

REVIEW 審查

Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome

管理 22q11.2 缺失症候群成人患者的更新臨床實用建議

Erik Boot^{1,2,3,*}, Sólveig Óskarsdóttir^{4,5,*}, Joanne C.Y. Loo², Terrence Blaine Crowley⁶, Ani Orchanian-Cheff⁷, Danielle M. Andrade⁸, Jill M. Arganbright⁹, René M. Castelein¹⁰, Christine Cserti-Gazdewich¹¹, Steven de Reuver¹⁰, Ania M. Fiksinski^{3,12}, Gunilla Klingberg¹³, Anthony E. Lang¹⁴, Maria R. Mascarenhas^{15,16}, Edward M. Moss¹⁷, Beata Anna Nowakowska¹⁸, Erwin Oechslin¹⁹, Lisa Palmer², Gabriela M. Repetto²⁰, Nikolai Gil D. Reyes¹⁴, Maude Schneider²¹, Candice Silversides²², Kathleen E. Sullivan^{16,23}, Ann Swillen²⁴, Therese A.M.J. van Amelsvoort³, Jason P. Van Batavia^{25,26}, Claudia Vingerhoets^{1,3}, Donna M. McDonald-McGinn^{6,16,27,*}, Anne S. Bassett^{2,28,29,30,*}

文章資料

摘要

文章歷史:

收到:

2022年5月3日

收到修改版本:

2022年11月15日

採納:

2022年11月15日

網上可用:

2023年2月2日

關鍵字:

成人

老齡化

臨床實踐建議

迪喬治症候群

治療

此審查的目的是要更新管理22q11.2 缺失症候群 (22q11.2DS) 成人患者的的臨床實用指南。22q11.2 學會招募了來自世界各地的專業臨床專家，以最佳實踐方式逐步修訂針對成人的原有臨床實踐指南：1) 系統的文獻檢索 (1992-2021)，2) 由來自8個國家、涵蓋24個亞專科的臨床專家進行研究選擇和綜合，以及 3) 基於文獻制定共識建議，並參考病人權益倡議者的調查結果進一步調整。從最初確定的 2441 篇 22q11.2DS 與相關的引文中，對 2344 篇進行了全文審查，當中有 2318 篇符合納入標準 (與 22q11.2DS 相關的臨床護理)，包含可能與成人相關的 894 篇。由於證據基礎仍然有限，在全球範圍內被正式評級為弱。因此，這多學科建議代表了這個不斷發展的領域及受到現有文獻啟發的最佳實踐聲明。這些建議為識別、評估、監測和管理與成人相關的許多新出現的和慢性的 22q11.2DS 相關多系統疾病的提供了指導。這些建議更為越來越多患有這種複雜健康狀況的成年人提供了關鍵的遺傳諮詢和關於社會心理的考慮。

©2023 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/>).

*信件和材料請求應發送至 Erik Boot, Advisium, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, The Netherlands. E-mail address: erik.boot@sheerenloo.nl OR Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Gothenburg, Sweden. E-mail address: solveig.oskarsdottir@vgregion.se OR Donna M. McDonald-McGinn, Division of Human Genetics, 22q and You Center, and Clinical Genetics Center, The Children's Hospital of Philadelphia and the Department of Pediatrics at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, Pennsylvania 19104. E-mail address: mcginn@chop.edu OR Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, 585 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canada. E-mail address: anne.bassett@utoronto.ca

隸屬關係載於主體文字之後

doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>

1098-3600/© 2023 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/>).

導言

22q11.2 缺失症候群 (22q11.2DS) (OMIM #192430, #188400), (圖1), 是人類最常見的微缺失症候群,¹ 亦是一種與先天性和遲發的健康問題相關的多系統疾病。根據最近一項基於人口的新生兒篩查研究, 估計患病率是每 2148 例活產中有 1 例患病 (每 10000 例中有 4.7 例)。² 儘管患病率高, 病情嚴重, 且有可用的臨床測試, 22q11.2DS (以前稱為迪喬治症候群或鰐心面症候群) 在成人中的情況很大程度上仍然未被醫療保健提供者和社會大眾廣泛認識。

第一份管理成人 22q11.2DS 的臨床實用指南在 2015 年發佈。³ 隨後, 對相關健康狀況和功能進行了相當多的新研究。隨著患有 22q11.2DS 的成年人口增加, 主要是對兒童的檢測和臨床護理有改進, 因此需要對指南進行更新。通過對

1992-2021 年文獻的系統評價, 我們更新了 2015 年出版的成人 22q11.2DS 臨床實踐指南。本研究將成人定義為 18 歲及以上, 因此涵蓋了從兒科護理到老年年齡段的轉變。

方法

22q11.2 學會招募了來自世界各地的臨床專家, 逐步修訂針對成人而設的原有臨床實踐指南: (1) 遵循最佳實踐「系統評價和薈萃分析的首選報告項目」(PRISMA, 2020: 補充圖 1) 系統進行文獻檢索,⁴ 由方法學家指導; (2) 由來自 8 個國家、涵蓋 24 個亞專科的臨床專家進行研究選擇和綜合, 以及 (3) 使用「建議、考核、發展、及評估之分級」

