



ELSEVIER

综述

管理 22q11.2 缺失综合征患儿的最新临床实践指南

文章资料

文章历史:

收到:

2022年5月3日

收到修改版本:

2022年11月4日

采纳:

2022年11月8日

网上可用:

2023年2月2日

关键词

22q11.2 缺失综合征

儿童

临床实践指南

回顾

治疗

摘要

本综述旨在更新管理 22q11.2 缺失综合征 (22q11.2DS) 儿童和青少年的临床实践指南。22q11.2 学会是研究染色体 22q11.2 差异及相关疾病的国际科学组织, 该学会在全球招募了临床专家, 通过以下步骤修订了最初的 2011 年儿科临床实践指南: (1) 系统性文献检索 (1992-2021 年);

(2) 由来自 9 个不同国家、涵盖 24 个亚专科的临床专家进行研究筛选和数据提取; (3) 在文献和专家意见的基础上创建共识文件草案, 并根据家庭支持组织关于认知需求的调查结果进一步改进。在最初确定的 2441 篇与 22q11.2DS 相关的出版物中, 2344 篇接受了全文审阅, 其中 1545 篇符合儿童和青少年临床治疗潜在相关性标准。学会在现有文献的基础上, 制定了相关建议。鉴于证据基础的局限性, 多学科建议代表了这一不断发展领域的良好实践共识声明。这些建议为许多 22q11.2DS 相关的躯体、认知、行为和精神疾病的评估、监测和管理提供了现代指导, 同时解决了重要的遗传咨询和社会心理问题。

© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of American College of Medical Genetics and Genomics. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

© 2022 作者。由 Elsevier Inc. 代表美国医学遗传学和基因组学学院出版。本文为 CC BY 许可下的开放存取文章。

导言

22q11.2 缺失综合征 (22q11.2DS) [图 1](#) (OMIM 192430, OMIM 188400) 是一种多系统疾病, 包括严重程度不一的身体、认知和行为问题。² 它是人类最常见的微缺失综合征, 估计每 2148 个活产婴儿中就有 1 例, 每 992 例妊娠中就有 1 例。^{3,4} 22q11.2 缺失是 DiGeorge 综合症和其他几种以前临床上描述过的病症 (速发型面容综合征、

锥体畸形面容综合征、Cayler 心面部综合征) 以及部分 Opitz G/BBB 综合征患者的最常见病因。⁵⁻¹⁰

怀疑 22q11.2DS 通常是因为先天异常, 主要表现为心脏畸形和言语 (讲话)/语言障碍、学习/行为问题、反复感染和轻度面容异常。偶有病例是通过新生儿重症联合免疫缺陷筛查发现的。^{1,11} 喂养困难、

*来函和索取材料的请求应寄往 Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Gothenburg, Sweden. 电子邮件地址: solveig.oskarsdottir@vgregion.se 或 Erik Boot, Advisiom, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, The Netherlands. 电子邮件地址: erik.boot@sheerenloo.nl 或 Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, 33 Ursula Franklin Street (formerly Russell St and Spadina), Toronto, Ontario M5S 2S1. 电子邮件地址: anne.bassett@utoronto.ca 或 Donna M. McDonald-McGinn, Division of Human Genetics, 22q and You Center, Section of Genetic Counseling, and Clinical Genetics Center, Children's Hospital of Philadelphia and Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, 3500 Civic Center Blvd., Philadelphia, PA 19104. 电子邮件地址: mcginn@chop.edu

论文末尾列出了完整的作者和单位名单。

doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>

1098-3600/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of American College of Medical Genetics and Genomics. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

© 2022 作者。由 Elsevier Inc. 代表美国医学遗传学和基因组学学院出版。本文为 CC BY 许可下的开放存取文章

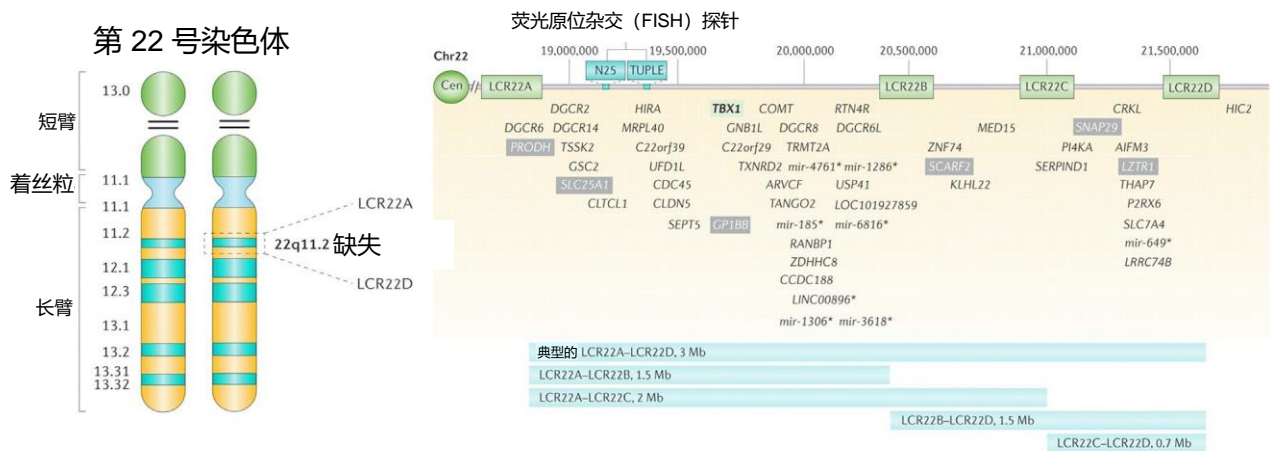


图 1: 22 号染色体示意图和染色体 22q11.2 LCR22A-LCR22D 区域内的基因。22 号染色体的细胞遗传学代表图显示了短臂 (p) 和长臂 (q) 以及着丝粒, 着丝粒的作用是分隔短臂和长臂。如 p 臂上的两条水平线所示, 22 号染色体是一个近端着丝染色体。22q11.2 缺失发生在 2 条染色体中 1 条的长臂上, 用 22q11.2 带中的虚线表示。图中标出了 22q11.2 上 2 个低拷贝重复序列 (LCR) LCR22A 和 LCR22D 的位置, 这两个重复序列位于典型的 3 Mb 缺失的两侧。22q11.2 缺失综合征中常见的 3 Mb 染色体 22q11.2 缺失区域示意图, 包括横跨该区域的 4 个 LCR (LCR22s) (LCR22A、LCR22B、LCR22C 和 LCR22D) 以及该区域内的基因。图中标出了用于荧光原位杂交 (FISH) 的常用商业探针 (N25 和 TUPLE)。蛋白质编码基因和选定的非编码 (*) 基因按其其在 22 号染色体 (Chr22) 上的相对位置标出。T-box 1 (*TBX1*; 绿框) 作为 22q11.2 区域内研究最广泛的基因被突出显示。在动物模型和人类中, 该基因的变异导致了圆锥动脉干心脏异常。灰色方框中标出了映射到该区域的几个已知人类致病基因。其中包括脯氨酸脱氢酶 1 (*PRODH*; 与 I 型高钾血症有关)、溶质运载家族 25 成员 1 (*SLC25A1*; 编码三羧酸盐转运蛋白, 与 D-2- 和 L-2- 羟基戊二酸尿症有关)、血小板糖蛋白 Ib β 多肽 (*GPIBB*; 与 Bernard-Soulier 综合征有关)、清道夫受体 F 类成员 2 (*SCARF2*; 与 Van den Ende-Gupta 综合征有关)、突触体相关蛋白 29 kDa (*SNAP29*; 与脑发育不良、神经病、鱼鳞病和掌跖病变有关)、和亮氨酸-拉链样转录调节因子 1 (*LZTR1*; 与分裂瘤病 2 和常染色体隐性遗传的努南综合征有关)。与常染色体隐性遗传病相关的其他基因包括细胞分裂周期蛋白 45 (*CDC45*; 与颅骨畸形、唇腭裂、胃肠道和泌尿生殖系统异常、骨骼差异和身材矮小相关; CGS 综合征, C-颅骨畸形、唇腭裂、G-胃肠道和泌尿生殖系统、S-骨骼和身材矮小; 以及 Meier-Gorlin 综合征) 和转运与高尔基组织 2 同源物 (*TANGO2*; 伴有横纹肌溶解的代谢危机、癫痫发作、低血糖、甲状腺疾病、视神经萎缩、弱视、凝视障碍、构音障碍、肌张力低下、肌强直、肌张力亢进、阵挛、巴宾斯基阳性、跟腱痉挛、多关节挛缩、进行性小头畸形、脑萎缩、进行性智力障碍、脑病、心律失常、左心室肥大、心肌扩张、小梁突出、左心室功能减退、长 QT、心搏过速和猝死; TANGO2 相关疾病)。图中显示了常见的 22q11.2 缺失, 上面是典型的由 LCR22A 和 LCR22D (LCR22A-LCR22D) 镶边的 3 Mb 缺失, 下面是嵌套缺失以及各自的缺失大小。每个缺失都由一个特定的 LCR22 引导。那些不是由 LCR 介导的罕见缺失未显示出来。该区域的其他基因包括: *AIF3M*, 凋亡诱导因子线粒体相关 3; *ARVCF*, 狢狢重复基因; *CLDN5*, claudin 5; *CLTCL1*, 类凝集素重链 1; *COMT*, 儿茶酚-O-甲基转移酶; *CRKL*, v-crk 禽肉瘤病毒 CT10 癌基因同源物样; *DGCR*, 迪乔治综合征临界区; *GNB1L*, 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白), β -多肽 1-样; *GSC2*, 鹅膏样同源染色体 2; *HIC2*, 癌症中的高甲基化 2; *HIRA*, 组蛋白细胞周期调节因子; *KLHL22*, 类 kelch 家族成员 22; *LINC00896*, 长基因间非蛋白编码 RNA 896; *LOC101927859*, 丝氨酸/精氨酸重复基质蛋白 2-样; *CCDC188*, 含盘绕线圈结构域的 188; *LRRC74B*, 含亮氨酸丰富重复序列的 74B; *MED15*, 介导复合体亚基 15; *mir*, microRNA; *MRPL40*, 线粒体核糖体蛋白 L40; *P2RX6*, 嘌呤能受体 P2X 配体门控离子通道 6; *PI4KA*, 磷脂酰肌醇 4- 激酶催化- α ; *RANBP1*, Ran 结合蛋白 1; *RTN4R*, 网状结构 4 受体; *SEPT5*, septin 5; *SERPIND1*, 丝氨酸蛋白酶抑制剂 D 族 (肝素辅助因子) 成员 1; *THAP7*, 含 THAP 结构域的 7; *TRMT2A*, tRNA 甲基转移酶 2 同源物 A; *TSSK2*, 睾丸专用丝氨酸激酶 2; *TXNRD2*, 硫氧化还原酶 2; *UFD1L*, 泛素融合降解 1-like; *USP41*, 泛素特异性肽酶 41; *ZDHHC8*, 锌基 DHHC-type-containing 8; *ZNF74*, 锌基蛋白 74。(图经 McDonald-McGinn 等人¹⁴授权改编。)

低钙血症和许多结构异常也可能是早期预警特征。¹ 虽然人们对 22q11.2DS 的认识有所提高, 但诊断往往被延误或漏诊, 尤其是对那些没有严重先天性心脏病 (CHD) 的患者。¹²⁻¹⁴

管理 22q11.2DS 患者的临床实践指南于 2011 年首次发布。¹⁴ 随后的研究强调了重要的新关联临床表型。本研究旨在有系统地回顾文献, 并提供最新建议, 以便为患有 22q11.2DS 的儿童和青少年提供最佳治疗。

材料与方法

22q11.2 学会在全球范围内招募了临床专家，通过一个循序渐进的过程来修订最初的儿童临床实践指南：(1)根据最佳实践（《2020 年系统综述荟萃分析首选报告项目》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA; [补图1](#)),¹⁵ 在方法学家的指导下进行系统文献检索；(2)由来自 9 个国家、涵盖 24 个亚专科的临床专家进行研究选择和综合；(3)根据文献和最佳实践，采用建议分级评估、发展和评价框架 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Framework, GRADE)¹⁶ 编写多学科共识文件，并根据患者权益倡导者调查结果进行调整，随后寻求独立批准。

纳入标准包括任何与出生时 22q11.2 缺失（涉及典型缺失区域）患者的临床治疗相关的报告。涉及其他病症（包括远端 22q11.2 缺失或仅限于产前问题）的报告均被排除在外。鉴于有关 22q11.2DS 的系统性研究数量有限，一个由临床专家组成的多学科小组对证据进行了定性综合，并对系统检索中获得的所有报告进行了审查。根据“建议分级评估、制定和评价” (GRADE) 框架，高确证度证据被认为过于有限，无法根据现有科学文献的质量或强度分级对单项建议进行正式分级。¹⁶ 根据文献、利大于弊的考虑、相关专家（每位专家都接诊过数十至数百名患者）的最佳实践以及患者支持者调查结果的意见，制定了共识建议。修订后的指南随后由两位外部评审员（22q11.2DS 患儿的家长和遗传学专家）批准提交，这两位外部评审员均未参与指南的更新过程。[补充材料、方法中之研究选择和数据提取](#) 包含所使用方法的更多细节，包括完整的检索策略、协议和方法清单。

结果

通过系统性文献检索，6018 篇关于 22q11.2DS，跨越生命周期的文献被初步确定，([补图1](#))；经过初步筛选，3577 份报告被排除在外（大部分为重复报告或涉及其他疾病的报告），97 份报告无法检索到，最终有 2344 份报告被纳入全文审阅。之后，有 26 篇报告因与临床治疗无关而被排除。在符合纳入标准的最终 2318 份报告中（清单见[补充材料、方法中之研究选择和数据提取](#)），1545 项被认为可能与儿童和青少年相关。

患者权益倡导者调查结果由 3 大洲 7 个国家的 8 个 22q11.2DS 患者权益倡导组织完成，代表了 7624 个家庭，他们支持更新指南提高：医疗服务提供者和公众的意识；22q11.2DS 专科门诊、知识丰富的医疗服务提供者和全面护理的可及性；基因检测和遗传咨询的可及性。受访者通过自由回答和复选框预定选项相结合的方式，将最相关的 5 个亚专科领域排序为：(1) 心脏科；(2) 大脑与行为（精神病学、神经学、早期干预、教育）；(3) 遗传学（检测、咨询、生殖健康）；(4) 耳鼻喉科（慢性感染、听力、腭）；(5) 免疫学、风湿病学、血液学和肿瘤学。在知识传播方面，受访者认为指南需要具有可共享性、便携性，并可在互联网/社交媒体上获取。

