómavizsgálat [5]. A G-sávfestési módszer bevezetése az 1970-es években lehetővé tette a kromoszómák számbeli (teljes és részleges aneuploidia) és bizonyos szerkezeti rendellenességeinek (deléciók, duplikációk, inverziók, transzlokációk) vizsgálatát. A kariotipizálás módszerét ugyanakkor a fénymikroszkópos vizsgálat felbontási képessége határolja be, a kromoszómahibák a DNS kb. 10 millió bázis (Mb) mérete alatt nem detektálhatóak. A hagyományos fénymikroszkópos kromoszóma vizsgálat nem kimutatható, ún. szubmikroszkópos DNS-eltérések (pl. mikrodeléciók, mikroduplikációk, kópiaszám-variációk, CNV) azonban az anyai életkortól függetlenül előfordulhatnak és különböző súlyosságú, több szervrendszert is érintő komplex kórkép formájában jelentkezhetnek [6]. Jelenleg legalább 100 mikrodeléziós kórképet ismerünk, amelyek közül a leggyakoribb a DiGeorge-szindróma.

A DiGeorge-szindróma molekuláris genetikai háttere

A 22-es kromoszóma hosszú karjának 11.2 régiója egymás után 8 alacsony kópiaszámú ismétlődő DNS-szakaszt tartalmaz (low copy repeat, LCR22 A-H), amely ismétlődő szakaszok a meiózis során összefekve egyenlőtlen crossing over tesznek lehetővé a kromoszómák között, vagy a kromoszómán belül is okozhatnak átrendeződést. Az instabil szerkezetű kromoszómális terület DNS-törésekre rendkívül hajlamos, az ivarsejtek meiózisa során gyakran alakulhatnak ki deléciók, duplikációk vagy inverziók nonallélikus LCR mediálta homológ rekombináció miatt [7]. A DiGeorge-

szindrómában szenvedő betegek kb. 90%-ában a fenti régió proximális szakaszán (A-D) egy kb. 3 Mb nagyságú DNS-szakasz hiánya, heterozigóta deléciója igazolható, amelyet a szakirodalom tipikusan hiányzó szakasznak (typically deleted region, TDR) nevez. A betegek kb. 4-7%-ban a TDR-régió belül egy kisebb méretű, kb. 1.5 Mb nagyságú deléció (nested deletion) mutatható ki, további 2-3%-ban egyéb, kisméretű ún. atipikus DNS-hiány fordul elő és elvéve pontmutáció is okozhatja a betegséget [8, 9]. A fenti DiGeorge kritikus régió (DGCR, LCR A- és B-szakasz) kromoszómális törései azonos deléció méret esetén is különböző fenotípusokat és klinikai diagnózisokat eredményezhetnek, a genetikai hatás pleiotróp. A jelenség hátterében a legvalószínűbb okot a DNS egyes eltérő pontos töréspontjai jelenthetik, de a deléció miatt manifesztálódó recesszív mutációk, a másik ép kromoszóma allélikus variációja és megváltozott fehérjetranszláció, epigenetikus hatások, esetleg az intakt kromoszómán elhelyezkedő gének egymásra kifejtett hatása, ún. episztatikus reakciója is szerepet játszhat. A 22q11 mikrodéléciók nagy része, kb. 90%-a egészséges szülők gyermekénél újonnan, de novo alakul ki, az esetek maradék kb. 10%-ában öröklött, ezen esetek több, mint két harmadában a DNS hiánya anyai eredetű [10]. A mikrodéléció mellett a szindróma hátterében számos közlemény a 11.2 génszakasz kettőződését, mikroduplicációját is igazolta [11]. *DiGeorge-szindrómában* szenvedő beteg szülő esetén a Mendeli-szabályok szerinti autoszómális domináns (AD) öröklődésnek megfelelően az utód esélye a betegség kialakulására 50%. A deléciók mérete és a kialakuló klinikai tünetek között pontos genotípus-fenotípus összefüggést eddig nem sikerült kimutatni, de a kromoszómális régió disztális területét érintő DNS-hiányok, illetve a DNS-kettőzések, duplikációk általában enyhébb klinikai manifesztációval járnak [12].

A *DiGeorge-szindrómára* általában jellemző 3 millió bázis nagyságú klasszikus mikrodélécióban a hiányzó génszakasz 90 gént tartalmaz, amelynek több mint a fele (46 gén) kódol fehérjét. A gének transzkripció faktorokat (pl. TBX, HIRA), sejtadhéziós molekulákat (pl. DGCR2, DGCR6), sejtciklus fehérjéket (pl. UFD1L, PNUTL1) és enzimfehérjéket (pl. COMT, PRODH) kódolnak. Ezen kívül 27 pszeudogén, 10 nem-kódoló RNS (ncRNS) és 7 mikroRNS (miRNS) is található a tipikusan hiányzó kromoszómális területen. A DNS-szakaszra lokalizált gének közül a DiGeorge-fenotípus kialakításában a fő kandidáns gén a TBX1-gén (T-box transzkripció faktor 1) a transzkripció faktorok egy olyan családjához tartozik, amelyek egy T-box tartalmú transzkripció fehérjét kódolnak, és kiemelt szerepük van a korai embrionális differenciálódásban. A TBX1-gén az ébrény fejlődésének korai szakaszában a garatívek endo- és mesodermájában, illetve a disztális garatapparat ectodermájában expresszálódik és fontos szerepe van a magzati arc, nyak és a szív kialakulásában. A TBX1-gén szabályozza a fogfejlődés progenitor sejtjeinek differenciálódását és a craniofaciális differenciációt is miRNS-en keresztül. Egérmodellen igazolták, hogy a gén által kódolt transzkripció faktor az ébrényi másodlagos szívmező (SHF; second heart field) progenitor sejtjeit irányítja, így fontos szerepet játszik a szív méretének növekedésében, a myometrium fejlődésében és a pitvarok, kamrák, kiáramlási pályák kialakulásában [13, 14]. Az állatkísérletes modellek molekuláris eredményei alátámasztják a *DiGeorge-szindrómában* előforduló humán craniofaciális és kardiális következményeket, így a gén feltételezhetően nagymértékben felelős a kórkép fenotípusának kialakításáért. A 22q11 kromoszómaszakaszon lokalizált egyéb gének közül a betegség kialakításában a HIRA-gén (histone cell cycle regulator gén – a sejtciklus során a heterokromatin kialakulása-



