

Repoblación inmune en niños con anomalía de DiGeorge

R. Correa Rocha, I. Galán Carrillo, E. Seoane, M.A. Muñoz Fernández
Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

El síndrome de DiGeorge es un defecto heterogéneo relacionado con una embriogénesis anormal de la tercera y la cuarta bolsa faríngea. Los pacientes con esta anomalía suelen presentar alteraciones en el timo, que conducen, en muchos casos, a una deficiencia en la respuesta de las células T, así como a alteraciones cardíacas, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, dimorfismo facial y retraso psicomotor. En la mayoría de los casos, se ha identificado como responsable de esta anomalía la delección 22q11.2, que comprende genes como el UFD1L, TBX1 y CRKL, que se muestran como firmes candidatos a estar asociados con esta enfermedad. Sin embargo, existe una gran variabilidad en las alteraciones que aparecen en los distintos individuos con esta alteración cromosómica. La gravedad de la inmunodeficiencia observada en estos pacientes varía entre una función de células T similar a la de los individuos sanos a una ausencia total de células T en circulación. En estos casos de anomalía de DiGeorge completa, se ha demostrado que distintos tratamientos como el trasplante de médula ósea, de tejido tímico e incluso la infusión de células mononucleares de sangre periférica pueden reconstituir de forma eficaz el sistema inmunitario ofreciendo una protección frente a las infecciones oportunistas que pueden sufrir estos individuos inmunodeficientes.

Palabras clave

Microdelecciones, cardiopatías congénitas, defecto tímico, inmunodeficiencia, delección 22q11.2, reconstitución inmune

Introducción

El síndrome de DiGeorge, descrito por primera vez por el Dr. Angelo DiGeorge en 1965¹, es un defecto heterogéneo relacionado con una embriogénesis anormal de la tercera y la cuarta bolsa faríngea. Inicialmente se describió como una ausencia congénita de timo en niños con una talla menor producida por la ausencia de la glándula paratiroides². Los pacientes originales, además de manifestar los efectos de la hipoplasia tímica y del hipoparatiroidismo, presentaban una serie de trastornos combinados que fueron descritos/unificados como síndrome de DiGeorge y que, hoy en día, se conoce como anomalía de Di-

Abstract

Title: Immunological reconstitution in children with DiGeorge anomaly

DiGeorge syndrome is a heterogeneous condition associated with an abnormal embryogenesis of the third and fourth pharyngeal pouches, which usually affects the thymus, in many cases, leading to impaired T-cell response. It can also be associated with cardiac defects, hypocalcemia, hypoparathyroidism, facial dysmorphism and psychomotor retardation. In most cases, it is attributed to a deletion of 22q11.2, which includes genes like UFD1L, TBX1 and CRKL, which are very probably associated with the disease. However, the anomalies produced by this chromosomal alteration vary widely from one individual to another. The severity of the immunodeficiency observed in these patients ranges from a T-cell function similar to that of normal individuals to a total absence of circulating T cells. In these cases of complete DiGeorge syndrome, different approaches such as bone marrow or thymic tissue transplantation, or even peripheral blood mononuclear cell infusion, have been shown to effectively reconstitute the immune system, providing protection against the opportunistic infections to which these immunodeficient patients may be subjected.

Keywords

Microdeletions, congenital heart disease, thymic defect, immunodeficiency, 22q11.2 deletion, immunological reconstitution

George (DGA). Con posterioridad, se describieron como características comunes en estos pacientes la enfermedad congénita cardíaca, especialmente defectos conotruncales y del arco aórtico, dimorfismo facial y otras anomalías³.

Aunque no está reconocido un modelo de herencia, existen algunas relaciones entre la anomalía de DiGeorge y otras alteraciones cromosómicas. El defecto cromosómico que se asocia con mayor frecuencia con la enfermedad es una monosomía en el cromosoma 22; de hecho, estudios citogenéticos y moleculares recientes han demostrado que la delección 22q11.2 es el origen del síndrome en la mayoría de los casos.

La anomalía cardiaca más frecuente es una dextroposición del arco aórtico y también se han observado defectos en la formación de los septos ventriculares. Estas alteraciones cardiacas pueden ser tan graves que el paciente puede fallecer antes de que se manifiesten otros síntomas, como el déficit de células T. En un alto porcentaje de casos, aparece una inmunodeficiencia asociada al defecto tímico. Sin embargo, la gravedad de esta inmunodeficiencia es muy variable entre los pacientes afectados, pudiendo ir desde una función normal de las células T hasta casos en los que se produce una inmunodeficiencia importante. Los pacientes corren el riesgo de desarrollar múltiples infecciones por virus, protozoos o agentes bacterianos.