与 22q11.2DS 患儿相关的绝大多数科学文献涉及低可信度类别的研究设计，¹⁶ 很少有随机临床试验、正式的系统综述或荟萃分析。鉴于现有科学证据的现状以及 22q11.2DS 所固有的挑战（包括多种合并症和个体间的高度变化性），更新指南中并未对个别建议进行正式分级。¹⁶ 这些建议反而强调的是对这一罕见病症患者伤害最小、潜在获益最大的方案，这些方案是根据患者及其家属的长期经验提出的，反映了当前的最佳实践。¹⁶

审查和实践指南

简要概述

对 22q11.2DS 患儿的儿科护理需要多个领域的全科医生和专家，以了解相关医学和发育特征的整体相互影响及其对福祉和生活质量的影响。有关多变表型、特征严重程度和随时间变化的基本知识，以及强调以家庭为中心的护理，¹⁷ 都是必不可少的。

定期评估可发现新的或预期的特征，以便及早治疗。对发育问题进行预防性管理可减轻挫折感，帮助充分发挥潜能。护理必需配合多学科评估。包括父母、兄弟姐妹以及祖父母在内的亲属可以从信息和支持中获益。优化健康、功能和生活质量是这些建议的总体目标。

我们在下面的章节和相应的表格中总结了各系统的主要特征和管理建议。[图2](#)显示了多系统特征，[表1](#)重点介绍了确诊时和不同年龄段的推荐评估和健康监测。此外，[表2](#)还列出了重要的“要做”和“不要做”事项。

遗传学		免疫学	
其他临床相关变异		T 细胞减少症	
产前		反复感染	
先天性心脏病 (多为圆锥动脉干畸形)		免疫球蛋白低、体液免疫缺陷	
胸腺发育不全/缺失		哮喘和过敏	
透明隔腔增大		自身免疫性细胞减少症 (免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血)	
腭部异常		幼年特发性关节炎、白癜风	
肾脏异常、脐疝		血液学/肿瘤学	
骨骼 (蝴蝶椎、马蹄内翻足、多指)		血小板数量低	
羊水过多		出血、瘀伤、鼻衄	
先天性膈疝、脊柱裂		伯纳德-苏勒 (Bernard-Soulier)	
心脏病学		恶性肿瘤	
先天性心脏病 (多为圆锥动脉干畸形)		骨骼	
主动脉弓异常 (右主动脉弓、血管环)		脊柱侧弯	
主动脉根部扩大		颈椎异常	
耳鼻喉/腮/言语		蝴蝶椎、13 对肋骨	
腭部异常 (腭咽闭合不全、粘膜下腭裂、悬雍垂双裂、明显腭裂、唇裂/腭裂)		复发性髌骨脱位	
发音问题 (尤其是鼻音过多)		马蹄内翻足、多指、并指	
中耳炎 (急性或慢性, 伴有流脓)		颅缝早闭	
听力损失 (传导性、感音神经性、混合性)、耳蜗异常		神经系统	
呼吸道异常 (声门下狭窄、喉蹼)		肌张力低下	
阻塞性睡眠呼吸暂停		癫痫发作/癫痫	
小耳症、无耳症、后鼻腔闭锁		小头畸形	
眼科		多小脑回、灰质异位、脊柱裂、脊髓栓系、肌张力障碍、帕金森综合症 (Parkinsonism)/早发性帕金森病	
屈光不正 (远视/散光)		普通外科	
斜视、外斜视/外隐斜、眼睑下垂		疝气 (所有类型)	
硬化性角膜		手术并发症 (所有类型)	
视网膜血管迂曲、角膜后胚胎环		先天性膈疝	
牙科		睡眠	
龋齿		睡眠模式紊乱、阻塞性睡眠呼吸暂停	
牙釉质缺陷		认知功能和发育	
唾液分泌减少		粗大运动发育迟缓	
乳牙萌出延迟/缺牙		精细动作困难	
咬合不正		膀胱控制迟缓	
内分泌		发展协调障碍	
低钙血症/副甲状腺功能低下症		言语 (讲话)-语言发育迟缓/障碍	
甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症		学习困难、认知缺陷、非语言型学习障碍	
生长激素缺乏		智力障碍 (多为轻度)	
生长		视觉空间障碍	
婴幼儿期生长受限		精神病学	
身材矮小		注意缺陷障碍或注意缺陷多动障碍	
青少年时期超重		自闭症谱系障碍	
胃肠病学和营养学		焦虑症	
喂养困难		亚临床精神失常*症状	
便秘		精神分裂症谱系障碍	
胃食管反流病、吞咽困难		抑郁症	
误吸、鼻胃/胃管喂养/尼森氏胃底折叠术 (Nissen fundoplication)		厌食症	
畸形 (无孔肛门、赫氏畸形、肠旋转不良、食道/气管闭锁、气管食管瘘)			
周期性呕吐			
泌尿生殖系统			
肾脏异常 (如肾积水、肾发育不全、多囊肾/肾发育不良等)			
排尿功能障碍			
男性: 隐睾、尿道下裂、包茎			
女性: 阴道发育不全、无子宫			

圖例	
深蓝色	常见
浅蓝色	较少见
白色	罕见, 但与临床相关
浅灰色	常见, 但不需要临床关注

图 2: 22q11.2 缺失综合征儿童和青少年的特征和风险。 图2 显示了在患22q11.2 缺失综合征的儿童和青少年中观察到的相关多系统特征。每个特征的相对发生率以渐变的蓝色表示, 最深的蓝色表示最常见, 中间的蓝色表示不太常见, 浅蓝色表示罕见但与临床相关。白色方框表示可能常见但不一定需要临床关注的特征。

*精神失常 psychotic 亦翻译为精神病或思觉失调

表 1 对 22q11.2 缺失综合征儿童和青少年进行定期评估和管理的建议

评估和管理	确诊时	每年/ 每两年	0-1岁	1-5岁	6-12岁	13-18岁
遗传						
基因检测（先证者：MLPA 或微阵列；FISH如果只有FISH可用）（父母：MLPA 或 FISH） ^a	✓					
遗传咨询（病因、自然史、复发风险、产前/孕前筛查/诊断）	✓	✓				✓
剩余等位基因/外显子组测序（适当时） ^b	✓					
总体						
咨询对 22q11.2DS 有经验的临床医生 ^c	✓	✓	✓	✓	✓	✓
全面病史采集（包括家族史）	✓	✓	✓	✓	✓	✓
体格检查	✓	✓	✓	✓	✓	✓
营养评估、喂养、吞咽、胃食管反流、便秘和生长发育	✓	✓	✓	✓	✓	✓
神经系统和发育评估（神经系统检查、里程碑、骶骨凹陷、必要时进行神经影像学检查）	✓		✓	✓	✓	✓
感染、过敏、哮喘、自身免疫和恶性肿瘤病史评估	✓	✓	✓	✓	✓	✓
评估获得专科医疗保健和社区、发育和政府资源的情况	✓		✓	✓	✓	✓
其他临床评估						
心脏评估（使用超声心动图和心电图；确定弓侧性）	✓					
对所有患有先天性心脏病的患者进行长期跟进；成年后过渡到成年先天性心脏病跟进		✓	✓	✓	✓	✓
定期筛查心律失常/心电图异常和主动脉根部扩张 ^d				✓	✓	✓
对高危患者（抗癫痫/神经精神治疗、低钙血症、甲状腺疾病）定期进行心电图筛查		✓				
转诊至腭裂团队，评估是否存在明显的腭裂、腭粘膜下裂和腭咽闭合不全（必要时进行鼻内镜/视频口腔镜检查） ^e	✓		✓	✓	✓	✓
由言语及语言病理学家对言语（讲话）和语言进行评估 ^f	✓		✓	✓	✓	✓
由耳鼻喉科医生对复发性中耳炎和可能的喉-气管-食道异常进行评估	✓		✓	✓	✓	✓
使用听力图+/-鼓室测听对听力进行评估	✓	✓	✓	✓	✓	✓
眼科评估/视力（屈光不正、斜视、外斜视、硬化性角膜、眼组织缺损、眼睑下垂）	✓		✓	✓		
牙科评估（从6岁开始测量唾液分泌率） ^g				✓	✓	✓
内分泌评估（甲状腺激素、钙、镁、肌酐、促甲状腺激素和游离 T4；必要时进行生长激素测量）	✓	✓	✓	✓	✓	✓
考虑临床（多学科）喂养和/或吞咽评估，包括呼吸道评估 ^h			✓	✓		
肾脏和膀胱超声波	✓					
免疫学评估：T 细胞和 B 细胞分型 ⁱ	✓		✓	✓		✓
免疫学评估：IgG、IgA、IgM、IgE 水平（6 个月前无需评估）			✓	✓		✓
免疫学评估：疫苗反应 ^j			✓	✓		
血常规	✓	✓	✓	✓	✓	✓
使用脊柱侧弯仪进行常规脊柱侧弯筛查，有临床指征时使用 X 光检查					✓	✓
约 4 岁时进行颈椎拍片检查，以排除不稳定性 ^k				✓		
睡眠评估（考虑在腭咽闭合不全修复前后进行多导睡眠图检查），提出睡眠卫生建议 ^l				✓	✓	
认知发展、学习功能和儿童精神病学						
使用标准化测量方法评估认知/学习能力，包括语言领域	✓			✓	✓	✓

(待续)

续表 1

评估和管理	确诊时	每年/ 每两年	0-1岁	1-5岁	6-12岁	13-18岁
适应功能评估 (如日常生活技能)	✓			✓	✓	✓
精神评估 (自闭症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍/注意力缺陷障碍、焦虑症和精神失常 ^m)	✓			✓	✓	✓

表 1 提供了对 22q11.2 缺失综合征儿童和青少年在确诊时、每年/每两年以及各年龄段进行定期评估和管理的建议。

^a先证者和父母；策略取决于测试的可用性。

^b当怀疑与 22q11.2 区域相关的罕见隐性遗传病或观察到非典型表型特征时。

^c在咨询和随访中见过许多 22q11.2DS 的儿童患者。

^d适用于患有和未患有已知先天性心脏病的儿童。

^e如果有足够的讲话和发音能力，可以进行有效的诊断成像，则考虑与腭裂团队 (SLP 和外科医生) 一起进行腭咽门成像 (如鼻咽镜检查或言语视频荧光镜检查)。

^f应包括对言语 (如发音、共鸣、声音)、接受性和表达性语言以及社交/语法技能的评估。

^g牙科评估与 2 岁前无关。

^h如果有误吸的迹象或症状，考虑进行视频内镜吞咽检查或纤维内窥镜吞咽评估。

ⁱT 细胞分型；CD3、CD4、CD8 细胞计数 (+ CD4/CD45RA)。B 细胞计数 (CD19) 和切换记忆 B 细胞 (CD19 或 CD20+, CD27+IgM-)。

^j包括破伤风、白喉和肺炎球菌抗体。

^k在进行腭咽闭合不全手术前尤为重要，以排除颈椎不稳定性；4 岁以上的儿童在骨骼充分骨化后即可进行。

^l腭咽闭合不全手术后阻塞性睡眠呼吸暂停的风险增加。

^m精神失常 psychotic disorders 亦翻译为精神病或思觉失调

在这方面，应考虑国际/地方差异。值得注意的是，这些建议与高收入国家和相应的资源最为相关。

遗传学

22q11.2DS 是一种连续基因缺失综合征。受影响的个体在染色体 22q11.2 区域的一个拷贝出现杂合性缺失。大多数缺失都是新生事件 (de novo events)，但约有 10% 的缺失是由父母遗传的。^{12,69,70}

典型的 22q11.2 缺失源于低拷贝重复序列 (LCR) 之间的非等位同源重组，⁷¹⁻⁷⁴ 最常见的是 LCR22A 到 LCR22D (85%-90%)，导致约 2.5 到 3 兆位 (Mb) 的缺失，涉及约 50 个蛋白编码基因。较小的 LCR22A 至 LCR22B (1.5 Mb) 和 LCR22A 至 LCR22C (2.0 Mb) 缺失发生率为 5%-10%。^{1,18} 较罕见的 LCR22B 至 LCR22D 和 LCR22C 至 LCR22D 缺失 (约占 5%) 具有重叠特征，因为该区域包括与先天性心脏病和肾脏异常有关的重要发育基因 CRKL。^{12,75} LCR22D 以外的远端缺失 (涉及其他 LCR, LCR22E 至 LCR22H, OMIM 611867) 是一个不同的实体，不应与 22q11.2DS 混淆，也不是这些建议的主题。

从 1990 年代开始，22q11.2 缺失通过荧光原位杂交 (FISH) 和位于 LCR22A-LCR22B 之间的探针进行鉴定。后来又出现了多重连接依赖性探针扩增法，可鉴定缺失大小，^{76,77} 但这两种检测方法都需要较高的怀疑指数。染色体微阵列分析 (CMA) 可确定全基因组拷贝数变异 (CNV)，从而确定

22q11.2 缺失及其断点，并确定在少数患者中是否存在其他相关 CNV。^{78,79} 即使是常见的 2.5 Mb 缺失，通常也是亚显微的，即除了罕见的不平衡易位外，在核型检查中都会漏检。因此，CMA 目前为诊断和遗传咨询提供了最有用的临床信息，但我们承认，在世界各地的许多地方可能无法获得或 (保险) 不涵盖 CMA。

有时，在 22q11.2 缺失的剩余等位基因中可能会发现致病变异或涉及致病基因的小 CNV，从而揭示一种常染色体隐性遗传病。例子包括 *PRODH* (高脯氨酸血症)，⁸⁰ *CDC45* (C—颅骨发育不良，唇裂/腭裂；G—胃肠道和泌尿生殖系统；S—骨骼和身材矮小 [CGS 综合征]/Meier-Gorlin 综合征)，⁸¹ *GPIBB* (伯纳德-苏利耶综合征 Bernard-Soulier syndrome)，⁸²⁻⁸⁵ *SCARF2* (van den Ende-Gupta 综合征)，^{86,87} *LZTR1* (常染色体隐性遗传努南综合征)，⁸⁸ *SNAP29* (脑发育不良、神经病、鱼鳞病和角化综合征)，和与 *TANGO2* 有关的疾病。^{18,89} 如果发现非典型特征，应考虑进行针对性测序或外显子组/基因组测序，以确定剩余完整等位基因上的单核苷酸变异或小 CNV。

遗传咨询

建议总是进行父母检测，以确定 22q11.2 缺失是新生事件还是由父母一方遗传的，从而为受影响的父母提供护理和遗传咨询。^{14,90} 这包括识别罕见的父母体细胞嵌合的机会。根据种系嵌合的报告，^{19,20} 新生缺失患儿的父母比普通人群的复发风险略有增加。

