

Zaburzenia psychiatryczne u pacjentki z zespołem DiGeorge'a, zespołem Fahra i zespołem Turnera – opis przypadku

Coexistence of DiGeorge syndrome with Fahr syndrome, mosaic Turner syndrome and psychiatric symptoms – a case report

Ewa Zalewska, Łukasz Obołończyk,
Maria Elżbieta Gnacińska-Szymańska, Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Skróty:

22qDS (*22q11.2 deletion syndrome*) – zespół delecji 22q11.2
ADHD (*attention-deficit hyperactivity disorder*) – zespół nadpobudliwości psychoruchowej
BGC (*basal ganglia calcification*) – zwapnienie jąder podstawy
COMT (*catechol-O-methyltransferase*) – katecholo-O-metylotransferaza
CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa
DGS (*DiGeorge syndrome*) – zespół DiGeorge'a
FISH (*fluorescence in situ hybridization*) – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*
HPT (*hypoparathyroidism*) – niedoczynność przytarczyc
iPTH (*intact parathyroid hormone*) – parathormon intact
LQTS (*long QT syndrome*) – zespół wydłużonego odstępu QT
TBX-1 (*T-box transcription factor*) – czynnik transkrypcyjny T-box
TS (*Turner syndrome*) – zespół Turnera

Summary

We report a case of a 63-year-old patient with psychiatric symptoms diagnosed with co-existing DiGeorge syndrome, Fahr syndrome and Turner syndrome. To our knowledge, this is the first reported case of coexistence of DiGeorge syndrome and mosaic Turner syndrome. Basal ganglia calcification, known as Fahr syndrome, may develop in patients with DiGeorge syndrome as a consequence of calcium-phosphate balance disturbances resulting from primary hypoparathyroidism. A deletion of chromosome 22q11.2 in DiGeorge syndrome, basal ganglia calcification and, according to some research, mosaic Turner syndrome independently can lead to psychiatric disorders. A leading clinical manifestation of the genetic diseases in our patient was long-term, drug-resistant depression with sleeping disorders and organic hallucinosis.

Affective disorders led the patient to attempt suicide. The aim of the study was to highlight the importance of perceiving subtle findings which can lead to a diagnose of a genetic disease in a patient with mental health issues. We also discuss the predisposition to psychiatric disorders in DiGeorge syndrome, Turner syndrome and Fahr syndrome.

Słowa kluczowe: zespół DiGeorge'a, zespół Turnera, zespół Fahra

Key words: DiGeorge syndrome, Turner syndrome, Fahr syndrome

Wstęp

Zespół DiGeorge'a (DGS), znany również pod nazwą zespołu delecji 22q11.2 (22qDS), występuje z częstością 1:2000–4000 żywych urodzeń i jest najczęstszym zespołem mikrodelecji u ludzi [1]. Obraz kliniczny wynikający z niedoboru produktów genów fragmentu 11.2 długiego ramienia chromosomu 22 może być bardzo różny. Opisano ponad 180 cech wchodzących w skład zespołu DiGeorge'a. Do najbardziej charakterystycznych należą: dysmorfia twarzy, nieprawidłowości podniebienia, hipoplazja grasicy, niedoczynność przytarczyc oraz wady serca [2]. Ponadto delecja 22q11.2 jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych i zaburzeń rozwoju intelektualnego [3, 4]. U pacjentów z DGS zaobserwowano częstsze niż w populacji ogólnej występowanie m.in. depresji, schizofrenii, zaburzeń lękowych i psychotycznych oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) [3–10].

Zwapnienia jąder podstawy mózgu (BGC) są przypadkowo wykrywane w około 0,3–1,2% tomografii komputerowych (CT) głowy wykonywanych z różnych przyczyn [11]. Istnieje wiele nieścisłości związanych z nazewnictwem BGC. Chorobą Fahra określane są przypadki idiopatycznego BGC, a do zespołu Fahra włączane są również jego postaci wtórne, związane z chorobami przebiegającymi z zaburzeniami gospodarki wapniowej [12–17]. W literaturze przedmiotu opisywano wiele objawów związanych z BGC. Najczęstszą manifestacją kliniczną były zaburzenia ruchu, przede wszystkim zespół parkinsonowski [18]. U osób z BGC obserwowano też różne zaburzenia psychiatryczne, m.in. zaburzenia poznawcze, halucynacje, omamy, depresję, manię, nerwicę oraz zaburzenia osobowości [19, 20].