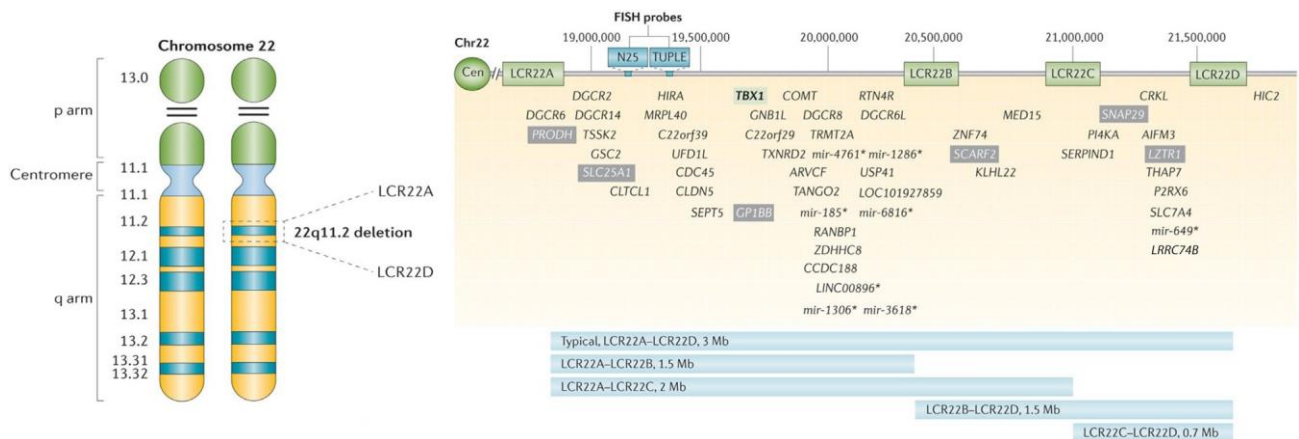


圖1: 染色體 22 表意圖和染色體 22q11.2 LCR22A-LCR22D 區域內的基因

左面是 22 號染色體的細胞遺傳學圖示, 顯示了短 (p) 和長 (q) 臂以及著絲粒, 著絲粒的作用是將兩條臂分開。22 號染色體是一個近端著絲粒染色體, 如 p 臂中的兩條水平線所示。經常性的 22q11.2 缺失發生在兩條染色體之一的長臂上, 如 22q11.2 條帶中的虛線所示。此圖顯示了 22q11.2 上兩個低拷貝重複 (LCR) (LCR22A 和 LCR22D) 的位置, 它們位於典型的 2.5 至 3 Mb 缺失的兩側。

右面是在 22q11.2 缺失症候群中通常缺失的 2.5 至 3 Mb 染色體 22q11.2 區域的示意圖, 包括跨越該區域的四個低拷貝重複 (LCR22s) (LCR22A、LCR22B、LCR22C 和 LCR22D), 大約坐標源自基因組構建 GRCh37。

此圖顯示了常見的缺失。典型的 2.5 至 3 Mb 缺失 (LCR22A 至 LCR22D) 在上面, 嵌套缺失及它們每一個的大小在下面。

此圖顯示螢光原位雜交 (FISH) 常見的商業探針 (N25 和 TUPLE)。蛋白質編碼和選定的非編碼 (*) 基因顯示在 22 號染色體 (Chr22) 上的相對位置。T 型箱 1 (*TBX1*, 綠色框) 被突出顯示為 22q11.2 區域內研究最廣泛的基因。該基因的突變導致動物模型和人類的心臟圓錐幹異常。數個已知、映射到該區域的人類致病基因以灰色框表示。這些包括脯氨酸脫氫酶 1 (*PRODH*, 與 1 型高脯氨酸血症相關), 溶質載體家族 25 成員 1 (*SLC25A1*, 編碼三羧酸轉運蛋白並與聯合 D-2- 和 L-2- 羧基戊二酸尿症有關)、血小板糖蛋白 Ib β -多肽 (*GP1BB*; 與伯納德-蘇里爾症候群相關), 清道夫受體 F 類成員 2 (*SCARF2*, 與范登恩德-古普塔症候群相關), 突觸體相關蛋白 29 kDa (*SNAP29*, 與腦發育不全、神經病變、魚鱗病、和掌趾角化病候群有關) 和亮氨酸拉鍊樣轉錄調節因數 1 (*LZTR1*; 與神經鞘瘤 2 和常染色體隱性遺傳努勞症候群有關)。與常染色體隱性遺傳病候群相關的其他基因包括細胞分裂週期蛋白 45 (*CDC45*, 與 CGS 症候群 (即顱縫早閉、唇裂/齶裂、胃腸道和泌尿生殖系統) 和美爾戈林症候群有關) 以及運輸和高爾基體 2 同源物 (*TANGO2*, 與代謝危機, 包括腦病、橫紋肌溶解症、心律失常、神經退化、和猝死相關)。

