دراسة الترابط بين النمط المورثي والنمط الظاهري باستخدام مسباري DNA خاصين بمتلازمة دي جورج

علي عجلوني*

الملخص

هدف البحث: تسليط الضوء على متلازمة ديجورج ذات طيف الأعراض و التشوهات الواسع، والتي يمكنها أن تتجلى منذ الولادة (تكزز، جذع شرياني مشترك،....) و حتى مرحلة البالغين (متلازمة شبرنتزن). كما هدف البحث إلى دراسة العلاقة بين النمط الظاهري للمتلازمة وبين النمط الجيني المتمثل بمسبارين متميزين N25 و TUPLE1 اللذين يغطيان منطقتين مختلفتين من MDGCR.

المواد والطرائق: استخدم في هذا البحث طريقة التهجين في الموقع التألقي FISH على لمفاويات دم محيطي لثمانية أطفال قبلوا في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، اشتبه بإصابتهم بمتلازمة دي جورج حسب السريريات والمخبريات. أضيف إلى هذه الدراسة الاستباقية، دراسة استعادية شملت خمسة أطفال من سجلات المستشفى.

النتائج: أثبتت المتلازمة عند ثلاثة أطفال من أفراد العينة الاستباقية وذلك بالمسبار N25 فقط.

عانى الأطفال الثلاثة المصابون بالمتلازمة وأثبت عندهم المرض من تشوهات قلبية خطيرة (نقص تنسج قوس الأبهر، رباعي فالو، بطين أيمن ذو مخرجين، و نقص كلس الدم)، و لم نصادف خلال مدة البحث متلازمة شبرنتزن.

الاستنتاج: استنتج البحث أنه يتحتم استخدام المسبار N25 كخيار أول لتشخيص المتلازمة إذا عانى المريض من تشوه قلبي موصوف في المتلازمة.

كلمات مفتاحية: microdeletion: الخبن (الحذف) الدقيق، MDGCR: الناحية الأصغر من الناحية الحرجة لمتلازمة دي جورج، probe: مسبارFISH: التهجين في الموضع التألقي.

* مدرس– قسم الأطفال– كلية الطب البشري– جامعة دمشق.

Study of Genotype –phenotype Correlation Using two DNA probes Specific for Digeorge Syndrome

Ale Ajlouni*

Abstract

Background and Objective: DiGeorge syndrome is a complex disorder with a wide variety of symptoms which present from birth to adulthood.

The objective of this study was shedding light on this syndrome. In addition, having two probes to diagnose it, we applied these probes in every patient from specimen in order to recognize if there is a correlation between the phenotype and genotype.

Material and Methods: we used in this research fluorescent in situ hybridization (FISH). We applied this technique on 8 children hospitalized at Damascus university children's hospital in a prospective study during two years. In a retrospective study, we found another five children diagnosed as DiGeorge syndrome in hospital `s records. We tested two probes N25 and TUPLE1 in every patient.

Results: we confirmed the diagnosis in three children from the prospective study only with the N25 probe.

the affected three children, whose diagnosis had been confirmed, suffered from serious cardiac defects (truncus arteriosus, tetralogy of Fallot, in addition to hypocalcemia which causes tetany).we didn`t see any child with Shprintzen syndrome or velocardiofacial syndrome. As a conclusion, we

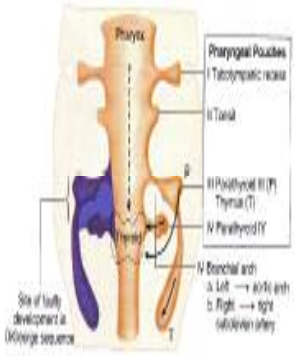
Conclusion: think that we should apply the N25 probe in a first choice to establish DiGeorge syndrome in any child having cardiac defect compatible with the disorder.

Key words: microdeletion, MDGCR, FISH, prob

*Instruction Department of Pediatrics, Teacher of genetic- faculty of medicine, Damascus University.