Zespół Turnera (TS) jest chorobą genetyczną wynikającą z utraty jednego z chromosomów X. Charakterystyczne cechy pacjentek z TS to niski wzrost, pletwiasta szyja, dysmorfia twarzy i wrodzona dysgenезja gonad. Częstość występowania tej choroby szacuje się na około 1 na 2500 żywych urodzeń dziewczynek. Większość pacjentek z TS ma kariotyp 45,X, a u około 40% przyczyną choroby są strukturalne zmiany jednego z chromosomów X lub mozaicyzm, czyli występowanie więcej niż jednej linii komórkowej (45,X/46,XX lub 45,X/46,XY) [21]. W pracy przeglądowej Prior i in. stwierdzono częstsze występowanie schizofrenii u pacjentek z TS o kariotypie mozaikowym niż w generalnej populacji kobiecej [22].

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z zaburzeniami psychiatrycznymi, u której rozpoznano 22qDS, zespół Fahra oraz TS o kariotypie mozaikowym. Omówiono potencjalny etiologiczny związek rozpoznanych chorób genetycznych z objawami psychiatrycznymi.

Opis przypadku

63-letnia pacjentka została przyjęta na oddział internistyczny po drugim w ciągu 6 miesięcy epizodzie zasłabnięcia z upadkiem, bez utraty świadomości. Z obciążeń chora podawała zaburzenia depresyjne oraz problemy ze snem. Według dokumentacji medycznej od ponad 10 lat leczona była w poradni zdrowia psychicznego z powodu halucynozy organicznej. Z leków przyjmowała m.in. rysperydon i trazodon. W trakcie leczenia pojawiły się myśli samobójcze występujące głównie w godzinach porannych. Po próbie zatrucia lekami była hospitalizowana pod przymusem w szpitalu psychiatrycznym. Podawała wówczas, że „słyszała głosy w głowie”. W badaniu fizykalnym zwracały uwagę nasilone drżenia rąk i języka. Wywiad rodzinny obciążony był schizofrenią u matki, a u dwojga z jej trójki dzieci stwierdzono niepełnosprawność intelektualną w stopniu lekkim. Odstawiono rysperydon, stosowano m.in. trazodon 150 mg, hydroksyzynę 25 mg oraz kwetiapinę 25 mg wieczorem. W wyniku leczenia uzyskano stabilizację stanu psychicznego. Pacjentka wypisała się na własne żądanie po około miesięcznej terapii. Nie było podstaw do dalszego leczenia bez zgody pacjentki. Zalecono dalszą opiekę ambulatoryjną oraz przyjmowanie perazyny 150 mg wieczorem, moklobemidu 150 mg, sulpirydu 100 mg i biperydenu 2 mg rano i w południe. Utrzymujące się problemy z zasypianiem skłoniły pacjentkę do ponownego przyjmowania trazodonu w dawce czterokrotnie większej niż zalecana przez lekarzy. Brak współpracy ze strony pacjentki w leczeniu wynikał prawdopodobnie z trudności ze zrozumieniem zaleceń lekarskich oraz trudnej sytuacji socjalnej.

W klinice internistycznej przeprowadzono konsultację psychiatryczną, na podstawie której stwierdzono u pacjentki świadomość jasną, orientację pełną, bez myśli i zamiarów samobójczych oraz bez omamów i urojeń. Pacjentka zgłosiła doznania wzrokowe trudne do jednoznacznej oceny. Według jej relacji „czasem rano, około 4.00, pojawiają się na jej rękach krosty, które same znikają”. Ponadto obecne były zaburzenia pamięci świeżej. Sprawność intelektualna została oceniona na dolną granicę normy.

W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę hiperkifoza odcinka piersiowego kręgosłupa, skolioza, podniebienie gotyckie, podłużna twarz z cechami dysmorfii pod postacią nisko osadzonych, zrotowanych do tyłu małżowin usznych, hiperteloryzmu, wąskich szpar powiekowych, płaskiej nasady nosa. Ponadto zaobserwowano delikatne drżenia rąk i języka oraz dodatni objaw Chvostka i Trousseau.