簡稱: FISH 螢光原位交雜; Mb 兆鹼基

本圖改編自 McDonald-McGinn 等人之著¹, 已獲許可。

(GRADE) 框架，⁵ 基於文獻和最佳實踐制定，創建多學科共識檔，並依據病人權益倡議者的調查結果調整後尋求獨立批准。納入標準包括任何與涉及典型缺失區域的 22q11.2 缺失患者的臨床護理相關的報告(典型缺失區域重疊低拷貝重複 (LCR) LCR22A 至 LCR22B 區；最常見是重疊LCR22A 至 LCR22D區；見遺傳學部分及圖1)。涉及其他健康狀況的報告(包括遠端 22q11.2 缺失或僅限於產前問題的報告)被排除在外。由於有系統的研究(例如隨機對照試驗)在關於 22q11.2DS 的文獻中有限，一個由臨床專家組成的多學科小組將證據進行定性綜合，並審查系統搜索中所有可用的報告。

透過使用 GRADE 框架，高置信度的證據被認為過於有限，不足以為個別可用的科學文獻的品質或在強度的精細分級方面進行正式評級。⁵ 亞專科/題目共識建議初稿的制定基於對文獻作批判性的評價、對利大於弊的考慮、以及所涉及專家的最佳實踐(每個專家都看過數十到數百名成年患者)，並結合了病人權益倡議者調查結果的意見。修訂後的文檔隨後由兩名外部評審員(一名 22q11.2DS 成人患者的家人和一名遺傳學專家)批准提交。這兩位人士沒有參加指南的更新過程。專家小組成員之亞專科列表見補充表1。

補充材料包含關於所用方法的更多詳細資訊，包括完整的搜索策略。

結果

系統的文獻檢索(1992年1月1日至2021年4月14日)起初確認了6018篇關於涵蓋了22q11.2DS整個生命週期的引文(補充圖1)；經篩選後排除了3577篇(大部分是重複的或涉及其他健康狀況)，有97篇無法檢索。這使2344篇報告被納入全文審查，其中2318篇符合納入標準。當中894篇被認為與成人有潛在相關性。有關2344篇嘗試檢索的研究報告，請參閱補充表2。

由位於三大洲的七個國家，代表着7624個家庭的8個22q11.2DS患者宣導組織的病人權益倡議者調查結果表明，受訪者優先期望更新指南會提高醫療保健提供者和公眾的意識、獲得22q11.2DS特定診所和知識淵博的提供者的服務和綜合護理、並得到基因檢測和遺傳諮詢。

他們將前5個最相關的亞專科護理領域(不論年齡)列為：心臟病學；大腦和行為(精神病學、神經病學、早期干預、教育)；遺傳學(檢測、諮詢、生殖健康)；耳鼻喉科(慢性感染、聽力、齶)；以及免疫學、風濕病學、血液腫瘤學。至於知識轉移，受訪者表示指南需要能共用、便攜、和可在互聯網/社交媒體上獲取。

絕大多數與成人 22q11.2DS 臨床管理相關的科學文獻都屬於低置信度類別的研究設計，⁵ 幾乎沒有隨機臨床試驗、正式的系統評價、或薈萃分析。鑒於現有科學證據的狀態，以及包括多種合併症和高個體間變異性在內的 22q11.2DS 固有挑戰，這些更新指南中並未對個別建議進行正式分級。⁵ 因此，這些建議在全球範圍內應被認為是較弱的(即有條件的或個體化的)，在所有情況下，根據患者及其家屬的長期經驗，強調對患者有最大潛在益處和最低危害的建議，即反映當前對這種罕見健康狀況的最佳實踐。⁵

臨床實踐建議 – 管理的一般方面

簡要概述

無論在什麼年齡確診，患有22q11.2DS的成人都需要跟進。22q11.2DS可能有先天性/早發性表現，及其持續的影響，但幾乎所有個案都會出現需要臨床關注的遲發性健康狀況。了解22q11.2DS的多樣化臨床表現及其嚴重性所引致的危險是必需的，定期評估可能會顯示(過往)未發現的醫療狀況，從而能夠進行早期治療，並因應著不同年齡階段而作出調整。基於22q11.2DS的多系統性和隨著成長而變化的複雜性，因此要特別留意身體不同系統的各樣症狀(圖2、3)，因此會診通常需要大量時間和精力。一位有興趣/知情的全科醫生參與患者的醫療護理/跟進/協調是有很大幫助的。

一般來說，對於相關健康狀況，可用處理特發性病例的標準和策略，並預期具有相似的功效。所有臨床醫生，不論屬於任何亞專科，都需要留意與22q11.2DS相關的合併症，並平衡治療建議的風險或得益。重複和強化資訊、書面總結、以及使用簡單的圖表和視覺輔助工具來說明要點會有所幫助。