Desde que la enfermedad fue descrita inicialmente en 1965, el conjunto de características clínicas asociadas al síndrome de DiGeorge se ha ido incrementando de forma progresiva, demostrando que se trata de un síndrome más heterogéneo de lo que previamente se había apreciado.

La delección 22q11.2

En el año 1981 se descubrió una traslocación en el cromosoma 22 que proporcionó la primera pista sobre el origen genético de la anomalía de DiGeorge, así como su relación con toda una serie de enfermedades clínicamente descritas como el síndrome velocardiofacial (VCFS) y el síndrome cardiofacial (CAFS), que mostraban algunas características solapadas con la DGA⁴. En todos los casos se había encontrado la delección en el cromosoma 22: una delección submicroscópica del brazo largo del cromosoma 22: del (22) (q11.21-q11.23). De hecho, en los últimos años se ha establecido que esta microdelección es la responsable de más del 80% de los casos de las tres enfermedades antes mencionadas (aparece en un 90% de los casos de DGA y en un 70% de los casos de VCFS), además de hasta un 20-30% de las cardiopatías conotruncuales y del arco aórtico aisladas⁵. Sin embargo, la expresión fenotípica de esta delección es muy variable como demuestra el distinto patrón de alteraciones observado en miembros de una misma familia con la misma alteración cromosómica⁶.

La delección 22q11.2 comprende aproximadamente un área de 3 Mb, en la que existen cuatro secuencias de ADN duplicadas y entre 25 y 30 genes. Las secuencias duplicadas de ADN marcan el final de las delecciones o traslocaciones. Los genes están localizados en una región de 300-600 kpb común a todas las delecciones y que es conocida como la región crítica de DiGeorge⁷. Uno de estos genes, el UFD1L (*ubiquitin-fusion-degradation-1-like*), cumple muchos, pero no todos, de los criterios por los que podría ser el responsable del fenotipo DGA. El UFD1L codifica para un componente de un complejo implicado en la degradación de las proteínas de fusión ubiquitinas, se expresa durante la embriogénesis en las líneas celulares afectadas por los síndromes 22q11.2 y ha sido detectado en la mayoría de los pacientes DGA^{7, 8}.

Otro de los genes candidatos ha sido identificado en ratones, el TBX1, un factor de transcripción que, en forma haploin-

suficiente, es capaz de originar defectos cardiacos conotruncuales y del arco aórtico en ratones⁹⁻¹¹. Este gen ha sido identificado como el candidato más firme para causar la DGA, ya que, aunque la delección de ambos alelos es letal en ratones, los embriones muestran todos los rasgos del síndrome, incluidas las anomalías cardiacas. Cuando la delección de TBX1 es en heterocigosis, las malformaciones varían dependiendo del *background* (antecedentes) genético, pero la mayoría de los ratones muestran un amplio intervalo de anomalías de desarrollo, casi todas ellas comunes con las características de DGA/VCFS¹². También debería tenerse en cuenta que no se han encontrado mutaciones puntuales en el código de la secuencia TBX1 en personas con características clínicas y fenotípicas propias del síndrome pero que no presentan la delección 22q11.2. Sin embargo, los resultados recientes del grupo de Stoller, et al. han encontrado datos de gran relevancia para poder decir que la mutación TBX1 es la que produce el síndrome de DiGeorge en humanos¹³.

Un tercer candidato sería el gen CRKL, que mapea dentro de la región común a la delección de DGA/VCFS. Se ha demostrado que la migración y la expansión temprana de las células de la cresta neural es ineficaz en embriones CRKL^{-/-}. Estos resultados indican que el gen CRKL tiene un papel esencial y específico en la función, diferenciación y/o supervivencia de las células de la cresta neural durante el desarrollo. La similitud entre el fenotipo CRKL^{-/-} y las manifestaciones clínicas de DGA/VCFS implica que defectos en el CRKL median en las rutas de señalización como parte del mecanismo molecular de este síndrome¹⁴.

