

稿件字数： 5250 个单词

表格数量： 3 图表数量： 1(請參閱 [英語原版](#))

治疗 22q11.2 缺失综合症患者的临床实践指南及典型个案病例

*Anne S. Bassett , 医学博士 a,b,c. ; *Donna M. McDonald-McGinn , 科学硕士; 认证遗传咨询
师、 d Koen Devriendt , 医学博士 h ; Maria Cristina Digilio , 医学博士 g ; Paula
Goldenberg , 医学博士、 社会工作硕士 e ; Alex Habel , 医学博士 f ; Bruno Marino , 医
学博士 i ; Solveig Oskarsdottir , 医学博士、 哲学博士 j ; Nicole Philip , 医学博士 k ;
Kathleen Sullivan , 医学博士、 哲学博士 d ; Ann Swillen , 哲学博士 h ; Jacob Vorstman ,
医学博士、 哲学博士 i

* 这两位作者对本手稿有同等贡献。

a 加拿大多伦多市瘾癖与精神健康中心 -临床遗传学研究项目

b 加拿大安大略省多伦多成人先天性心脏病中心、 多伦多彼德芒克心脏中心、 大学健康网络
附属多伦多全科医院

c 加拿大安大略省多伦多市多伦多大学精神病学系

d 美国宾夕法尼亚州费城宾夕法尼亚大学医学院, 费城儿童医院人类遗传学科

e 美国俄亥俄州辛辛那提市辛辛那提儿童医院医学中心

f 英国伦敦大奥蒙德街儿童医院

g 意大利罗马小耶稣儿童医院医学遗传科

h 比利时勒芬市勒芬大学

i 意大利罗马市罗马大学

j 瑞典歌德堡市丝维娅皇后儿童医院

k 法国马赛市提蒙大学医院

i 荷兰乌得勒支大学医学中心

通讯作者: Donna M. McDonald-McGinn , The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA USA 19104 (美国费城市中心大道, 费城儿童医院), 电话: (215) 590-2920, 传真: (215) 590-3298, 电子邮件: mcginn@email.chop.edu

典型个案病例报告

多个专科医生目前正在跟诊一位患有染色体 22q11.2 缺失综合症(22q11DS)的 12 岁男童（请参阅[英语原版](#)之图 1）。这位男童由一位 31 岁的 G3P3 母亲足月后自然阴道分娩，但有轻微羊水过多。男童出生时体重 3033 克，家族史不详。一分钟时 Apgar 新生儿评分为 8 分，5 分钟时为 9 分。除了哭声有些微弱以外，婴儿初生检测并无特别之处，之后即直接送入了健康婴儿室。不久之后发现有心脏杂音，经心脏科会诊后孩子被转入当地一家三级医院，确诊为法洛氏三联症。出生第三天病情稳定后出院。

他出生后第五天开始出现抖动，送到当地急救室检查发现其总钙量为 4.7 mg/dL，之后诊断为患有局部甲状旁腺功能减退症。此时，进行咨询的遗传科医生建议进行染色体 22q11DS 诊断。几周后，他们家接到用荧光原位杂交（FISH）确认诊断的电话。直到孩子 5 个月大时，在三级医院接受心脏修复时才了解关于 22q11DS 的诊断、预后、病因以及复发风险的其它信息。在此期间，孩子有进食困难（需要通过鼻胃管进行辅助进食）、鼻腔反流和胃食道反流等，同时孩子的父母也在网上搜索有关诊断的可靠信息。

随后的显著异常和干预措施包括：复发性中耳炎，6 个月的时候进行双侧鼓膜切开置管术；在识别肺动脉瓣狭窄和双侧胸腔积液后，在 6 岁的时候接受血管成形术及左侧脉动内内支架置入；严重 T 细胞功能障碍的慢性上呼吸道感染，所以直至 7 岁才能注射活病毒疫苗腭咽闭合不全，7 岁时进行咽瓣手术；釉质发育不全和众多龋齿，从 7 岁开始在全部分心脏麻痹的情况下进行三次牙齿手术；多节段颈椎和胸椎异常以及脊柱侧凸和上腰椎侧弯，11 岁时进行置入生长棒手术并在 11 岁半和 12 岁时将生长棒延长；术后低血钙；身材矮小；便秘；持久性特发性血小板减少。相关阴性结果包括肾脏超声波和父母 22q11.2 缺失研究结果。