W EKG obecny był istotnie wydłużony odcinek QT, wynoszący po skorygowaniu 630 ms. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: hipokalcemię, hiperfosfatemię, niskie stężenie parathormonu intact (iPTH), niedobór witaminy D i wzmożone wydzielanie fosforu z moczem (tab. 1).

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych opisywanej pacjentki

| Parametry w surowicy | Wynik | Wartości referencyjne |
|--------------------------|-------|-----------------------|
| Wapń [mg/dl] | 6,1 | 8,9–10 |
| Albumina [G/l] | 32 | 34–48 |
| Wapń skorygowany [mg/dl] | 6,44 | 8,9–10 |

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

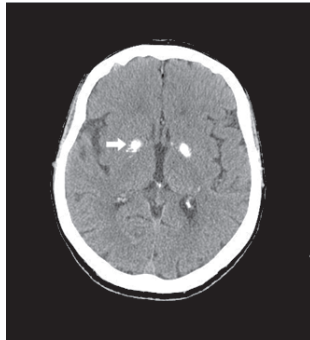
| | | |
|-----------------------------------|-------|-----------------------|
| Fosfor [mg/dl] | 5,8 | 2,3–4,7 |
| Parathormon intact (iPTH) [pg/ml] | 6,4 | 10–62 |
| 25-hydroksywitamina D [ng/ml] | 14,6 | 20–100 |
| Parametry w moczu | Wynik | Wartości referencyjne |
| Wydalenie wapnia [mg/24h] | 273 | 100–300 |
| Wydalenie fosforu [mg/24h] | 367 | 400–1300 |

Ze względu na wywiad zasłabnięć o nieznannej etiologii wykonano CT głowy, stwierdzając istotne zwapnienia w obrębie wieńca promienistego mózgu (fot. 1), gałek błędnych (fot. 2) oraz jąder zębatych mózdzku (fot. 3).

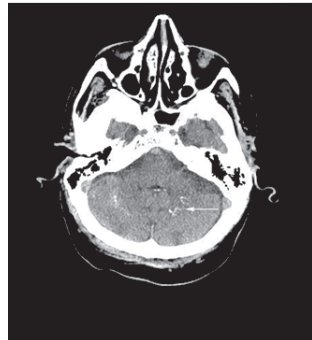
Całość obrazu klinicznego skłoniła lekarzy do konsultacji z genetykiem klinicznym, który wysunął podejrzenie zespołu DiGeorge'a. Potwierdzono rozpoznanie za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH) – ish del(22)(q11.2q11.2)(D22S75-). Przeprowadzone równocześnie badanie kariotypu wykazało nieoczekiwanie brak jednego z chromosomów X w części badanych limfocytów.



Fot. 1. Zwapnienia w obrębie wieńca promienistego mózgu



Fot. 2. Zwapnienia w galkach błędnych



Fot. 3. Zwapnienia jąder podstawy mózdzku

Dyskusja

Przedstawiony przypadek jest przykładem rzadkiego powikłania zespołu DiGeorge'a pod postacią zwapnienia jąder podstawy mózgu w przebiegu niedoczynności przytarczyc. Zarówno zespół DiGeorge'a, jak i zespół Fahra mogą prowadzić do zaburzeń poznawczych oraz objawów psychiatrycznych. Na podstawie badania przeprowadzonego z udziałem 1402 pacjentów z zespołem DiGeorge'a stwierdzono częstość występowania psychozy u 41% chorych powyżej 25. roku życia. Dzieci z zespołem DiGeorge'a miały średnią IQ o dwa odchylenia standardowe poniżej średniej populacyjnej [10].

Delecja 22q11.2 jest najsilniejszym genetycznym czynnikiem ryzyka wystąpienia schizofrenii [7]. Delecja genu *COMT* zlokalizowanego w regionie 11.2 długiego ramie-

nia chromosomu 22 skutkuje niskim stężeniem enzymu katecholo-O-metylotransferazy, który metabolizuje katecholaminy. W konsekwencji może nastąpić wzrost stężenia dopaminy w płatach przedczołowych, co prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych oraz objawów ze spektrum schizofrenii [6].

