

## Guía práctica para el seguimiento médico de pacientes con síndrome de delección 22q11.2

\*Anne S. Bassett, MD,<sup>a,b,c</sup> \*Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC,<sup>d</sup> Koen Devriendt, MD,<sup>e</sup> Maria Cristina Digilio, MD,<sup>f</sup> Paula Goldenberg, MD, MSW,<sup>g</sup> Alex Habel, MD,<sup>h</sup> Bruno Marino, MD,<sup>i</sup> Solveig Oskarsdottir, MD, PhD,<sup>j</sup> Nicole Philip, MD,<sup>k</sup> Kathleen Sullivan, MD, PhD,<sup>l</sup> Ann Swillen, PhD,<sup>e</sup> Jacob Vorstman, MD, PhD.<sup>m</sup>

\* Estos dos autores contribuyeron de forma equitativa con el manuscrito.

<sup>a</sup> Clinical Genetics Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto Ontario, Canadá

<sup>b</sup> Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network/ Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá

<sup>d</sup> Division of Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania

<sup>e</sup> University of Leuven, Lovaina, Bélgica

<sup>f</sup> Department of Medical Genetics, Bambino Gesù Hospital, Roma, Italia

<sup>g</sup> Cincinnati Children's Hospital and Medical Center, Cincinnati, Ohio

<sup>h</sup> Great Ormond Street Hospital for Sick Children, Londres, Reino Unido

<sup>i</sup> University La Sapienza, Roma, Italia

<sup>j</sup> Queen Silvia Children's Hospital, Gotemburgo, Suecia

<sup>k</sup> Hospital de la Timone, Marsella, Francia

<sup>l</sup> Division of Allergy and Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania

<sup>m</sup> University Medical Centre, Utrecht, Holanda

La versión original de este artículo está disponible a través del siguiente enlace:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3197829/>

*Esta es una revisión y adaptación al español peninsular realizada por Sixto García-Miñaur (Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid) de la traducción previamente realizada por Mariolga Urdaneta (Multi-Languages Corporation, Toronto, Canada) y Gabriela Repetto (Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile).*

## CASO CLÍNICO

Un niño de doce años se encuentra en seguimiento por varios especialistas médicos debido a los problemas causados por el síndrome de delección 22q11.2 (**SD22q11**). El niño, hijo de una madre de 31 años de edad con tres hijos anteriores, nació por parto natural, con un peso de 3033 gramos, tras un embarazo a término únicamente complicado por un leve polihidramnios. No había antecedentes familiares médicos que reseñar. Las puntuaciones de Apgar fueron de 8 al minuto y de 9 a los cinco minutos de nacer. A excepción de un llanto débil, el examen inicial del bebé no mostró hallazgos significativos y se le trasladó a la sala de Neonatología para bebés sanos. Poco después se le detectó un soplo cardíaco, se consultó a la unidad de Cardiología y fue trasladado al centro terciario local con un diagnóstico de tetralogía de Fallot. Una vez estabilizado, fue dado de alta a los tres días de vida.

Dos días más tarde presentó movimientos espasmódicos. Al llegar al servicio de urgencias del hospital local se comprobó que el nivel de calcio total en plasma era bajo (4,7 mg/dL), y fue diagnosticado con hipoparatiroidismo parcial. En ese momento, un especialista en genética sugirió la posibilidad diagnóstica de SD22q11. Semanas más tarde, la familia recibió una llamada telefónica que confirmaba este diagnóstico mediante la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH, del inglés *Fluorescent In Situ Hybridization*). No se facilitó más información respecto al diagnóstico, pronóstico, etiología ni riesgo de recurrencia hasta los cinco meses de edad, cuando el niño fue sometido a una intervención quirúrgica reparadora de su cardiopatía en un tercer hospital que contaba con un programa integral para pacientes con SD22q11. Entretanto, el niño presentaba dificultades de alimentación, requiriendo completar las tomas mediante sonda nasogástrica, reflujo nasal y reflujo gastroesofágico. Los padres continuaban buscando información fiable en Internet sobre el diagnóstico de su hijo.

Las problemas o complicaciones médicas que posteriormente padeció este niño y las intervenciones correspondientes que precisó fueron las siguientes: otitis media recurrente con miringotomía bilateral y colocación de tubos de drenaje a los 6 meses de edad; angioplastia con colocación de un stent en la arteria pulmonar izquierda tras presentar derrame pleural bilateral y detectarse una estenosis de la arteria a los 6 años de edad; infecciones

crónicas de vías aéreas superiores con una importante disfunción de células T que requirió evitar la administración de vacunas con virus vivos atenuados hasta los 7 años de edad; insuficiencia velofaríngea que requirió intervención quirúrgica mediante la técnica de colgajo faríngeo a los 7 años de edad; hipoplasia del esmalte dental y numerosas caries que dieron como resultado tres procedimientos odontológicos diferentes bajo anestesia general a partir de los 7 años de edad; múltiples anomalías de las vértebras cervicales y torácicas con escoliosis torácica izquierda y lumbar derecha, requiriendo colocación de una varilla estabilizadora graduable a los 11 años de edad y posteriores extensiones de la varilla a los 11.5 y a los 12 años; hipocalcemia postoperatoria; talla baja; estreñimiento y trombocitopenia idiopática persistente. Algunos estudios complementarios realizados, como la ecografía renal y el estudio de delección 22q11.2 en ambos progenitores, fueron normales.

En las sucesivas exploraciones físicas su altura y peso se encontraban constantemente justo por debajo del percentil 5, sin evidencia de déficit de hormona de crecimiento. El perímetro craneal se mantenía en el rango de normalidad, en el percentil 25. Los rasgos dismórficos incluían: línea anterior del cabello baja; relleno de párpados superiores; hipoplasia malar; orejas de forma normal pero despegadas, con lóbulos poco desarrollados; nariz levemente desviada con punta bulbosa e hipoplasia de alas nasales; desviación de la comisura bucal con el llanto y labio superior fino; micrognatia leve; un hoyuelo sacro y sindactilia cutánea entre los dedos 2-3 del pie.