体检时，他的身高和重量一直略低于 5%，但并无激素缺乏症的证据。头围属于参考范围内的 25%。生理缺陷包括：前发际低、眼皮浮肿、颧骨扁平、形状正常但耳部突起且耳垂粘连、鼻部轻微歪斜、鼻尖圆钝肥大、鼻翼发育不全、歪嘴哭面容、上嘴唇薄、下颌轻微畸形、骶骨酒窝并且有第二和第三个脚趾头并趾。

成长发育迟缓，11个月才能坐立，18个月才会行走。特别是说话严重延迟，因为他从未牙牙学语，他在3岁的时候才讲了他人生的第一个单词，直到7岁时才能讲整句话。尽管如此，他在理解语言和手语沟通方面具有相对优势。现已相当熟练，并可以在资源教室与7年级的其他孩子一同学习。此外，他很友善，但有时又表现得焦虑和固持化(perseverations)。最后，尽管经历了多项健康、学业和社交方面的困难，但他积极参与辅助体育，而且还是一位狂热的摔跤迷，并享受旅行。但是，随着慢慢成年，一直支持他的父母、兄弟姐妹以及整个大家庭越来越担心他的长期治疗效果和转变。

该男孩的复杂病程证明，一份能协助全科及专科医生和专家照顾22q11DS病人的实用性及多系统的临床实践指南是需要的。虽然仍未得到广泛认识，但检测需求(包括产前检查)在不断增加。此外，由于表型范围变化相当大，患者可在任何年龄段时表现出此症。因此，这份由国际专家小组研发的指南提出了可用于22q11DS病人的整个寿命最佳实用建议，并针对儿童成长期间不断变化的问题。

背景

尽管临床上仍未得到广泛认识，22q11DS 是最常见的微缺失综合症 (MIM#188400/#192430)，估计 4000 个活胎中就有 1 个患有此症。¹⁻³ 但由于 22q11DS 的表现度在不同患者有差异，实际的发病率可能更高⁴。相比之下，1200 个新生儿中就可发现 1 个患有唐氏综合症。⁵ 22q11DS 是继唐氏综合症之后导致发育延迟和主要先天性心脏病的第二大常见因素，约有 2.4% 的个体患有发育性残疾，⁶ 并且约 10-15% 的父母患有法洛四联症。^{7,8} 22q11.2 缺失在大多患者中确定为迪乔治综合症、软腭-心-面综合症和异常面容综合症⁹⁻¹⁴ 属常染色体显性遗传 OpitzG / BBB 综合症和 Cayler 心面综合症。^{15,16} 尽管这些相关疾病的名单看起来复杂，但是可以理解的是，诊断最初由临床医生根据他们的专业领域进行描述。随着 FISH 的广泛应用，缺失症患者被统称为染色体病因学中的 22q11.2 DS。

使临床医生进行 22q11.2 缺失研究的临床特征可能会随着患者年龄而有所变化，但是他们一般会有以下两种或更多典型表现：发育性残疾和/或学习失能，¹⁷⁻¹⁹ 心脏锥干畸形、上腭缺陷、鼻反流、和/或发音障碍、行为问题和/或精神疾病^{20,21}、免疫缺陷、低血钙症和典型面部特征（请参阅[英语原版](#)之图 1）。²³⁻²⁶ 但是，由于 22q11.2 缺失的表现度在不同患者中有重大的差异，如果患者未有典型表现时，可能就会出现漏诊。^{134,35} 这变化较大的差异也可能使 22q11.2 缺失在被检测诊断为其它临床综合症（如戈尔登哈）的患者的身上发现。⁴ 因此，要识别 22q11DS，特别是在少年和儿童时，需要特别留意。²³⁻²⁵ 而男性和女性儿童受影响程度相同。²⁶