Aproximadamente el 15% de las personas con fenotipo DGA/VCFS/CAFS no tiene la delección típica. Estas personas pueden tener delecciones atípicas del 22q11.2 no reconocidas por las técnicas habitualmente empleadas o tener mutaciones puntuales dentro de algún gen que impiden su reconocimiento. Además, se han detectado otras causas genéticas, como delecciones del cromosoma 4q, traslocaciones del cromosoma 22 y delecciones del brazo corto del cromosoma 10p13/14, pero todas ellas son menos frecuentes (1 de cada 200.000 nacimientos) que la delección 22q11.2 (1 de cada 4.000). El fenotipo DGA/VCFS puede encontrarse, además, en niños de madres diabéticas y en personas con importante exposición prenatal a retinoides o alcohol⁷.

Los casos de microdelección 22q11.2 y síndromes o anomalías consecuentes tienen una prevalencia de casos familiares del 10-25%, por lo que está justificado un estudio genético de los progenitores con el fin de conocer el riesgo de recurrencia familiar⁵. El riesgo de transmisión a la descendencia es del 50%, con variabilidad en la expresión clínica; sin embargo, la delección sólo ha sido encontrada en un 8-28% de los padres de los individuos afectados.

La detección se efectúa mediante la técnica de hibridación *in situ* con cósmidos de la región cromosómica de DiGeorge. Los cromosomas metafásicos se obtienen de linfocitos, líquido amniótico o células de la vellosidad coriónica. La hibridación

da como resultado dos señales en cada cromosoma 22 en individuos normales y una única marca cuando la delección está presente. Esta delección puede ser identificada también en células no cultivadas. Recientemente, se ha descrito una nueva técnica que permite detectar las microdeleciones cromosómicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fluorimétrica semicuantitativa, constituyendo un método rápido, barato y eficaz en el estudio de las alteraciones cromosómicas asociadas a VCFS y DGA¹⁵.

Alteraciones asociadas a la anomalía de DiGeorge

Las alteraciones que aparecen asociadas a la anomalía de DiGeorge comprenden lo que ha sido denominado con el acrónimo CATCH 22 (siglas de cada una de las anomalías o defectos asociados en inglés): cardiopatía congénita, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido (*cleft* en inglés) e hipocalcemia, y presencia de una delección en 22q11.2. Hoy en día tiende a utilizarse también la denominación de síndromes asociados a la delección 22q11.2.

Cardiopatías congénitas

Son las anomalías estructurales más comunes asociadas a la delección 22q11.2, y aparecen en un 75% de los pacientes. Las alteraciones cardíacas asociadas a DGA varían desde defectos menores que no requieren intervención a complicaciones graves que necesitan cirugía o pueden causar la muerte. Los defectos más comunes son la tetralogía de Fallot (conjunto de cuatro alteraciones que incluye estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia del ventrículo derecho), coartación del arco aórtico tipo B, defectos en el septo ventricular o el denominado *truncus arteriosus*². Estas alteraciones cardíacas son las que en la mayoría de los fenotipos poco expresados hace sospechar la existencia de una delección 22¹⁶.

Anomalías faciales y rasgos dismórficos

Los más característicos son: anomalías menores en la implantación o en la forma del pabellón auricular, puente nasal elevado, hipertelorismo (distancia anormal entre los ojos), micrognatia (mal desarrollo de la mandíbula) y boca pequeña. Existen otros rasgos dismórficos típicos de la DGA como la nariz bulbosa o las hendiduras palpebrales estrechas que no aparecen en el periodo neonatal⁵.

Defecto tímico e inmunodeficiencia

La ausencia completa del timo es una manifestación muy infrecuente, pero sí se ha comprobado que entre el 40-93% de los individuos con la delección 22q11.2 sufren una inmunodeficiencia cuya gravedad varía entre los afectados⁷. La deficiencia de la respuesta inmune celular es predecible, pero se han encontrado también casos de alteraciones de la respuesta inmune humoral. La mayoría de los individuos padece una forma leve de inmunodeficiencia caracterizada por menor número absolu-

to de células T y un timo pequeño pero histológicamente normal y con una función normal. Hay pacientes con una afectación más grave caracterizada por una aplasia tímica y, por lo tanto, una ausencia completa de células T; en estos casos, los pacientes requieren un tratamiento más agresivo y pueden ser candidatos al trasplante tímico¹⁷. Aunque la malformación del timo es extremadamente común en estos pacientes, se ha encontrado que un defecto tímico clínicamente significativo sólo aparece en un pequeño porcentaje, probablemente menos del 5% de los casos. Para determinar el grado de afectación inmunológica de los pacientes con la delección 22q11.2 deben cuantificarse las subpoblaciones linfocitarias T, B y NK (*natural killer*) en células polimorfonucleares (PMN) de sangre periférica, y comprobar la funcionalidad de las células T mediante ensayos linfoproliferativos frente a múltiples estímulos como la fitohemaglutinina. Se consideran normales los valores de linfocitos T CD4+ >400 y un índice de proliferación >70% del control⁷. Por debajo de estos valores, es recomendable efectuar un seguimiento anual de los pacientes para poder abordar en la mayor brevedad posible un cuadro clínico de múltiples infecciones.