مقدمة:

متلازمة دي جورج اضطراب معقد يترافق مع أعراض و تشوهات واسعة التنوع قد تتجلى منذ الولادة، يسببها خبن دقيق خلالي microdeletion interstitial في المنطقة الصبغية 22q11.2 المسماة منطقة ديجورج المهمة أو الحرجة الصغرى MDGCR (minimal Digeorge critical region). يحدث هذا الخبن الميكروي في أثناء التأشب recombination (التعابر crossover) في الانقسام المنصف. تكون الطفرة في 95% من الحالات جديدة التكون de novo (أو فرادية sporadic) وتنتقل في 5% من أحد الوالدين الحامل للطفرة إلى نسله وتكون وراثته سائدة (1). يؤثر هذا الخبن الدقيق الذي يضم قرابة ثلاثين جيناً(2) (يعرف منها حتى الآن TBX1,DGCR6,HIRA,DGCR7,DGCR8,DGCR2 DGCR9,DGCR10,DGCR11,DGC(R12,DGCR14,DGCR5,CLTCL1) (3، 4 ، 5 ،6) في الأبنية structures المشتقة من الجيوب البلعومية الثالث و الرابع ومن القوس الغلصمية (الخيشومية) branchial الرابعة (الشكل1).



الشكل1 - يبين منشأ إصابة الأعضاء على المستوى الجنيني(8)

إن الأعضاء التي يمكن إصابتها في هذا الاضطراب الوراثي هي التوتة thymus (يتراوح مدى الإصابة من نقص التنسج hypoplasia حتى عدم التنسج aplasia مع عوز المناعة الخلوية مما يسمح بعداوى (أخماج) infections وخيمة ناجمة عن عوز الخلايا التائية)؛ جارات الدرق (من نقص تنسج إلى غياب تنسج مسببا" نقص كلس في الدم وخيماً ونوب seizures أو تكزز tetany في سن الرضاع المبكرة)؛ القلب و الأوعية (تشوهات قوس الأبهر التي تضم قوس أبهر أيمن، أبهر مقطوع، تشوهات مخروطية جذعية مثل الجذع الشرياني والفتحة بين البطينين وقناة شريانية سالكة PDA ورباعية فاللو، شريان تحت الترقوة الأيسر الزائغ aberrant)(9)؛ الوجه (تباعد الموقين telecanthus، صغر الشقين الجفنيين، نثرة philtrum قصيرة، صغر فك سفلي، تشوهات أذنين)(8) (شكل2). من الشذوذات التي تصادف أحياناً التخلف العقلي الخفيف إلى المعتدل الدرجة، رتق المري، رتق المنعرين choanal atresia، القصور الشراعي البلعومي، رتق الشرج، الفتق الحجابي، الحنك المشقوق، صغر الرأس، فلح الشفة، والاضطرابات النفسية.

الشكل 2 – صور لحالات شخص عندها متلازمة دي جورج (8)