En lo que se refiere a su desarrollo psicomotor, el niño presentó un leve retraso en la adquisición de hitos motores: logró sentarse a los 11 meses y caminar a los 18 meses. Sin embargo, mostró un retraso significativo en el desarrollo del lenguaje, ya que nunca balbuceó, dijo sus primeras palabras a los 3 años de edad y no desarrolló el nivel completo de lenguaje de una conversación normal hasta los 7 años de edad. No obstante, presentaba algunos puntos fuertes en el lenguaje receptivo y se comunicaba de forma adecuada mediante el lenguaje de signos. Actualmente, sigue una escolarización normal con apoyo. Es un niño de carácter afable aunque muestra tendencia a la ansiedad y al pensamiento perseverante. A pesar de todas las dificultades médicas, académicas y sociales, practica atletismo, es un

seguidor entusiasta de la lucha libre y disfruta viajando. Sin embargo, sus padres, hermanos y familiares que lo han respaldado en todo momento continúan preocupados por su evolución a largo plazo y por el seguimiento médico en su transición a la vida adulta.

Como se aprecia en el curso tan complicado que ha tenido este niño, es necesaria una guía práctica de seguimiento multisistémica que facilite la atención médica adecuada a pacientes con SD22q11, tanto al médico de cabecera como a los distintos especialistas involucrados. Si bien el SD22q11 no es aún suficientemente conocido, su detección, incluida la que se realiza en el periodo prenatal, está aumentando progresivamente. Así mismo, el espectro fenotípico es tan variable que los pacientes pueden presentarse a cualquier edad. Por todo ello, esta guía inicial, elaborada por un panel internacional de expertos, presenta las recomendaciones de buena práctica clínica disponibles en la actualidad para todo el ciclo de vida de estas personas, haciendo mayor énfasis en las cuestiones que van cambiando a lo largo del desarrollo del niño.

## ANTECEDENTES

A pesar de no ser aún muy conocido en medios clínicos, el síndrome de pérdida o delección de la región cromosómica 22q11.2 (SD22q11) es el síndrome de microdelección más común (MIM 188400, 192430), con una frecuencia aproximada de 1 cada 4000 nacimientos vivos.<sup>1-3</sup> Sin embargo, la frecuencia real puede ser mayor, debido a la variabilidad de su expresividad o manifestaciones clínicas.<sup>4</sup> Como referencia, la frecuencia del síndrome de Down es de 1 cada 1200 recién nacidos.<sup>5</sup> El SD22q11 es la segunda causa más común de retraso del desarrollo psicomotor y de cardiopatía congénita grave después del síndrome de Down. Afecta aproximadamente al 2,4% de personas con discapacidad intelectual <sup>6</sup> y al 10-15% de pacientes con tetralogía de Fallot.<sup>7,8</sup> La delección de la región cromosómica 22q11.2 se ha identificado en la gran mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y síndrome de anomalía facial conotruncal <sup>9-14</sup>, así como también en un grupo de casos con síndrome de Opitz G/BBB de transmisión autosómica dominante y con síndrome cardiofacial de Cayler.<sup>15,16</sup> Esta relación de trastornos asociados puede resultar algo desconcertante, pero es fácil de comprender si se considera que los distintos diagnósticos

o entidades clínicas fueron originalmente descritas por médicos que atendían a pacientes -inevitablemente seleccionados- de su área de especialidad. Posteriormente, al generalizarse los estudios mediante técnica FISH, se empezó a referirse a los pacientes con delección de forma colectiva en base a su etiología cromosómica: el SD22q11.

Las características clínicas que llevan a un especialista médico a sospechar el diagnóstico y solicitar un estudio genético para detectar la delección 22q11.2 pueden variar de acuerdo con la edad del paciente. Pero habitualmente incluyen dos o más de los siguientes hallazgos clásicos: retraso del desarrollo psicomotor y/o dificultades de aprendizaje <sup>17-19</sup>, anomalía cardíaca conotruncal, anomalía del paladar, reflujo nasal y/o habla hipernasal; trastornos del comportamiento y/o enfermedad psiquiátrica <sup>20-21</sup>; inmunodeficiencia <sup>22</sup>; hipocalcemia; y rasgos faciales distintivos <sup>23-26</sup>. Sin embargo, debido a la considerable variabilidad de la expresión clínica, especialmente en ausencia de los hallazgos clásicos, el diagnóstico puede pasar desapercibido.<sup>19,20,34</sup> Esta expresividad variable también explica que se detecte la delección en pacientes previamente diagnosticados con otros síndromes clínicos, como Goldenhar, por ejemplo.<sup>4</sup> La identificación del SD22q11, especialmente en adolescentes y adultos, requiere habitualmente un alto grado de sospecha.<sup>23-25</sup> El síndrome afecta a hombres y a mujeres por igual.<sup>26</sup>

La delección de la región 22q11.2 en hemicegosis (es decir, solamente en uno de los dos cromosomas 22) es casi siempre demasiado pequeña como para ser identificada mediante estudios citogenéticos convencionales que utilizan la tinción y análisis del patrón de bandas G. Desde 1992, los estudios mediante técnica FISH, utilizando sondas N25 o TUPLE1 que hibridan en la región más frecuentemente delecionada, han permitido la identificación de pacientes con delecciones submicroscópicas de la región 22q11.2. La mayoría de los pacientes (~85%) tienen una delección "típica" o "común", de un tamaño aproximado de 3 Mb, que incluye unos 45 genes codificantes, mientras que el resto presentan delecciones "atípicas" o "anidadas", más pequeñas, dentro de la región de la delección común de 3 Mb.<sup>27-28</sup> La técnica FISH tiene la limitación de que la secuencia diana de hibridación está localizada en la mitad proximal de la región 22q11.2. Las delecciones "atípicas" que no incluyen esta secuencia de ADN en la que hibridan las sondas comerciales FISH que se

utilizan habitualmente<sup>29</sup> no serán detectadas mediante esta prueba. Las nuevas técnicas más sofisticadas que pueden detectar deleciones de diferentes tamaños, tales como la hibridación genómica comparada mediante array (*array-CGH*), microarrays de genoma completo y MLPA (del inglés *multiplex ligation-dependent probe amplification*), terminarán por reemplazar los estudios mediante FISH en la mayoría de los laboratorios.<sup>30</sup>