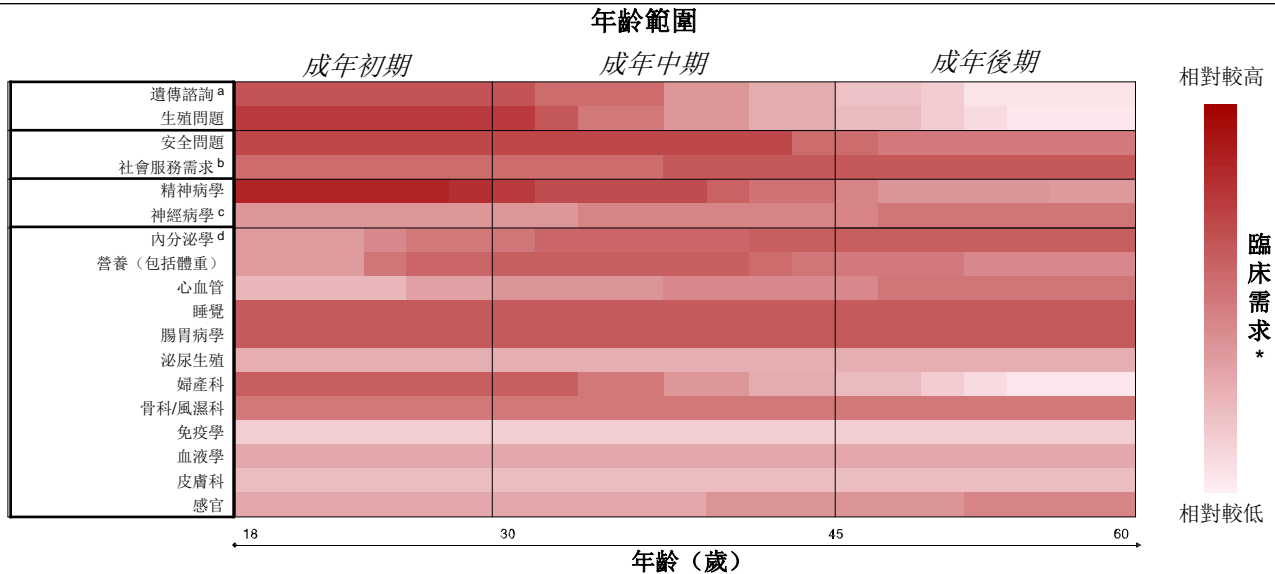


圖 2: 22q11.2 缺失症候群成人患者隨著時間推移的多學科需求估計

千層面圖顯示隨著時間的推移而需要關注的特定項目/亞專科的人數比例以及表現的嚴重性。較淺的色調不應被解釋為無關緊要，而是相對於患者人群患病率和症狀/狀況的強度進行權衡。

^a 對於遺傳諮詢及生殖問題，需要提供有關新的臨床預期展望資訊，並為男性（不論年齡）提供有關生殖風險的資訊。

^b 個人需要哪些服務會隨著時間推移而改變。

^c 神經系統表現包括癲癇發作和運動障礙，包括年齡相關的非典型帕金森綜合症。

^d 內分泌表現譜，包括慢性內分泌疾病（如甲狀腺功能減退和2型糖尿病）。

* 臨床需求預算對某些人來說可能比圖中所顯示的更高或更低。

病者家屬及照顧人員的參與通常是必須的。因為他們常能為病者的治療方案提供遵從性及對其效果作出觀察及監督。³ 患者和家屬/照顧者需要有自己的個別與專業人士的討論時間。個人化醫療資訊卡可能有幫助。⁶ 優化病者一生健康和功能是總體目標，並需要所有相關人員的明確協調。

圖3 介紹了22q11.2DS 的多系統特徵，表 1 概述了定期評估和健康監測的建議，並按照它們與22q11.2DS 的臨床相關性和通常需要的臨床關注的多寡而排序。但應考慮國際與本地差異。然而，需注意的是，這些建議與高收入國家及具有相應資源的最相關。我們從一般的交叉問題開始，然後探討個別系統，與圖3和表1一樣依臨床相關性排序。

基因檢測及相關問題

22q11.2DS 是一種連續基因缺失症候群，即受影響的患者在 22q11.2 基因座處中損失了一個拷貝。大多數缺失是新發的（自發的）事件，與父母年齡無關。⁸ 大約 5-10% 是從不知道自己患有遺傳疾病的父母遺傳而來的，其臨床特徵範圍從典型到相對輕微不等。⁹⁻¹² 具有 22q11.2 缺失的男性和女性在每次懷孕時都有 50% 的機會遺傳該缺失。

不論任何年齡，所有受影響患者的父母都應接受基因檢測。^{3, 9-12} 當父母雙方都沒有缺失時，由於有生殖系嵌合的罕見報告，生殖諮詢應包括輕微增加的復發風險。^{13,14} 值得注意的是，受影響父母的特徵並不能預測在受影響後代身上可能出現的發現，反之亦然。無論有沒有與生殖有關的問題，遺傳診斷和遺傳諮詢在任何年齡都可能有助。^{3,15}