يعتقد أن تنجم هذه المتوالية sequence التشوهية عن تبدل في هجرة خلايا العرف العصبي في المرحلة المضغية إلى الأبنية التي تظهر في طور تطور العنق(2). يسبب المتلازمة، التي تسمى تسميات مختلفة كمتلازمة دي جورج، متلازمة CATCH22 (Cardiac Abnormality/abnormal facies, T cell deficit due to thymic hypoplasia, (Cleft palate, Hypocalcemia متلازمة Shprintzen، متلازمة الخبن الدقيق(22q11.2)، المتلازمة الشراعية القلبية الوجهية VCF، المتلازمة الوجهية القلبية والتشوه المخروطي الجذعي وبعض العيوب التطورية المخروطية الجذعية العائلية أو الفرادية (1) خبن فرداني الزيجوت (نصفي اللواقح)hemizygous deletion (حجمه من 1.5 إلى3 Mb (ميغا قاعدة) يحدث في الصبغي 22q11.2. يملك قرابة 8% من المرضى خبناً صغيراً حجمه 1.5 Mb متوضعا" داخل منطقة ال3 Mb نفسها. يجانح كلتا المنطقتين (1.5 و3 Mb) مكررات قليلة العدد يعتقد أنها تشجع التعابر crossover (العبور) غير المتساوي بين الصبغيين المتماثلين الأبويين 22 خلال الانقسام المنصف (الانتصاف)(2). إن القصور الفرداني (العروسي الصيغة) haploinsufficency في جينTBX1(أوDGCR) المتوضع في مركز الناحية الصبغوية الحرجة المتعلقة بمتلازمة دي جورج، مسؤول بشكل خاص عن معظم التشوهات الفيزيائية، و يوجد دليل على أن طفرات نقطية فيه تسبب الاضطراب(7).

يتراوح مجال وقوع متلازمة دي جورج من 1/1800حتى ولادة حية 1/4000 حسب الدراسات (1,2,10)، و قد تكون المتلازمة أكثر شيوعاً لأن بعض مرضى هذه المتلازمة يملك القليل من الأعراض والعلامات بحيث قد لا نتمكن من تشخيصهم(1). نلاحظ من هنا أن هذا الاضطراب الخلقي ليس نادراً كما كان يعتقد – في مكان الدراسة على الأقل – خصوصاً إذا أخذنا بالحسبان ولاسيّما طيف الأعراض والتشوهات الواسع المحتمل أن يتظاهر بها هذا الاضطراب،

ولا أدل على ذلك من التسميات المختلفة التي أطلقت عليه على مر العقود السابقة والتي ثبت أن جميعها تنجم عن الخبن الميكروي المذكور، ويتسبب الاختلاف في الأعراض بين المرضى عن الاختلاف في الجينات المخبونة الناجم عن تفاوت حجم الخبن بين فرد و آخر.

الهدف من البحث :objective

يهدف هذا البحث إلى:

1-لفت الانتباه إلى اختلاف طيف أعراض المتلازمة، وأنها ليست نادرة كما يظن بحيث يركز البحث على المرضى المشتبه إصابتهم بالمتلازمة سواء بشكل مستقبلي أو راجع (عن طريق سجلات مستشفى الأطفال).

2-إدخال طريقة الوراثيات الخلوية الجزيئية (البيوتكنولوجيا) في تأكيد تشخيص المتلازمة.

3-معرفة أي من مسباري الدنا الموجودين في الشركات المصنعة للمسابير المشخصة للمتلازمة الواجب استخدامه كخيار أول في التطبيق اعتماداً على التشوهات الموجودة عند الطفل المريض، وذلك منعاً للهدر في التكلفة و الزمن.

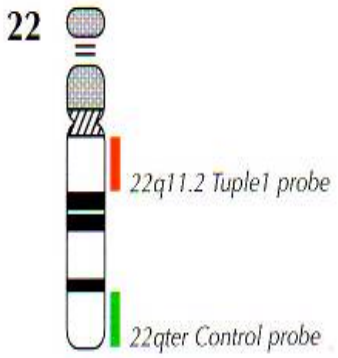
المنهجيات methodology

كانت الدراسة وصفية و بلغ حجم العينة التي تم رصدها13 مريضاً، 8 استباقياً من عام 2005 حتى عام 2007، و5 استعادياً منذ العام 2000 وحتى العام 2005 وذلك من سجلات المستشفى والمشخص لهم متلازمة دي جورج، و أجري التحليل للمرضى الثمانية فقط ولم نستطع تطبيق الاختبار على البقية إما بسبب الوفاة أو عدم التعاون.