Delecja genu *TBX-1* lub w znacznie rzadszych przypadkach pojedyncza mutacja w obrębie tego genu prowadzi do zaburzeń rozwoju aparatu skrzelowego w życiu płodowym człowieka. W rezultacie dochodzi do nieprawidłowego tworzenia się przytarczyc powstających z części par trzecich i czwartych kieszonek skrzelowych. Częstotliwość hipokalcemii w zespole DiGeorge'a w zależności od badań wynosi od 17% do 60% [7, 23–28]. Pomimo hipotez, że hipokalcemia jest przyczyną występowania fenotypu DGS o nieprawidłowym rozwoju neurologicznym [29, 30], badanie z udziałem dużej grupy pacjentów z delecją 22q11.2 wykazało brak różnic statystycznych w poziomie inteligencji mierzonym testem IQ między grupą z hipokalcemią a grupą z prawidłowym stężeniem wapnia w surowicy [29].

Objawy psychiatryczne mogą być pierwszą manifestacją kliniczną BGC. Na podstawie doniesień szacuje się, że objawy pod postacią zaburzeń koncentracji i pamięci, zachowania, zmiany osobowości, występowania psychozy i demencji występują u około 40% pacjentów z BGC [31]. Nie zaobserwowano istotnej korelacji między rozległością zwapnień w obrębie mózgowia a stopniem nasilenia objawów klinicznych [16, 32, 33].

Na podstawie przeglądu prac z udziałem łącznie 6483 pacjentek ze schizofrenią przebadanych genetycznie stwierdzono u 11 obecność TS o kariotypie mozaikowym. Uzyskane wyniki wskazują na trzykrotnie częstsze występowanie schizofrenii u pacjentek z TS o kariotypie mozaikowym w porównaniu z ogólną populacją kobiet. Na podstawie wyniku analizy wysunięto przypuszczenie, że na chromosomie X występuje gen predysponujący do rozwoju schizofrenii, a jego nieprawidłowa ekspresja na skutek mutacji u pacjentek z TS o kariotypie mozaikowym miałyby prowadzić do rozwoju schizofrenii u tych chorych [22]. Jednakże przypadki kliniczne pacjentek z TS o kariotypie mozaikowym i schizofrenią, które miały córki chore na schizofrenię, lecz o prawidłowym kariotypie, przemawiają przeciwko tej hipotezie [9, 22, 34, 35].

Przypadki współwystępowania zespołu DGS z drugą, niezależną chorobą genetyczną są niezwykle rzadkie [36–38]. Nie opisano dotychczas przypadku współwystępowania DGS z TS o kariotypie mozaikowym. W literaturze przedmiotu można znaleźć opis przypadku noworodka, u którego występowały oba powyższe zespoły genetyczne na skutek translokacji pomiędzy chromosomem X i chromosomem 22. Dziecko zmarło w osiemnastym dniu życia na skutek posocznicy [39].

Należy zaznaczyć, że monosomia chromosomu X występująca w części badanych limfocytów może wynikać zarówno z wrodzonej choroby genetycznej, artefaktu technicznego, jak i starzenia się limfocytów. Badanie przeprowadzone pod kierownictwem Russella wykazało, że częstotliwość występowania utraty chromosomu X jest proporcjonalna do kwadratu wieku i sięga 7,3% u kobiet 65-letnich [40]. Nasza pacjentka nie wyraziła zgody na dalszą diagnostykę genetyczną.

Wnioski

Prezentowany przypadek kliniczny jest niezwykle ze względu na współwystępowanie u pacjentki DGS z BGC i TS [3, 4, 8, 41]. Obciążenia genetyczne predysponowały pacjentkę do obserwowanych u niej objawów psychiatrycznych [7, 16, 22]. Ponadto hipokalcemia wynikająca z hipoplazji przytarczyc, jak i najpewniej stosowane leki psychiatryczne przyczyniły się do wystąpienia zespołu wydłużonego odstępu QT (LQTS) i objawów zaburzeń równowagi [42, 43]. W chwili obecnej nie opracowano jeszcze terapii pozwalającej wyleczyć zespół Fahra, jednakże skuteczne leczenie niedoczynności przytarczyc może ograniczyć progresję choroby [16]. Pacjentka otrzymywała w szpitalu dożylnie preparaty wapnia, a następnie suplementację doustną wraz z prekursorem czynnego metabolitu witaminy D3 – alfacalcydiolem. Trazodon i moklobemid zostały odstawione. Perazyna w dawce 50 mg była kontynuowana. Pacjentka pozostaje pod opieką poradni endokrynologicznej oraz poradni zdrowia psychicznego.