1. ábra: A 22-es kromoszóma hosszú karján a DiGeorge kritikus régió (22q11) sematikus képe. A kromoszómán az alacsony kópiaszámú ismétlődő szakaszok láthatóak (LCR A-H), a klasszikus deletált szakaszon (TDR) az érintett géneket jeleltük, kiemelve a kritikus régiót és géneket

ban és az embrionális fejlődésben jelentős) és a COMT-gén (catechol-O-methyltransferase gén – az agyi katekolamin neurotranszmitterek inaktivációjában vesz részt) szerepét a kórkép neuropszichiátriai következményeinek, pl. skizofrénia kialakításában feltételezik még. További kritikus gének lehetnek a centrális delécióban kieső CRLK (kalcium/calmodulin-regulated receptor-like kinase gén), amely a TBX1-génnel interakcióban az embrionális velopharingealis apparátus fejlődési zavarát okozhatja és a disztális I. delécióban kiiktatott MAPK1-gén (mitogen-activated protein kinase 1), amely számos szignáltranszdukciós mechanizmus központi elemeként a proliferációban, a transzkripció szabályozásában, a szöveti és embrionális differenciációban jelentős (1. ábra).

A DiGeorge-szindróma laboratóriumi vizsgálata

A *DiGeorge-szindróma* vizsgálata a hagyományos G-sávós kromoszóma vizsgálatnál nem lehetséges, hiszen a hiányzó DNS-szakasz mérete a fénymikroszkópos vizsgálat felbontási határa (kb. 10 Mb) alatt marad. A betegség vizsgálatára a következő módszerek alkalmasak:

- FISH,
- MLPA,
- microarray-komparatív genomhibridizálás (arrayCGH),
- szekvenálás.

Az elmúlt 2 évtizedben, egészen napjainkig a diagnózis aranystandardja a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) [15]. Az analízis során a DGCR I. régió egyes lókuszaire (TUPLE/HIRA, TBX1) és kontrollként a 22-es kromoszóma szubtelomerikus részére specifikus próbát egyszerűen hibridizáltatnak a vizsgálandó kromoszómapreparátum metafázisos sejtjeire. Deléció esetén a vizsgált szakasz csak egy (általában piros) szignált mutat, míg a kontrollként használt próba két (zöld) jelet ad. Duplikáció detektálása metafázisos kromoszómákon nem megbízható, de interfázisban levő sejtmagokban a duplikált szakasz térbelileg elkülönülten értékelhető. Kezdetben a FISH-vizsgálatok a TUPLE/HIRA lókuszt kimutatására fókuszáltak, ma már a TBX1-gént tartalmazó régió célzott kimutatása a protokoll. A TBX1-próba a 3Mb méretű leggyakoribb deléció, vagy az ezen belül elhelyezkedő „nested” deléció területére hibridizál, azonban nem alkalmas pontmutációk és ritka, kisméretű deléciók kimutatására, így a módszer az esetek kb. 2-3%-ában nem ad információt. A módszer pre- vagy posztnatális felhasználásának diagnosztikus pontossága így kb. 97-98% [16]. A DGCR II. régióra is kapható kereskedelmi FISH-próba, így a 10p14-en levő második potenciális szakasz is analízálható (gyakorisága kb. 1:200 000).

Egy másik vizsgálati módszer a multiplex ligációs alapú próba amplifikáció (MLPA), amelynek előnye a FISH-szel szemben, hogy egyszerre több target-szekvenciát vizsgál a kritikus régióon belül, a hiányzó génszakasz pontos méretét is detektálja, valamint próbakóktélja tartalmazhat más kandidáns kromoszómákra (4q, 8p, 9q, 10p, 17p) specifikus szondákat is [17].

Az elmúlt évtizedben a fejlett országokban az *in situ* hibridizálás mellett az új típusú, nagy felbontású, teljes genom vizsgálatára alkalmas módszerek közül a microarray-komparatív genom-hibridizálás (arrayCGH) használata jelentősen elterjedt és napjainkban a mikrodeléciók, mikroduplikációk, kópiaszám-variációk (CNV) vizsgálatának alapvető eljárásává vált. A vizsgálat során a betegből származó minta DNS-ét Cy3 zöld fluoreszcens festékkel, míg az egészséges referenciaszemélyekből származó DNS-poolt Cy5 piros festékkel jelölik, majd azonos arányban kohibridizálják egy mikrochipre szintetizált oligonukleotid könyvtárra. A célpontokon mért fluoreszcencia hullámhosszából kalkulálható a kompetáló DNS-molekulák aránya, ami a deléciókat vagy duplikációkat mutatja meg. A módszer gyors, automatizált, objektív és képes a kisméretű DNS-többségek vagy hiányok azonosítására a teljes genomon. Az eljáráshoz 50-80 nukleotid nagyságú DNS-szakaszokat, ún. oligonukleotid próbákat használnak, a módszer felbontása az oligonukleotidok számával növelhető. A vizsgálat elvégezhető a genomon előforduló, egyéni mintázatot mutató ún. SNP (single nucleotide polymorphism, egyszeres nukleotidpolimorfizmus) analízise révén is [18]. Magyarországon az arrayCGH-módszer alkalmazásáról ritka genetikai szindrómák vizsgálatában a Pécsi Egyetem egyik munkacsoportja számolt be [19]. A 250 bp alatti mérettartományban azonban az array alapú vizsgálat nem ad elég információt. Erre a problémára adhat megoldást a jövőben az új generációs szekvenálás, hiszen teljes exom szekvenálás (WES) esetén akár 1-100 bp méretű kópiaszám-variációk (CNV) is elemezhetőek. A *DiGeorge-szindróma* rutin szekvenanciaanalízise jelenleg klasszikus Sanger-szekvenálással történik a fejlett országokban.