تم اختيار المرضى الثمانية من المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق و المجرى لهم التحاليل المخبرية والشعاعية الضرورية والاستشارات الاختصاصية لتشخيص مرضهم وبعد الشك بتشخيص متلازمة دي جورج ترسل عينة دموية إلى مخبر البحوث و الاستشارات الوراثية.

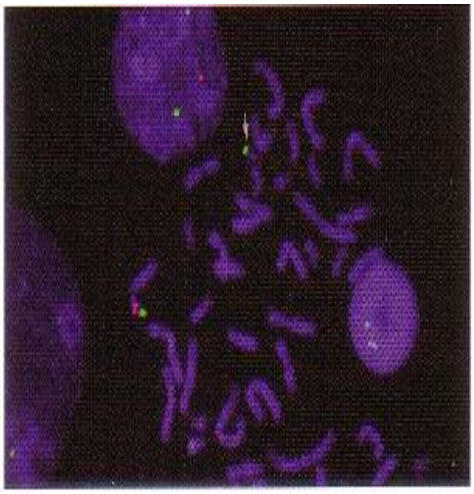
استخدمت في المخبر طريقة التهجين في الموضع التألقي fluorescence in situ hybridization (FISH) والتي تقوم على استخدم تسلسل دنا نوعي للمنطقة

المحددة المعنية في متلازمة دي جورج في المنطقة الصبغية 22q11.2 على شكل مسبار probe أي قطعة دنا موسومة بشكل مباشر بملونين تألقيين، الأحمر للناحية المستهدفة و الأخضر كشاهد على أن الطريقة صحيحة (الشكل 3).



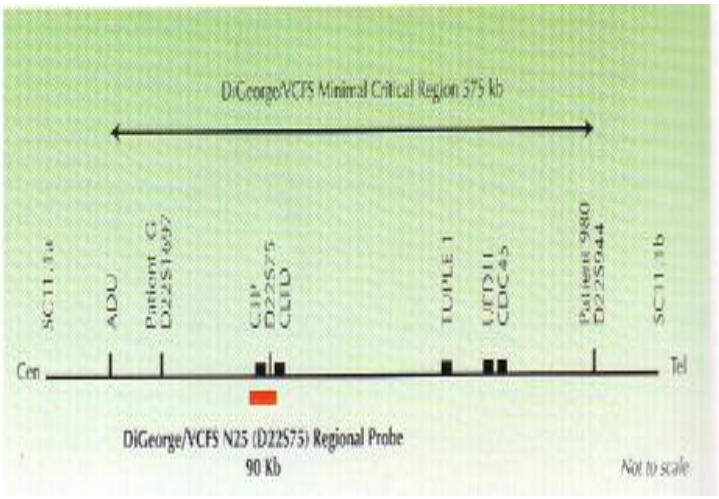
الشكل3– منظر ترسيمي لمكان وسم المنطقة المعنية في م. دي جورج (الأحمر) و واسم المراقبة (الأخضر)(11)

يجرى لكل مريض في البداية نمط نووي karyotype بالطريقة التقليدية المتعارف عليها، ثم نضع على الشريحة الزجاجية 10 ميكرو ليتر من المسبار، و نضع الشريحة في الجهاز الخاص بتطبيق طريقة الفيش بعد أن صمم برنامج يطبق على الشريحة حرارة 75 درجة مئوية مدة 5 دقائق في مرحلة التمسخ denaturation حيث يتمسخ فيها كل من الدنا المستهدف في 22q11.2 ودنا المسبار إلى دنا وحيد الطاق (الشريط)، يليها مباشرة مرحلة التهجين hybridisation بحرارة 37 درجة مدة ليلة كاملة، ويتم فيها تهجين دنا المسبار النوعي مع شدفة المنطقة المحددة إن لم تكن مفقودة ويثبت تشخيص متلازمة دي جورج غياب التألق الأحمر في أحد الصبغيين 22 المتماثلين مع رؤية التألق الأخضر في كلا الصبغيين (انظر الشكل).