El motivo por el que se producen estas deleciones 22q11.2 se relaciona con la arquitectura genómica de esta región cromosómica. La presencia de elementos repetitivos (LCR, del inglés *low copy repeats*) con gran homología entre sí convierte a esta región en especialmente susceptible a que se produzcan reestructuraciones debidas a intercambios no equilibrados durante la meiosis (*unequal meiotic crossovers*) que dan lugar a recombinaciones intercromosómicas anómalas (mecanismo de recombinación homóloga no alélica).<sup>31</sup> Estos LCR flanquean la región de la deleción típica o común y determinan habitualmente los puntos de rotura. Algunos casos en los que los puntos de rotura no se relacionan con estos LCRs pueden deberse a otros elementos repetitivos y/o a mecanismos no bien conocidos.<sup>32,33</sup>

La mayoría (>90%) de las deleciones 22q11.2 son un evento nuevo (*de novo*), espontáneo, producido al azar, sin que ninguno de los progenitores esté afectado.<sup>4,28</sup> Sin embargo, hasta en un 10% de casos, la deleción es heredada y se identifica en un progenitor, en proporción aproximadamente equivalente entre madres y padres.<sup>28,34</sup> Por tanto, teniendo en cuenta tanto la variabilidad de la expresión de las manifestaciones clínicas como la posibilidad de mosaicismo somático (es decir, cuando la deleción está presente únicamente en algunas células de un determinado tejido; p.ej. en los linfocitos),<sup>39</sup> se recomienda el estudio genético de ambos progenitores, con el correspondiente seguimiento y asesoramiento genético en caso de identificar la deleción en uno de ellos.<sup>4</sup>

Con respecto a la mortalidad, a diferencia de lo descrito inicialmente en pacientes con síndrome de DiGeorge, y gracias a los avances de la cirugía cardíaca paliativa y al tratamiento médico de la inmunodeficiencia, la mortalidad infantil actual del SD22q11 es relativamente baja (~4%).<sup>34</sup> Aunque en comparación con la expectativa de vida de la

población general, la mortalidad general es elevada, especialmente en adultos.<sup>42</sup>

El SD22q11 es esencialmente un síndrome multisistémico con una considerable variabilidad en la gravedad y en el grado de expresión clínica en cada individuo,<sup>35</sup> incluso entre miembros afectados de una misma familia.<sup>34</sup> Así mismo, la presencia de una manifestación clínica determinada no predice la asociación de otra manifestación clínica diferente. Además, hasta el momento actual, no hay ninguna evidencia que muestre diferencias significativas entre la expresión clínica y el tamaño y extensión de la deleción.<sup>4,28</sup> Por tanto, aunque algunas recomendaciones son relevantes para todos las personas con SD22q11, el tratamiento debe ser individualizado, ajustándose a la edad y grado de desarrollo psicomotor del paciente y a su particular combinación de problemas médicos, teniendo en cuenta la gravedad y necesidad de tratamiento de los mismos.

Por ejemplo, en el caso clínico que se ha presentado al inicio, durante la lactancia y el periodo preescolar las manifestaciones clínicas típicas pueden incluir cualquier combinación de problemas de alimentación, procesos infecciosos, hipocalcemia y anomalías estructurales cardíacas o del paladar, que pueden acompañarse de dificultades en el habla, el aprendizaje y/o el desarrollo psicomotor. Durante el periodo escolar, la preocupación de los padres se desplaza a lograr un apoyo educativo adecuado, fomentar las relaciones sociales con niños de su misma edad y afrontar una variedad de cuestiones médicas tales como: dolores de piernas (no específicos pero que puede limitar la actividad); escoliosis; enfermedades autoinmunes y talla baja, en algunos casos debido a un déficit de hormona del crecimiento. Los procesos infecciosos recurrentes pueden afectar la asistencia a la escuela; también pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas cardíacas secundarias a medida que el niño crece. Los adolescentes y adultos jóvenes pueden presentar por primera vez convulsiones y/o enfermedades psiquiátricas tratables, o pueden volver a recurrir si ya se habían producido con anterioridad. Durante la etapa adulta, una proporción considerable de estas personas tiene dificultades para encontrar y mantener un puesto de trabajo y establecer relaciones sociales normales. Así mismo, a lo largo de la vida pueden surgir nuevos problemas médicos relacionados

con el SD22q11, lo que puede resultar particularmente estresante si no se reconoce su vinculación con el síndrome.  
36

Claramente, el diagnóstico a cualquier edad modifica el asesoramiento genético y el tratamiento del paciente de forma significativa.<sup>4,25</sup> El diagnóstico precoz brinda la oportunidad de afectar el curso de la enfermedad y mejorar el pronóstico. La planificación anticipada de cuidados médicos incluye un seguimiento cercano con realización de pruebas complementarias para la detección de problemas médicos asociados y su correspondiente tratamiento coordinado.<sup>4,24,25</sup> La evidencia disponible en el momento actual indica que los tratamientos estándar resultan efectivos para los problemas médicos asociados, desde las anomalías cardíacas congénitas y las alteraciones del tiroides hasta las enfermedades psiquiátricas.<sup>37</sup> Sin embargo, cualquier estrategia de tratamiento debe llevarse a cabo teniendo en cuenta la naturaleza multisistémica del SD22q11. Las consultas especializadas, denominadas “centros clínicos de excelencia”, como se menciona en el caso clínico, brindan apoyo tanto a los padres como a otros médicos encargados del tratamiento del paciente, a la vez que facilitan el acceso a grupos de apoyo a través de las redes sociales.<sup>23-25</sup> Así mismo, estas consultas están en condiciones de realizar un seguimiento cercano y detallado del paciente, conociendo sus capacidades y dificultades, y permitiendo realizar las intervenciones necesarias en el momento adecuado. Debido a la complejidad del SD22q11, recomendamos que estos pacientes sean evaluados periódicamente en un centro especializado, siempre que resulte geográfica y económicamente posible. En cualquier caso, se ha elaborado esta guía de seguimiento médico con el fin de ayudar al médico de atención primaria que atiende a personas con SD22q11.