反復出現的 22q11.2 缺失源於低拷貝重複 (LCR) 之間的非同源等位基因重組。¹⁶⁻¹⁸ 最常見的 22q11.2 缺失發生在 LCR22 A 到 D 之間 (85% -90%)。這種大約 2.5至3 Mb 的缺失涉及 40 多個蛋白質編碼基因。¹ 較小的嵌套近端 1.5 Mb (LCR22A 至 LCR22B) 和 2.0 Mb (LCR22A 至 LCR22C) 缺失佔缺失的 5-10%。^{1,19} 較罕見的 LCR22B 至 LCR22D 和 LCR22C 至 LCR22D 嵌套的遠端缺失看來具有重疊表型。²⁰ LCR22D 以外的遠端缺失（涉及其他 LCR, LCR22E 至 LCR22H, OMIM #611867）不應與 22q11.2DS 混淆，²¹ 也不是這報告所載的臨床實用建議的議題。

有幾種實驗室技術可用於確認或排除 22q11.2 缺失的存在，包括識別全基因組拷貝數變異 (CNV) 的染色體微陣列分析 (CMA)。CMA 結果能提供有關 22q11.2 缺失大小和其他臨床相關全基因組 CNV 的存在的資訊。¹

另外兩種常用但需質疑的方法：螢光原位雜交 (FISH) 和多重連接依賴性探針擴增 (MLPA)。標準 FISH 探針針對近端 LCR22A 至 LCR22B 區域，不能確定缺失大小，也不能識別 LCR22A 到 LCR22B 區域之外的缺失，例如 LCR22B 至 LCR22D。^{1, 19} MLPA 使用幾個探針詢問 LCR22A 至 LCR22D 區域，提供有關缺失大小的資訊，但不提供該區域以外的變化。^{22, 23} 除了非常罕見的易位外，核型分析不會檢測到 22q11.2 缺失。

對具有非典型特徵的患者應考慮其他相關變異。這些在 22q11.2DS 中可能並不罕見，²⁴ 並包括全基因組 CNV 和其他致病變體，²⁵ 以及在剩餘的 22 號染色體等位基因上的變體，這些變體能揭開常染色體隱性病。19, 26-36 CMA 揭示 CNV; 全外顯子組測序或基因組測序可能揭示其他類型的變異。³⁷ 大多數基因檢測的局限包括成本高、可用性有限、以及醫療體系不能報銷或不予覆蓋。

遺傳諮詢

在多個時間點，遺傳諮詢對於患有 22q11.2DS 的成人及其親屬的持續管理至關重要。^{3, 7} 臨床醫生應配合個人和家庭的生命階段和表現，提供最新資訊。逐步討論遲發特徵及其管理，同時解決因精神疾病而可能連帶的污名，這將對病者有所幫助。^{38, 39} 傳統的遺傳諮詢方法應進行調整，以顧及學習缺陷和常見的神經精神/其他醫學問題，例如對於可能需要額外協助才能瞭解資訊的成年人。^{3, 40, 41} 照顧者和/或伴侶的參與通常是必不可少的。

患有 22q11.2DS 的父母與育有患新發 22q11.2 缺失病人的父母對該醫療狀況的看法可能會不同。⁴² 向受影響的成年人解釋他們的孩子可能如何一方面「像他們」（在具有 22q11.2 缺失方面）但另一方面卻不是「像他們」（在具有不同的臨床表現方面）可能具有挑戰性。³ 用圖表顯示不同完整染色體 22 對父母和後代的貢獻可能會有所幫助。當父母僅在受影響的孩子出生後被確定患有 22q11.2DS 時，除了為他們提供針對兒童患者的諮詢，包括是否需要額外的支援服務外，還需要為父母他們自己進行側重病情診斷和相關特徵和風險的遺傳諮詢。^{3, 15, 42, 43} 此外，亦應討論可供選擇的生殖方法，為未來可能的懷孕作準備，包括產前檢查和孕前選擇，如利用體外受精並進行植入前遺傳學診斷。¹⁵

過渡到成人護理

過渡計劃需要透過及時和循序漸進的方法，從青春開始關注 22q11.2DS 患者多維性需要的各個層面。^{44, 45} 持續的身心健康監測至關重要，應讓家庭醫療保健提供者和感興趣的成人醫療專家參與協調多學科護理，由兒科提供者安排將護理轉移。⁴⁶ 其他基本的過渡組成部分包括教育或職業培訓、就業、和住宿。照顧者和/或相關機構可以促進尋找和保持就業和/或志願工作的機會，所有這些都可以增強日程/常規之心理和身體健康、以及自尊。理想的獨立生活環境一方面可以促進患者與社區之融合，及獨立生活，另一方面又可以確保安全。其他考慮因素包括法定監護權（最好在 18 歲之前），以及在沒有全民醫療保健地區的醫療福利。

老齡化和結果

疾病的終生負擔是很重的，患者同時患有多種疾病（共病症）⁴⁷，相當於年長數十歲的普通人口。^{48, 49} 22q11.2DS 成人患者更容易在相對年輕的年紀患上與年齡相關的疾病，包括肥胖、2 型糖尿病、帕金森病和聽力損失。⁵⁰⁻⁵⁵ 成人患者的平均預期壽命低於未受影響的親屬的預期壽命。⁵⁶ 據報導，沒有嚴重先天性心臟病 (CHD)，如法洛四聯症、共同動脈幹的患者，存活至 45 歲的概率約為 95%，而患有嚴重 CHD 的患者則為 72%；沒有發現智力殘疾或治療過的重大精神疾病對概率有顯著影響。⁵⁶ 死亡最常見的原因是心血管疾病。即使與其他 CHD 患者相比，22q11.2DS 患者的心源性猝死比例也更高。⁵⁶⁻⁶⁰