22q11.2 半合子缺失（即是在一对染色体的一条染色体上）通常因为缺失太小而无法单独以细胞遗传学的标准染色体显带技术识别出来。自 1992 年，在常见缺失区域内使用探针如 N25 或 TUPLE1 的 FISH 研究使临床实验室可以识别患者是否患有 22q11.2 微缺失。大多数患者 (~85%) 的缺失较大 (~3 Mb)，约包含 45 个功能基因，而其他余下的患者存在较小非典型或「嵌套」的缺失，一般在 3 Mb 范围之内。^{27,28} FISH 仅可检测邻近 22q11.2 缺失区域内的一个单独目标排序。一些「非典型」缺失不包括一般用于临床试验的包含 FISH 探针的区域，²⁹ 因此仅通过这些方法研究的患者将未被发现。可检测任何大小片段的 22q11.2 缺失的更复杂技术，如微数组比较基因组杂交技术 (aCGH)、多重连接探针放大 (MLPA)，将最终取代大

多实验室的 FISH 检测。 30

在病因学方面，22q11.2 缺失的发生与染色体 22q11.2 区域基因组结构有关。由于不平衡的染色体交叉和互换（非等位基因同源重组），彼此高同源性低重复 (LCR) 序列使这个区域特别容易进行重新排列。³¹ 这些 LCR 序列位于常规 22q11.2 缺失区域的两侧，并确定常规断点。但是，LCR 不在侧面的断点，可能涉及其它有待确定的重复元素和机制。^{32,33}

大多数 22q11.2 缺失 (>90%) 为 *de novo*（自发）事件，即父母均未受到影响。^{4,28} 但是，在高达 10% 的患者中，可在父母中识别到 22q11.2 缺失（母亲和父亲受影响的机会相等）。^{28,34} 因此，基于 22q11.2 缺失的表现度在不同患者中有重大的差异，以及体细胞镶嵌性（缺失仅存于部分组织，如淋巴细胞），³⁹ 建议对所有父母进行检查，并且如果识别出缺失，则提供相应跟进和遗传咨询服务。⁴

关于死亡率，值得注意的是，不同于迪乔治综合症患者的早期报告，随着缓和性心脏修复和免疫缺陷的医疗治疗的改进，22q11DS 的婴儿死亡率现在相对较低 (~4%)。³⁴ 但是，与人口期望值相比，整体死亡率还是较高，特别是在成人中。⁴²

22q11DS 是典型的多系统综合症，其严重程度和病症复杂性在不同患者间的差异甚大³⁵，甚至在相同家庭中受影响的成员也是如此。³⁴ 此外，一个特征的存在并不能预测任何其它特征的存在。而且，到目前为止，并无具令人信服的数据显示 22q11.2 缺失程度与临床表现的重大差异有关连。^{4,28} 因此，虽然有一些针对所有患者的相关建议，但治疗必须适合个别患者、年龄或者发育阶段以及他们的相关特征、严重性以及治疗需求之间的特殊联系。如我们的典型个案病例报告中所示，在婴幼儿期，典型表现如喂养问题、感染、低血钙症和结构性心脏病和上腭异常，可能会伴随讲话、学习和/或发育问题出现。在学龄期，父母的关注点经常会转移到寻找适当教育支持，培养人际关系和应对各种医疗问题如：不具体但限制肢体运动的腿疼、脊柱侧凸、自体免疫疾病、和因为激素缺乏症引起的身材矮小。复发性感染可能影响就学，孩子成长时可能需要二次心脏手术。青少年和年轻成年人可能会有新发或复发癫痫和/或可治疗的精神疾病。在成年期，一部分患者发现很难建立或维持雇佣和正常社会关系。此外，在整个生命期间，尤其如果跟 22q11DS 的潜在联系未得到明确，当新的

与综合症相关的局部和的全身病症可能会出现时，会造成特别大的压力。 36

很明显，在任何年龄作出的 22q11DS 诊断都会对遗传咨询服务和患者治疗方面有显著的改变。4.25 及早诊断为影响发病过程和优化治疗效果提供最佳时机。预期护理（Anticipatory care）包括探测和协调治疗相关病况。4.24,25 证据显示标准治疗对相关问题有效（从先天性心脏异常到甲状腺疾病以及精神疾病等），³⁷ 但是，在多系统性质的 22q11DS 的情况下，应当研究所有治疗策略。特别门诊或所谓的「卓越临床中心」，如我们的个案病例所示，可为父母和治疗医生提供支持，并协助家庭加入同伴支持网络²³⁻²⁵。同样地，这类门诊可小心监测患者所面临的各种可能性和挑战，从而按需要进行及时的治疗。由于 22q11DS 十分复杂，若地理环境及经济上许可，我们提议所有 22q11DS 患者都在一个全面护理中心（comprehensive care center）接受定期检查，但是 22q11DS 专科诊所的数目有限。因此，本指南可协助全科医生治疗 22q11.2 缺失的患者。