A DiGeorge-szindróma tünettana

A *DiGeorge-szindróma* egy rendkívül változatos klinikai tünetekkel járó, több szervrendszert érintő, komplex kórkép. Az egyik legnagyobb, 2015-ös tanulmányban több mint százezer beteg mintájának arrayCGH-vizsgálata során diagnosztizált összesen 518 manifest *DiGeorge-szindrómában* szenvedő beteg adatait dolgozták fel. A szerző szerint a kórkép tipikus tünetei leginkább a gén proximális szakaszának deléciója esetén fordultak elő (A-D-szakasz). A leggyakoribb posztnatális tünetek a gyakoriság csökkenő sorrendjében a következők voltak: tanulási nehézség és mentális problémák 70-90%-ban, immunhiány 77%-ban, szívfejlődési rendellenesség 74%-ban, szájjpad-anomáliák 69%-ban, pszichiátriai problémák kb. 60%-ban, hypocalcaemia kb. 50%-ban [12]. 2016-ban jelent meg az a francia retrospektív, multicentrikus tanulmány, amely 1995 és 2013 között Franciaországban felismert, összesen 747 *DiGeorge-szindrómás* beteget vizsgált. A páciensek közel 50%-ban észleltek faciális dysmorphismust és szívfejlődési rendellenességet, mentális problémák kb. 40%-ban voltak kimutathatóak, közel 20%-ban találtak velopharingealis eltéréseket. Azon betegeknek azonban, akiknél rögtön megszületés után, újszülött korban ismerték fel a betegséget, nagyon magas,

közel 80% volt a vitiumok aránya, a felismerés elsődlegesen a súlyos kardiális tüneteknek volt köszönhető. A megszületést követően diagnosztizált esetekben a leggyakoribb rendellenesség a kamrai septumdefektus (VSD) és a Fallot-tetralógia volt. Az esetek többségében a kimutatott szívfejlődési rendellenesség kapcsán merült fel a mikrodeléció gyanúja, amelyet az elvégzett célzott molekuláris genetikai vizsgálatok tudtak igazolni. Amikor összehasonlították a méhen belül és a megszületést követően felismert eseteket, azt találták, hogy a prenatálisan diagnosztizált esetekben több mint kétszer olyan gyakran, kb. 85%-ban észleltek magzati szívrendellenességet, ez nagymértékben alátámasztja a magzati echokardiográfia jelentőségét [20]. A kórkép prevalenciáját 1:2000 és 1:10 000 között becsülik, de a leginkább elfogadott előfordulása tankönyvi adatok szerint kb. 1:4000. Ugyanakkor egyes szerzők szerint a kórkép prevalenciája posztnatálisan microarrayCGH vagy új generációs szekvenálással vizsgálva ennél jóval nagyobb, akár az 1:1000 gyakoriságot is elérheti, amely megmutatja a kórkép kialakulásában a változó expresszivitás és penetrancia jelentőségét [21, 22]. Egyben ez azt is jelentené, hogy ez a mikrodeléció a populációban olyan gyakori lehet, hogy a 29 év alatti terhesekben elméleti előfordulása nagyobb, mint a Down-kór. Magyarországi adatok nem állnak rendelkezésre, de a korábban említett pécsi munkacsoport beszámolt arról, hogy két, faciális dysmorphismussal és több szervi eltéréssel sújtott betegnél arrayCGH használatával igazolták a kiváltó 22q11 mikrodeléciót [23].

A DiGeorge-szindróma prae-natális ultrahangvizsgálata

A betegség prenatális felismerését nehezíti a kórkép nagyfokú fenotípusos variabilitása és a jellemző, könnyen vizsgálható specifikus ultrahangeltérés hiánya. Számos közlemény foglalkozik a kórképben felismert különböző ultrahangjelekkel, de ezen ultrahangos eltérések többsége izoláltan, sporadikusan észlelhető. Esetismertetés formájában korábban leírásra került, amikor a betegség kapcsán vaskos tarkóredőt [24] vagy tágabb cavum septi pellucidit [25] észleltek az ultrahangvizsgálat során, de ezek olyan ritkán előforduló esetek, amelyek a betegség rutin méhen belüli felismerését nem segítik. A posztnatális vizsgálatok során észlelt jellemző *DiGeorge-szindrómás* fenotípus és a társuló szervi rendellenességek ismerete ugyanakkor segítheti a kórkép magzati korban történő felismerését.

A prenatális ultrahangvizsgálat során az alábbi eltérések vetik fel a *DiGeorge-szindróma* gyanúját (1. táblázat):

- Strukturális szívfejlődési rendellenességek (CHD, vitiumok). A *DiGeorge-szindrómára* leginkább jellemző prenatális eltérés a magzati szív conotruncalis és aortaív rendellenességei. Chaoui és munkatársai 76, Boudjemline és munkatársai összesen 261 prenatálisan diagnosztizált 22q11 deléziós szindrómában szenvedő magzat adatait feldolgozva azt találták, hogy a legspecifikusabb, e kórképre jellemző vitium az aortaív interrupció B-típusa (háttérben kb. 40-50%-ban áll 22q11DS), a leg-

gyakoribb pedig a Fallot-tetralógia (háttérben kb. 15%-ban áll a betegség). Jelentős gyakorisággal észleltek még pulmonalis atresiát, pulmonalis billentyűhiányt, amely gyakran társulhat kamrai septumdefektussal (VSD) [26, 27].