## MÉTODOS

Estas guías se han desarrollado en dos etapas. En una primera fase se celebraron dos reuniones internacionales sobre el SD22q11 para lograr un consenso: una en Marsella, Francia, en 2006 y otra en Utrecht, Holanda, en 2008. En estas reuniones, especialistas médicos e investigadores con amplia experiencia en el SD22q11 (18 especialidades médicas que representaban a más de 15 países) se reunieron en grupos de debate para analizar

recomendaciones de buena práctica clínica en base a la experiencia y a los datos disponibles.

En una segunda etapa, se llevó a cabo una revisión sistemática de 239 publicaciones clínicamente relevantes en un esfuerzo por respaldar con evidencia científica, en la medida de lo posible, las recomendaciones consensuadas<sup>33</sup>, reconociendo que la literatura disponible es relativamente limitada para esta compleja enfermedad, en especial en lo que se refiere a las cuestiones de tratamiento. Por consiguiente, en este periodo relativamente temprano de nuestro conocimiento, casi toda la evidencia científica disponible sobre el SD22q11 correspondería a nivel III o IV (estudios descriptivos, opiniones de expertos o ambas). Por ello, no hemos calificado formalmente cada una de las recomendaciones propuestas.

En la reunión internacional sobre el SD22q11 celebrada en Coventry, Inglaterra, en el año 2010, se redactó una primera versión del documento consensuado como resultado de los dos pasos previos con el objetivo de trascender barreras nacionales, diferentes sistemas de salud y la visión sesgada de las distintas especialidades médicas. Al igual que todas las guías de seguimiento médico, estas recomendaciones iniciales cambiarán con el transcurso del tiempo a medida que se disponga de más datos e información. Así mismo, es probable que algunos médicos y especialistas no puedan llevar a cabo todos los estudios o evaluaciones sugeridas debido al coste de las mismas, a los distintos modelos sanitarios y protocolos clínicos y a otros motivos. Al igual que para la mayoría de las recomendaciones, no existen datos disponibles sobre la relación coste-beneficio de la planificación anticipada de cuidados médicos en el SD22q11 (p.ej. la identificación y tratamiento de la hipocalcemia para evitar las convulsiones). En cualquier caso, y aún a riesgo de resultar algo exhaustivas, pretenden incluir lo que se considera de forma colectiva como buena práctica clínica, y facilitar a los médicos y especialistas que atienden a estos pacientes estar al tanto de posibles problemas asociados que pueden ser relevantes desde el punto de vista clínico.

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Las recomendaciones se encuentran resumidas en tres tablas principales. La tabla 1 presenta las características multisistémicas, que incluyen tanto las más comunes como

las menos frecuentes pero que pueden ser de utilidad para el diagnóstico y/o el seguimiento.<sup>25,35</sup> La tabla 1 también presenta una descripción general del tratamiento y las especialidades habitualmente involucradas. La tabla 2 está organizada por recomendaciones en el momento del diagnóstico y en diferentes etapas del desarrollo. La tabla 3 presenta advertencias y consideraciones importantes a tener en cuenta por el médico que atiende a estos pacientes.

Se trata de recomendaciones generales. Se ha dado prioridad a las recomendaciones prácticas aplicables a un público internacional.

### **ASESORAMIENTO GENÉTICO**

El asesoramiento genético en el SD22q11 incluye la explicación de la prevalencia, etiología, detección, variabilidad de la expresión clínica, intervenciones posibles y opciones de diagnóstico prenatal y preconcepcional.<sup>4</sup> Algunos adultos afectados, especialmente aquellos en los que se detecta el síndrome a raíz de manifestaciones más graves en sus hijos, presentan la delección a pesar de mostrar mínimos hallazgos clínicos.<sup>34</sup> Así mismo, se han descrito algunos casos de mosaicismo somático.<sup>39</sup> Por tanto, a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas evidentes, se considera justificado el estudio de ambos progenitores con el fin de poder ofrecer el debido asesoramiento con respecto al posible riesgo de recurrencia. Además, la posibilidad de mosaicismo germinal/gonadal tiene como consecuencia un pequeño riesgo residual de recurrencia para los padres de niños que presentan delecciones *de novo*.<sup>40,41</sup> Excepcionalmente, puede darse el caso de que un paciente tenga una delección 22q11 y otro diagnóstico no relacionado, tal como un trastorno genético familiar monogénico u otra anomalía citogenética esporádica. Esto puede complicar la valoración de las características clínicas atribuibles a la delección 22q11 y el asesoramiento genético. Aún menos frecuente es la posibilidad de que la delección sea el resultado de una translocación cromosómica desequilibrada<sup>10</sup>, que afecta evidentemente a la estimación del riesgo de recurrencia. Por tanto, es necesario excluir la posibilidad de una reestructuración cromosómica en ambos progenitores antes de poder ofrecer un asesoramiento genético preciso.