表 2 应该做和不应该做的事

Topic	应该做	不应该做
遗传学	检查基因检测报告中的详细信息；缺失大小和任何临床相关变异（如适用）， ^{1,18} 即使双亲均无病史，也要进行亲代研究，因为父母可能受轻微影响，体细胞和种系嵌合也有可能发生。 ^{19,20} 提供终身遗传咨询 ¹⁴	忽略 22q11.2 缺失的非典型临床表现、 ¹⁸ 不对父母进行检测，只在诊断时提供遗传咨询，假定父母未受影响，不对他们进行检测 ¹⁴
心脏病学	除抗生素外，考虑围手术期使用抗真菌药物 ^{21,22}	为 T 细胞严重低下的婴儿输注未经辐照的血液制品 ^{21,23}
腭	注意腺样体切除术后引起或加重过度鼻音的风险， ^{24,25} 以及腭咽闭合不全修复术后引起或加重阻塞性睡眠呼吸暂停的风险 ²⁶	在未咨询腭裂小组的情况下进行腺样体切除术、 ^{25,27,28} 认为鼻腔反流正常、 ¹ 忽视术后阻塞性睡眠呼吸暂停 ²⁶
内分泌学	建议服用维生素 D 以降低低钙血症的风险；对钙、生长和甲状腺进行常规监测 ^{14,29,30}	在没有诉状的情况下，假设内分泌功能正常、 ^{12,29,31-33} 过度治疗低钙血症，可能导致肾钙化症 ^{29,30}
生长发育	注意青春期患肥胖症的风险 ^{34,35}	忘记遵循年龄较大儿童的生长曲线，鼓励体育锻炼 ^{34,35}
胃肠病学	一旦出现喂养和吞咽问题，立即进行调查 ³⁶⁻³⁸	假设喂养困难与先天性心脏病有关 ³⁶⁻³⁸
外科手术	围手术期监测钙和血常规 ³⁹⁻⁴²	忽略构造异常 ¹
疫苗接种	在接种活疫苗前检查免疫状态，否则照常接种所有疫苗，检查抗体以巩固免疫力 ²³	在 T 细胞非常低（CD4 <400 或初始 CD4 <100 cells/mm ³ ）的情况下接种活疫苗 ²³
血液学	注意许多患者有轻度血小板减少，但无临床相关性 ⁴²	忽视相当少数患者的明显出血史 ⁴²
肌肉骨骼	从 6 岁开始进行脊柱侧弯常规筛查，使用脊柱侧弯测量仪，并在有临床指征时进行 X 光检查 ^{43,44}	假设腿痛是特发性的，而不考虑风湿病/神经病学（系索）原因 ^{14,45-47}
中枢神经系统	检查癫痫发作患者的血钙，如果是特发性的，应转诊至神经内科 ^{47,48}	假设癫痫发作是低钙血症，而不做进一步检查 ^{47,48}
睡眠	考虑到睡眠不足会影响整体功能、行为和学习能力 ⁴⁹	忘记应以较低门槛进行睡眠测试来监测睡眠质量 ⁵⁰
功能	考虑认知、适应和情感领域之间的功能差异； ⁵¹⁻⁵³ 检查听力和视力； ⁵⁴⁻⁵⁶ 支持全交流（如手语）以避免挫折感 ²⁴	将一次智力测验视为静态的常量或儿童能力的全貌， ^{53,57} 假设听力和视力正常， ⁵⁴⁻⁵⁶ 假设手语会延迟口头语言的出现 ²⁴
精神病学	当孩子的思维、情绪和行为发生变化时，应转诊给专科医生。 ⁵⁸⁻⁶¹ 注意亚临床精神病症状可能是短暂的 ^{62,63}	仅依据护理人员的报告（或仅凭患者的报告），而不对儿童进行评估 ⁶⁴
向成年过渡	让所有患者在成年后继续接受随访，无论他们在过渡时是否有健康相关问题 ^{14,65}	忘记以循序渐进的方式为青少年过渡到成年做好准备，包括健康和社会问题 ⁶⁶⁻⁶⁸
多病共存	指定一名临床医生协调医疗和与健康相关的社会需求，熟悉重要的常见和罕见相关特征，认识到症状会随着时间的推移而改变，家庭成员/护理人员是团队的重要成员 ^{30,65}	期望患有 22q11.2DS 的青少年在没有提示的情况下说出他们的所有症状，用一系列无法采取行动的相关特征来压制家人，不让家人参与护理讨论。 ¹⁷

表 2 以“应该做”和“不应该做”的形式列出了与 22q11.2 缺失综合征儿童和青少年相关的 16 个主题领域的重要管理提示

生殖咨询将包括产前筛查/确证检测方案的讨论。受22q11.2DS影响的男性和女性每次怀孕都有50%的几率生下患有22q11.2DS的孩子。除了护理建议外，与任何新确诊的患者一样，传播风险和临床表现多变性也是讨论的重点。此外，还应回顾现有的生殖方案，包括产前筛查和孕前方案，如利用体外受精进行胚胎植入前基因测试。

产前注意事项

产前特征可在妊娠首三个月的胎儿超声/心电图观察到，但更常见的是在妊娠≥20周时。心脏异常是常见的，但多达90%的胎儿会出现心脏之外的、可能影响所有系统的异常。^{91,92}然而，并非所有先天性特征都能在产前被发现（如喉蹼）。超声异常应转诊至母婴医学科和遗传咨询科。建议通过绒毛取样或羊膜腔穿刺进行产前诊断检查，以优化分娩计划。染色体微阵列分析（CMA）仍是最全面的检测方法。⁹³⁻⁹⁶无创产前筛查正在使一些患有22q11.2DS的妊娠和以前未被确诊22q11.2DS的母亲受到关注，但这需要确诊性检测。⁹⁷⁻¹⁰²对受影响妊娠的管理需要密切监测，⁹¹例如，先天性心脏病（监测心脏功能）和羊水过多（早产的可能性）。⁹¹鉴于晚期早产和胎儿宫内生长受限的发生率较高，22q11.2缺失的胎儿可被视为高危妊娠/分娩。¹⁰³分娩地点/方式可能受胎儿结构异常与否的诊断影响。

个别系统、内科和外科问题

心血管

约三分之二的22q11.2DS儿童患有先天性心脏病。^{12,13,104,105}最常见的主要先天性心脏病亚型包括圆锥动脉干畸形（CTD），如法洛四联症、B型主动脉弓中断和动脉导管未闭。^{21,104,106}肺动脉闭锁、大动脉-肺动脉侧支和/或肺动脉不连续也会导致病情更加严重。其他先天性异常，包括交叉肺动脉、迷走锁骨下动脉和主动脉弓异常，无论是单独发现还是伴有CTD，^{21,104,106,107}都可能引起临床怀疑。血管异常可能导致的血管环会压迫气管/食道，表现为呼吸困难/进食和吞咽困难，并可能需要进行超声心动图以外的检查，如胸部核磁共振成像，以进行确诊。^{108,109}室间隔缺损虽然被认为是轻微的先天性心脏病，但却是最常见的CTD。^{12,13,21}

CTD通常需要在婴儿期或儿童早期进行心内修复，因此需要针对综合征进行围手术期和多学科管理，以最大限度地降低并发症风险的增加；例如，延长机械通气时间和住院时间。¹¹⁰对于所有先天性心脏病而言，围手术期风险的增加可能是由于心血管结构更加复杂¹¹¹⁻¹¹³和非心脏病合并症^{22,114-117}的增加。

接受手术治疗的患者需要进行长期的心脏随访。¹¹⁸CTD通常需要在儿童和/或青少年时期再次干预。¹¹⁸即使没有心脏病的儿童也有主动脉根部扩张和心律失常的报道，因此建议对所有儿童进行定期监测。^{21,119,120}

腭/言语(讲话)和语言

约三分之二的儿童会出现腭部异常，通常包括腭咽闭合不全（VPD），并伴有或不伴有腭粘膜下裂（SMCP）的正式诊断，而明显的腭裂和唇腭裂则较少发生。¹²¹软腭和咽壁在说话时无法正常闭合的情况可能会因结构和功能性因素而变得复杂，如腭裂、咽喉尺寸改变、脑神经异常和咽喉肌发育不良等。这可能导致严重的VPD和鼻音过多、补偿性发音模式，以及言语清晰度差。^{24,122-124}

沟通障碍是22q11.2DS的标志性特征。²⁴儿童通常会出现复杂的沟通障碍，包括结构性、神经性、发育性和认知性言语-语言障碍以及社交/语用障碍，这些障碍因发病时间和临床表现的不同而各异。言语和语言的出现通常比较迟缓，接受性和表达性语言发育迟缓/障碍的发病率都很高，包括言语失用。学龄前儿童的表达障碍通常更为明显。¹²⁵影响语言发育和共鸣的因素有多种，包括腭部异常和VPD、¹²¹运动障碍/发育障碍/神经障碍/补偿性语言障碍、¹²⁶反复/慢性中耳炎伴有听力损失、¹²⁷和认知功能。^{57,128}

确诊时，患者应接受腭裂/颅面专家的腭部检查和言语/语言评估。^{14,25,27,28}6-18个月大时需要进行言语/语言评估，之后也要定期进行评估。

腭裂一般在1岁左右修复。在临床上怀疑有VPD时，应与言语病理学家共同对SMCP或VPD进行评估，包括使用腭咽成像（鼻内窥镜/视频耳内窥镜）进行评估，并在有足够的言语能力后再进行评估。¹²⁹手术治疗可显著改善患者的言语清晰度和生活质量。^{121,130,131}

许多儿童在整个童年时期都需要强化言语治疗。由于认知/学习和行为上的差异，他们的进步可能会很缓慢。²⁴尽早使用辅助交流手段（如手语）可以促进语言的使用，并有助于避免挫折感。²⁴

由于语言功能可能会随着时间的推移而发生变化，因此定期评估语言功能非常重要。²⁴

阻塞性睡眠呼吸暂停

据报道，22q11.2DS 患儿中存在睡眠呼吸障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）。^{50,132-134} 其危险因素包括下鄂后缩和咽部低张力。与VPD 相关的腭部手术后可能会出现 OSA，²⁶ 因此应始终在术前和术后进行评估。术后通过治疗 OSA 可以降低风险。¹³⁴ 扁桃腺切除术可帮助治疗儿童期的 OSA，但残留的轻度-中度 OSA 仍是一个问题，^{133,134} 会增加呼吸道并发症的风险。¹³⁵

呼吸道

约 20% 的儿童会出现呼吸道异常，包括喉头软化、气管软化、声门下狭窄、声门蹼、声带麻痹和喉裂。^{136,137} 症状包括喘鸣/呼吸嘈杂、误吸和需要补充供氧，部分患者（通常合并有先天性心脏病）需要进行气管造口术。应定期进行筛查，并在出现症状时建议进行正式的呼吸道评估。^{138,139} 食管闭锁、气管食管闭锁和气管闭锁也时有发生。喂养和吞咽障碍^{136,140} 可能与咽部肌张力低下有关¹⁴¹ 需要在常规耳鼻喉科就诊时监测是否有误吸症状，并以较低门槛进行吞咽检查。⁵⁰

耳朵/听力

许多儿童患有反复发作和/或慢性中耳炎，伴有或不伴有积液。^{13,54,55,136} 狭窄的耳道会增加耳垢的积累，从而影响听力。听力下降是常见现象，通常比较轻微。^{54,55,140,142} 由于咽鼓管功能障碍/慢性中耳炎伴有积液(COME)，最常见的是传导性听力下降，^{143,127} 但也可观察到混合型或感音神经型。^{144,145} 可能出现听小骨/中耳和内耳异常，包括镫骨、耳蜗、前庭和外半规管异常。^{146,147} 外耳通常较小，有轻微异常。^{136,148} 小耳症/无耳症、耳前皮赘/小窝也有报道。^{14,149}

建议定期进行耳部检查和听力检查。¹⁴² 对于患有慢性中耳炎伴积液的患者，应考虑进行鼓膜切开术，同时放置耳管，以优化听力。有时听力损失严重，需要佩戴助听器。¹⁵⁰

眼睛/视力

眼部症状很常见，包括斜视、屈光不正（远视和散光）和偶发特征（视网膜血管迂曲、角膜后胎生环、重皮眼睑）。^{56,151-153} 屈光不正、斜视和弱视需要尽早矫正。大约三分之一的人需要戴眼镜。⁵⁶ 硬化性角膜也曾被报道过且需要紧急治疗。¹⁵⁴

建议在诊断时进行全面的眼科检查，并根据检查结果进行随访。¹⁵²

牙齿异常

常见的牙齿异常，包括龋齿、唾液分泌障碍、牙釉质缺陷和咬合不正，都会影响全身健康和生活质量。¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ 饮食、感染、精细动作技能和认知/行为（如焦虑）问题都可能导致牙齿问题。

年龄≥ 2 岁的儿童应在确诊时接受牙科评估，监测牙釉质、牙齿萌出和咬合情况。¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ 龋齿预防包括口腔卫生、氟化物和密封剂。有些儿童需要在麻醉状态下进行检查/治疗。对于与心脏病相关的心内膜炎风险，请参考有关预防性抗生素的国家指南。¹⁶¹

内分泌学

内分泌问题最常见的是副甲状腺功能低下症/低钙血症和/或甲状腺疾病。^{31-33,162}

据报道，约60%的儿童会出现低钙血症，^{149,163,164} 任何年龄段的儿童都会出现相对或完全性副甲状腺功能低下症。^{29,165} 新生儿可能会出现短期低钙血症，而低钙癫痫发作可能是22q11.2DS 的首发症状。低钙血症可在生理压力阶段复发，如围手术期、急性疾病、青春期、妊娠期或口服食物液体摄入量减少时，⁴⁰并可能导致疲劳、烦躁、癫痫发作、麻痹、肌肉痉挛、震颤和/或僵硬。¹⁶⁵

应告知家长这些潜在的症状，但也应告知他们最常见的低钙血症症状是轻微的。应定期（至少每年一次）测量钙相关参数（包括钙或离子钙、甲状旁腺激素、镁和 25-羟基维生素 D [25-OH D]），并在出现压力源时进行测量。

如果膳食摄入不足和/或钙含量低，应考虑补充钙和维生素D。对于较难治疗的病例，可能需要服用活性维生素D代谢物，如钙三醇（1, 25-二羟基维生素D），通常需要内分泌科会诊。严重的低钙血症或四肢抽搐应通过缓慢输注肠外钙剂来治疗。血钙水平应维持在正常值的低水平，以尽量减少高钙尿症和肾结石的风险。长期服用钙剂和/或钙三醇的患者应每年监测一次尿钙，每隔几年进行一次肾脏超声波检查。^{14,29,30} 大约10%到20%的儿童会出现甲状腺功能障碍，主要是甲状腺功能减退症，但也有因格雷夫斯病导致的甲状腺功能亢进症。¹⁶⁶ 自身免疫性甲状腺疾病可能与22q11.2DS 患者自身免疫性疾病的整体风险增加有关。