Podziękowania

Autorzy chcieliby podziękować pani prof. Beacie S. Lipskiej-Ziętkiewicz za konsultację genetyczną oraz Martinie Leczyckiej za pomoc w tłumaczeniu artykułu na język angielski.

Piśmiennictwo

1. Óskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: A population-based study in Western Sweden*. Arch. Dis. Child. 2004; 89(2): 148–151.
2. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. *DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22*. J. Med. Genet. 1993; 30(10): 852–856.
3. Sieberer M, Haltenhof H, Haubitz B, Pabst B, Miller K, Garlipp P. *Basal ganglia calcification and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome*. Eur. Psychiatry 2005; 20(8): 567–569.
4. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. *High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56(10): 940–945.
5. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. *Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome*. Dev. Disabil. Res. Rev. 2008; 14(1): 59–68.
6. Gothelf D, Law AJ, Frisch A, Chen J, Zarchi O, Michaelovsky E i wsp. *Biological effects of COMT haplotypes and psychosis risk in 22q11.2 deletion syndrome*. Biol. Psychiatry 2014; 75(5): 406–413.
7. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS i wsp. *22q11.2 deletion syndrome*. Nat. Rev. Dis. Prim. 2015; 1: 15071.
8. Rizvi S, Khan AM, Saeed H, Aribara AM, Carrington A, Griffiths A i wsp. *Schizophrenia in DiGeorge syndrome: A unique case report*. Cureus 2018; 10(8): e3142.
9. Brankaer C, Ghesquière P, De Wel A, Swillen A, De Smedt B. *Numerical magnitude processing impairments in genetic syndromes: a cross-syndrome comparison of Turner and 22q11.2 deletion syndromes*. Dev. Sci. 2017; 20(6). Doi: 10.1111/desc.12458.
10. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, Bree van den MBM i wsp. *Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: Results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome*. American Journal of Psychiatry 2014; 171(6): 627–639.

11. Ooi HW, Er C, Hussain I, Kuthiah N, Meyyur Aravamudan V. *Bilateral basal ganglia calcification: Fahr's disease*. *Cureus* 2019; 11(6): e4797. DOI: 10.7759/cureus.4797.
12. Avrahami E, Cohn D-F, Feibel M, Tadmor R. *MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracerebral calcification*. *J. Neurol.* 1994; 241(6): 381–384.
13. Şenoğlu M, Tuncel D, Orhan FÖ, Yuksel Z, Gokçe M. *Fahr's Syndrome: A Report of Two Cases*. *Firat Tıp Derg.* 2007; 12(1): 70–72.
14. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. *Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism*. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2012; 77(2): 200–206.
15. Nicolau Ramis J, Espino Ibáñez A, Rivera Irigoín R, Francés Artigas C, Masmiquel Comas L. *Extrapyrmidal symptoms due to calcosinosis cerebri in a patient with unknown primary hypoparathyroidism*. *Endocrinol. Nutr.* 2012; 59(1): 69–71.
16. Pistacchi M, Gioulis M, Sanson F, Marsala SZ. *Fahr's syndrome and clinical correlation: A case series and literature review*. *Folia Neuropathol.* 2016; 54(3): 282–294.
17. Savino E, Soavi C, Capatti E, Borrelli M, Vigna GB, Passaro A i wsp. *Bilateral strio-pallido-dentate calcosinosis (Fahr's disease): Report of seven cases and revision of literature*. *BMC Neurol.* 2016; 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12883-016-0693-1.
18. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. *Bilateral Striopallidodentate calcosinosis: Clinical characteristics of patients seen in a registry*. *Mov. Disord.* 2001; 16(2): 258–264.
19. Manyam BV. *What is and what is not 'Fahr's disease'*. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11(2): 73–80.
20. Mufaddel AA, Al-Hassani GA. *Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease)*. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19(3): 171–177.
21. Zhong Q, Layman LC. *Genetic considerations in the patient with Turner syndrome – 45,X with or without mosaicism*. *Fertil. Steril.* 2012; 98(4): 775–779.
22. Prior TI, Chue PS, Tibbo P. *Investigation of Turner syndrome in schizophrenia*. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96(3): 373–378.
23. Scambler PJ. *The 22q11 deletion syndromes*. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9(16): 2421–2426.
24. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T i wsp. *Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice*. *Nature* 2001; 410(6824): 97–101.
25. Taddei I, Morishima M, Huynh T, Lindsay EA. *Genetic factors are major determinants of phenotypic variability in a mouse model of the DiGeorge/del22q11 syndromes*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2001; 98(20): 11428–11431.
26. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM i wsp. *TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome*. *Cell* 2001; 104(4): 619–629.
27. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S i wsp. *Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome*. *Lancet* 2003; 362(9393): 1366–1373.
28. Kapadia CR, Kim YE, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Katz LEL. *Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome*. *Genet. Med.* 2008; 10(3): 224–228.
29. Grand K, Levitt Katz LE, Crowley TB, Moss E, Lessig M, Bamba V i wsp. *The impact of hypocalcemia on full scale IQ in patients with 22q11.2 deletion syndrome*. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(10): 2167–2171.
30. Berridge MJ. *Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia*. *Cell Tissue Res.* 2014; 357(2): 477–492.