Las personas con SD22q11, independientemente del sexo, y de manera similar a los pacientes con una alteración

genética autosómica dominante, tienen una probabilidad de dos (50%) de tener un hijo/a afectado en cada embarazo. Sin embargo, teniendo en cuenta la variabilidad de la expresión clínica, no es posible predecir el tipo y/o la gravedad de las manifestaciones clínicas en la descendencia. Las opciones de diagnóstico prenatal incluyen: ecografía y ecocardiograma fetal, procedimientos no invasivos pero que solo sirven para detectar únicamente algunas de las anomalías congénitas asociadas con el SD22q11; la detección prenatal de la delección mediante una biopsia de vellosidad corial o amniocentesis, ambos procedimientos altamente precisos. Las opciones pregestación incluyen el estudio de donante de gametos y el diagnóstico genético previo a la implantación mediante un procedimiento de fecundación *in vitro*.<sup>4</sup>

El asesoramiento también incluye proporcionar información actualizada sobre los problemas que se asocian con frecuencia y sobre otros que pueden surgir en diferentes etapas del desarrollo de una persona con SD22q11 (tabla 1). Así mismo, debe ofrecerse información sobre recomendaciones de seguimiento y tratamiento médico, recursos sanitarios y sociales locales y de apoyo a los pacientes, a sus familias y a los médicos implicados en su atención.

De forma ideal, el asesoramiento genético debe repetirse en cada etapa de la vida, aportando información actualizada sobre el SD22q11 y procurando responder a las preguntas que puedan surgir. Esto es especialmente importante durante la transición a la adolescencia y a la vida adulta, cuando las cuestiones relacionadas con la vida sexual y la reproducción y los problemas médicos tratables de aparición tardía (p.ej. enfermedades psiquiátricas) cobran mayor importancia.

### **CONCLUSIÓN**

En resumen, esta guía presenta las recomendaciones de buena práctica clínica actualmente disponibles para todo el ciclo de la vida de una persona con SD22q11, haciendo mayor énfasis en aspectos que cambian a lo largo del desarrollo del niño. Al igual que todas las recomendaciones, las que aquí presentamos deberán actualizarse a medida que se disponga de nueva información relevante.

Tabla 1: Características multisistémicas del síndrome de delección 22q11.2

Manifestaciones clínicas frecuentes <sup>1</sup>	Grupo de edad relevante			Manifestaciones menos frecuentes seleccionadas <sup>2</sup>	Intervención/tratamiento Estándar <sup>3</sup>	Consideraciones especiales, procedimientos recomendados	Especialidades habitualmente involucradas (además de Medicina de Familia, Pediatría, Medicina Interna, Radiología)
	Prenatal	Lactancia a edad escolar	Adolescencia a edad adulta				
<b>Genética general</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rasgos dismórficos (&gt;90% de los casos)</li> <li>Anomalías congénitas múltiples</li> <li>Dificultades de aprendizaje/discapacidad intelectual/retraso psicomotor (90%)</li> <li>Polihidramnios (16%)</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aborto espontáneo o muerte del lactante</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asesoramiento genético</li> <li>Organización y coordinación del seguimiento médico</li> <li>Atención ginecológica y contracepción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genética Médica</li> <li>Obstetricia y Ginecología</li> </ul>
<b>Cardiovasculares</b> (anomalía conotruncal o de otro tipo) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier cardiopatía congénita (incluidas leves) (50-75%)</li> <li>Que requieran intervención quirúrgica (30-40%)</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anillo vascular</li> <li>Dilatación de la raíz aórtica</li> <li>Arritmias</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ecocardiograma</li> <li>Empleo de derivados sanguíneos irradiados en transfusiones durante la cirugía</li> <li>Vigilar niveles de calcio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía cardiovascular</li> <li>Cardiología</li> </ul>
<b>Anomalías del paladar y otras relacionadas</b> (75%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Habla (llanto) hipernasal y/o regurgitación nasal (&gt;90%)</li> <li>Insuficiencia velofaríngea con/sin hendiduras submucosa del paladar (la hendidura completa del paladar con/sin hendidura del labio es menos frecuente)</li> <li>Otitis media exudativa y/o crónica</li> <li>Pérdida auditiva neurosensorial o de conducción (30-50%)</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Membrana laríngea</li> <li>Fístula traqueo-esofágica</li> <li>Atresia esofágica</li> <li>Apéndices o fositas preauriculares <sup>7</sup></li> <li>Microtia/anotia <sup>7</sup></li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Logopedia</li> <li>Cirugía del paladar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Logofoniatría</li> <li>Cirugía del paladar (Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica)</li> <li>Otorrinolaringología</li> <li>Audiología</li> </ul>
<b>Alteraciones de la función inmunitaria</b> <sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones recurrentes (35%-40%)</li> <li>Niveles bajos y/o función alterada de linfocitos T</li> <li>Enfermedades autoinmunes</li> </ul>		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de IgA</li> <li>Inmunodeficiencia grave (0,5-1%)</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vacunación contra la gripe</li> <li>Protocolo especial para lactantes <sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunología</li> <li>Reumatología</li> <li>Otorrinolaringología</li> <li>Alergología</li> <li>Neumología</li> </ul>
<b>Endocrinología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipocalcemia y/o hipoparatiroidismo (&gt;60%)</li> <li>Hipotiroidismo (20%), hipertiroidismo (5%)</li> <li>Obesidad (35% de adultos)</li> </ul>		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de hormona del crecimiento</li> <li>Diabetes tipo 2</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementos de vitamina D y calcio <sup>6</sup></li> <li>Hormona del crecimiento</li> <li>Asesoramiento dietético y de ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endocrinología</li> <li>Nutrición</li> </ul>

Tabla 1: Características multisistémicas del síndrome de delección 22q11.2 (continuación),