方法

本指南分两步制定：首先，针对此曾举办过两次国际 22q11DS 共识会议，一次于 2006 年在法国马赛市，一次于 2008 年在荷兰乌特勒支举行，在这两次会议上，具有丰富经验的医师和研究人员（来自多过 15 个国家的 18 个专科代表）进行小组讨论并基于经验和数据，提出最佳的实用建议。

第二，系统性地回顾 239 份临床相关出版物，尽量以科学证据达成共识建议³⁸，在此发现对于此复杂病情的文献相对有限，特别是与治疗相关的问题。因此，我们的了解在相对早期阶段，几乎所有 22q11DS 的证据均是第三级或第四级数据（描述性研究和/或专家意见）⁴³。所以，我们还未对提出的建议正式作出评级。

源于这两个步骤的共识文件草案在 2010 年英国考文垂举行的 22q11DS 国际会议上得到了改进，目标旨在超越国籍、保健系统的分别和分科专业偏见。与所有的临床实践指南一样，这些初始建议将随着更多数据的出现而不断更新。而且，由于成本、不同实践模式及其它原因，部分或许多临床医生不可能进行所有的研究或评估。就像大多数指南，在预期性护理等的成本效率上并未有可用数据，如治疗 22q11DS 患者的低血钙症以防止癫痫。然而，这些指导方针虽然倾向于过于完整，但力求包含当前被视为治疗 22q11DS 患者的最佳方式，从而让护理者了解可能具有重大临床意义的症状。

指南总结

表 1 介绍了多系统特征，包括那些常见及罕见但可能对诊断和/或后续治疗相当重要的特征。^{25,35} 表 1 还提供了治疗和涉及专业的概述。表 2 列出了「诊断中」阶段和之后发展阶段的建议。表 3 列出了医生在治疗患者期间可能遇到的注意事项。这些都是总体的一般原则。对全世界各地皆有实用性的建议被列为优先。

遗传咨询服务

22q11DS 的遗传咨询包括讨论患病率、成因、检测、各种病症、干预以及产前 / 孕前的选项，⁴ 特别是那些因为其孩子有更严重的 22q11DS 病症而被检测的成年人：虽然他们自己本身只有轻微的临床病症，却被发现患有缺失症³⁴。此外，体细胞镶嵌性亦曾被报告。³⁹ 因此，虽然缺少明显的临床特征，也应确保父母得到检测以便提供相应复发风险咨询服务。同样地，患有 *de novo* 缺失症的孩子的父母若有生殖系镶嵌的情况，其以后的孩子将有少量的复发风险。^{40,41} 一个较为罕见的情况是患者有 22q11.2 缺失及另外一些可能产生混淆的诊断，如家族性单基因疾病或其它零星染色体异常。这样会使 22q11.2 缺失的特征评估以及遗传咨询服务复杂化。更为罕见的是，因为染色体不平衡易位而引起缺失¹⁰，而且这样还会影响复发风险咨询。因此，咨询师有责任在提供咨询服务之前排除易位的可能性。

22q11DS 的患者，不论性别，与显性常染色体遗传患者相似，在每次怀孕有 50% 的机会生育一个受影响的孩子。不过根据综合症的可变性，不可能预测后代临床表现的范围和严重程度。此类患者的产前诊断选择包括：超声和胎儿超声心动图(一个非侵入性但仅可检测部份 22q11DS 的先天性异常)、产前缺失检测，如通过绒毛膜取样或高精度的羊膜穿刺术。孕前选择包括使用捐赠者配子(精子/卵子)或试管授精的胚胎植入前的基因诊断。 4

咨询服务包括提供关于常见和 /或可能在 22q11DS 患者不同成长阶段出现的病状的最新信息(表 1)。此外，应向患者、其家庭及医生提供相关的治疗策略、当地资源和支持的信息。

最理想的情况是，在生命的不同阶段都接受遗传咨询服务，并向患者提供关于 22q11DS 的最新信息并解答问题。这在青春期和成年期过渡期间特别重要，因为生殖问题和可治疗的晚发病情，如精神疾病，是这时期较突出的特征。 25

结论

总括来说，本指南提出了目前在各个整个生命阶段间可用的最佳实用建议，并集中讨论儿童期不断变化的问题，如我们的典型个案病例报告所示。与所有指南一样，这些建议需要随着新信息而不断更新。

References

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 anomaly 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, Johno 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, McEvelly 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, Aligiania 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, Oechslin E, Harris L. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet*;46:324-30.