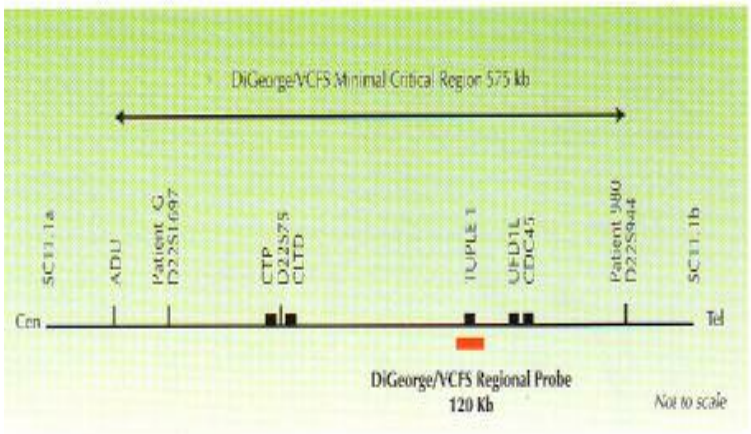
الشكل 4- صورة توضح غياب التألق الأحمر عن أحد الصبغيين 22 مثبتا تشخيص متلازمة دي جورج لمريض من الدراسة

طبق لكل مريض مسباران من صنع شركة Q-BIOGENE، يغطي الأول منطقة DGCR2 (N25,CLTCL1) بحجم 250 Kb من MDGR من الواصمات (STS-markers) من D22S987E إلى D22S8976E (الشكل5)، ويغطي الثاني وهو بحجم 220 Kb، منطقة الجين TUPLE (HIRA) والمناطق المجاورة له بين الواصمتين D22S751-D22S983E (الشكل6). استخدم في قراءة النتائج المجهر المؤلق من شركة NIKON E800.



الشكل 5- شكل ترسيمي يبين الجينات الموسومة

بالمسبار N25 (11)



الشكل6 - شكل ترسيمي يبين الجينات الموسومة

بالمسبار tuple1 (11)

النتائج results

ثبت الاضطراب الصبغي عند ثلاث حالات من المرضى الثمانية الذين طبق لهم المسباران الخاصان بمتلازمة دي جورج وباستخدام المسبار N25 فقط (الشكل 4)، و كان الاختبار سلبياً تجاه المسبار TUPLE1. أعطيت الحالات أرقاماً تسلسلية رتبت في جدول(انظر الجدول في الأسفل) حسب العمر بشكل تصاعدي عند إجراء الاختبار. أما التشوهات الموجودة في الحالات الإيجابية فشكت الحالة (رقم1) والتي كانت طفلة عمرها 3 أيام وشوهدت عام 2006، من تشوه في صيواني الأذنين، عدم تناظر بالوجه، نقص تنسج في قوس الأبهر، PDA، استسقاء كليتين وحالب، غياب عظم العجز، وتشوهات فقرية. أما مخبرياً ،فقد أظهرت التحاليل نقص كالسيوم و مغنزيوم، نقص PTH، نقصاً نسبياً في CD8, CD19, CD56 عند إجراء التنميط اللمفاوي بجهاز الجريان الخلوي.

كان عمر الحالة الإيجابية الثانية (الحالة رقم 5)، والتي شوهدت عام 2005 شهراً و نصف وقد كانت مقبولة في المستشفى بشكوى إسهال وسعال وحرارة وضعف رضاعة حنك ثانوي مشقوق ولهاة مشقوقة، تراجع فك سفلي، تحدد في تبعيد الوركين، وتشوه فقرات. أظهر إيكو القلب وجود بطين أيمن ذي مخرجين، VSD، و فرط توتر رئوي. كانت التوتة طبيعية ب CT. أما مخبرياً، فقد كان الكالسيوم طبيعياً.