Manifestaciones clínicas frecuentes <sup>1</sup>	Grupo de edad relevante			Manifestaciones menos frecuentes seleccionadas <sup>2</sup>	Intervención/tratamiento		Especialidades habitualmente involucradas (además de Medicina de Familia, Pediatría, Medicina Interna, Radiología)
	Prenatal	Lactancia a edad escolar	Adolescencia a edad adulta		Estándar <sup>3</sup>	Consideraciones especiales, procedimientos recomendados	
<b>Gastroenterología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Dismotilidad/disfagia (35%)</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Colelitiasis (20%)</li> <li>• Hernia umbilical/inguinal</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspiración</li> <li>• Ano imperforado</li> <li>• Malrotación intestinal</li> <li>• Enfermedad de Hirschsprung</li> <li>• Hernia diafrágica</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentación por sonda nasogástrica</li> <li>• Gastrostomía con funduplicatura Nissen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenterología</li> <li>• Cirugía general</li> <li>• Nutrición</li> <li>• Neumología</li> </ul>
<b>Anomalías genitourinarias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalía estructural del tracto urinario (31%)</li> <li>• Evacuación urinaria disfuncional, incontinencia (11%)</li> <li>• Agenesia renal unilateral (10%)</li> <li>• Riñones displásicos multiquísticos (10%)</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñones ecogénicos/hipoplásicos</li> <li>• Duplicación renal</li> <li>• Hidronefrosis</li> <li>• Hipospadias</li> <li>• Criptorquidismo</li> <li>• Agenesia de útero</li> <li>• Nefrocalcinosis</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía</li> <li>• Transplante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urología</li> <li>• Nefrología</li> <li>• Ginecología</li> <li>• Radiología</li> </ul>
<b>Oftalmología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrabismo (15%)</li> <li>• Defectos de refracción</li> <li>• Exbriotoxon posterior, tortuosidad de vasculatura retiniana <sup>7</sup></li> </ul>		✓		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerocórnea</li> <li>• Coloboma</li> <li>• Ptosis palpebral</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración oftalmológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftalmología</li> </ul>
<b>Sistema esquelético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escoliosis (45 %; el 6% requiere cirugía)</li> <li>• Anomalías de la columna/hemivértebras torácicas (en mariposa)</li> <li>• Dolor idiopático de piernas durante la niñez</li> <li>• Hoyuelo sacro</li> </ul>	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresión de la médula espinal</li> <li>• Craneosinostosis</li> <li>• Polidactilia preaxial y postaxial en extremidades superiores/inferiores</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografías</li> <li>• Ortesis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortopedia</li> <li>• Neurocirugía</li> <li>• Radiología</li> <li>• Cirugía general</li> <li>• Cirugía de la mano</li> <li>• Fisioterapia</li> </ul>
<b>Hematología/Oncología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia (30%)</li> <li>• Esplenomegalia (10%)</li> </ul>		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia idiopática</li> <li>• Síndrome de Bernard-Soulier</li> <li>• Neutropenia autoinmune</li> <li>• Leucemia, linfoma, hepatoblastoma</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervisión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematología/Oncología</li> </ul>
<b>Neurología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones recurrentes (a menudo hipocalcémicas) (40% en adultos)</li> <li>• Epilepsia sin desencadenante identificado (5 %)</li> </ul>		✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimicrogiria</li> <li>• Anomalías del cerebelo</li> <li>• Defectos del tubo neural (espina bífida)</li> <li>• Migrañas abdominales</li> </ul>	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar niveles de calcio y magnesio</li> <li>• Electroencefalograma (EEG)</li> <li>• Resonancia magnética (RMN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurología</li> </ul>



Tabla 1: Características multisistémicas del síndrome de deleción 22q11.2 (continuación).

Manifestaciones clínicas frecuentes <sup>1</sup>	Grupo de edad relevante			Manifestaciones menos frecuentes seleccionadas <sup>2</sup>	Intervención/tratamiento		Especialidades habitualmente involucradas (además de Medicina de Familia, Pediatría, Medicina Interna, Radiología)
	Prenatal	Lactancia a edad escolar	Adolescencia a edad adulta		Estándar <sup>3</sup>	Consideraciones especiales, procedimientos recomendados	
<b>Crecimiento y desarrollo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fallo de medro</li> <li>Retraso en el desarrollo motor y/o del lenguaje (&gt;90%)</li> <li>Dificultades de aprendizaje (&gt;90 %); discapacidad intelectual (~35%)</li> <li>Talla baja (20%)</li> </ul>	✓	✓	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atención temprana</li> <li>Lenguaje de signos</li> <li>Apoyo educativo</li> <li>Asesoramiento vocacional/profesional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pediatría del desarrollo</li> <li>Logofoniatría</li> <li>Rehabilitación</li> <li>Neuropsicología</li> <li>Psicopedagogía</li> </ul>
<b>Trastornos neuropsiquiátricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastornos psiquiátricos (60% de adultos)</li> <li>Trastornos de la niñez (p.ej. déficit de atención, trastorno del espectro autista)</li> <li>Ansiedad y depresión</li> <li>Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (&gt;20%)</li> </ul>		✓	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supervisión</li> <li>Tratamiento habitual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psiquiatría</li> <li>Pediatría del desarrollo</li> </ul>
<b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad respiratoria no infecciosa (10-20%)</li> <li>Seborrea o dermatitis (35%); acné grave (25%)</li> <li>Luxación de la rótula (10%)</li> <li>Problemas dentales: hipoplasia del esmalte dental/caries crónicas</li> <li>Venas varicosas (10%)</li> </ul>		✓	✓		✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supervisión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuromología/Anestesia</li> <li>Dermatología</li> <li>Reumatología</li> <li>Ortopedia</li> <li>Odontología</li> <li>Cirugía vascular</li> </ul>

<sup>1</sup> Los porcentajes son cálculos estimados de la prevalencia de las distintas manifestaciones a lo largo de toda la vida de una persona con SD22q11 y pueden variar dependiendo del motivo y edad en la que se establezca el diagnóstico. Las características incluidas tienen una prevalencia superior al 1% en el SD22q11 y son significativamente más elevadas que en la población general.

<sup>2</sup> Grupo seleccionado (de forma un tanto arbitraria) de manifestaciones poco frecuentes en SD22q11 pero que necesitan detección y tratamiento precoz y activo.

<sup>3</sup> Seguimiento, pruebas complementarias y tratamiento médico habitual al que se llevaría a cabo en cualquier otro caso sin SD22q11.