Paladar hendido

Ésta es otra de las alteraciones que aparecen asociadas a la delección 22q11.2, aunque esta alteración puede darse asociada directamente a un mal desarrollo del paladar².

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo

Son los problemas endocrinos más importantes asociados a la delección 22q11.2 causados por una ausencia o un mal desarrollo de la glándula paratiroides. Se presentan en un 70% de los pacientes con DGA/VCFS y en un 40-60% de las personas afectadas por la delección^{18,19}. La hipocalcemia en un neonato debe poner al clínico en la sospecha de esta anomalía, que puede resolverse completamente de forma espontánea o puede ser recurrente a lo largo de la vida del individuo. Cuando nos encontramos ante una forma leve de hipocalcemia, puede no ser reconocida o ser clínicamente significativa, especialmente en adolescentes o adultos con defectos cardíacos conotruncales, con riesgo de sufrir arritmias, síncope o muerte súbita. Esta hipocalcemia normalmente responde peor a la terapia estándar que otras formas de hipocalcemia neonatal; de hecho, si se miden las concentraciones de paratohormona, se comprueba que éstas son invariablemente bajas o inexistentes en estos pacientes. También pueden darse problemas de estatura o retrasos en la velocidad habitual de crecimiento del niño (10-40% de los pacientes), como consecuencia de deficiencias en la producción de hormona del crecimiento⁷.

Retraso psicomotor

Otra de las alteraciones asociadas a la microdelección 22q11.2 es un retraso psicomotor cuya etiología es bastante incierta y puede estar influida por alteraciones en el habla secundarias a una insuficiencia velopalatina, pérdida auditiva relacionada con otitis media de repetición o consecuencias de la cardiopatía y su tratamiento. Las alteraciones estructurales cerebrales

son también una posible explicación de este retraso psicomotor, ya que se han descrito múltiples anomalías cerebrales asociadas al síndrome de DiGeorge y a la microdelección 22q11.2²⁰.

La presencia de todos estos datos fenotípicos permite identificar a los pacientes con diagnóstico genético de microdelección 22q11; aunque también pueden darse casos en que aparecen los rasgos dismórficos indicados y el estudio genético es normal. Esto puede deberse a que se trate de una microdelección indetectable con la sonda o la técnica empleada para su localización (puede detectarse en el periodo prenatal y posnatal mediante la técnica FISH o *fluorescence in situ hybridization*), a la presencia de mutaciones no identificadas en el gen o genes responsables del síndrome, o bien a un falso positivo en el que los rasgos faciales hicieron pensar en el síndrome⁵.

Tratamientos y reconstitución inmune

Dado que el grado de afectación del sistema inmunitario es muy variable entre los individuos que presentan la delección 22q11.2, el tratamiento de la inmunodeficiencia asociada al síndrome variará de igual forma. Como ya se ha mencionado, en muchos de los casos la función de las células T es muy cercana a la normal y, por lo tanto, no se requerirá tratamiento ni monitorización constante de su sistema inmunitario⁷. En un 5-10% de los casos el grado de afectación tímica es mayor, la función de las células T se ve comprometida y se necesita una actuación terapéutica.

En los casos de DGA completa, es decir, con inmunodeficiencia profunda, se ha observado que puede darse un desarrollo extratímico de células T, pero la aparición de estas células representa expansiones oligoclonales de un pequeño número de células T que no son capaces de responder *in vitro* a mitógenos, por lo que probablemente sean células no funcionales²¹. Este hecho ha sido confirmado por otros estudios que también demuestran la persistencia de una profunda inmunodeficiencia aunque se detecten células T de forma ocasional²². Estos casos de DGA completa son candidatos a trasplante bien de timo, de médula ósea o de componentes de sangre periférica. Dado que en estos individuos la inmunidad de las células T es prácticamente nula, el rechazo de los trasplantes no suele suponer un problema. También se ha propuesto el uso en estos pacientes de timosina alfa-1, que ha mostrado estimular la diferenciación de timocitos en pacientes con hepatitis²³.