أما الحالة الإيجابية الثالثة (رقم 6) فكان عمرها 3 أشهر وكانت تشكو من صرير حنجري، اختلاج من عمر الوليد، قوس أبهرية يمنى، نقص تنسج بالتوتة، قصور الدريقات (جارات الدرق) وصعوبة تبرز. كشفت التحاليل المخبرية، وجود نقص كالسيوم الدم وارتفاع الفوسفور، و نقصاً في PTH.

أما بقية الحالات التي طبق فيها المسباران N25 ، TUPLE1 فكانت جميعها سلبية لكلي المسبارين (الشكل7).

الشكل 7- صورة بالمجهر المؤلق تظهر الحالة الطبيعية بوجود بقعتين حمراوين و أخريين خضراوين (غير مصاب بمتلازمة دي جورج) لفرد من الدراسة

الجدول رقم 1: يبين نتائج البحث مع المعلومات السريرية و المخبرية الرئيسية لأفراد العينة

رقم الحالة	القبول	العمر	المظاهر السريرية	المخبريات	المسبار N	المسبار T
1	2006	3 يوم	عدم تناظر الوجه، تشوه صيواني الأذنين ، نقص تنسج قوس الأبهر، pda ، موه كليتين و حالب، غياب عظم العجز و تشوهات فقرية	نقص ca ، نقص PTH ، نص mg	+	–
2	2000	2 أسبوع	زرقة و زلة تنفسية،عدم تنسج صمام رئوي، vsd غياب التوتة، CT دماغ طبيعي وفاة قبل بدء البحث	ca ↓ و igM و IgA	لم يجر	لم يجر
3	2002	2 أسبوع	اختلاج، جذع شرياني نمط I ،إيكو دماغ طبيعي، وفاة قبل بدء البحث	PTH سوي ، P ↑ كالسيوم ↓	لم يجر	لم يجر
4	2006	شهر	اختلاج ، pda،↑ توتر رئوي، إيكو دماغ طبيعي	CA ↓ ، P↑ ، PTH ↓، Mg ↓	–	–

5	2005	1.5 شهر	إسهال، سعال، حرارة، ضعف رضاعة، حنك ثانوي مشقوق، لهاة مشقوقة، تراجع فك خفيف، تشوه فقرات، تحدد في تبعيد الوركين، بطين أيمن ذو مخرجين، vsd، ↑ توتر رئوي، توتة سوية بct دماغ طبيعي	كالسيوم و فوسفور طبيعيان	+	–
6	2005	2.5 شهر	شفة أرنب مزدوجة ، شق شراع حنك، vsd ، مسح عظمي شعاعي سوي، إيكو بطن طبيعي ، ct دماغ : ضمور دماغ	alp ،p ، Ca طبيعية	–	–
7	2005	3 أشهر	صرير حنجري، اختلاج من عمر الوليد،قوس أبهر يمنى، vsd ،نقص تنسج التوتة، قصور دريقات ، صعوبة تبرز	p ↑ ، ca ↓ pth ↓	+	–
8	2007	3.5 شهر	صغر رأس ، اختلاج بنقص الكالسيوم، إيكو قلب طبيعي، إيكو بطن طبيعي , ct دماغ سوي،	، p ↑ ، ca ↓ pth ↓	–	–
9	2002	6 أشهر	تعب و تعرق في أثناء الرضاعة، زرقة، زلة تنفسية، اختلاج منذ الولادة، فشل نمو،كثرة أصابع، فتق أربي أيسر، إيكو قلب: جذع شرياني، pda ، ct دماغ : ضمور دماغ منتشر	، p ↑ ، ca ↓ pth ↑	لم يجر لعدم تجاوب الأهل	لم يجر لعدم تجاوب الأهل
10	2005	6 أشهر	فشل نمو، قيء، فلح الشفة ، إيكو قلب طبيعي،	شوارد سوية	–	–
11	2006	سنة	شق شراع حنك، زرقة، تأخر تطور نفسي حركي إيكو قلب: رتق رئوي، vsd ، pda ، asd ، المسح العظمي الشعاعي سوي، ct دماغ نزف قليل المقدار	Ca و p سويان	–	–