- A csecsemőmirigy vizsgálata. A thymus hypoplasiája vagy teljes hiánya és a következményes T-sejtes immunhiány a kórkép egyik alapvető eleme, habár a mirigy tényleges hiánya csak a betegek 5-10%-ában mutatható ki a megszületést követően. A magzati csecsemőmirigy a középidős ultrahangszűrésen jól ábrázolható echoszegény képlet a mediastinumban a mellkasfal és a nagyerek között, jól elhatárolhatóan a tüdőktől. Egészséges magzatokban a 3 eres trachea síkban (3VT view) végzett vizsgálat során a thymus jól ábrázolható. Chaoui és munkatársai azt találták, hogy 22q11DS-ban a magzati thymus hypo, vagy aplasiája gyakran igazolható, különösen igaz ez az olyan *DiGeorge-szindrómás* magzatokra, akiknél conotruncalis szívrendellenesség is társul, hiszen itt az esetek 95%-ában csökevényes magzati csecsemőmirigyek igazoltak. A thymus méretére vonatkozó nomogramok ugyan ismertek, de a mirigy adott terhességi korra vonatkoztatott méretét az abszolút méreteknél hatékonyabban jellemzi a 2002-ban javasolt thymus-mellkasi arány (Thymus-thoracic ratio, TT-ratio), amely mikrodeléció esetén gyakran csökkent értéket mutat [27, 28, 29]. A magzati csecsemőmirigy vizsgálatát segíti az ún. Thy-box használata, amikor megfelelő nagyításon vizsgálva a 3-eres trachea síkban szűk Doppler-kapuvál a két arteria mamma interna jól körülrajzolja és láthatóvá teszi a mirigyét [30]. A csecsemőmirigy méretének legponto-

1. táblázat: A táblázat a leggyakoribb kópiaszám variáció, a DiGeorge-szindróma jellemző prenatálisan felismerhető ultrahangeltéréseit tartalmazza, az adott rendellenesség 22q11DS-ben előforduló százalékában megadva [6, 7]

(CNS: központi idegrendszer, VSD: kamrai septumdefektus, AVSD: pitvar-kamrai septumdefektus, IUGR: méhen belüli növekedési elmaradás, UH: ultrahang)

DiGeorge-szindróma (22q11DS)	Conotruncalis és aortaív-rendellenességek:
Prenatális ultrahang jelei [26, 27]	Aortaív interrupció B-típusa ~ 40-50% (legspecifikusabb)
II. trimeszter	Pulmonalis billentyűhiány ~ 40%
	Truncus arteriosus communis ~ 30%
	Pulmonalis atresia + VSD ~ 20%
	Fallot-tetralógia ~ 15-20% (leggyakoribb)
	Kettős kiáramlású jobb kamra (DORV) ~ 5%
	Jobb oldali aortaív esetek (RAA) ~ 8-10%-ában
	Szájpadhasadék ~10-12%

sabb meghatározására az elmúlt években 3 dimenziós ultrahang volumetriás vizsgálatokat is alkalmaztak [31].

- Jobb oldali aortaív (RAA, right aortic arch). Az RAA az aortaív kóros lefutását jelenti, amely során a főér a szokással ellentétben jobbról kerül meg a légcsövet és egyben gyakran társul a belőle eredő brachiocephalicus erek kóros eredésével és lefutásával is. Becsült incidenciája kb. 0,1-0,2%. Az RAA ritka variánsa lehet a kettős aortaív (DAA, double aortic arch), amikor az aortaív szétválva és körülölelve a felső mediastinalis képleteket a trachea vagy az esophagus kompresszióját okozhatja (vascular ring). A mechanikus következményeken túl a jobb oldali aortaív szövődhet magzati kromoszóma-rendellenességekkel, különösen *DiGeorge-szindrómával*. Az izolált jobb oldali aortaív esetek kb. 8-10%-ában várható 22q11DS, a legújabb átfogó metaanalízis RAA esetén 9%-ban talált társuló kromoszómaaberrációt és 6,1%-ban *DiGeorge-szindrómát* [32]. Az RAA méhen belüli vizsgálata a thymushoz hasonlóan a 3-eres trachea síkban lehetséges, a normál V-jel helyett U-jel ábrázolódik.
- Kóros lefutású jobb oldali arteria subclavia (ARSA). A kóros lefutású jobb oldali arteria subclavia (ARSA) a magzatok kb. 0,6-1,5%-ában fordul elő. Számos tanulmány igazolta, hogy az ARSA a 21-es triszómia fontos ultrahangos markere, izolált előfordulása a Down-kór rizikóját kb. 4-szeresére emeli. Az újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy ugyan az ARSA előfordulása gyakoribb *DiGeorge-szindróma* esetén is, de ez szinte mindig társul egyéb szívfejlődési rendellenességgel. Prenatálisan felismert, önmagában előforduló ARSA esetén a 22q11 mikrodeléció nagyon ritka, a rizikó nem emelkedett. Izolált, egyéb szívrendellenességgel nem társuló ARSA esetén így nem indokolt célzott molekuláris genetikai vizsgálatot végezni *DiGeorge-szindróma* irányában [33] (2. ábra).

A *DiGeorge-szindróma* szűrése kapcsán feltétlenül érdemes foglalkozni a szabadon keringő, sejtmentes magzati DNS-alapú nem invazív vizsgáló módszerekkel (cellfree fetal DNA, cffDNA, NIPT). Az új generációs szekvenálás elvén alapuló vizsgáló eljárások magas specifikitási és szenzitivitási mutatók mellett alkalmasak a gyakori aneuploidiak (21, 18, 13-as triszómia) nem invazív és gyors szűrésére ala-