建议每 1 到 2 年测量甲状腺刺激素（TSH）和游离 T4 以监测甲状腺异常。^{30,166}

成长

婴幼儿时期的生长受限通常表现为早期体重和身高增长减速，随后体重增长恢复，但身高追赶较慢；女性 19 岁时的平均身高为 -0.89 SD，男性为 -0.72 SD，³⁵ 少数人身材矮小 (<2.5 百分位数)。³³ 喂养困难和生长发育不良可能会导致生长问题。生长激素缺乏症很少见，但如果出现这种情况，生长激素治疗的效果很好。^{33,167}

在评估身材矮小时，应定期测量身高和体重，³³ 并考虑父母的身高。如果检测结果显示孩子生长激素缺乏，可以考虑使用生长激素治疗。

胃肠病学和营养学

许多儿童会出现一种或多种胃肠道 (GI) 症状。疝气 (膈疝、脐疝、腹股沟疝) 很常见。其他先天性畸形 (如食道闭锁、气管食管瘘、肠旋转不良/不旋转、肠道闭锁、肛门闭锁/肛门狭窄、无肛门、先天性巨结肠病) 和自身免疫性疾病 (如乳糜泻、炎症性肠病、自身免疫性肠炎) 则较为罕见。

^{1,14,168,169} 常见的消化道疾病包括进食和吞咽障碍、鼻咽返流和消化道动力障碍，如胃食管返流病、呕吐、食管运动障碍、胃轻瘫和严重便秘。需要考虑的致病因素包括肌肉骨骼 (姿势、口腔运动、协调性和舌头后缩)、神经系统 (肌张力低下、多小脑回症、小脑异常)、呼吸系统 (充血、呼吸负担增加、血管环和/或喉部异常) 和/或内分泌失调 (低钙血症、甲状腺功能异常)。³⁶⁻³⁸

随着时间的推移，许多早期消化道问题都会得到改善。鼻咽返流在患有 SMCP 的婴儿和有 VPD 风险的患者中尤为常见。这些患儿通常哺乳不良，有些患儿在婴儿期发育不良。一些患儿会受益于用于喂养显性腭裂患儿的特殊喂养技术和奶瓶。病情严重的患儿可能需要辅食管或幽门后喂养管或尼森氏胃底折叠术 (Nissen fundoplication)。肥胖风险是青春期的一个重要考虑因素，需要积极注意饮食和体育锻炼。³³⁻³⁵

泌尿生殖系统

大约 15% 的 22q11.2DS 患者会出现泌尿生殖道 (GU) 异常，¹⁷⁰ 包括肾积水、单侧肾缺如、多囊发育不良或发育不良肾以及单纯性肾囊肿。双侧肾缺如也有报道。输尿管和膀胱异常，如膀胱输尿管返流和巨输尿管，发病率较低。一些尿路异常可能会自行缓解，如较轻的肾积水和膀胱输尿管返流。男性生殖器畸形 (如隐睾、尿道下裂) 的发病率高于女性 (如无阴道和/或子宫)。¹⁷⁰ 与发育迟缓/便

秘有关的排尿功能障碍可能存在。¹⁷¹

建议所有患者在确诊时进行全面体检，包括生殖系统检查和肾脏及膀胱超声波筛查。可能需要咨询泌尿科医生、普通外科医生、妇科医生和/或肾科医生，某些泌尿生殖系统异常需要手术修复。¹⁷⁰

普通外科

22q11.2DS 患者发生手术并发症的总体可能性高于普通人群，这与出血、癫痫发作和插管困难等风险有关。

建议包括仔细的围术期和术后监测，包括监测血钙水平、血小板、血氧饱和度，并预先预计需要较小的插管设备。^{39,41}

免疫学

与 22q11.2DS 相关的免疫缺陷是高度可变和动态的。婴儿早期的主要特征是胸腺发育不全，80% 的婴儿 T 细胞数量减少。^{1,172} 随着时间的推移，由于稳态性扩展和 T 细胞的积累，T 细胞数量通常会接近正常值。¹⁷³ 然而，T 细胞的特性在这一过程中发生改变，可能会导致功能缺陷、细胞凋亡增加和 T 细胞过早衰老。^{172,174-178} 22q11.2DS 免疫缺陷症的另一个特征是抗体功能逐渐丧失，少数患儿的免疫球蛋白水平随之降低。¹⁷⁹ 反复和持续的上下呼吸道感染很常见。^{13,173,176,180} 此外，与 T 细胞行为改变有关的继发性后果包括易患自身免疫病 (高达 20%)^{23,176,177,181-184} 和过敏症 (高达 40%)。^{23,176,182}

在婴儿早期，重要的是确定 T 细胞缺陷是否严重到需要进行胸腺移植，^{23,172,185} 和/或输血是否需要辐照。²³ 此外，还需要对 T 细胞进行评估，以确定是否以及何时有足够的 T 细胞来安全接种活病毒疫苗 (以及在必要时接种预防结核病的卡介苗)。¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ 随后的评估将监测抗体免疫缺陷情况，并根据免疫相关问题对个别病例进行额外评估。

血液学和肿瘤学

22q11.2DS 常见轻度至中度血小板减少症，可随年龄增长而加重，以及血小板体积增大。⁴² 有包括鼻衄和瘀伤在内的轻微出血现象报告，^{42,190,191} 有限证据表明手术出血的风险会增加。^{42,192} 血小板功能障碍可能与 *GPIBB* 基因的杂合性有关。剩余等位基因的致病变异可能导致伯纳德-苏利耶综合征 (Bernard-Soulier syndrome)，

这是一种非常罕见但严重的出血性疾病。⁸³ 血液系统自身免疫的风险会增加，最常见的是免疫性血小板减少症，但也会出现自身免疫性溶血性贫血和自身免疫性中性粒细胞减少症。^{179,180,193-195}

每年一次的全血细胞计数有助于长期监测血小板。需要谨慎区分正常的血小板减少和需要治疗的情况，以确保避免不必要的检查和治疗。⁴²

小儿恶性肿瘤也有报道，包括 Wilms 肿瘤/肝母细胞瘤、淋巴瘤和 B 细胞恶性肿瘤、松果体母细胞瘤、甲状髓样癌、黑色素瘤和原始神经外胚层肿瘤。^{42,196,197} 还需要进一步的研究来确定 22q11.2DS 患者罹患恶性肿瘤风险增加的机制，并确定这一患者群体的真实发病率和流行率。目前，不建议对 22q11.2DS 患者进行常规监测，但有相关症状的患者需要及时进行评估。

肌肉骨骼

脊柱侧弯，通常是青少年特发性脊柱侧弯很常见，可能具有临床显著性，^{43,44,198,199} 有时需要佩戴支具/脊柱手术。^{198,200,201} 其他有时需要手术治疗的骨骼问题包括髌骨脱位、^{198,202,203} 马蹄内翻足^{13,45,203-205} 多指症，^{13,163,206} 锤状趾和其他足部异常。^{163,206-208} 几乎所有儿童的颈椎/枕骨异常都很少造成后果（尽管可能需要手术干预），^{209,210} 同样，蝴蝶型椎骨和 13 对肋骨也是如此。²⁰⁶ 已有多例幼年特发性关节炎病例的报道，这些病例通常为多关节的，并伴有 IgA 缺失。^{45,46,205,211}

非特异性小腿/足部疼痛在文献中缺乏充分报道，¹⁴ 这种疼痛可能与趾外翻有关，并可能受益于矫形器。应考虑低钙血症和其他原因引起的痉挛性疼痛，包括幼年特发性关节炎。

建议使用脊柱侧弯测量仪进行常规脊柱侧弯筛查，并在有临床指征时进行 X 光检查，有些地方从 6 岁开始进行筛查，每隔 2 年进行一次 X 光检查，直至骨骼发育成熟。⁴⁴ 建议在 4 岁左右进行一次颈椎异常和不稳定性筛查，并进行 X 光检查，包括寰枢椎的伸展测量。^{43,209,212} 对于年龄较大的儿童和青少年，如果怀疑髌骨脱位，则应进行放射线检查。

神经内科和神经外科

22q11.2DS 最常见的早期神经系统特征是诱发（低钙血症）新生儿癫痫发作和抖动、肌张力低下以及运动/言语(讲话)发育迟缓。²¹³ 大多数患者都有一定程度的运动功能障碍和言语/语言障碍，²¹³ 包括失语症。¹²⁶ 肌张力障碍已有报道，且应促使考虑与 *TANGO2* 有关的疾病。^{214,215} 脑结构异常包括多小脑回、灰质异位症、

Chiari 畸形、颈椎不稳而需要减压，以及脊髓脊膜膨出，都很罕见，中风作为继发性损伤也很罕见，而脊髓拴系似乎更为常见。^{47,89,216} 多达 15% 的患者会出现无诱因癫痫发作和癫痫。^{47,48} 低钙血症、低镁血症、发烧/感染和药物都可能诱发癫痫发作。⁴⁷ 任何癫痫发作都需要进行检查，包括血液检查；若无诱因，检查还必须包括脑电图（EEG）和磁共振成像（MRI）。一小部分患者会出现周期性呕吐（有时称为腹型偏头痛）。

早期干预（如物理、职业和语言疗法）有助于最大限度地提高患者的功能。建议在确诊时进行神经系统评估。局灶性神经症状、肌无力、深部肌腱反跳异常和/或肌张力严重异常可能需要进一步检查，包括脑部核磁共振成像。对于有肠道和膀胱功能障碍/下肢上运动神经元体征的患者，应考虑进行腰椎核磁共振检查，以排除脊髓拴系，尤其是出现骶骨凹陷时。⁴⁷

其他

睡眠

失眠和睡眠不安等睡眠障碍很常见，并与神经精神问题有关。这些问题继而在身体健康问题之外对行为、认知和焦虑产生负面影响。^{49,50,217} 为评估阻塞性/中枢性睡眠呼吸暂停，应以低门槛考虑进行正式睡眠检查，即多导睡眠图监测。包括良好的睡眠卫生习惯、坚持睡前规律和适宜的睡眠环境在内的是有益的。与没有 22q11.2DS 的儿童一样，使用褪黑素/重力毯等额外的策略可能会有帮助。

疲劳

疲劳是患有 22q11.2DS 的儿童/青少年的父母们特别关心的问题，但迄今为止只对成人进行过研究。²¹⁸ 目前对病因的了解还不够充分，因为疲劳可能有多种起源。鉴于疲劳症的多系统性质，需要对疲劳症的潜在躯体病因（如 OSA、代谢/线粒体/心脏病因）和精神病因（如焦虑症）进行调查。

死亡率

儿童死亡率从 5% 到 15% 不等，大多数死亡发生在出生后的第一年。^{12,105} 死亡率主要与复杂的先天性心脏病有关，通常还伴有其他合并症，如低钙血症、感染和呼吸道异常。⁴¹ 此外，罕见的常染色体隐性遗传病如 *CEDNIK*（脑发育不良、神经病、鱼鳞病、及角化症）综合征和 *TANGO2*

相关疾病^{89,215} 也可能导致早逝, 这些疾病是由完整的 22q11.2 染色体等位基因上分别涉及 *SNAP29* 或 *TANGO2* 基因的变异/CNV 引起的。^{79,105} 患有 22q11.2DS 和先天性心脏病的儿童的死亡率高于没有 22q11.2DS 而患有类似先天性心脏病的儿童。¹⁰⁵ 要更好地了解多病情况下的死亡率, 还需要进一步的研究。

认知功能和发展

在婴儿/学步儿时期主要表现为大肌肉/小肌肉运动和协调困难,^{219,220} 以及言语(讲话)和语言障碍。^{125,221} 从学龄前开始, 多变且往往复杂的认知模式就会显现出来, 边缘性和轻度智力障碍很常见。平均水平的智力功能(智商 85-115)和中度至重度障碍则较少见。^{57,222} 语言智商往往比执行智商高出 10 分以上, 从而使全尺度智商估计值的有效性降低, 这可能会对认知矫正产生重大影响。^{128,222-226}

无论智商高低, 学习困难, 尤其是数学和语言理解方面, 都是普遍存在的。^{227,228} 大多数儿童都会出现认知缺陷, 通常表现在持续注意力、执行功能、记忆力以及视觉空间感知和处理方面。²²⁹⁻²³¹ 随着时间的推移, 智商, 尤其是语言智商下降是很常见的现象,^{57,59,232} 主流学校的入学率也会随之下降, 对援助的需求也会增加。²³³⁻²³⁵ 还有一部分人就读于高等教育, 通常需要学术调整。

强烈建议对所有儿童进行正式的神经心理学测试。^{232,236-238} 早期评估缺陷和实施干预措施至关重要。对于婴儿/学步儿童, 早期补救措施通常包括物理/职业/感觉统合疗法。²³⁷ 对语言和沟通能力的评估应包括语言理解能力。如果忽略了这一点, 就会导致对能力的高估。²³⁹

对于学龄儿童, 建议重新评估智商和适应功能, 尤其是在过渡时期(如小学升中学、中学升高等教育学院)。^{57,240} 提供最佳支持的学校教育类型取决于每个孩子的整体认知能力、学习方案以及其他个人和环境因素。对有些孩子来说, 个性化教育计划提供的额外支持就足够了。其他人则需要更深入的干预。

在所有的阶段, 都需要监测随着年龄增长而不断变化和增加的环境要求, 并灵活避免过度的压力。采用多学科方法, 整合所有相关方面的发现至关重要。^{51,62,64,171,237,241}

考虑因素包括复杂多变的发育过程,^{52,57,225} 除睡眠障碍和体力/情绪耐力下降外,⁵⁰ 还可能受到医学共病、早期住院和/或精神症状的影响。^{59,238} 建议密切

监测这些相互关系,^{53,237} 并承认 22q11.2DS 带来的负担, 以及为家庭提供支持和干预, 往往是有益的。^{242,243}

精神病学

22q11.2DS 的早期神经精神表现涉及神经发育障碍, 包括注意力缺陷多动障碍(高达约 40%), 最常见的是注意力不集中型和自闭症谱系障碍(ASD; 高达约 30%)⁶³, 伴有或不伴有智力障碍和/或语言障碍, 因此需要定期(约每3年一次)进行正式的神经心理学评估。^{244,245} 大约 35% 的儿童被诊断患有焦虑症, 其中最常见的是特定恐惧症、社交恐惧症和广泛性焦虑症。⁶³ 亚临床精神失常*症状在童年和青春期出现,²⁴⁶ 但并不一定与可诊断的精神失常的发病率增加有关。到青春期后期, 约有 10% 的人可能会出现精神失常。⁶³

在所有分类诊断中, 儿科症状领域都集中在注意力缺陷、社交-沟通障碍、重复行为和焦虑上, 这表面上与认知能力无关。^{225,236,247-250} 低智商(尤其是语言智商)和/或智商下降与精神失常的风险略有增加有关。²⁵¹ 同样, 学龄期语言能力的下降也与某些患者罹患精神失常的风险有关。²⁵² 自闭症与精神失常风险的增加并无关联,^{58,253} 但一些研究所报告称, 自闭症与儿童注意力缺陷多动障碍(注意力缺陷多动障碍)和/或焦虑症有关联。^{60,254} 至于一般的精神分裂症, 认知、注意力和情绪的变化是这种不断发展的神经发育障碍本身的已知层面。^{62,70,128}