12	2005	8 سنوات	شق شراع حنك، تأخر تطور نفسي حركي، نقص سمع ثنائي الجانب، إيكو قلب و بطن و ct دماغ سوية	التقييم المخبري سوي	–	–
13	2005	9 سنوات	إسهال و فشل نمو ، بوال و سهاف، إيكو قلب طبيعي، إيكو بطن ظل: حصوي بالمرارة، ct صدر: كثافات خلالية ، أذية أنبوب كلوي	حماض، ↓ p ، ca سوي، ↓na و k تنميط لمفاوي t سوية و ↓ b	لم يطلب له	لم يطلب له

المناقشة:Discussion

رصدت خلال سبع سنوات 13 حالة اشتباه سريري بمتلازمة دي جورج و كان، 8 منها في السنتين ونصف الأخيرتين وهي مدة الدراسة الاستباقية، أكد تشخيص ثلاث منها وكانت التشوهات الموجودة فيها موصوفة في متلازمة دي جورج وكبيرة ومميتة كالتشوهات القلبية الشديدة في مخرج القلب (التشوه القلبي المخروطي الجذعي). أما في الحالات الاستعادية (الراجعة)، وهي 5 حالات سجلت في سجلات المستشفى تحت تشخيص متلازمة دي جورج خلال السنوات 2000 – 2004، فقد وجدنا حالة واحدة فقط تتماشى تشوهاتها مع متلازمة دي جورج سجلت عام 2002 ورقمها في الجدول 9، ولم تتح لنا الفرصة لإجراء الاختبار التشخيصي بطريقة الفيش لعدم تعاون أهل الطفل. أما التشوهات التي عانى منها هذا الطفل المريض ذو الستة أشهر فكانت الجذع الشرياني والقناة الشريانية السالكة PDA كثرة أصابع polydactyly واختلاجات من عمر الوليد، نقص كالسيوم وهرمون الدريقات. كان جميع آباء المرضى المدروسين سليمي النمط الظاهري phenotypically. لم يكن هناك قربى بين الوالدين في الحالات التي أثبت فيها التشخيص والحالة المشتبهة الرابعة وهذا يتماشى مع كون المتلازمة فرادية (عروسية التوريث) في غالبية حالاتها ولم توجد حالات إجهاضات عفوية متكررة أيضاً. بالمقابل، كان لدى سبع

حالات مما لم يثبت لديها التشخيص أو كان الشك السريري غير مرجح للمتلازمة درجة من درجات القربى مما يوحي بأن الاضطراب الخلقي تالٍ لوراثة جسمية متنحية (صبغية جسدية متنحية) autosomal recessive وليس متعلقاً بالوراثيات الخلوية cytogenetic أو زيغاً صبغياً chromosomal aberration.

نلاحظ أنه عندما يتم التفكير بمتلازمة دي جورج على خلفية طيف الأعراض أو التشوهات الواسع، يزداد تواتر كشفها بشكل واضح،عند وجود العيوب القلبية التي تصيب مخرج القلب. ويجب ألا ينحصر الاشتباه بالمتلازمة بغياب التوتة والتأهب الواضح للعداوى الوخيمة، أو بقصور الدريقات الذي يكتشف بعد نوب اختلاجية ناجمة عن نقص كالسيوم الدم. إن استخدام المسبار N25 كخيار أول بوجود تشوهات خلقية شديدة متماشية مع متلازمة ديجورج هو خيار أول مما يوفر الجهد والمال والوقت في المختبر، وهذا مذكور في دراسات ومراجع طبية متعددة لأنّه يغطي الجينات الأكثر حرجاً في MDGCR.