csony fals pozitív és fals negatív ráta mellett [34]. Fontos kérdés, hogy az új generációs szekvenálás alapján működő NIPT-ek mennyire használhatóak a mikrodeléciók/mikroduplicációk, kópiaszám-variációk nem invazív vizsgálatában. A cffDNA új generációs szekvenálási módszere elméletben alkalmas a mikrodeléciók vizsgálatára, számos szolgáltató kínál lehetőséget a gyakori aneuploidiak mellett a kópiaszám-variációk szűrésére is a várandósok számára. Az első ezzel foglalkozó tanulmány 2016-ban jelent meg, amely során SNP-alapú nem invazív vizsgálati módszer felhasználásával összesen közel 21 ezer szinguláris terhességet vizsgáltak, amelyből 97 esetben észleltek pozitív szűrési eredményt *DiGeorge-szindrómára*. A pozitív tesztek kapcsán elvégzett megerősítő, invazív vizsgálatok 11 esetben igazoltak valódi betegséget. A fentiek alapján a NIPT-módszer pozitív prediktív értéke (PPV) – amely azt mutatja meg, hogy egy pozitív szűrési eredmény esetén ténylegesen milyen eséllyel beteg a magzat –, 18%-nak bizonyult, tehát 100 pozitív tesztből 18 volt a valódi pozitív és 82 az álpozitív eredmény [35]. A későbbiekben a szolgáltató cég retrospektív módon a szűrési módszert megvizsgálta, újraértékelte és négy egyéb mikrodeléciós kórképre is kiterjesztette úgy, mint 1p36, Cri-du-chat, *Prader-Willi*, és *Angelman-szindróma*. Azt találták, hogy a szűrőteszt pozitív prediktív értéke az 5 betegségre nézve 4 és 17% közöttinek bizonyult. A módszer érzékenységének technikai változtatásával ugyanakkor a *DiGeorge-szindrómára* vonatkozó PPV-t javítani tudták, egészen 44%-ig [36]. Más szerzők úgy vélik, hogy a módszer képes az anyai vérből felismerni a *DiGeorge-szindrómát* magas szenzitivitás és specifikitás mellett, de a PPV-t továbbra is 20% alattinak találták, ráadásul az eredményeiket nagyon alacsony számú, összesen 10 pozitív eset alapján kalkulálták [37]. A nem túl jó szűrési eredmények és a magas fals pozitív arány a technikai okok mellett valószínűleg annak is köszönhető, hogy a kópiaszám-variációk prevalenciája az átlagos terhespopulációban alacsony és egy szűrőteszt szűrési paraméterei fordítottan arányosak a gyakorisággal. Különösen igaz ez a *DiGeorge-szindrómán* kívül a ritkább mikrodeléciókra (pl. 1p36 deletion, Cri du Chat sy, *Wolf-Hirschhorn-szindróma*, *Jacobsen-szindróma*, *Langer-Giedion-szindróma*), amelyekre egyes szolgáltatók kínálnak nem invazív szűrőtesztet. Ezen kórképek populációs gyakorisá-



2. ábra: Magzati ultrahangvizsgálati kép. A: A 3 3-eres trachea síkban (3VT view) vizsgálva Thy-box magzati képe, nyíllal a két arteria mammaria interna jelölve, közöttük szabályos magzati csecsemőmirigy 20 hetes terhességben (VolusonE10, Radiant flow). B: Izolált jobb oldali aortaív képe sepia módban, színes Doppler-rel vizsgálva (U-jel) (Voluson E8). C: Jobb oldali aortaív (RAA) és kettős aortaív (DAA) ultrahangképe, nyíllal jelölve az aortaív kettős, szétvált íve (Voluson E8, sepia üzemmód)

2. táblázat: A Honvéd Kórház Prenatális Genetikai Centrumában elvégzett prenatális genetikai vizsgálatok DiGeorge-szindróma gyanúja esetén. A táblázat a betegek részletes adatait, ultrahang-eltéréseket, az invazív beavatkozás típusát és a klinikai adatokat tartalmazza

Páciens	UH-eltérés	Mintavétel	Eredmény
33 éves, gemini, G2, P1, Grav.s. 19.	RAA, ductus Botalli-szűkület	CVS	46,XY
40 éves, gemini, G2, P1, Grav.s. 20.	RAA	GAC	46,XX
29 éves, G1, P0, Grav.s. 21.	TAC, billentyű insuff.	abortatum	46,XX
29 éves, G1, P0, Grav.s. 20.	Komplex vitium (tág jobb szívfél, VSD, tág aorta, ductus Botalli agenésia Szabálytalan lefutású DV, v. cava sup. sin. persistens)	CVS	46,XY
37 éves, G2, P1, Grav.s. 15.	TGA	CVS	46,XX
30 éves, G1, P0, Grav.s. 20.	Fallot IV.	CVS	46,XY
31 éves, G2, P1, Grav.s. 21.	SVAS	GAC	46XY
23 éves, G3, P2, Grav.s. 13.	VSD, aorta atresia, mitralis atresia, DV kóros áramlás, hypoplasiás bal kamra	abortatum	46XY
24 éves, G1, P0 Grav.s. 19.	Fallot IV: anyai Fallot IV, PA, AUS	perifériás vér CVS	46,XX 46,XX
29 éves, gemini, G1, P0, Grav.s. 19.	RAA, kamrai echogén fókusz	CVS	46,XY
38 éves, G1, P0, Grav.s. 21.	RAA	CVS	46,XY
36 éves, G1, P0, Grav.s. 20.	RAA, NF	GAC	46,XY
36 éves, G1, P0, Grav.s. 21.	RAA	GAC	46,XX
30 éves, G1, P0, Grav.s. 20.	CPC, kamrai echogén fókusz, VSD, enyhe a. pulmonalis szűkület	GAC	46,XY
37 éves, gemini, G2, P1, Grav.s. 17.	Fallot IV, RAA	GAC	46,XX, 46,XX
27 éves, G1, P0, Grav.s. 13.	RAA	CVS	46,XY
35 éves, G2, P1, Grav.s. 18.	komplex vitium (tricuspidális atresia, hypoplasiás jobb kamra, pulmonalis ágak és ductus venosus, VSD, ASD)	GAC	46,XX
43 éves, gemini, G2, P0, Grav.s. 21.	Fallot IV.	GAC	46,XY
32 éves, G4, P2, Grav.s. 17.	aorta hypoplasia, AUS	GAC	46,XY
27 éves, G2, P1, Grav.s. 21.	RAA	CVS	46,XX
29 éves, G2, P0, Grav.s. 19.	ARSA, retrognathia	CVS	46,XY
43 éves, G4, P2, Grav.s. 18.	anamnézisben DGS gyanúja	GAC	46,XY
33 éves, G3, P2, Grav.s. 20.	RAA	GAC	46,XX
28 éves, G1, P0, Grav.s. 19.	RAA	CVS	46,XX
30 éves, G1, P0, Grav.s. 17.	Magzati szívfelek diszproporcója, bal oldali szűk szívfél	GAC	46,XY
36 éves, G1, P0, Grav.s. 21.	VSD, PA	CVS	46,XX
36 éves, G2, P1, Grav.s. 21.	RAA, DAA	CVS	46,XY
35 éves, G3, P1, Grav.s. 21.	DORV, VSD, Anteroponált arteria pulmonalis	CVS	46,XX
30 éves, G1, P0, Grav.s. 18.	NIPT: 2,9 Mb deléció	GAC + aCGH	46,XX
40 éves, G2, P1, Grav.s. 15.	Fallot IV, kamrai echogén fókusz, orrcsont-hypoplasia, faciális dysmorphismus	CVS	47,XX,+9
38 éves, G2, P1, Grav.s. 12.	első gyermek DGS	CVS	46,XY
32 éves, G2, P1, Grav.s. 16.	aorta hypoplasia, echogén fókusz	CVS	46,XY