為了更準確地定義疾病自然史，我們需對老年組別進行進一步的研究。迄今為止，大多數報告涉及平均 30 多歲的成年人。³ 多重疾病和相關的多重用藥⁴⁹ 顯示需要一個整體的、積極的、多系統的方法，而不是只專注於由需求驅動的護理或單一器官系統。藥物審查可優化適當的處方。⁶¹ 對藥物的服用，通常需要監測和提示。在任何年齡，個別的患者和家庭都可能從姑息治療支持中受益。長期計劃，例如，隨著父母/主要照顧者年齡的增長，可能涉及兄弟姐妹、伴侶和/或機構以及照顧圈內的其他人。

遺傳學		性和生殖健康/產科	
其他臨床相關變體		性/生殖知識缺陷	
認知和適應功能		高危性行為/性傳播感染	
智力障礙		妊娠和分娩併發症	
智力衰退		普通外科	
適應功能缺陷		手術併發症（所有類型）	
執行功能受損		疝氣，所有類型	
精神病學		藏毛竇、靜脈曲張	
焦慮症		骨骼	
思覺失調、精神分裂症		脊柱側彎（不同程度）	
自閉症譜系障礙		髖骨脫位	
持續的注意力缺陷障礙		馬蹄內翻足	
物質使用障礙		關節炎：類風濕及其他	
僵直症		輕微的椎骨/肋骨異常	
神經病學		免疫學及相關	
癲癇發作，通常是繼發性的，反復發作		自身免疫性疾病和特應性	
癲癇		對疫苗反應不足	
非典型柏金遜綜合症，早發性柏金遜病		反覆感染	
其他運動障礙（例如，肌張力障礙、肌陣攣）		血液學和腫瘤學	
不對稱相/半面癱		輕度至中度血小板減少症/輕度血細胞減少症	
磁共振成像上的白質高信號		免疫性血小板減少症 (ITP) / 溶血性貧血	
內分泌和新陳代謝		止血功能受損（如鼻出血、月經過多）	
低鈣血症/甲狀旁腺功能減退		慢性病性貧血	
低鎂血症		可能增加患癌症的風險	
甲狀腺疾病，通常是甲狀腺功能減退		感覺障礙	
肥胖		折射不正常以至需要眼鏡	
2型糖尿病		聽力損失（尤其是高頻損失）	
心臟病學/心血管和呼吸系統		嚴重嗅覺缺陷	
需要跟進的先天性心臟病		視網膜血管迂曲	
高血壓、心律不齊/心力衰竭、主動脈根部擴張		牙科	
淋巴水腫		齲齒	
哮喘		牙釉質發育不全，唾液分泌少	
睡覺		咬合不正	
睡眠模式中斷		老齡化和結果	
阻塞性睡眠窒息症		多種疾病和多藥治療	
腸胃病學		過早死亡風險升高	
一般胃腸道症狀（如便秘、吞嚥困難）		圖例	
胃酸倒流症		常見的	
膽石症		較不常見	
脂肪肝		罕見，但具有臨床相關性	
泌尿生殖、婦科		常見，但不需要臨床關注	
先天性異常、腎囊腫、腎功能衰竭			
月經失調（如痛經）			

圖3: 22q11.2DS成人患者的特徵和風險

圖示與22q11.2DS成人患者有關的多系統特徵和這些特徵的相對風險。每個特徵的相對患病率由特徵左面的格子顯示。最常見的特徵為深藍色，較不常見的為中度藍色，而罕見但具有臨床相關性的為淺藍色。白色格子代表該特徵很常見，但不需要臨床注意。

簡稱：GI 腸胃；MRI 磁力共振成像；STI 性傳播感染

認知和適應功能

22q11.2DS 成人患者的智力存在很大差異。最普遍的全面智商 (IQ) 處於臨界範圍 (70-85)。^{40,62} 相對於父母的智商，22q11.2DS 平均造成30個智商點的缺陷，⁶³ 對於具有遺傳性缺失的人的預期智商會較低，⁶⁴