Trasplante de médula ósea

Desde los años 1987 y 1989 se ha conseguido trasplantar con éxito médula ósea con compatibilidad HLA (antígenos de los linfocitos humanos) en pacientes con DGA²⁴⁻²⁶. En ambos casos se consiguió una reconstitución inmune periférica y una mejoría y supervivencia notable de los pacientes, suponiendo una alternativa eficaz cuando no era posible el trasplante tímico.

Trasplante de células mononucleares

Se observó que el trasplante de médula ósea deplecionada de células T no era efectivo en pacientes con DGA y que linfocitos

procedentes del timo y no células *stem* hematopoyéticas eran capaces de reconstituir el sistema inmunitario de ratones timectomizados. Estas observaciones y la ausencia de defectos o alteraciones en las células *stem* de los pacientes con DGA hicieron sospechar que el éxito de los trasplantes de médula ósea no era el resultado del desarrollo de estas células hematopoyéticas, sino que los linfocitos presentes en sangre periférica eran necesarios y suficientes para reconstituir el sistema inmunitario de estos pacientes. De esta manera, se comprobó que la infusión intravenosa de una suspensión de células mononucleares de sangre periférica producía una normalización de los recuentos de células T y de la respuesta a mitógenos²⁷. Esta infusión de células no requería tratamientos preparativos ni profilaxis frente a una posible reacción injerto contra huésped. Mediante este procedimiento se observó que los linfocitos trasplantados producían respuestas inmunológicas humorales y celulares frente a antígenos a los que el donante, pero no el receptor, había estado expuesto, proporcionando una defensa inmunitaria frente a infecciones oportunistas a las que puede verse expuesto el paciente con DGA completa.

Trasplante de tejido tímico

Se han practicado con éxito trasplantes de timo fetal, consiguiendo reconstituir el sistema inmunitario. Algunos de estos pacientes tenían una DGA parcial con una función de células T detectable^{28, 29}. Posteriormente, se ha conseguido trasplantar con éxito tejido tímico posnatal en pacientes con DGA completa. Tras realizar dicho trasplante a 5 niños sin células T detectables, se observó un incremento de células T en circulación y el desarrollo de respuestas linfoproliferativas frente a mitógenos^{30, 31}. Biopsias posteriores al trasplante mostraron que el timo trasplantado presentaba características morfológicas normales y una producción activa de células T. Mediante la cuantificación de unos elementos denominados TREC (*TCR rearrangement excision circles*), que han demostrado ser marcadores de la función tímica³², también se comprobó que en alguno de los niños existía una producción de nuevas células T y la aparición de células T vírgenes que pasaban a sangre periférica durante más de 5 años después del trasplante^{30, 33}. Además, se ha comprobado que tras el trasplante tímico también se consigue una normalización del repertorio de receptores de células T V-beta (*TCR-V-beta*)²⁹, lo que es indicativo de que existe una timopoyesis que es capaz de establecer un nuevo repertorio de células T que puede responder frente a antígenos extraños²⁸.

Estos resultados hacen pensar que el trasplante tímico en niños con DGA completa puede restaurar una función inmunológica normal. Por otro lado, el tejido tímico posnatal puede cultivarse y es mucho más abundante que el timo fetal, haciendo más accesible o viable dicho trasplante en pacientes con síndrome de DiGeorge. Por tanto, el trasplante de tejido tímico, antes de la aparición de posibles infecciones, es altamente aconsejable en pacientes con DGA que no muestren respuesta linfoproliferativa a mitógenos, dado que puede permitir una reconstitución de su sistema inmunitario.