2. táblázat (folytatás): A Honvéd Kórház Prenatális Genetikai Centrumában elvégzett prenatális genetikai vizsgálatok DiGeorge-szindróma gyanúja esetén. A táblázat a betegek részletes adatait, ultrahang-eltéréseket, az invazív beavatkozás típusát és a klinikai adatokat tartalmazza

35 éves G2, P0, Grav.s. 19.	RAA, DAA	GAC	46,XY
32 éves, G1, P0, Grav.s.19.	nyúlajak, SVPS	GAC	46,XY
42 éves, G2, P0, Grav.s.20.	ARSA	CVS	46,XX
27 éves, G11, P2, Grav.s.19.	DORV, VSD, hypoplasiás bal kamra és aortaív, nagyerek transzpozíciója	GAC	46,XX
34 éves, G2, P1, Grav.s.20.	RAA, Gemini „B”, TTTS	GAC	46,XX
30 éves, G4, P2, Grav.s.19.	RAA	CVS	46,XY
29 éves, G2, P2, Grav.s.22.	DORV, ARSA	abortatum	46,XY

Rövidítések: RAA- jobb oldali aortaív (right aortic arch), DAA- kettőzött aortaív (double aortic arch), TAC- truncus arteriosus communis, TGA- a nagyartériák teljes transzpozíciója, SVAS- supraaortális aorta stenosis, SVPS- supraaortális pulmonalis stenosis, PA- pulmonalis atresia, DORV- kettős kiáramlású jobb kamra, VSD- kamrai septumdefektus, ASD- pitvari septumdefektus, DV- ductus venosus, AUS- arteria umbilicalis singularis, NF- magzati tarkópárna (nuchal fold), CPC- plexus chorioideus cysta, ARSA- aberráns jobb oldali arteria subclavia, DGS- DiGeorge-szindróma. TTTS- iker-iker transzfúziós szindróma

ga ugyanis alacsony, a PPV nem haladja meg az 5-10%-ot, tehát 100 ilyen irányban pozitív szűrőteszt esetén 5-10 esetben lesz a magzat valójában érintett a kromoszómahibával. A fals pozitív szűrőtesztet így főlegesen elvégzett, vetélesi kockázattal járó invazív beavatkozásokat generálhatnak a betegségekre egyébként alacsony kockázatú terhes populációban. Tekintettel a nem megfelelő esetszámon alapuló és ellentmondásos klinikai eredményekre, a mikrodeléciók és duplikációk rutinszerű, nem invazív szűrővizsgálatát jelenleg egyik nemzetközi szakmai szervezet sem javasolja [38], ennek arany standardja továbbra is az invazív mintavétel kapcsán elvégzett microarray-komparatív genomhibridizálás (arrayCGH). Ez különösen igaz annak tükrében, hogy a mikrodeléciós kórképek nagyon gyakran járnak ultrahangvizsgálattal észlelhető szervi eltérésekkel (pl. magzati szívrendellenesség) és strukturális magzati eltérések esetén az anyai vérből végezhető ún. nem invazív szűrővizsgálatok (biokémiai szűrés, NIPT) azért sem javasoltak, mert nem diagnosztikusak és a hatékonyságuk egyértelműen elmarad az invazív genetikai vizsgálat módszereitől [39]. Nem zárható ki ugyanakkor az, hogy a cfDNA-alapú nem invazív szűrővizsgálatok gyors technológiai fejlődése a jövőben lehetővé fogja tenni a módszer rutin használatát akár a betegségekre alacsony kockázatú terhesek számára is, de strukturális ultrahangeltérést mutató magzatoknál várható, hogy az invazív beavatkozás marad az elsődlegesen választandó klinikai döntés.

Eredmények

Genetikai részlegünk 2016-ban határozta el, hogy elindítja a DiGeorge-szindróma prenatális vizsgálatát megfelelő indikáció alapján elvégzett invazív magzati mintákból. A GOKI magzati echokardiográfiás szakembereivel munkacsoportot alkotva a korábban említett ultrahangeltérést mutató magzatoknál végezzük a betegség célzott diagnosztikáját (1. táblázat). A beteg célcsoport elsődlegesen a praenatális szűrés során felismert magzati conotruncalis és aortaív rendellenességgel sújtott magzatok. Finanziális okoknál, az eddigi