表 1: 22q11.2 染色体缺失综合征的多系统特征

一般特征 ¹	相關年齡組			挑选出的较罕见特征 ²	处理方法		涉及的一般专科 (家庭医学科、儿科、普通内科、放射科除外)
	胎儿	婴儿至儿童	青少年至成人		标准 ³	特别考虑或注意	
普通遗传学 生理缺陷 (>90% 的病例) ⁴ 多重性先天异常 学习障碍/智能缺陷/发育迟缓 (90%) 羊水过多 (16%)	✓	✓	✓	胎儿流产或婴儿死亡	✓	遗传咨询 药物治疗	医学遗传科 妇产科
心血管系统 (锥干/其他) 任何人 (包括未成年人) (50-75%) 需要手术 (30-40%)	✓	✓	✓	血管环 主动脉根部扩张 心律失常	✓	超声波心动图 用于婴儿手术的辐照血液制品 钙水平	心血管外科 心脏科
上腭及相关(75%) 发音障碍/哭泣障碍和/或鼻腔反流 (>90%) 腭咽闭合不全 黏膜下腭裂 (常见腭裂/罕见腭裂) 慢性中耳炎和/或分泌性中耳炎 感音神经性听力损失和/或传导性听力损失 (30-50%)	✓	✓	✓	喉蹼 气管-食管瘘 食管闭锁 副耳瘘孔/耳前瘘孔 ⁷ 小耳症/无耳 ⁷	✓	言语治疗 腭部手术	言语病理科 整形外科/唇腭裂医疗小组 耳鼻喉科 听力科
免疫相关系统 ⁵ 复发性感染 (35%-40%) T 细胞水平偏低和/或功能受损 自体免疫疾病		✓	✓	IgA 缺乏症 严重免疫缺陷 (0.5-1%)	✓	接种流感疫苗 用于婴儿的特殊方案 ⁵	免疫科 风湿科 耳鼻喉科 过敏科 呼吸科
内分泌系统 低血钙症和/或甲状旁腺功能减退 (>60%) 甲状旁腺功能减退 (20%), 甲状腺机能亢进 (5%) 肥胖症 (35%, 成人)		✓	✓	生长激素缺乏症 2 型糖尿病	✓	补充维生素 D 和钙 ⁶ 生长激素食谱/运动咨询	内分泌科 营养科
胃肠系统 胃-食道反流 动力障碍/吞咽困难 (35%) 便秘 胆石病 (20%) 脐/腹股沟疝	✓	✓	✓	吸入 肛门闭锁 肠旋转不良 先天性巨结肠 膈疝	✓	胃管喂食 (胃造口术, 胃底折叠术)	胃肠科 普通外科 喂食医疗小组 呼吸科
泌尿生殖系统 泌尿道结构异常 (31%) 排尿障碍 (11%) 单侧肾脏发育不全 (10%) 多囊性发育不良肾 (10%)	✓	✓	✓	回波肾/肾发育不良 重复肾 肾积水 尿道下裂 隐睾症 无子宫 肾钙质沉着症	✓	超声波 移植	泌尿科 肾脏科 妇科 放射科