对 22q11.2DS 儿童精神病学的最佳评估应结合语言/认知/心理教育评估、整体功能和身体状况, 包括甲状腺功能障碍和低钙血症。¹ 某些心理治疗/认知行为治疗模式可能对语言/认知能力较弱的人无效。⁷⁰ 此外, 能力与期望之间的差异也可能导致症状的出现。⁷⁰ 建议对可治疗的精神疾病(包括注意力缺陷多动障碍、自闭症、焦虑症和精神失常)进行标准管理, 但受影响的儿童可能无法获取或未获提供这种管理。^{61,255,256} 目前还没有已知的预防精神病的方法。不过, 建议减少压力, 避免酗酒和吸毒, 尤其是避免过早和长期吸食大麻, 以降低患情绪障碍和精神失常的风险。²⁵⁷

*精神失常 psychosis / psychotic disorders 亦翻译为精神病或思维失调

过渡到成人护理和互联网安全

青春期是发育障碍患者的脆弱时期，他们面临不良医疗和社会结果的风险更高。^{66,258,259} 患有 22q11.2DS 的青少年通常比同龄人更不成熟。因此，尽管 22q11.2DS 患者在 18 岁时被任意视为成年人，他们在过渡时期往往需要父母/照顾者的大力支持，包括医疗保健、教育和其他生活决策（如监护计划、避孕）。⁶⁷ 患有 22q11.2DS 的人特别容易受到霸凌，包括网络霸凌。²⁶⁰ 在社交媒体或其他社交互动中暴露的性脆弱性也可能是一个问题。此外，他们可能存在社交局限，虽然渴望友谊，但冲动和判断力不足可能不利建立关系。²⁶¹

及早限制屏幕时间，监控社交媒体联系，同时避免屏幕时间产生的冲突，鼓励替代活动（如体育、音乐、艺术），有可能降低不良后果的风险。²⁶²

从儿科护理过渡到成人护理是一种逐步满足医疗保健需求的方法。⁶⁸ 儿科临床医生必须能识别并直接与合适的成人医生沟通，包括一名全面负责评估和随访的医生，以及根据需要提供亚专科医生。⁶⁵ 及时移交病历/创建便携式医疗护理摘要可防止出现护理空白。²⁶³ 18 岁之前就应该考虑法定监护。正式的心理评估有助于优化医疗保健和教育/职业成就，对支持项目也至关重要。^{128,237}

结论

在这些更新的临床实践指南中，我们为 22q11.2DS 患儿从出生到 18 岁的评估、管理和随访提供了建议。我们概述了相关特征以及儿童生命周期中不断变化的表型（图3）。这些建议是基于当前的知识水平和来自许多国家的领域专家达成的共识。

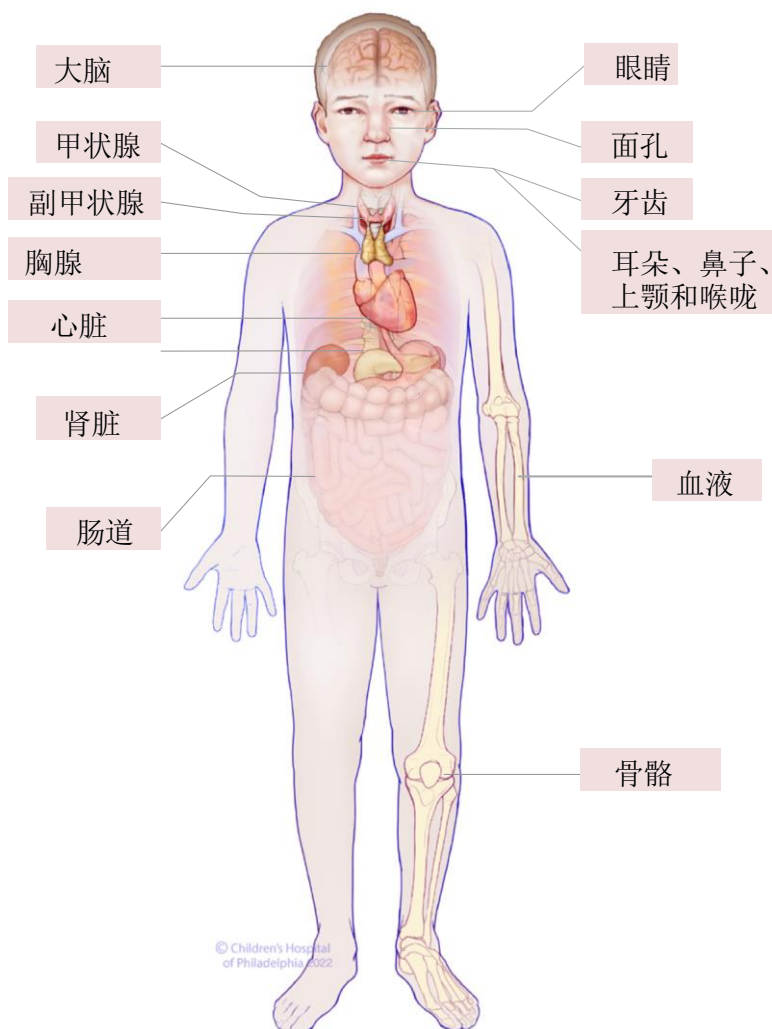


图3 与儿童 22q11.2 染色体缺失综合征相关的器官和系统参与示意图以及随着时间推移的多学科需求。染色体 22q11.2 缺失综合征会导致显著的疾病负担和一些过早 (待续)

儿科 22q11.2DS 群体随时间变化的多学科需求

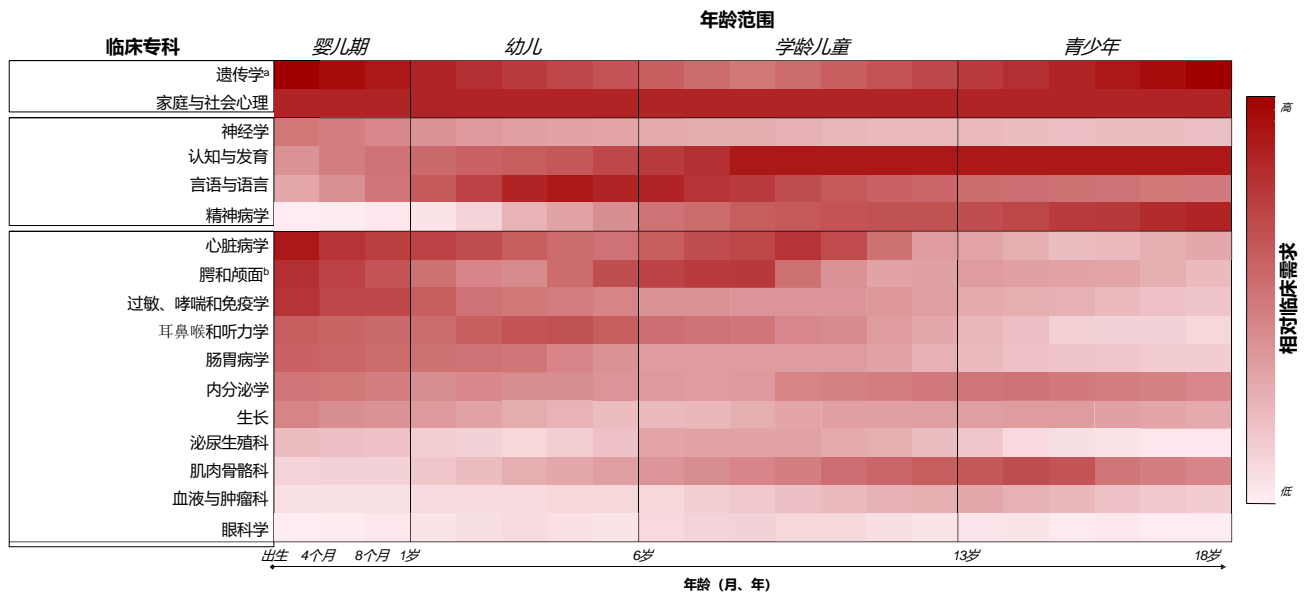


Figure 3 (续). 死亡率, 并经常涉及多个器官系统。结构异常, 如心脏畸形和明显的腭部异常主要出现在婴儿期。包括婴儿期在内的整个生命周期的任何时候都可能出现相关的功能性差异, 如免疫缺陷、内分泌和胃肠道问题、腭咽闭合不全和泌尿生殖系统异常。发育迟缓、不同程度的认知障碍和行为差异一般在儿童早期至晚期就能发现, 但在青春期会变得尤为明显, 因为患者在教育和社交方面面临的环境要求越来越高。较少的表现如特发性癫痫、多小脑回、脑发育不良、神经病、肌张力障碍、神经管缺陷、脊髓栓系、硬化性角膜、眼裂、耳聋、后鼻孔闭锁、喉裂或喉蹼、气管食管瘘、自身免疫性疾病(包括甲状腺功能低下或亢进)、幼年特发性关节炎、免疫性血小板减少症、乳糜泻、炎症性肠病、白癜风和自身免疫性溶血性贫血、生长激素缺乏症、颅缝早闭、脊柱侧弯、髌骨脱位、马蹄内翻足、肠旋转不良/不旋转、赫氏朋病、肛门闭锁、寻常痤疮、鱼鳞病、掌跖角化症和恶性肿瘤。轻微的畸形一般不会造成什么不良后果, 但可能会提高确诊率。这些异常通常包括轻微的颅面畸形, 如颧骨扁平、睑裂上斜、眼睑下垂、过敏性黑眼圈、耳部异常(包括耳廓过度折叠、小耳症、无耳症、耳朵突出)、耳前皮赘或小窝、鼻部差异, 包括鼻根突出、鼻尖圆钝并伴有或不伴有鼻部凹陷/褶皱/血管瘤、鼻翼发育不全、鼻孔外侧的异位性凹陷以及不对称的哭面容; 后胚胎环和视网膜血管迂曲; 颈椎和胸椎异常, 包括颈椎“耐克勾型标志”、蝴蝶椎、多余肋骨、蜘蛛指、屈指、二三趾联合、多趾(手的前轴和后轴以及脚的后轴); 除先天性心脏病和腭部异常外, 还有胸腺缺失、透明隔膜腔、膈疝和羊水过多等产前指标。千层面图直观地显示了从出生到 18 岁期间, 各医疗保健亚专科需要关注的人数比例和相对需求, 同时考虑了症状的频率和严重程度。浅色调不应被理解为无关紧要, 而应根据患者人群的患病率和症状/病症的严重程度来权衡。^a遗传学包括遗传学和遗传咨询。^b腭和颅面包括牙科。

尽管有些建议适用于所有人, 管理必须因人而异、因病而异。此外, 还需要考虑当地医疗、教育、社会和其他系统的差异。为了减轻患者及其家人的负担, 包含各种所需服务的全科医生和专科医生的协调护理至关重要。

自 2011 年发布第一份关于 22q11.2DS 患者管理的实用指南¹⁴以来, 我们对许多相关特征的认识和理解不断加深, 最近还针对言语-语言障碍和产前注意事项制定了亚专业指南。^{24,264} 以观察为主的

研究包括有关身体特征(如患脊柱侧弯的风险)以及发育、认知和精神表型的新数据, 精神健康尤其是父母在整个儿科时期及以后所关注的主要问题。对 22q11.2DS 在不同发育年龄和阶段的演变表现以及身体、神经精神和发育特征的相互影响进行的研究, 加强了从整体角度进行多学科护理的必要性。

然而, 我们对这个多系统疾病的认识和理解仍存在许多空白。高质量证据的缺乏限制了建议的

力度。特别是，我们需要设计良好的研究来评估这些指南中的建议，确定非典型嵌套 22q11.2 缺失个体可能存在的差异，进一步解决预测结果这一难题，并评估当前和新的治疗模式。这些研究将加强我们未来的建议，使我们更接近优化 22q11.2DS 儿童的健康、功能和生活质量这一首要目标。目前缺乏针对 22q11.2DS 的系统研究和高质量证据，这使得许多通常在严格的系统性综述中进行的步骤和过程无法实现。因此，这些多学科儿科建议以及配套的成人建议²⁶⁵代表了这一不断发展的领域的良好实践共识声明，包括对许多 22q11.2DS 相关的躯体、认知、行为和精神疾病的评估、监测和管理的当代指导，同时解决了重要的遗传咨询和社会心理问题。就如我们最初的出版物一样，这些建议将继续需要更新，建议在 5 年内随着新信息的出现而更新。

資金資訊

本研究沒有獲得任何資助。

本文件的简体中文翻译得到了加拿大卫生研究院 (CIHR) “规划与传播资助—研究院社区支持计划”的资助。补助金授予 A.S.B.。

作者資料

概念: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 数据管理: S.Ó., E.B., T.B.C., J.C.Y.L., A.O.-C., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.; 正式分析: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 资金获取: D.M.M.-M.; 调查: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 方法: E.B., S.Ó., T.B.C., A.S.B., D.M.M.-M.; 项目管理: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 资源: S.Ó., E.B., T.B.C., J.C.Y.L., A.O.-C., A.S.B., D.M.M.-M.; 监督: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 验证: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 成像: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; 编写 (原稿): S.Ó., E.B., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.; 编写 (审查及编辑): S.Ó., E.B., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., E.G., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., J.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.