20 éves laboratóriumi gyakorlatunknál és tapasztalatainknál fogva munkacsoportunk a molekuláris genetikai vizsgálatokat fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) módszerrel végzi. Ezt a laboratóriumi diagnosztikát metafázisban levő sejteken és interfázisos sejtmagokban egyaránt ajánlott elvégezni, hogy kizárjuk a mikroduplikáció lehetőségét. Az ultrahangos gyanújelek (conotruncalis anomália, thymus eltérés, ajak-szájpadhasadék) általában a 18-22. hét körül válnak láthatóvá, ezért nagyon fontos, hogy a lehető leggyorsabb metodikát válasszuk. Terhességi kortól függetlenül a lepénybiopsziát (CVS) tartjuk a választandó módszernek, hiszen két-három nap alatt a klasszikus citogenetikai analízist és a célzott FISH-vizsgálatot is el lehet így végezni. Magzatvíz-mintavétel esetén (amennyiben a lepény nem érhető el) a biztonságos diagnózishoz kb. 10 nap szükséges a sejtek tenyésztése miatt. Az elmúlt közel 2 évben összesen 39 esetben végeztünk DiGeorge célzott diagnosztikai vizsgálatot, az indikáció leggyakrabban az izolált jobb oldali aortaív (RAA), a VSD komplex szívrendellenességgel és a magzati Fallot-tetralógia volt. Egy esetben a vizsgálat indikációja *DiGeorge-szindrómára* pozitív NIPT-szűrés eredmény volt. Az SNP-alapú nem invazív, anyai vérből elvégzett szűrőteszt azt mutatta, hogy a 22-es kromoszóma hosszú karján a DiGeorge kritikus régióban egy 2.9 Mb nagyságú deléció áll fenn. A magzati ultrahangvizsgálat és echokardiográfiai vizsgálat sem a thymus hiányát, sem a szív rendellenességét nem mutatta ki. A 21. héten nyert lepényi mintából elvégzett FISH és konfirmáló arrayCGH-vizsgálat (Pentacore Lab.) nem igazolta a betegséget, a NIPT-vizsgálati eredmény tehát álpozitívnak bizonyult. Egy másik esetben a vizsgálat indikációja a magzat II. trimeszterben észlelt Fallot-tetralógiája volt, amely jelentős faciális dysmorphismussal is társult. Az elvégzett FISH-vizsgálat mikrodeléciót nem igazolt, de a karyotipizálás a magzat 9-es kromoszómájának teljes triszómiáját mutatta ki. A 9-es triszómia olyan ritka autoszómális triszómia (RAT), amely az esetek többségében első trimeszteri magzati elhalással jár, második trimeszteri magzati túlélés ritka. Két magzati mintát *Williams-Beuren-szindróma* irányában is vizsgáltunk a 7q11.23 régióra specifikus FISH-próbával, itt a vizsgálat oka supraaortális aor-

ta, illetve pulmonalis stenosis (SVAS, SVPS) volt. A vizsgálatokat chorion, magzatvíz és fetopatológiai mintákból is végeztük, az elvégzett vizsgálatok egyike sem bizonyult pozitívnak, ennek feltételezhető oka az alacsony esetszám lehet. A vizsgált betegek átlagéletkora 32,9 év volt, a terhességi kor a vizsgálatok elvégzésének idejében pedig 18,7 hét volt. Fontos megemlíteni, hogy a *DiGeorge-szindrómára* és egyéb mikrodeléciókra vonatkozó prenatális diagnosztikai vizsgálatokra jelenleg nincsen OEP-finanszírozás, laboratóriumunk a vizsgálatokat saját költségkeretéből végzi el. Ez azért is probléma, mert a célzott finanszírozás hiánya nem teszi lehetővé a technikai fejlesztéssel járó párhuzamos és kiegészítő molekuláris genetikai módszerek (MLPA, arrayCGH) alkalmazását. A táblázat részletes klinikai adatokkal szolgál az eddigi eredményeinkről (2. táblázat) és a vizsgálatok pontos indikációjáról (3. táblázat).

Következtetések

A jelen hozzáférhető nemzetközi irodalom alapján tehát leszögezhető, hogy a *DiGeorge-szindróma* gyakori genetikai kórkép, amely prenatális szűrése a megfelelő alapossággal kivitelezett ultrahang szűrővizsgálaton alapul. A méhen belüli vizsgálatok során felismert conotruncalis és aortaív-rendellenességek, thymus aplasia/hypoplasia és jobb oldali

aortaív esetén a választandó módszer az invazív beavatkozás kapcsán elvégzett célzott molekuláris genetikai vizsgálat FISH vagy arrayCGH-módszerrel. A betegség nagyfokú genetikai és klinikai variabilitása miatt a prenatális genetikai tanácsadás a klinikai genetikus számára kihívást jelent. Jelenleg a 22q11DS anyai vérből történő rutinszerű, nem invazív cffDNS szűrése nem javasolt. A nagy felbontású ultrahang-berendezések és a magzati echokardiográfia széles körű elterjedése nagymértékben javíthatja a betegség felismerését. Szükség lenne arra, hogy a *DiGeorge-szindróma* és a mikrodeléciós kórképek rutinszerű, OEP finanszírozott molekuláris genetikai vizsgálata néhány kiemelt hazai centrumban elérhető legyen. Az arrayCGH módszerének régóta várt esetleges magyarországi prenatális bevezetése a diagnosztikus hatékonyságot jelentősen növelhetné, erre vonatkozóan munkacsoportunk nemrég tett ajánlásokat egy hazai közleményben [40].

A szerzők nyilatkoznak, hogy a jelen tudományos anyag más folyóiratban nem jelent meg és máshová nem került beküldésre.

Szerző nyilatkozik, hogy a szerzői útmutatót elolvasta.

Szerzők nyilatkoznak, hogy a közlemény megírása és a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzők nyilatkoznak, hogy a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

A szerző(k)nek nincsenek érdekeltségei(k).

Szerzői munkamegosztás: T. Zs., T. E.: a közlemény megírása. B.I., S. E., D. J., S.J., H.J., L.A., V.G. és B. A.: a közlemény véleményezése, javítása.