31. Benke T, Karner E, Seppi K, Delazer M, Marksteiner J, Donnemiller E. *Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75(8): 1163–1165.
32. López-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, Junqué C, Pujol J, Guardia E i wsp. *Neuropsychological alterations in patients with computed tomography-detected basal ganglia calcification*. Arch. Neurol. 1996; 53(3): 251–256.
33. Gomille T, Meyer RA, Falkai P, Gaebel W, Königshausen T, Christ F. *Prävalenz und klinische Bedeutung computertomographisch gesicherter idiopathischer stammganglienverkalkungen*. Radiologe 2001; 41: 205–210.
34. Nielsen J, Wohler M. *Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark*. Hum. Genet. 1991; 87(1): 81–83.
35. Kawanishi C, Kono M, Onishi H, Ishii N, Ishii K. *A case of Turner syndrome with schizophrenia: Genetic relationship between turner syndrome and psychosis*. Psychiatry Clin. Neurosci. 1997; 51(2): 83–85.
36. Budarf ML, Konkle BA, Ludlow LB, Michaud D, Li M, Yamashiro DJ i wsp. *Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/velo-cardio-facial chromosomal region in 22q11.2*. Hum. Mol. Genet. 1995; 4(4): 763–766.
37. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, Nowakowska BA, Suhl J, Bailey A i wsp. *Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2Ds*. J. Med. Genet. 2013; 50(2): 80–90.
38. Cohen JL, Crowley TB, McGinn DE, McDougall C, Unolt M, Lambert MP i wsp. *22Q and two: 22Q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions*. Am. J. Med. Genet. A. 2018; 176(10): 2203–2214.
39. Pinto MR, Leite RP, Areias A. *Features of Turner's and DiGeorge's syndromes in a child with an X;22 translocation*. J. Med. Genet. 1989; 26(12): 778–780.
40. Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. *X chromosome loss and ageing*. Cytogenet. Genome Res. 2007; 116(3): 181–185.
41. Scirè G, Dallapiccola B, Iannetti P, Bonaiuto F, Galasso C, Mingarelli R i wsp. *Hypoparathyroidism as the major manifestation in two patients with 22q11 deletions*. Am. J. Med. Genet. 1994; 52(4): 478–482.
42. Bronsky D, Dubin A, Waldstein SS, Kushner DS. *Calcium and the electrocardiogram. II. The electrocardiographic manifestations of hyperparathyroidism and of marked hypercalcemia from various other etiologies*. Am. J. Cardiol. 1961; 7(6): 833–839.
43. Eryol NK, Colak R, Ozdoğan I, Tanriverdi F, Unal S, Topsakal R i wsp. *Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia*. Am. J. Cardiol. 2003; 91(6): 750–752.

Adres: Ewa Zalewska

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych GUMed

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

e-mail: ewa.zalewska.md@gmail.com

Otrzymano: 15.12.2019

Zrecenzowano: 14.02.2020

Otrzymano po poprawie: 10.03.2020

Przyjęto do druku: 21.03.2020