بسبب صغر حجم العينة، ولكون أفرادها من المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، لم نستطع إعطاء المتلازمة معدل انتشار أو وقوع ومقارنتها بدراسات أخرى. لم نشاهد أي متلازمة شبرنتزن (VCFS) أو تشوهاً قلبياً مخروطياً جذعياً معزولاً في العينة المدروسة على صغرها. كما لم يجر الاختبار لوالدي الأطفال المصابين بالمتلازمة لنفي حالات تحت سريرية محتملة التي إن وجدت تؤثر في الإنذار بالنسبة للحمول التالية.

الاستنتاجات Conclusions

متلازمة دي جورج ليست قليلة الشيوع حسب الدراسات العالمية وتتظاهر بأشكال متلازمية syndromic متنوعة، ولذلك يجب التفكير فيها عند كل طفل وليد أو رضيع لديه الشذوذات الموصوفة سابقاً وقد أصبح الآن تطبيق اختبار الفيش في مخابر التكنولوجيا البيولوجية متاحاً وروتينياً ويحتم استخدام مسبار

N25 في إجراء التحليل التشخيصي للمتلازمة كخيار أول.

المقترحات والتوصيات:

نقترح إجراء بحث يشمل عدداً أكبر من المرضى على مستوى المحافظات لبيان معدل انتشار المتلازمة تشارك فيها المشافي الجامعية والتابعة لوزارة الصحة والخاصة– إن أمكن– حتى تشمل الدراسة حجماً أكبر من الحالات لتكون العينة ممثلة للمجتمع السوري، مما يتيح لنا معرفة موقعنا بين البلدان الأخرى.

يمكن استثمار النتائج المثبتة للتشخيص في إعطاء التوعية الوراثية genectic counseling للوالدين فيما يتعلق بالحالة الراهنة للطفل المصاب أو فيما يتعلق بالحمل القادم.

كما نطمح أن نطبق طرائق أخرى في تأكيد تشخيص متلازمة دي جورج ولاسيّما طريقة البيولوجيا الجزيئية عن طريق كشف طفرات الجينات المكتنفة في تسبيب الاضطراب خاصة جين TBX1 وإدخالها إلى مختبرنا الجامعي.

Refernces

1-22q11.2 deletion syndrome, Wikipedia, the free encyclopedia[website,available frome <en.wikipedia.org/wiki>]
2-JORDE,CAREY,BAMSHID,WHITE: Medical Genetics ,third edition, MOSBY, Missouri, 2003,updated for 2006-2007, p 128
3- DGCR6 DiGeorge syndrome critical region gene 6: [website available from
< ncbi.nlm.nih.gov/, Entrez Gene, gene ID 8214 >]
4- DGCR5 DiGeorge syndrome critical region gene 5 (non-coding) [website available from< ncbi.nlm.nih.gov/, Entrez Gene, gene ID 26220>]
5-HIRA , HIR histone cell cycle regulation defective homolog A (S. cerevisiae) [*Homo sapiens*] : NCBI, Entrez Gene [website available from < ncbi.nlm.nih.gov/, Entrez Gene, gene ID 7290>]
6 - DGCR2**:** DiGeorge syndrome critical region gene 2 [*Homo sapiens*] : NCBI, Entrez Gene
7-Digeorge Syndrome . : National Organization for Rare Diseases [website available from<www.rarediseases.org >]
8-Kenneth Lyons Jones: Recognizable patterns of human malformations sixth edition, Smith's, Philadelphia , , 2006 , p 300,p715
9- DIGEORGE SYNDROME; DGS ,gene map locus 22q11.2 : [website , available from < ncbi.nlm.nih.gov/omim, entry 188400]
10- DiGeorge syndrome. Health. [website available from <www.bbc.uk/health>
11- Cytocell product catalog , 2000/2001, oxfordshire , UK

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق:2007/7/12.
تاريخ قبوله للنشر: 2008/4/27.