而對於那些具有嵌套 LCR22A 至 LCR22B 缺失的人來說，他們的預期智商則略高一些。⁶⁵

無論智力如何，都可能存在特定的學習障礙/認知功能的損害。儘管在 22q11.2DS 成人患者中，言語

表1：22q11.2 缺失症候群成人患者的定期評估和管理建議

評估和管理	診斷/初步評估時	在跟進時 (每1-2年)
遺傳學		
父母基因檢測 (FISH、MLPA、或微陣列) ^a	✓	
遺傳諮詢 (包括復發風險、自然史更新、管理)	✓	✓
計劃生育、生殖、和產前諮詢	✓	✓
額外的基因檢測 ^b	如適用	
綜合		
諮詢有 22q11.2DS 經驗的臨床醫生 ^c	✓	✓
全面的病史採集 (包括家族史)、系統審查、和藥物審查	✓	✓
評估需要/協調提供醫療護理的專家	✓	✓
營養評估; 飲食和運動諮詢	✓	✓
睡眠評估 (考慮多導睡眠圖), 睡眠衛生建議	✓	✓
疫苗接種諮詢, 其他標準預防保健措施	✓	✓
評估功能 (包括衛生)、護理/支持 (家庭/社區/政府)、安全問題 (例如, 財務、互聯網)	✓	✓
體格檢查和額外的診斷測試		
BMI身體質量指數、靜息心率、血壓	✓	✓
22q11.2DS 相關實驗室測試 ^d	✓	✓
超聲波心動圖	✓ [^]	
腹部超聲波	✓ [^]	
日常護理/聽力、視力、牙科評估 ^e		✓
有針對性的臨床評估^f		
中樞神經系統 – 精神科的、神經系統的、神經認知評估 (包括焦慮、思覺失調、癲癇發作、運動障礙、認知和適應功能/日常生活活動的正式測試)	✓	✓
成人先天性心臟病 (ACHD) 和心血管風險評估	✓	✓
內分泌學	✓	✓
泌尿生殖、婦產科評估 (包括避孕、懷孕風險、和安全性行為諮詢)	✓	✓
血液科、腸胃科、骨科/風濕科、呼吸科、免疫科、耳鼻喉科、眼科、皮膚科	✓	✓

✓[^]=如果在成年後或近年未進行過檢查, 並且 22q11.2DS 遲發性表現的臨界點較低, 包括主動脈根部擴張、膽囊結石、脂肪肝、和腎鈣質沉著症。

簡稱: FISH=螢光原位雜交, MLPA=多重連接依賴性探針擴增, 22q11.2DS=22q11.2 缺失症候群,

改編自馮氏等人之著³及Bassett等人之著⁷。

^a 策略取決於測試可用性。

^b 當懷疑與 22q11.2 區域相關的罕見隱性病或觀察到非典型表型特徵時。

^c 在諮詢和跟進中見過幾名患有 22q11.2DS 的成人患者 (如果可能的話)。

^d 全血細胞計數 (CBC) 和分類計數, 促甲狀腺激素、(經 pH 值校正的離子化) 鈣、鎂、肌酐、血脂、血糖和血紅蛋白A1C。其他示例是甲狀腺腺激素、電解質和肝功能檢查 (尤其是丙氨酸氨基轉移酶)。考慮在手術前和手術後以及在懷孕期間定期檢查全血細胞計數和鈣。

^e 跟進間隔可更長。

^f 考慮到患者之間自然史的可變性以及許多健康問題的風險增加, 應在個別情況下考慮轉介 (醫學) 專家, 並與他們合作; 特別是在診斷和/或管理複雜情況下。

智商和表現智商之間通常沒有顯著差異，^{62,66} 許多人的語言能力相對較強，因此可能有「隱性殘疾」。執行能力，如解決問題、靈活性、工作記憶、注意力、和衝動抑制，可能會受到不同的影響。⁶⁷ 思維通常是字面的或具體的，算術特別具有挑戰性，並且社交認知經常受到影響，難以識別情緒或諷刺，以及了解他人的意圖和行為（心智理論）。^{40, 66-69} 總括來說，認知缺陷可能導致社交判斷和決策上有困難。有些人可能會衝動、情感不成熟、和/或缺乏批判性判斷，但渴望友誼。這些因素增加了遭受創傷性事件的風險，例如經濟和/或性剝削、欺凌/虐待，以及安全問題，包括與互聯網相關的問題。^{70,71} 不願和/或無力承認或認識缺陷和/或尋求幫助可能會加劇挑戰。

適應能力的程度也存在很大差異。^{66,67,72} 平均而言，較高的智商、較好的執行能力、和沒有精神病預示著較好的整體適應能力。^{66,67} 壓力、⁷³ 睡眠障礙、⁷⁴ 和疲勞⁷⁵ 可能會對功能產生負面影響。相對優勢包括日常生活技能，例如適合個人的家務和就業；^{66,67} 超過60% 的成人患者受僱於公開市場或輔助就業。^{66,76} 大多數人在填寫表格、管理金錢、以及作出複雜的生活和工作決定方面需要幫助。有些人需要更基本的幫助，例如個人衛生方面的幫助或提醒。雖然許多人符合智力殘疾的標準，但嚴重殘疾則相對罕見。⁷⁷

與其他人相比，患有 22q11.2DS 的人可能會感覺到更多的壓力，和/或在應對日常壓力（包括轉變）方面的韌性更差。^{73,78-81} 然而，對壓力源的反應可能無法預測，^{73,78-81} 例如，許多 22q11.2DS 成人患者在喪親之痛等重大事件中的應對能力比預期的要好，特別是當常規作息和支持仍然存在時。