Chinese translation 中文翻譯

Joanne C. Y. Loo 卢颂欣博士 – 加拿大大学健康网络多伦多全科医院 Dalglish 家族 22q 诊所教育及通讯主任
Baijia Wang (M.S, LCGC) 王百加 (遗传咨询师) – 美国费城儿童医院 22q and You 诊所遗传咨询师
Huiyun Wang, M.D. 王会云医生 – 中国, 大同市

道德宣言

由于所检索和分析的数据均来自先前发表的研究，且主要调查人员已获得知情同意，因此未索取伦理批准。

鸣谢

作者感谢 22q11.2 协会 (<http://www.22qsociety.org>) 为这项工作提供的支持和认可。作者还要感谢 Lauren A. Lairson 提供的行政支持。作者还要感谢 Eo Trueblood 绘制了儿科病人的插图。A.S.B.是多伦多大学健康网络和多伦多大学22q11.2缺失综合征达格利什讲座 (Dalglish Chair)教授。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

其他信息

本文的在线版本 (<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>) 包含补充材料，经授权的用户可以查阅。

作者 (不翻译)

Sólveig Óskarsdóttir^{1,2,*}, Erik Boot^{3,4,5,*} , Terrence Blaine Crowley⁶, Joanne C.Y. Loo⁴, Jill M. Arganbright⁷, Marco Armando⁸, Adriane L. Baylis⁹, Elemi J. Breetvelt^{10,11,12}, René M. Castelein¹³, Madeline Chadehumbe^{14,15}, Christopher M. Cielo^{15,16}, Steven de Reuver¹³, Stephan Eliez¹⁷, Ania M. Fiksinski^{5,18}, Brian J. Forbes^{19,20}, Emily Gallagher²¹, Sarah E. Hopkins^{14,15}, Oksana A. Jackson^{20,22}, Lorraine Levitz-Katz^{15,23}, Gunilla Klingberg²⁴, Michele P. Lambert^{15,25}, Bruno Marino²⁶, Maria R. Mascarenhas^{15,27}, Julie Moldenhauer^{28,29}, Edward M. Moss³⁰, Beata Anna Nowakowska³¹, Ani Orchanian-Cheff³², Carolina Putotto²⁶, Gabriela M. Repetto³³, Erica Schindewolf²⁸, Maude Schneider³⁴, Cynthia B. Solot³⁵, Kathleen E. Sullivan^{15,36}, Ann Swillen³⁷, Marta Unolt^{26,38}, Jason P. Van Batavia^{20,39}, Claudia Vingerhoets^{3,5}, Jacob Vorstman^{10,12}, Anne S. Bassett^{4,11,12,40,*} , Donna M. McDonald-McGinn^{6,15,41,*} 

联系 (不翻译)

¹Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ²Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ³Advism, 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort, The Netherlands; ⁴The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁵Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ⁶The 22q and You Center, Clinical Genetics Center, and Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ⁷Department of Otorhinolaryngology, Children's Mercy Hospital and University of Missouri Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO; ⁸Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; ¹⁰Department of Psychiatry, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¹¹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹²Genetics & Genome Biology Program, Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¹³Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ¹⁴Division of Neurology, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ¹⁵Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁶Division of Pulmonary and Sleep Medicine, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ¹⁷Fondation Pôle Autisme, Department of Psychiatry, Geneva University School of Medicine, Geneva, Switzerland; ¹⁸Department of Pediatric Psychology, University Medical Centre, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands; ¹⁹Division of Ophthalmology, The 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁰Department of Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²¹Division of Craniofacial Medicine, Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA; ²²Cleft Lip and Palate Program, Division of Plastic, Reconstructive and Oral Surgery, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²³Division of Endocrinology and Diabetes, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁴Faculty of Odontology, Malmo University, Malmo, Sweden; ²⁵Division of Hematology, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁶Pediatric Cardiology Unit, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, "Sapienza" University of Rome,

Rome, Italy; ²⁷Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁸Richard D. Wood Jr. Center for Fetal Diagnosis and Treatment, 22q and You Center, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁹Departments of Obstetrics and Gynecology and Surgery, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ³⁰Independent Scholar, Bryn Mawr, PA; ³¹Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland; ³²Library and Information Services and The Institute of Education Research (TIER), University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ³³Rare Diseases Program, Institute for Sciences and Innovation in Medicine, Facultad de Medicina Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; ³⁴Clinical Psychology Unit for Intellectual and Developmental Disabilities, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ³⁵Department of Speech-Language Pathology and Center for Childhood Communication, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ³⁶Division of Allergy and Immunology, 22q and You Center, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ³⁷Center for Human Genetics, University Hospital UZ Leuven, and Department of Human Genetics, KU Leuven, Leuven, Belgium; ³⁸Department of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy; ³⁹Division of Urology, 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ⁴⁰Clinical Genetics Research Program and Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; ⁴¹Department of Human Biology and Medical Genetics, Sapienza University, Rome, Italy

参考文献 (不翻译)

- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
- McDonald-McGinn DM. 22q11.2 deletion – a tiny piece leading to a big picture. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):33. <http://doi.org/10.1038/s41572-020-0169-x>
- Blagojevic C, Heung T, Theriault M, et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open*. 2021;9(3):E802-E809. <http://doi.org/10.9778/cmajo.20200294>
- Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):801-809. <http://doi.org/10.1002/pd.4613>
- McDonald-McGinn DM, Hoffman E, Lairson A, McGinn DE, Zackai EH. Chapter 1 - 22q11.2 deletion syndrome: setting the stage. In: McDonald-McGinn DM, ed. *The Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome*. Academic Press; 2022:2-32.
- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes:

- implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30(10):813-817. <http://doi.org/10.1136/jmg.30.10.813>
7. Bum J, Takao A, Wilson D, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet.* 1993;30(10):822-824. <http://doi.org/10.1136/jmg.30.10.822>
 8. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet.* 1994;53(3):303-304. <http://doi.org/10.1002/ajmg.1320530320>
 9. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1995;59(1):103-113. <http://doi.org/10.1002/ajmg.1320590122>
 10. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test.* 1997;1(2):99-108. <http://doi.org/10.1089/gte.1997.1.99>
 11. Barry JC, Crowley TB, Jyonouchi S, et al. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2017;37(5):476-485. <http://doi.org/10.1007/s10875-017-0403-9>
 12. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2058-2069. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40637>
 13. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):146-153. <http://doi.org/10.1007/s00431-004-1577-8>
 14. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-339.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
 15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <http://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. <http://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 17. Berens J, Wozow C, Peacock C. Transition to adult care. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(1):159-170. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.09.004>
 18. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2070-2081. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40504>
 19. Kasprzak L, Der Kaloustian VM, Elliott AM, Shevell M, Lejtenyi C, Eydoux P. Deletion of 22q11 in two brothers with different phenotype. *Am J Med Genet.* 1998;75(3):288-291.
 20. Chen W, Li X, Sun L, Sheng W, Huang G. A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent fetal conotruncal defects. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e847. <http://doi.org/10.1002/mgg3.847>
 21. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: from well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2087-2098. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38662>
 22. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):341-347. <http://doi.org/10.1007/s00246-012-0454-x>
 23. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2366-2372. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38319>
 24. Solot CB, Sell D, Mayne A, et al. Speech-language disorders in 22q11.2 deletion syndrome: best practices for diagnosis and management. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019;28(3):984-999. http://doi.org/10.1044/2019_AJSLP-16-0147
 25. Cable BB, Mair EA. Avoiding perils and pitfalls in velocardiocardial syndrome: an otolaryngologist's perspective. *Ear Nose Throat J.* 2003;82(1):56-60.
 26. Crockett DJ, Goudy SL, Chinnadurai S, Wootten CT. Obstructive sleep apnea syndrome in children with 22q11.2 deletion syndrome after operative intervention for velopharyngeal insufficiency. *Front Pediatr.* 2014;2:84. <http://doi.org/10.3389/fped.2014.00084>
 27. Perkins JA, Sie K, Gray S. Presence of 22q11 deletion in post-adenoidectomy velopharyngeal insufficiency. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(5):645-648. <http://doi.org/10.1001/archotol.126.5.645>
 28. Havkin N, Tatum SA, Shprintzen RJ. Velopharyngeal insufficiency and articulation impairment in velo-cardio-facial syndrome: the influence of adenoids on phonemic development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;54(2-3):103-110. [http://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00350-5](http://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00350-5)
 29. Cheung ENM, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):190-196. <http://doi.org/10.1111/cen.12466>
 30. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr.* 2014;173(6):757-765. <http://doi.org/10.1007/s00431-013-2240-z>
 31. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, et al. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1301-1308. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38175>
 32. Kawame H, Adachi M, Tachibana K, et al. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *J Pediatr.* 2001;139(6):892-895. <http://doi.org/10.1067/mpd.2001.119448>
 33. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001;3(1):19-22. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00005>
 34. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2672-2681. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35485>
 35. Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2665-2671. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35426>
 36. Eicher PS, McDonald-McGinn DM, Fox CA, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr.* 2000;137(2):158-164. <http://doi.org/10.1067/mpd.2000.105356>
 37. Ebert B, Morrell N, Zavala H, Chinnadurai S, Tibesar R, Roby BB. Percutaneous enteral feeding in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2022;59(1):121-125. <http://doi.org/10.1177/10555665621996117>
 38. Wong NS, Feng Z, Rappazzo C, Turk C, Randall C, Ongkasuwan J. Patterns of dysphagia and airway protection in infants with 22q11.2-deletion syndrome. *Laryngoscope.* 2020;130(11):2532-2536. <http://doi.org/10.1002/lary.28317>
 39. Shen L, Gu H, Wang D, et al. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(7):904-909. <http://doi.org/10.1007/s00246-011-0012-y>
 40. 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. <http://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181634edf>
 41. Yang C, Ge J, Zhang R, Chen C, Yi L, Shen L. The correlation between severity of postoperative hypocalcemia and perioperative mortality in chromosome 22q11.2 microdeletion (22q11DS) patient

- after cardiac-correction surgery: a retrospective analysis. *Heart Surg Forum*. 2020;23(5):E549-E554. <http://doi.org/10.1532/hcf.2957>
42. Lambert MP, Arulsevan A, Schott A, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2121-2127. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38474>
 43. Homans JF, Tromp IN, Colo D, et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2104-2120. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38545>
 44. Homans JF, Baldew VGM, Brink RC, et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019;104(1):19-24. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314779>
 45. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2326-2334.
 46. Sato S, Kawashima H, Suzuki K, Nagao R, Tsuyuki K, Hoshika A. A case of juvenile idiopathic polyarticular arthritis complicated by IgA deficiency in 22q11 deletion syndrome. *Rheumatol Int*. 2011;31(8):1089-1092. <http://doi.org/10.1007/s00296-009-1245-4>
 47. Hopkins SE, Chadehumbe M, Blaine Crowley T, Zackai EH, Bilaniuk LT, McDonald-McGinn DM. Neurologic challenges in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2140-2145. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38614>
 48. Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019;60(5):818-829. <http://doi.org/10.1111/epi.14722>
 49. Moulding HA, Bartsch U, Hall J, et al. Sleep problems and associations with psychopathology and cognition in young people with 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS). *Psychol Med*. 2020;50(7):1191-1202. <http://doi.org/10.1017/S0033291719001119>
 50. Arganbright JM, Tracy M, Hughes SS, Ingram DG. Sleep patterns and problems among children with 22q11 deletion syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(6):e1153. <http://doi.org/10.1002/mgg3.1153>
 51. Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(9):845-859. <http://doi.org/10.1111/jir.12183>
 52. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005;186:115-120. <http://doi.org/10.1192/bjp.186.2.115>
 53. Fiksinski AM, Schneider M, Zinkstok J, Baribeau D, Chawner SJRA, Vorstman JAS. Neurodevelopmental trajectories and psychiatric morbidity: lessons learned from the 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(3):13. <http://doi.org/10.1007/s11920-021-01225-z>
 54. Suzuki N, Kanzaki S, Suzuki T, Ogawa K, Yamagishi H. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome related to hearing and communication. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(9):736-740. <http://doi.org/10.1080/00016489.2020.1769862>
 55. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):362-367. <http://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00006>
 56. von Scheibler ENMM, van der Valk Bouman ES, Nuijts MA, et al. Ocular findings in 22q11.2 deletion syndrome: a systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):569-578. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.62556>
 57. Fiksinski AM, Bearden CE, Bassett AS, et al. A normative chart for cognitive development in a genetically selected population. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(7):1379-1386. <http://doi.org/10.1038/s41386-021-00988-6>
 58. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Duijff SN, Bassett AS, Kahn RS, Vorstman JAS. Autism spectrum and psychosis risk in the 22q11.2 deletion syndrome. Findings from a prospective longitudinal study. *Schizophr Res*. 2017;188:59-62. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.032>
 59. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):377-385. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2671>
 60. Gothelf D, Schneider M, Green T, et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(11):1192-1203. e3. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.08.008>
 61. Kates WR, Mariano MA, Antshel KM, et al. Trajectories of psychiatric diagnoses and medication usage in youth with 22q11.2 deletion syndrome: a 9-year longitudinal study. *Psychol Med*. 2019;49(11):1914-1922. <http://doi.org/10.1017/S0033291718002696>
 62. Fiksinski AM, Schneider M, Murphy CM, et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2182-2191. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40387>
 63. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. 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. *Am J Psychiatry*. 2014;171(6):627-639. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070864>
 64. Fonseca-Pedrero E, Debbané M, Schneider M, Badoud D, Eliez S. Schizotypal traits in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: validity, reliability and risk for psychosis. *Psychol Med*. 2016;46(5):1005-1013. <http://doi.org/10.1017/S0033291715002500>
 65. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015;17(8):599-609. <http://doi.org/10.1038/gim.2014.175>
 66. Islam Z, Ford T, Kramer T, et al. Mind how you cross the gap! Outcomes for young people who failed to make the transition from child to adult services: the TRACK study. *BJPsych Bull*. 2016;40(3):142-148. <http://doi.org/10.1192/pb.bp.115.050690>
 67. Kerin L, Lynch D, McNicholas F. Participatory development of a patient-clinician communication tool to enhance healthcare transitions for young people with 22q11.2. *Ir J Med Sci*. 2020;189(3):761-769. <http://doi.org/10.1007/s11845-019-02104-6>
 68. Lose EJ, Robin NH. Caring for adults with pediatric genetic diseases: a growing need. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(6):611-612. <http://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f18a01>
 69. Lu JH, Chung MY, Hwang B, Chien HP. Prevalence and parental origin in tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 microdeletion. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):87-90. <http://doi.org/10.1542/peds.104.1.87>
 70. Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1060-1068. <http://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76683>
 71. Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1157-1167. <http://doi.org/10.1093/hmg/8.7.1157>
 72. Guo T, Diacou A, Nomaru H, et al. Deletion size analysis of 1680 22q11.2DS subjects identifies a new recombination hotspot on chromosome 22q11.2. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1150-1163. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy028>
 73. 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(4):1076-1086. <http://doi.org/10.1086/302343>
 74. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(4):489-501. <http://doi.org/10.1093/hmg/9.4.489>
 75. Rozas MF, Benavides F, Lø n L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome:

- systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):195. <http://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>
76. Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet.* 2005;68(4):373-378. <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00493.x>
 77. Vorstman JAS, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat.* 2006;27(8):814-821. <http://doi.org/10.1002/humu.20330>
 78. Busse T, Graham JM Jr, Feldman G, et al. High-resolution genomic arrays identify CNVs that phenocopy the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mutat.* 2011;32(1):91-97. <http://doi.org/10.1002/humu.21395>
 79. Cohen JL, Crowley TB, McGinn DE, et al. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2203-2214. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40494>
 80. Afenjar A, Moutard ML, Doummar D, et al. Early neurological phenotype in 4 children with biallelic PRODH mutations. *Brain Dev.* 2007;29(9):547-552. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.01.008>
 81. Unolt M, Kammoun M, Nowakowska B, et al. Pathogenic variants in CDC45 on the remaining allele in patients with a chromosome 22q11.2 deletion result in a novel autosomal recessive condition. *Genet Med.* 2020;22(2):326-335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0645-4>
 82. Nakagawa M, Okuno M, Okamoto N, Fujino H, Kato H. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 microdeletion. *Am J Med Genet.* 2001;99(4):286-288. [http://doi.org/10.1002/1096-8628\(2001\)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t](http://doi.org/10.1002/1096-8628(2001)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t)
 83. Budarf ML, Konkle BA, Ludlow LB, et al. Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/velocardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):763-766. <http://doi.org/10.1093/hmg/4.4.763>
 84. Souto Filho JTD, Ribeiro HAA, Fassbender IPB, Ribeiro JMMC, Ferreira Júnior WDS, Figueiredo LCS. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(8):423-425. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000849>
 85. Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int.* 2013;55(4):434-437. <http://doi.org/10.1111/ped.12105>
 86. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, et al. Unmasking of a recessive SCARF2 mutation by a 22q11.2 de novo deletion in a patient with van den Ende-Gupta syndrome. *Mol Syndromol.* 2010;1(5):239-245. <http://doi.org/10.1159/000328135>
 87. Anastasio N, Ben-Omran T, Teebi A, et al. Mutations in SCARF2 are responsible for Van Den Ende-Gupta syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):553-559. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.005>
 88. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-1185. <http://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
 89. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, et al. 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. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101320>
 90. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net. *Genet Med.* 2001;3(1):23-29. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00006>
 91. Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, et al. Expanding the fetal phenotype: prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(8):1735-1741. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38665>
 92. Cohen V, Powell E, Lake C. Failure of neuraxial anaesthesia in a patient with velocardiofacial syndrome. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(3):256-259. <http://doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.12.007>
 93. Luo S, Meng D, Li Q, et al. Genetic testing and pregnancy outcome analysis of 362 fetuses with congenital heart disease identified by prenatal ultrasound. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):571-577. <http://doi.org/10.5935/abc.20180144>
 94. Vialard F, Simoni G, Gomes DM, et al. Prenatal BACs-on-beads™: the prospective experience of five prenatal diagnosis laboratories. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):329-335. <http://doi.org/10.1002/pd.2934>
 95. Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2068-2073. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.022>
 96. Li S, Jin Y, Yang J, et al. Prenatal diagnosis of rearrangements in the fetal 22q11.2 region. *Mol Cytogenet.* 2020;13:28. <http://doi.org/10.1186/s13039-020-00498-y>
 97. Wang JC, Radcliff J, Coe SJ, Mahon LW. Effects of platforms, size filter cutoffs, and targeted regions of cytogenomic microarray on detection of copy number variants and uniparental disomy in prenatal diagnosis: results from 5026 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2019;39(3):137-156. <http://doi.org/10.1002/pd.5375>
 98. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin Genet.* 2018;93(2):293-300. <http://doi.org/10.1111/cge.13098>
 99. Zhao C, Tynan J, Ehrich M, et al. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Clin Chem.* 2015;61(4):608-616. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.233312>
 100. Wapner RJ, Babiary JE, Levy B, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):332.e1-e9. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.041>
 101. Jensen TJ, Dzakula Z, Deciu C, van den Boom D, Ehrich M. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma. *Clin Chem.* 2012;58(7):1148-1151. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2011.180794>
 102. Xie X, Wang M, Goh ES, et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions in average-risk pregnancies: a cost-effectiveness analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(6):740-749.e712. <http://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.007>
 103. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EW, Bassett AS. Fetal growth and gestational factors as predictors of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2016;18(4):350-355. <http://doi.org/10.1038/gim.2015.84>
 104. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med.* 2001;3(1):45-48. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00010>
 105. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005041. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005041>
 106. Park IS, Ko JK, Kim YH, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol.* 2007;114(2):230-235. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.12.029>
 107. Babaoglu K, Altun G, Binnetoglu K, Dönmez M, Ökaybey, Anık Y. Crossed pulmonary arteries: a report on 20 cases with an emphasis on the clinical features and the genetic and cardiac abnormalities. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):1785-1790. <http://doi.org/10.1007/s00246-013-0714-4>
 108. McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2114-2119. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01286-4](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01286-4)

109. McElhinney DB, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(6):E104. <http://doi.org/10.1542/peds.108.6.e104>
110. Yeoh TY, Scavonetto F, Hamlin RJ, Burkhart HM, Sprung J, Weingarten TN. Perioperative management of patients with DiGeorge syndrome undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(4):983-989. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.10.025>
111. [Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J*. 2004;5\(8\):624-628.](http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.009)
112. Michielon G, Marino B, Oricchio G, et al. Impact of DEL22q11, trisomy 21, and other genetic syndromes on surgical outcome of conotruncal heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):565-570.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.009>
113. Hamzah M, Othman HF, Daphtary K, Komarlu R, Aly H. Outcomes of truncus arteriosus repair and predictors of mortality. *J Card Surg*. 2020;35(8):1856-1864. <http://doi.org/10.1111/jocs.14730>
114. O'Byrne ML, Yang W, Mercer-Rosa L, et al. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with increased perioperative events and more complicated postoperative course in infants undergoing infant operative correction of truncus arteriosus communis or interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1597-1605. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.011>
115. Koth A, Sidell D, Bauser-Heaton H, et al. Deletion of 22q11 chromosome is associated with postoperative morbidity after unifocalisation surgery. *Cardiol Young*. 2019;29(1):19-22. Published correction appears in *Cardiol Young*. 2019;29(1):23. <http://doi.org/10.1017/S1047951118001427>
116. Ackerman MJ, Wylam ME, Feldt RH, et al. Pulmonary atresia with ventricular septal defect and persistent airway hyperresponsiveness. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(1):169-177. <http://doi.org/10.1067/jtc.2001.114942>
117. Wise-Faberowski L, Irvin M, Sidell DR, et al. Assessment of airway abnormalities in patients with tetralogy of Fallot, pulmonary atresia, and major aortopulmonary collaterals. *Cardiol Young*. 2019;29(5):610-614. <http://doi.org/10.1017/S1047951119000301>
118. Guidelines for the management of congenital heart diseases in childhood and adolescence. *Cardiol Young*. 2017;27(S3):S1-S105. <http://doi.org/10.1017/S1047951116001955>
119. John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(5):939-942. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32770>
120. de Rinaldis CP, Butensky A, Patel S, et al. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome without intracardiac anomalies. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(7):1594-1600. <http://doi.org/10.1007/s00246-021-02645-7>
121. Jackson O, Crowley TB, Sharkus R, et al. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1184-1195. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61152>
122. Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. *Clin Plast Surg*. 2014;41(2):271-282. <http://doi.org/10.1016/j.cps.2013.12.002>
123. Ruotolo RA, Veitia NA, Corbin A, et al. Velopharyngeal anatomy in 22q11.2 deletion syndrome: a three-dimensional cephalometric analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(4):446-456. <http://doi.org/10.1597/04-193.1>
124. Persson C, Lohmander A, Jo'nsson R, Óskarsdóttir S, Söderpalm E. A prospective cross-sectional study of speech in patients with the 22q11 deletion syndrome. *J Commun Disord*. 2003;36(1):13-47. [http://doi.org/10.1016/s0021-9924\(02\)00133-8](http://doi.org/10.1016/s0021-9924(02)00133-8)
125. Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE, et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med*. 2001;3(1):67-71. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00015>
126. Baylis AL, Shriberg LD. Estimates of the prevalence of speech and motor speech disorders in youth with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Speech Lang Pathol*. 2019;28(1):53-82. http://doi.org/10.1044/2018_AJSLP-18-0037
127. Verheij E, Kist AL, Mink van der Molen AB, et al. Otolologic and audiologic findings in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(2):765-771. <http://doi.org/10.1007/s00405-016-4365-y>
128. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(2):172-181. <http://doi.org/10.1002/ajmg.c.31435>
129. Jackson OA, Paine K, Magee L, et al. Management of velopharyngeal dysfunction in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a survey of practice patterns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;116:43-48. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.10.016>
130. Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, et al. Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(7):652-656. <http://doi.org/10.1001/archoto.2009.64>
131. Swanson EW, Sullivan SR, Ridgway EB, Marrinan EM, Mulliken JB. Speech outcomes following pharyngeal flap in patients with velocardiofacial syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(5):2045-2053. <http://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820e91e6>
132. Moraleda-Cibrián M, Edwards SP, Kasten SJ, Berger M, Buchman SR, O'Brien LM. Symptoms of sleep disordered breathing in children with craniofacial malformations. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):307-312. <http://doi.org/10.5664/jcsm.3536>
133. Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA, et al. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(8):1360-1364. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.05.031>
134. Lee A, Chang BL, Solot C, et al. Defining risk of postoperative obstructive sleep apnea in patients with 22q11.2DS undergoing pharyngeal flap surgery for velopharyngeal dysfunction using polysomnographic evaluation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(7):808-818. <http://doi.org/10.1177/1055665619900871>
135. Blenke EJS, Anderson AR, Raja H, Bew S, Knight LC. Obstructive sleep apnoea adenotonsillectomy in children: when to refer to a centre with a paediatric intensive care unit? *J Laryngol Otol*. 2008;122(1):42-45. <http://doi.org/10.1017/S0022215107007566>
136. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(12):1408-1412. <http://doi.org/10.1001/archotol.128.12.1408>
137. Ebert B, Sidman J, Morrell N, Roby BB. Congenital and iatrogenic laryngeal and vocal abnormalities in patients with 22q11.2 deletion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;109:17-20. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.03.006>
138. Jones JW, Tracy M, Perryman M, Arganbright JM. Airway anomalies in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a 5-year review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(6):384-389. <http://doi.org/10.1177/0003489418771711>
139. Sacca R, Zur KB, Crowley TB, Zackai EH, Valverde KD, McDonald-McGinn DM. Association of airway abnormalities with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;96:11-14. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.02.012>
140. Grasso F, Cirillo E, Quaremba G, et al. Otolaryngological features in a cohort of patients affected with 22q11.2 deletion syndrome: a monocentric survey. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2128-2134. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40518>
141. Zim S, Schelper R, Kellman R, Tatum S, Ploutz-Snyder R, Shprintzen R. Thickness and histologic and histochemical properties of the superior pharyngeal constrictor muscle in velocardiofacial syndrome. *Arch Facial Plast Surg*. 2003;5(6):503-510. <http://doi.org/10.1001/archfaci.5.6.503>
142. Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a literature review. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1319-1328. <http://doi.org/10.1111/coa.12874>
143. Reyes MR, LeBlanc EM, Bassila MK. Hearing loss and otitis media in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;47(3):227-233. [http://doi.org/10.1016/s0165-5876\(98\)00180-3](http://doi.org/10.1016/s0165-5876(98)00180-3)
144. Weir FW, Wallace SA, White DR, Hatch JL, Nguyen SA, Meyer TA. Otolologic and audiologic outcomes in pediatric patients with Velo-

- cardio-facial (22q11 deletion) syndrome. *Otol Neurotol*. 2017;38(1):73-78. <http://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001226>
145. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br J Audiol*. 1999;33(5):329-333. <http://doi.org/10.3109/03005369909090116>
 146. Loos E, Verhaert N, Willaert A, et al. Malformations of the middle and inner ear on CT imaging in 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(11):2975-2983. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37872>
 147. Verheij E, Elden L, Crowley TB, et al. Anatomic malformations of the middle and inner ear in 22q11.2 deletion syndrome: case series and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(5):928-934. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A5588>
 148. Óskarsdóttir S, Holmberg E, Fasth A, Sjöstrand K. Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome. *Acta Paediatr*. 2008;97(8):1113-1117. <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00858.x>
 149. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999;10(1):11-24.
 150. Jiramongkolchai P, Kumar MS, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:130-133. <http://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.005>
 151. Gokturk B, Topcu-Yilmaz P, Bozkurt B, et al. Ocular findings in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(4):218-222. <http://doi.org/10.3928/01913913-20160427-01>
 152. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS*. 2007;11(2):179-182. <http://doi.org/10.1016/j.jaapos.2006.08.006>
 153. Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr*. 2008;167(7):751-755. <http://doi.org/10.1007/s00431-007-0582-0>
 154. Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Sclerokernea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(7):904-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32156>
 155. Oberoi S, Huynh L, Vargervik K. Velopharyngeal, speech and dental characteristics as diagnostic aids in 22q11.2 deletion syndrome. *J Calif Dent Assoc*. 2011;39(5):327-332.
 156. Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Fölling I, Storhaug K, Abrahamson TG. Dental developmental disturbances in 50 individuals with the 22q11.2 deletion syndrome; relation to medical conditions? *Acta Odontol Scand*. 2012;70(3):194-201. <http://doi.org/10.3109/00016357.2011.629624>
 157. Klingberg G, Lingström P, Óskarsdóttir S, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod*. 2007;103(4):497-504. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.09.018>
 158. Klingberg G, Óskarsdóttir S, Johannesson EL, Noreén JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(1):14-23.
 159. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod*. 2008;106(2):e46-e51. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.019>
 160. Wong DH, Rajan S, Hallett KB, Manton DJ. Medical and dental characteristics of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *Int J Paediatr Dent*. 2021;31(6):682-690. <http://doi.org/10.1111/ipd.12755>
 161. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(20):e963-e978. Published correction appears in *Circulation*. 2021;144(9):e192. Published correction appears in *Circulation*. 2022;145(17):e868. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
 162. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res*. 2005;63(6):294-299. <http://doi.org/10.1159/000086745>
 163. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34(10):798-804. <http://doi.org/10.1136/jmg.34.10.798>
 164. Rayannavar A, Levitt Katz LE, Crowley TB, et al. Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2099-2103. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40495>
 165. Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 2015;57(6):1086-1089. <http://doi.org/10.1111/ped.12665>
 166. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167(7):1560-1564. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37064>
 167. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with a 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics*. 1998;101(5):929-932. <http://doi.org/10.1542/peds.101.5.929>
 168. Uy R, Jacobs N, Mziray-Andrew C. Inflammatory bowel disease and diverticulosis in an adolescent with DiGeorge syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):e43-e45. <http://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000497>
 169. Digilio MC, Giannotti A, Castro M, et al. Screening for celiac disease in patients with deletion 22q11.2 (DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome). *Am J Med Genet A*. 2003;121A(3):286-288. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.20254>
 170. Van Batavia JP, Crowley TB, Burrows E, et al. Anomalies of the genitourinary tract in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3):381-385. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61020>
 171. Óskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(3):177-184. <http://doi.org/10.1017/s0012162205000320>
 172. Urschel D, Hernandez-Trujillo VP. Spectrum of genetic T-cell disorders from 22q11.2DS to CHARGE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):99-105. <http://doi.org/10.1007/s12016-022-08927-z>
 173. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev*. 2019;287(1):186-201. <http://doi.org/10.1111/imr.12701>
 174. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1-18. <http://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>
 175. Cancrini C, Romiti ML, Finocchi A, et al. Post-natal ontogenesis of the T-cell receptor CD4 and CD8 Vbeta repertoire and immune function in children with DiGeorge syndrome. *J Clin Immunol*. 2005;25(3):265-274. <http://doi.org/10.1007/s10875-005-4085-3>
 176. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood*. 2019;133(24):2586-2596. <http://doi.org/10.1182/blood.2018885244>
 177. Framme JL, Lundqvist C, Lundell AC, et al. Long-term follow-up of newborns with 22q11 deletion syndrome and low TRECs. *J Clin Immunol*. 2022;42(3):618-633. <http://doi.org/10.1007/s10875-021-01201-5>
 178. Smetanova J, Milota T, Rataj M, Bloomfield M, Sediva A, Klocperk A. Accelerated maturation, exhaustion, and senescence of T cells in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Immunol*. 2022;42(2):274-285. <http://doi.org/10.1007/s10875-021-01154-9>