眼科 斜视 (15%) 屈光不正 角膜后胚胎环, 视网膜血管扭曲		✓		巩角膜 眼组织残缺 上睑下垂	✓	眼科检查	眼科
骨骼系统 脊柱侧凸 (45%; 6% 需要手术) 颈椎异常/胸部蝴蝶椎 儿童先天性腿疼 骶骨窦道	✓	✓	✓	颈脊髓压迫症 颅缝早闭 上/下肢轴前/后多指症	✓	X光检查 矫正术	整形外科 神经外科 放射科 普通外科 手外科 理疗科
血液病学/肿瘤学 血小板减少 (30%) 脾肿大 (10%)		✓	✓	先天血小板减少症 巨大血小板病 自身免疫 嗜中性白血球减少症 白血病, 淋巴瘤, 肝母细胞癌	✓	监控	
神经系统 复发性 (常为低钙性) 癫痫 (40%, 成人) 无促因癫痫 (5%)		✓	✓	多小脑回 小脑畸形 神经管缺陷 腹型偏头痛	✓	钙水平, 镁水平 脑电图 磁共振	神经科
生长和发育 发育不良 运动发育迟缓和/或言语迟缓 (>90%) 学习障碍 (>90%), 智能缺陷 (~35%) 身材矮小 (20%)	✓	✓	✓		✓	早期干预 手语 教育支持 职业咨询	小儿发育科 言语病理科 职业治疗科/理疗科 神经心理科 教育心理科
神经精神系统障碍 神经系统疾病 (60%, 成人) 儿童期疾病 (例如, 注意力缺陷, 自闭症谱系障碍) 焦虑与抑郁 精神分裂症和其他精神病 (>20%)		✓	✓		✓	监控 标准疗法	精神科 小儿发育科
其他疾病 非传染性呼吸系统疾病 (10-20%) 皮炎或皮炎 (35%), 重度痤疮 (25%) 髌骨脱位 (10%) 牙科疾病 – 牙釉质发育不全/慢性龋 (常见) 静脉曲张 (10%)		✓	✓		✓		呼吸科/肺病科/麻醉科 皮肤科 风湿科 整形外科 牙科 血管外科

1 我们对于 22q11.2 染色体缺失综合征 (22q11DS) 特征概率的估计仅以终生患病率为准, 并且因病例确定方法和患者年龄而异。22q11.2 染色体缺失综合征的特征包括 >1% 的患病率, 这明显高于普通人群中的估计值

2 22q11.2 染色体缺失综合征中挑选出 (一定程度上为任意挑选) 的一系列较罕见特征, 强调了需要积极治疗的病症

3 根据所涉及病症采取的标准监控、调查和管理

4 典型面部特征包括长窄脸、颧骨扁平、眼皮浮肿、鼻尖圆钝肥大的管形鼻、鼻翼发育不全、鼻塌陷或鼻横纹、小嘴、小耳突的耳轮厚重褶皱和歪嘴哭面容

5 仅适用于婴儿: 将传染性暴露最小化、一开始即保留活疫苗、对于巨细胞病毒检测呈阴性的婴儿提供经辐照的血液产品、流感接种疫苗和呼吸道合胞病毒预防

- 6 所有患者均应当补充维生素 D，病史中记录有低血钙症和/或相对或绝对甲状旁腺功能减退的患者可能要有服用规定的荷尔蒙形式，例如，骨化三醇，由内分泌学家监督
- 7 可能对诊断有重要作用

表 2. 22q11.2 染色体缺失综合征的建议评估*

评估	诊断中	婴儿期 (0-12 个月)	学前期 (1-5 周岁)	学龄期 (6-11 周岁)	青春期 (12-18 周岁)	成年期 (>18 周岁)
离子钙, 甲状旁腺激素1	●	●	●	●	●	●
促甲状腺激素 (每年一次)	●		●	●	●	●
全血计数及分类项目检查 (每年一次)	●	●	●	●	●	●
免疫学评估2	●	●3	●3			
眼科	●		●			
评估腭4	●	●	●			
听力	●	●	●			●
颈椎 (> 4 岁)			●5			
脊柱侧凸检查	●		●		●	
牙齿评估			●	●	●	●
肾脏超声波	●					
心电图	●					●
超声波心动图	●					
发育6	●	●	●			
在校表现				●	●	
社会化/行使职能	●	●	●	●	●	●
精神/情绪/行为评估7	●		●	●	●	●
各系统回顾	●	●	●	●	●	●
对于父母染色体缺失的研究	●					
遗传咨询8	●				●	●

* 我们于 2010 年提出这些建议, 我们往往会犯过度包容的错误。本地的医疗实践模式可能会有所不同

1 婴儿期的钙水平测试每 3-6 个月进行一次, 儿童期每 5 年进行一次, 之后每 1-2 年进行一次, 甲状腺检查每年进行一次。术前和术后进行钙检查, 孕期要定期进行钙检查