<sup>4</sup> Los rasgos faciales característicos incluyen una forma de la cara larga y estrecha, hipoplasia malar, relleno del párpado superior, nariz tubular con punta bulbosa y alas nasales poco desarrolladas, hoyuelo o surco nasal, boca pequeña, orejas pequeñas, despagadas, con hélix sobreplegado, y desviación de la comisura bucal con el llanto.

<sup>5</sup> Solamente aplicable en el caso de lactantes: minimizar la exposición a infecciones; evitar inicialmente las vacunas con virus atenuados; utilizar derivados sanguíneos irradiados y libres de CMV; vacunar contra la gripe; profilaxis de infecciones por virus respiratorio sincitial (RSV).

<sup>6</sup> Todos los pacientes deben recibir suplementos de vitamina D; aquellos que presenten hipocalcemia comprobada y/o hipoparatiroidismo parcial o total pueden requerir suplementos en forma hormonal (p.ej. calcitriol), pero siempre bajo la supervisión de un endocrinólogo.

<sup>7</sup> Puede ser importante con fines diagnósticos.

Tabla 2. Evaluaciones recomendadas en el síndrome de delección 22q11.2\*

Evaluación	En el momento del diagnóstico	Lactancia (0-12 meses)	Preescolar (1-5 años)	Escolar (6-11 años)	Adolescencia (12-18 años)	Adulto (>18 años)
Calcio ionizado, parathormona (PTH) <sup>1</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tirotropina (TSH) <sup>1</sup>	✓		✓	✓	✓	✓
Hematimetría completa con recuento diferencial (anual)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estudio inmunológico <sup>2</sup>	✓	✓ <sup>3</sup>	✓ <sup>3</sup>			
Oftalmología	✓		✓			
Evaluación del paladar <sup>4</sup>	✓	✓	✓			
Audición	✓	✓	✓			✓
Columna cervical (>4 años de edad)			✓ <sup>5</sup>			
Exploración de la espalda para descartar escoliosis	✓		✓		✓	
Evaluación dental			✓	✓	✓	✓
Ecografía renal	✓					
Electrocardiograma (ECG)	✓					✓
Ecocardiograma	✓					
Desarrollo psicomotor <sup>6</sup>	✓	✓	✓			
Rendimiento escolar				✓	✓	
Socialización/funcionamiento general	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Psiquiatría/control emocional/conducta <sup>7</sup>	✓		✓	✓	✓	✓
Revisión por sistemas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estudio para descartar la delección en ambos progenitores	✓					
Asesoramiento genético	✓				✓	✓
Atención ginecológica y contracepción					✓	✓

\* Estas recomendaciones fueron propuestas en 2010. Cada □ indica una sola evaluación, con las excepciones que se mencionan en el texto. Se ha preferido correr el riesgo de incluir demasiadas evaluaciones. El patrón local de atención médica puede variar.

<sup>1</sup> Comprobar los niveles plasmáticos de calcio cada 3-6 meses durante el periodo de lactancia, cada 5 años (*sic*) durante la infancia y cada 1-2 años con posterioridad; comprobar la función tiroidea anualmente. Comprobar los niveles de calcio antes y después de una intervención quirúrgica, y de forma periódica durante el embarazo.

<sup>2</sup> Además de la hematimetría completa con recuento diferencial, en recién nacidos: citometría de flujo; y entre los 9-12 meses de edad (antes de la administración de vacunas con virus atenuados): citometría de flujo, inmunoglobulinas y estudio de función de células T. Existe cierta controversia entre especialistas sobre la necesidad de realizar un estudio de la función inmunitaria en ausencia de manifestaciones clínicas.

<sup>3</sup> Evaluar la función inmunitaria antes de la administración de vacunas con virus atenuados (ver nota anterior).

<sup>4</sup> Durante el periodo de lactancia: visualizar el paladar y comprobar si existen problemas de alimentación y/o regurgitación nasal; en niños y adultos: evaluar la calidad del habla (hipernasalidad).

<sup>5</sup> Radiografías de la columna cervical para detectar anomalías: proyecciones anteroposterior, lateral, en extensión, con la boca abierta y de la base del cráneo. Existe cierta controversia entre especialistas sobre la necesidad de realizar exploraciones radiográficas de rutina. Ante posibles síntomas de compresión medular debe solicitarse una valoración neurológica urgente.

<sup>6</sup> Los retrasos del desarrollo motor y del habla/lenguaje son frecuentes; una derivación rápida puede permitir una detección e intervención precoz que mejore los resultados.

<sup>7</sup> Estar alerta para detectar cambios en la conducta, el estado emocional y la ideación, incluyendo alucinaciones y delirios; en adolescentes y adultos, la evaluación debe incluir las conductas de riesgo (actividad sexual, uso de alcohol/drogas, etc).

Tabla 3: Precauciones y consideraciones importantes a tener en cuenta en pacientes con síndrome de delección 22q11.2