179. Bjo'rk AH, Óskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):1934-1940. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35484>
180. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):589-594. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
181. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014;164(6):1475-1480.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.056>
182. Deshpande DR, Demirdag YY, Marsh RA, Sullivan KE, Orange JS, USIDNET Consortium. Relationship between severity of T cell lymphopenia and immune dysregulation in patients with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletions and/or related TBX1 mutations): a USIDNET Study. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):29-37. <http://doi.org/10.1007/s10875-020-00854-y>
183. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):422-425. <http://doi.org/10.1136/adc.86.6.422>
184. Di Cesare S, Puliafito P, Ariganello P, et al. Autoimmunity and regulatory T cells in 22q11.2 deletion syndrome patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):591-594. <http://doi.org/10.1111/pai.12420>
185. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):747-757. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.028>
186. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003;112(4):e325. <http://doi.org/10.1542/peds.112.4.e325>
187. Iroh Tam PY, Hanisch BR, Klammer K, DeVries AS. Measles vaccine strain from the skin rash of a DiGeorge patient receiving tumor necrosis factor inhibitor. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):117. <http://doi.org/10.1097/INF.000000000000073>
188. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics*. 2014;133(4):e946-e954. <http://doi.org/10.1542/peds.2013-0831>
189. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol*. 2004;112(1):106-112. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.008>
190. Patel PO, Baylis AL, Hickey SE, et al. Bleeding severity and phenotype in 22q11.2 deletion syndrome – a cross-sectional investigation. *J Pediatr*. 2021;235:220-225. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.071>
191. Zwifelhofer NMJ, Bercovitz RS, Weik LA, et al. Hemizyosity for the gene encoding glycoprotein Ib β is not responsible for macrothrombocytopenia and bleeding in patients with 22q11 deletion syndrome. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):295-305. <http://doi.org/10.1111/jth.14357>
192. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Pediatr Res*. 2016;79(2):318-324. <http://doi.org/10.1038/pr.2015.216>
193. Kratz CP, Niehues T, Lyding S, Heusch A, Janssen G, Göbel U. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(2):167-172. <http://doi.org/10.1080/0880010390158685>
194. Akar NA, Adekile AD. Chromosome 22q11.2 deletion presenting with immune-mediated cytopenias, macrothrombocytopenia and platelet dysfunction. *Med Princ Pract*. 2007;16(4):318-320. <http://doi.org/10.1159/000102157>
195. Davies JK, Telfer P, Cavenagh JD, Foot N, Neat M. Autoimmune cytopenias in the 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(3):195-197. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2003.00508.x>
196. Stevens T, van der Werff Ten Bosch J, De Rademaeker M, Van Den Bogaert A, van den Akker M. Risk of malignancy in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Case Rep*. 2017;5(4):486-490. <http://doi.org/10.1002/ccr3.880>
197. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) 5. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(8):906-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
198. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138(4):307-313. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30984>
199. de Reuver S, Homans JF, Schlo' sser TPC, et al. 22q11.2 deletion syndrome as a human model for idiopathic scoliosis. *J Clin Med*. 2021;10(21):4823. <http://doi.org/10.3390/jcm10214823>
200. Morava E, Lacassie Y, King A, Illes T, Marble M. Scoliosis in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2002;22(6):780-783.
201. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15030. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.30>
202. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TA, et al. Movement disorders and other motor abnormalities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(3):639-645. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36928>
203. Friedman N, Rienstein S, Yeshayahu Y, Gothelf D, Somech R. Post-childhood presentation and diagnosis of DiGeorge syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(4):368-373. <http://doi.org/10.1177/0009922815591090>
204. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):844-851. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.219>
205. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):430-436. <http://doi.org/10.1002/art.1780400307>
206. Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997;72(2):210-215. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19971017\)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q](http://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q)
207. Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(2):129-135. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.10832>
208. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns*. 1999;10(1):3-9.
209. Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, et al. Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(8):1751-1760. <http://doi.org/10.2106/00004623-200408000-00020>
210. Veerapandiyani A, Blalock D, Ghosh S, Ip E, Barnes C, Shashi V. The role of cephalometry in assessing velopharyngeal dysfunction in velocardiofacial syndrome. *Laryngoscope*. 2011;121(4):732-737. <http://doi.org/10.1002/lary.21449>
211. Pelkonen P, Lahdenne P, Lantto R, Honkanen V. Chronic arthritis associated with chromosome deletion 22q11.2 syndrome. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2648-2650.
212. Torg JS, Ramsey-Emrhein JA. Management guidelines for participation in collision activities with congenital, developmental, or postinjury lesions involving the cervical spine. *Clin Sports Med*. 1997;16(3):501-530. [http://doi.org/10.1016/s0278-5919\(05\)70037-5](http://doi.org/10.1016/s0278-5919(05)70037-5)
213. Roizen NJ, Higgins AM, Antshel KM, Fremont W, Shprintzen R, Kates WR. 22q11.2 deletion syndrome: are motor deficits more than expected for IQ level? *J Pediatr*. 2010;157(4):658-661. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.073>
214. Cunningham AC, Fung W, Massey TH, et al. Movement disorder phenotypes in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Mov Disord*. 2020;35(7):1272-1274. <http://doi.org/10.1002/mds.28078>

215. Dines JN, Golden-Grant K, LaCroix A, et al. TANGO2: expanding the clinical phenotype and spectrum of pathogenic variants. *Genet Med.* 2019;21(3):601-607. Published correction appears in *Genet Med.* 2019;21(8):1899. <http://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-y>.
216. Leoni C, Stevenson DA, Geiersbach KB, et al. Neural tube defects and atypical deletion on 22q11.2. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(11):2701-2706. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36701>
217. Hyde J, Eidels A, van Amelsvoort T, Myin-Germeys I, Campbell L. Gene deletion and sleep depletion: exploring the relationship between sleep and affect in 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Psychol.* 2021;182(5):304-316. <http://doi.org/10.1080/00221325.2021.1930995>
218. Vergaelen E, Claes S, Kempke S, Swillen A. High prevalence of fatigue in adults with a 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):858-867. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38094>
219. Roizen NJ, Antshel KM, Fremont W, et al. 22q11.2DS deletion syndrome: developmental milestones in infants and toddlers. *J Dev Behav Pediatr.* 2007;28(2):119-124. <http://doi.org/10.1097/01.DBP.0000267554.96801.12>
220. Cunningham AC, Delpont S, Cumines W, et al. Developmental coordination disorder, psychopathology and IQ in 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2018;212(1):27-33. <http://doi.org/10.1192/bjp.2017.6>
221. Van Den Heuvel E, Manders E, Swillen A, Zink I. Atypical language characteristics and trajectories in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Commun Disord.* 2018;75:37-56. <http://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2018.06.001>
222. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr.* 1999;134(2):193-198. [http://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70415-4](http://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70415-4)
223. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med.* 2001;3(1):34-39. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00008>
224. Moberg PJ, Richman MJ, Roalf DR, et al. Neurocognitive functioning in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analytic review. *Behav Genet.* 2018;48(4):259-270. <http://doi.org/10.1007/s10519-018-9903-5>
225. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(Pt 9):666-670. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00955.x>
226. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM. Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(6):422-427. <http://doi.org/10.1017/s0012162200000785>
227. De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(1):4-10. <http://doi.org/10.1002/ddrr.44>
228. Tobia V, Brigstocke S, Hulme C, Snowling MJ. Developmental changes in the cognitive and educational profiles of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018;31(1):e177-e181. <http://doi.org/10.1111/jar.12344>
229. Quintero AI, Beaton EA, Harvey DJ, Ross JL, Simon TJ. Common and specific impairments in attention functioning in girls with chromosome 22q11.2 deletion, fragile X or Turner syndromes. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):5. <http://doi.org/10.1186/1866-1955-6-5>
230. Antshel KM, Fremont W, Ramanathan S, Kates WR. Predicting cognition and psychosis in young adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Bull.* 2017;43(4):833-842. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbw135>
231. de Sonneville LMJ, Hidding E, van Engeland H, Vorstman JAS, Sijmens-Morcus MEJ, Swaab H. Executive functioning and its relation to ASD and ADHD symptomatology in 22q11.2 deletion syndrome. *Child Neuropsychol.* 2018;24(1):1-19. <http://doi.org/10.1080/09297049.2016.1221064>
232. Duijff SN, Klaassen PWJ, de Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JA. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2012;200(6):462-468. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097139>
233. Reilly C, Senior J, Murtagh L. A comparative study of educational provision for children with neurogenetic syndromes: parent and teacher survey. *J Intellect Disabil Res.* 2015;59(12):1094-1107. <http://doi.org/10.1111/jir.12210>
234. Mosheva M, Pouillard V, Fishman Y, et al. Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(1):31-42. <http://doi.org/10.1007/s00787-018-1184-2>
235. Antshel K, Hier B, Fremont W, Faraone SV, Kates W. Predicting reading comprehension academic achievement in late adolescents with velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome (VCFS): a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res.* 2014;58(10):926-939. <http://doi.org/10.1111/jir.12134>
236. Niklasson L, Gillberg C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Res Dev Disabil.* 2010;31(1):185-194. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.09.001>
237. Swillen A, Moss E, Duijff S. Neurodevelopmental outcome in 22q11.2 deletion syndrome and management. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2160-2166. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38709>
238. Morrison S, Chawner SJRA, van Amelsvoort TAMJ, et al. Cognitive deficits in childhood, adolescence and adulthood in 22q11.2 deletion syndrome and association with psychopathology. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):53. <http://doi.org/10.1038/s41398-020-0736-7>
239. Selten I, Boerma T, Everaert E, Vansteensel MJ, Vorstman J, Wijnen F. Narrative comprehension and production abilities of children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2021;119, 104109. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.104109>
240. Chawner SJRA, Doherty JL, Moss H, et al. Childhood cognitive development in 22q11.2 deletion syndrome: case-control study. *Br J Psychiatry.* 2017;211(4):223-230. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195651>
241. Reilly C. Behavioural phenotypes and special educational needs: is aetiology important in the classroom? *J Intellect Disabil Res.* 2012;56(10):929-946. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01542.x>
242. Sandini C, Schneider M, Eliez S, Armando M. Association between parental anxiety and depression level and psychopathological symptoms in offspring with 22q11.2 deletion syndrome. *Front Psychiatry.* 2020;11:646. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00646>
243. Briegel W, Andritschky C. Psychological adjustment of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome and their mothers' stress and coping-A longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2707. <http://doi.org/10.3390/ijerph18052707>
244. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol.* 1999;5(4):230-241. [http://doi.org/10.1076/0929-7049\(199912\)05:04;1-R:FT230](http://doi.org/10.1076/0929-7049(199912)05:04;1-R:FT230)
245. Niarchou M, Zammit S, van Goozen SHM, et al. Psychopathology and cognition in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2014;204(1):46-54. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.132324>
246. Weisman O, Guri Y, Gur RE, et al. Subthreshold psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: multisite naturalistic study. *Schizophr Bull.* 2017;43(5):1079-1089. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbx005>
247. Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, et al. Contribution of congenital heart disease to neuropsychiatric outcome in school-age children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014;165B(2):137-147. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32215>
248. Serur Y, Sofrin Frumer D, Daon K, et al. Psychiatric disorders and autism in young children with 22q11.2 deletion syndrome compared to children with idiopathic autism. *Eur Psychiatry.* 2019;55:116-121. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.007>

249. Wagner KE, Kates WR, Fremont W, Antshel KM. Childhood predictors of young adult social functioning in 22q11.2 deletion syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(8):2480-2501. <http://doi.org/10.1007/s10803-017-3165-6>
250. Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34(5):1758-1769. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.12.003>
251. Debbané M, Glaser B, David MK, Feinstein C, Eliez S. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res.* 2006;84(2-3):187-193. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.01.019>
252. Solot CB, Moore TM, Crowley TB, et al. Early language measures associated with later psychosis features in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020;183(6):392-400. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32812>
253. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Thode KI, Chow EW, Bassett AS. Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. *Schizophr Res.* 2013;143(1):55-59. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.010>
254. Niarchou M, Chawner SJRA, Fiksinski A, et al. Attention deficit hyperactivity disorder symptoms as antecedents of later psychotic outcomes in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2019;204:320-325. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.044>
255. Armando M, Lin A, Pontillo M, Vicari S. Prevalence and treatment of psychiatric disorders other than psychosis in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: examining associations with social and role functioning. *Psychiatry Res.* 2017;254:238-243. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.019>
256. Young AS, Shashi V, Schoch K, Kwapil T, Hooper SR. Discordance in diagnoses and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Asian J Psychiatry.* 2011;4(2):119-124. <http://doi.org/10.1016/j.ajp.2011.03.002>
257. Khokhar JY, Dwiell LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: a unifying hypothesis. *Schizophr Res.* 2018;194:78-85. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.016>
258. Fair C, Cuttance J, Sharma N, et al. International and interdisciplinary identification of health care transition outcomes. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):205-211. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3168>
259. Stam H, Hartman EE, Deurloo JA, Grothoff J, Grootenhuys MA. Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood. *J Adolesc Health.* 2006;39(1):4-13. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.03.011>
260. Mayo D, Bolden KA, Simon TJ, Niendam TA. Bullying and psychosis: the impact of chronic traumatic stress on psychosis risk in 22q11.2 deletion syndrome – a uniquely vulnerable population. *J Psychiatr Res.* 2019;114:99-104. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.011>
261. Goodwin J, Swaab L, Campbell LE. ‘She’ll be able to live independently ... as long as I’m around’: the “lived” experience of parenting a child with 22q11.2 deletion syndrome in the transition to adulthood. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020;33(3):565-573. <http://doi.org/10.1111/jar.12700>
262. Buijs PCM, Boot E, Shugar A, Fung WLA, Bassett AS. Internet safety issues for adolescents and adults with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2017;30(2):416-418. <http://doi.org/10.1111/jar.12250>
263. Loo JCY, Boot E, Corral M, Bassett AS. Personalized medical information card for adults with 22q11.2 deletion syndrome: an initiative to improve communication between patients and healthcare providers. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020;33(6):1534-1540. <http://doi.org/10.1111/jar.12747>
264. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes.* 2023;14(1):160. <http://doi.org/10.3390/genes14010160>
265. Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2023;25:100344. <http://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>