Conclusiones

Existen todavía muchos aspectos clínicos y genéticos de los síndromes asociados a la delección 22q11.2 que se desconocen: el porqué una misma alteración genética puede afectar de forma tan distinta a los pacientes en los que aparece o cómo pacientes fenotípicamente similares pueden tener alteraciones en cromosomas distintos. Distintos tratamientos han mostrado su eficacia a la hora de reconstituir un sistema inmunitario incapaz de responder frente a los antígenos extraños en los casos de DGA completa. En cualquier caso, es recomendable instaurar estos tratamientos de forma temprana, con el fin de evitar las complicaciones que pueden surgir a causa de infecciones oportunistas. Se precisan nuevos estudios y el desarrollo de nuevos tratamientos para abordar el abanico de alteraciones a distintos niveles que se producen en estos pacientes, con el fin de limitar o paliar las deficiencias asociadas a la delección 22q11.2. ■

Bibliografía

- Di George AM. Discussion on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr*. 1965; 67: 907.
- Emanuel BS, et al. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Pediatr*. 2001; 48: 39-73.
- Hong R. The DiGeorge anomaly. *Immunodeficiency Rev*. 1991; 3(1): 1-14.
- Hong R. The DiGeorge anomaly (CATCH 22, DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *Semin Hematol*. 1998; 35(4): 282-290.
- De Frutos C, Elorza MD, Del Campo M. Estudio de la microdelección cromosómica en 22q11 en neonatos con cardiopatías conotruncuales y del arco aórtico. *RELAN*. 1998; 1: 69-73.
- Iacone MR, et al. Molecular characterization of 22q11 deletion in a three-generation family with maternal transmission. *Am J Med Genet*. 2002; 108(4): 319-321.
- Bettina F, Cuneo MD. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2001; 13: 465-472.
- Amati F, et al. Functional characterization of the 5' flanking region of human ubiquitin fusion degradation 1 like gene (UFD1L). *Cell Biochem Funct*. 2002; 20(2): 163-170.
- Lindsay EA, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001; 410(6.824): 97-101.
- Merscher S, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell*. 2001; 104(4): 619-629.
- Vitelli F, et al. Tbx1 mutation causes multiple cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migratory pathways. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(8): 915-922.
- Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for T-box gene, Tbx1. *Nat Genet*. 2001; 27: 286-291.
- Stoller JZ, Epstein JA. Identification of a novel nuclear localization signal in Tbx1 that is deleted in DiGeorge syndrome patients harboring the 1223delC mutation. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(7): 885-892.
- Guris DL, et al. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*. 2001; 27(3): 293-298.
- Shi YR, et al. Molecular analysis of syndromic congenital heart disease using short tandem repeat markers and semiquantitative polymerase chain reaction method. *Pediatr Int*. 2002; 44(3): 264-268.
- Minier F, et al. DiGeorge syndrome, a review of 52 patients. *Arch Pediatr*. 2005; 12(3): 254-257.
- Patel DD, Gooding ME, Parrott RE. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1.325-1.332.
- Bastian J, et al. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr*. 1989; 115(3): 391-396.
- McDonald-McGinn DM, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999; 10(1): 11-24.
- Zinkstok J, van Amelsvoort T. Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22Q11.2 Deletion syndrome: a review. *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol*. 2005; 11(1): 21-37.
- Collard HR, et al. Possible extrathymic development of nonfunctional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome. *Clin Immunol*. 1999; 91(2): 156-162.
- Markert ML, et al. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr*. 1998; 132(1): 15-21.
- Ancell CD, Philipps J, Young L. Thymosin alpha-1. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58: 879-885.
- Goldsobel AB, Haas A, Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge syndrome. *J Pediatr*. 1987; 111(1): 40-44.
- Borzy MS, et al. Successful bone marrow transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol*. 1989; 9(5): 386-392.
- Matsumoto T, et al. Complete-type DiGeorge syndrome treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22(9): 927-930.
- August CS, Berkel AI, Levey RH. Establishment of immunological competence in a child with congenital thymic aplasia by a graft of fetal thymus. *Lancet*. 1970; 1: 1.080-1.083.
- Mayumi M, et al. DiGeorge syndrome with hypogammaglobulinemia: a patient with excess suppressor T cell activity treated with fetal thymus transplantation. *Eur J Pediatr*. 1989; 148(6): 518-522.
- Markert ML, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 341(16): 1.180-1.189.
- Douek DC, McFarland RD, Keiser PH. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998; 396: 690-695.
- Markert ML, et al. Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood*. 2003; 102(3): 1.121-1.130.
- Hong R, et al. Correction of DiGeorge anomaly with EBV-induced lymphoma by transplantation of organ-cultured thymus and Epstein-Barr-specific cytotoxic T lymphocytes. *Clin Immunol*. 2001; 98(1): 54-61.
- Davis CM, et al. Normalization of the peripheral blood T cell receptor V beta repertoire after cultured postnatal human thymic transplantation in DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol*. 1997; 17(2): 167-175.