3. táblázat: Vizsgálati indikációk és a megfelelő vizsgálatok száma a Honvéd Kórház Prenatális Genetikai Centrumában DiGeorge-szindrómára elvégzett prenatális genetikai vizsgálatoknál

Vizsgálati Indikációk	Vizsgálatok száma
Jobb oldali aortaív (RAA)	14
(ebből kettőzött aortaív – DAA)	(2)
VSD és komplex vitium	6
Fallot-tetralógia	5
Kettős kiáramlású jobb karma (DORV)	3
Supravalvuláris aorta/pulmonalis stenosis (SVAS, SVPS)	2 (Williams–Beuren-szindróma, diagnosztika is történt)
Aorta hypoplasia	2
Anamnézis	2
Aberráns jobb oldali arteria subclavia (ARSA)	2
Truncus arteriosus communis (TAC)	1
Teljes nagyér-transzpozíció (TGA)	1
Kóros NIPT-szűrés	1 (arrayCGH is történt)
Összesen	39

IRODALOM

- DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1965; 67(5): 907–908.
- Papp Z. (ed.). *Klinikai Genetika*. Budapest: Golden book kiadó; 1995. p. 440.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370(9596): 1443–1452.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DJ, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798–804.
- Papp C, Papp Z. Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Apr; 15(2): 159–165.
- Srebniak MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Apr; 51(4): 445–452.
- Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1076–1086.
- Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T, et al: Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet* 2012; 13: 122.
- Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015 May 18; 8: 123–132.
- Cancrini C, Pulia fito P, Digilio MC, Soaresina A, Martino S, Rondelli R, et al: Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164: 1475–1480, e2.
- Dupont C, Grati FR, Choy KW, Jaillard S, Toutain J, Maurin ML, et al. Prenatal diagnosis of 24 cases of microduplication 22q11.2: an investigation of phenotype-genotype correlations. *Prenat Diagn* 2015 Jan; 35(1): 35–43.
- RD Burnside. 22q11 Deletion syndromes: A review of proximal, central and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genom Res* 2015; 146: 89–99.
- Scambler PJ. 22q11 deletion syndrome: a role for TBX1 in pharyngeal and cardiovascular development. *Pediatr Cardiol* 2010 Apr; 31(3): 378–390.
- Rana MS, Théveniau-Ruissy M, De Bono C, Mesbah K, Francou A, Rammah M, et al. TBX1 coordinates addition of posterior second heart field progenitor cells to

the arterial and venous poles of the heart. *Circ Res* 2014; 115(9): 790–799.

15. Larson RS, Butler MG. Use of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of DiGeorge sequence and related diseases. *Diagn Mol Pathol* 1995 Dec; 4(4): 274–278.

16. Beaujard MP, Chantot S, Dubois M, Keren B, Carpentier W, Mabboux P, Whalen S, Vodovar M, Siffroi JP, Portnoi MF. Atypical deletion of 22q11.2: Detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high density SNP arrays. *Eur J Med Genet* 2009 May; 52: 321–327.

17. Evers LJ, Engelen JJ, Houben LM, Curfs LM, van Amelsvoort TA. The use of two different MLPA kits in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet* 2016 Apr; 59(4): 183–188.

18. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nature Genet* 1998; 20(2): 207–211.

19. Duga B, Czákó M, Hadzsiev K, Komlósi K, Sümegi K, Kisfali P, et al. Identifying rare genomic disorders with array comparative genomic hybridization in Hungary. *Orv Hetil* 2014; 155(9): 358–361.

20. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, Missirian C, Le Caignec C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet* 2016 Jun; 24(6): 844–851.

21. Srebnik MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Apr; 51(4): 445–452.

22. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn* 2015 Aug; 35(8): 801–809.

23. Till Á, Hadzsiev K, Lőcsei-Fekete A, Czákó M, Duga B, Melegh B. A 22-es csapdájá? A 22q11 kromoszóma deletiós szindróma változatos klinikai megjelenése két eset kapcsán. *Orv Hetil* 2015 Nov 8; 156(45): 1834–1838.

24. Lautrup CK, Kjaergaard S, Brøndum-Nielsen K, Fagerberg C, Hertz JM, Petersen OB, et al. Testing for 22q11 microdeletion in 146 fetuses with nuchal translucency above the 99th percentile and a normal karyotype. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(11): 1252–1255.

25. Chaoui R, Heling KS, Zhao Y, Sinkovskaya E, Abuhamad A, Karl K. Dilated cavum septi pellucidi in fetuses with microdeletion 22q11. *Prenat Diagn* 2016 Oct; 36(10): 911–915.

26. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 2001; 138: 520–524.

27. Chaoui R, Kalache KD, Heling KS, Tennstedt C, Bommer C, Korner H. Absent or

hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 546–552.

28. Chaoui R, Korner H, Bommer C, Kalache KD. Fetal thymus and the 22q11.2 deletion. *Prenat Diagn* 2002; 22: 839–840.

29. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 397–403.

30. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 488–492.

31. Li L, Bahtiyar MO, Buhimschi CS, Zou L, Zhou QC, Copel JA. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 404–409.

32. D'Antonio F, Khalil A, Zidere V, Carvalho JS. Fetuses with right aortic arch: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 423–432.

33. Maya I, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Yacobson S, Agmon-Fishman I, et al. Chromosomal microarray analysis in fetuses with aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Mar; 49(3): 337–341.

34. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(1): e010002.

35. Gross SJ, Stosic M, McDonald-McGinn DM, Bassett AS, Norvez A, Dhamankar R, et al. Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Feb; 47(2): 177–183.

36. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, Lan C, Simon AL, Stosic M, et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin Genet* 2018 Feb; 93(2): 293–300.

37. Ravi H, McNeill G, Goel S, Meltzer SD, Hunkapiller N, Ryan A, et al. Validation of a SNP-based non-invasive prenatal test to detect the fetal 22q11.2 deletion in maternal plasma samples. *PLoS One* 2018 Feb 23; 13(2): e0193476.

38. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015 Nov; 23(11): 1592.

39. Beulen L, Faas BHW, Feenstra I, van Vugt JMG, Bekker MN. Clinical utility of non-invasive prenatal testing in pregnancies with ultrasound anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Jun; 49(6): 721–728.

40. Tidrenczel Zs, P Tardy E, Pikó H, Sarkadi E, Böjtös I, Demeter J, et al. A microarray-komparatív genomhibridizálás (arrayCGH) prenatális alkalmazása. Javaslat a hazai bevezetésére. *Orv Hetil* 2019; 160(13): 485–494.