2 除了全血技术检查 (含分类项目检查) 外, 在新生儿中要进行流式细胞术检查, 年龄 9-12 个月婴儿 (活疫苗之前) 进行流式细胞术、免疫球蛋白和 T 细胞功能检查。专家在缺乏临床特征时扩大所需的免疫检查上有意见分歧。

3 在注射活疫苗前评估免疫功能 (请参见脚注 2)

4 在婴儿期: 查看腭, 评估进食问题和/或鼻腔反流; 在儿童学步期: 评估鼻音质量

5 颈椎拍片以检测异常现象: 前/后、侧、扩展、张嘴、颅底视图检查。专家在例行 X 线检查可取性上有意见分歧。有脐带压迫症状表示要进行紧急转到神经科。

6 运动发育迟缓和言语/语言迟缓很常见, 对于任何迟缓, 迅速转诊进行早期干预有助于获得最优效果

7 对于行为状态、情绪状态及思维的变化要警觉, 包括成人及青少年的幻想和错觉, 评估应包括高危行为 (性行为、酒精/药物滥用等)

8 详情请参见文本

表3： 22q11.2 染色体缺失综合征患者的重要注意事项

特征	建议处理方法
吸入性肺炎	可能需要抽吸或胸部物理疗法作为预防措施；少食多餐可能有所帮助；需要频繁地进行胃管喂食
自主神经功能失调	术前、术后和发生重大生物性压力时（例如，传染病、重大医疗危机）需要认真监测并提供必要的支持
较其他患者，患各种类型外科并发症的可能性提高（出血、肺不张、癫痫和困难插管）	术前、术后需要认真监测，包括离子钙、氧含量；小型插管设备的可用性
腔体狭窄（例如，气道、椎管、耳道狭窄）	可能需要更小尺寸的插管设备 需要定期进行耳冲洗，以最大限度地提高听力
解剖异常（任何部位）	手术前进行准备调查和考虑
血管解剖异常	咽成形术前考虑磁共振血管造影
腺样体切除术可能会使腭咽闭合不全恶化	考虑利弊
咽后壁介入治疗可能引起睡眠呼吸暂停	考虑利弊
发生生物性压力时对低血钙症进行风险评估（例如，手术、感染、烧伤和围产期评估）	监测离子钙水平并考虑提高维生素 D 和/或钙的治疗剂量
低血钙症的恶化因素（例如，酒精、汽水和胰腺炎）	最大限度地减少酒精和汽水的摄入量，要加倍注意胰腺炎；更加严密监测钙水平
低血钙症的治疗可能引起肾钙质沉着症	严密监测治疗情况
癫痫素质	考虑肌阵挛、失神发作或全身性发作（伴有明显的行为笨拙/绊跌），注意力不集中或摔倒；检查低钙血症和低镁血症并确保适当的治疗；考虑将抗痉挛药作为其他药物的辅助药物，这些药物往往可降低癫痫发生阈值（例如，氯氮平、治疗精神病的其他药物）
对咖啡因的敏感性	减少咖啡因的摄取量，尤其是可乐和/或“能量”饮料和咖啡的摄取量；考虑将其作为焦虑和/或烦躁和/或震颤的影响因素
发育迟缓在发育的各个方面很常见（结构性发育迟缓和功能性发育迟缓）	随着时间的推移会导致成长放慢和能力改变，提供必要的支持可有助于减少挫折并最大限度地提高功能。使环境、社会和个人认知能力的期望和要求相匹配会最大限度地降低慢性应激和过度发育的风险。
对睡眠的需求增加	规律的睡眠时间、早睡和比同龄人有更多的睡眠时间有助于降低烦躁并增进学习和身体机能的运作
对结构、常规、确定性和统一性的需求增加	环境调整可增加稳定性，限制改变有助于减少焦虑和挫折感
便秘	考虑将言语患者和非言语患者作为激动和/或疼痛的诱因。常规化措施，包括水合作用、运动、纤维制品的摄取和大便常规检查
形成各类囊肿的倾向	常规检查
妊娠并发症	相关特征和风险的个体生物性应激因子，例如，低血钙症、成人先天性心脏病、精神疾病、癫痫素质和社会情境