Característica	Sugerencias de prevención y tratamiento
Neumonía por aspiración	Como medida de prevención puede ser necesaria la fisioterapia torácica y aspiración de secreciones; administrar porciones pequeñas de comida; en ocasiones puede ser preciso recurrir a alimentación por sonda nasogástrica
Disfunción autonómica	Supervisión cercana perioperatoria y posoperatoria y en momentos de gran estrés biológico (p.ej. infecciones, problemas médicos graves) y aporte del apoyo necesario
Mayor probabilidad de complicaciones quirúrgicas de todo tipo (sangrado, atelectasia, convulsiones, dificultad para la intubación) en comparación con otros pacientes	Supervisión perioperatoria y posoperatoria precisa, incluyendo la administración de calcio ionizado, el control de los niveles de oxígeno; disponibilidad del equipo para intubaciones menores
Lúmenes estrechos (p.ej. vías respiratorias, canal espinal, conductos auditivos externos)	Puede ser necesario un equipo de intubación de menor calibre; a menudo se necesita el lavado de conductos auditivos externos mediante el uso de una jeringa para mejorar la audición
Anomalía anatómica (en cualquier parte del cuerpo)	Pruebas complementarias correspondientes; considerar esta posibilidad ante cualquier intervención quirúrgica
Anomalías de la anatomía vascular	Considerar la realización de una angio-resonancia magnética antes de una faringoplastia
La adenoidectomía puede empeorar la insuficiencia velofaríngea	Considerar el riesgo/beneficio individual en cada paciente
La faringoplastia mediante colgajo faríngeo posterior puede producir apnea del sueño como complicación postoperatoria	Considerar el riesgo/beneficio individual en cada paciente
El riesgo de hipocalcemia aumenta en momentos de estrés biológico (p.ej. cirugía, infección, quemaduras, alrededor del parto)	Supervisión cercana de los niveles plasmáticos de calcio ionizado; considerar el aumentar la dosis de vitamina D, calcio o de ambos
Otros factores que aumentan el riesgo de hipocalcemia (p.ej. alcohol, bebidas gaseosas, pancreatitis)	Minimizar la ingesta de alcohol y bebidas gaseosas; precaución adicional en caso de pancreatitis; supervisar aún más cercana de los niveles de calcio
El tratamiento de la hipocalcemia puede producir nefrocalcinosis	Supervisión cercana del tratamiento
Riesgo aumentado de crisis convulsivas	Considerar la posibilidad de convulsiones mioclónicas, ausencias o convulsiones generalizadas ante una aparente torpeza/facilidad para tropezar, dificultades de concentración o caídas, respectivamente; comprobar los niveles de calcio y magnesio y la adecuación del tratamiento; considerar el uso de antiepilépticos como coadyuvantes de otros medicamentos que pueden disminuir el umbral convulsivo (p.ej. clozapina, otros medicamentos antipsicóticos)
Sensibilidad aumentada a los efectos de la cafeína	Reducir la ingesta de cafeína, especialmente café, bebidas con cola y bebidas "energizantes"; considerarlo como un posible factor contribuyente ante ansiedad, agitación y/o temblores

Tabla 3: Precauciones y consideraciones importantes a tener en cuenta en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 (continuación).

Característica	Sugerencias de prevención y tratamiento
Los retrasos en el desarrollo psicomotor son frecuentes en todos los aspectos, estructurales y funcionales	La anticipación de una evolución algo más lenta y de una capacidades cambiantes a lo largo del tiempo, aportando el apoyo necesario, puede ayudar a reducir la frustración y mejorar el funcionamiento general; un ajuste adecuado entre las capacidades sociales y cognitivas del individuo y las demandas y expectativas del entorno minimizará el riesgo de estrés crónico y de abuso
Necesidad aumentada de sueño	Una rutina regular de sueño, acostándose pronto y asegurando más horas de sueño que otra persona de la misma edad puede ayudar a reducir la irritabilidad y mejorar el aprendizaje y el funcionamiento general
Necesidad aumentada de contar con una rutina estructurada, referencias estables, planificación y variación limitada	Los ajustes en el entorno para mejorar la estabilidad y limitar cambios inesperados puede ayudar a reducir la ansiedad y la frustración
Estreñimiento	Considerar la posibilidad en pacientes que se pueden expresar verbalmente y, especialmente, en aquellos que no pueden hacerlo, como causa de agitación, dolor o ambos; emplear medidas habituales (hidratación, ejercicio físico, dieta con fibra, rutina de hábito intestinal)
Tendencia a la formación de quistes	Medidas habituales
Complicaciones del embarazo	Considerar la gestación como un factor de estrés biológico teniendo en cuenta las circunstancias personales de cada individuo (p.ej. hipocalcemia, cardiopatía congénita, enfermedad psiquiátrica, predisposición a convulsiones, entorno social/familiar)

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348-51.
2. Tezenas Du Montcel ST, Mendizabal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 1996;33:719.
3. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
4. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74.
5. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:474-9.
6. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140A:2063-74.
7. Goldmuntz E, Driscoll DA, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993;30:807-12.
8. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:35-42.
9. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge Syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
10. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatrics* 1982;101:197-200.
11. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991;10:201-6.
12. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;30:813-7.
13. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993;30:822-4.
14. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994;53:285-9.
15. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995;59:103-3.
16. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of CATCH22 phenotype 1994;53:303-4.
17. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett, AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;87:270-8.
18. Antshel KM, Fremont W, Kates WR. The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: a developmental perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:43-51.
19. 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;51:666-70.
20. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1060-8.
21. Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett AS. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2010, in press.

22. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:353-66.
23. Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-53.
24. Greenhalgh KL, Aligiana IA, Bromilow G, Cox H, Stait Y, Leech BJ, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003;88:523-4.
25. Kapadia R, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *Can Med Assoc J* 2008;178:391-3.
26. McDonald-McGinn DM, Kirschner RE, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
27. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:11-8.
28. Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, Chow EWC, Scherer SW. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:4045-53.
29. Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Digilio MC, Marino B, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet* 1999;7:903-9.
30. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
31. Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:1076-86.
32. Shaikh T, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet* 2000;9:489-501.
33. Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. *J Med Genet* 2004;41:413-20.
34. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genet Med* 2001;3:23-9.
35. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138:307-13.
36. Cohen E, Chow EWC, Weksberg R, Bassett AS. The phenotype of adults with the 22q11 Deletion Syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1999;86:359-65.
37. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:148-57.
38. Toriello HV, Goldenberg P. Evidence-based medicine and practice guidelines: application to genetics. *Am J Med Genet C* 2009;151C:235-40.
39. Consevage MW, Seip JR, Belchis DA, Davis AT, Baylen BG, Rogan PK. Association of a mosaic chromosomal 22q11 deletion with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1996;77:1023-5.
40. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998;73:103-6.
41. Sandrin-Garcia P, Macedo C, Martelli LR, Ramos ES, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, et al. Recurrent 22q11.2 deletion in a sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. *Clin Genet* 2002;61:380-3.
42. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslein E, Harris L. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet*;46:324-30.