建議評估認知和適應性優勢和劣勢，特別是在向成年過渡時，需要在個別情況下進行更詳細的神經認知評估。這通常對於提供需要支援和服務的證據至關重要，並助防止高估能力。就患者個人的能力和隱藏的殘疾，對照顧者和其他人進行有關實在期望的輔導，可以減少壓力，從而改善結果。^{66,67} 當發現變化和/或出現新的神經精神疾病（例如精神分裂症、帕金森病）時，建議對認知和適應性功能進行重複評估。^{77,82,83}

一般來說，除了對合併症進行充份治療外，結構和作息常規有助於實現最佳的整體功能。視覺記憶相對於語言記憶的優勢，以及在日常生活功能領域的相對優勢，可用於優化和/或維持獨立性。有問題的區域應盡可能採取補救和彌補措施。參與照護的家人和專業人員應該認識到潛在的問題，以便提供相應的支援。³ 為促進理解，可請患者以口述並/或寫/發短信將他

們所聽到的覆述解釋，可能會有所幫助。兼職工作可能是首選，並且可能需要工作場所配合，例如較多的休息時間、較短的工作時間、和/或重複的指導。由於患者即使症狀很明顯也可能不會抱怨，臨床評估可能需要額外的努力。

臨床實用建議 – 以系統分類， 著重可治理之狀況

表1和圖3提供關乎上面所提一般方面管理的詳情，亦與以下以系統分類，著重可治理狀況的建議有關。

精神病学

精神疾病是 22q11.2DS 中最常見的一組遲發性疾病。^{48,84,85} 由於感知到的負擔、污名、和對生活質素/日常功能的影響，通常引起患者及其家人最大的關注。^{66,81,86,87} 令人安心的是，儘管可能構成管理上的挑戰，而合併症亦很常見，這些都是可治療的病症。^{3,84,88-90}

22q11.2DS 中最常見的是焦慮症，約為預期人口患病率的 2-3 倍。^{84,91} 同樣重要的是思覺失調，如精神分裂症，因為其風險比一般人群的預期高出 20 倍；大約每四至五個 22q11.2DS 成人患者中就有一個會患上精神分裂症。^{48,84,85,92,93} 自閉症譜系障礙和一些在兒童時期診斷出的注意力缺陷障礙病例在成年期持續存在，並且可能與其他精神疾病同時發生。^{84,91,94,95} 重度抑鬱症和躁鬱症的患病率似乎與普通人群相似。^{48,84,85} 物質使用障礙可能不太常見，^{78,96} 但對於個人管理仍然很重要（例如，大麻會帶來思覺失調、情緒病、劇吐障礙、以及功能不佳的風險）。⁹⁷ 有一些證據表明會增加患有僵直症的風險，通常與思覺失調有關。⁸⁸

對學習/智力障礙和諸如暗示性等問題的認識很重要，與這些問題伴隨的身體狀況、症狀、和治療的認識亦相當重要。同樣值得注意的是 22q11.2DS 中常見的情緒/脾氣暴發惡化。³ 這些通常是未經治療或治療不足的焦慮或思覺失調的預兆，其他疾病（如癲癇、阻塞性睡眠窒息症、哮喘、低鈣血症）、和其他因素，如咖啡因³ 和情感不成熟等也可能造成這種情況，但純粹由此引起則很罕見。⁹⁸

22q11.2DS 患者可能比其他病人需要額外的時間和壓力較低的環境，而這時間和環境是難以在短暫接觸中達到。患者依然可能難以一如其他病人一樣，將自己的症狀和功能的變化表達清楚。除了考慮期望和個人能力外，獲取其環境及其挑戰的資訊以及了解周圍人的意見亦很有價值。^{3,66,67} 在大多數情況下，在智力障礙背景下診斷為精神疾病所出現的挑戰，可通過仔細的病歷採集，和最瞭解患者的人提供的附隨資訊來克服。^{77,99}

早期發現、診斷、和及時治療對於有效管理很重要。瞭解患者的長期基線狀態並監測情緒、思維、睡眠、疲勞、和其他身體狀態、行為和整體功能的變化是至關重要的。這將有助於診斷和持續管理，並為確定治療效果提供目標。^{3,75,77,88} 在關注其他與 22q11.2DS 相關的健康狀況時，應注意有沒有無休止地尋找與身體其他部分有關的原因來代替可治療的精神疾病。

與差不多所有和 22q11.2DS 相關的病症一樣，建議根據精神疾病的一般臨床實用指南進行標準管理。這包括已證明有效的藥物治療，例如思覺失調藥和抗焦慮/抗抑鬱藥物。¹⁰⁰⁻¹⁰³ 主要需要注意的是 22q11.2DS 中現有的合併症和風險。因此，需要對預期的副作用執行仔細的監測和管理策略。^{54,55,104-106} 患者可能會受益於「由低開始，慢慢來」的配藥劑量方法。一個例子是氯氮平對精神分裂症的有效治療，22q11.2DS 已降低的癲癇發作臨界點可以通過這種策略進行管理，並考慮預防性使用抗癲癇藥物。¹⁰⁶ 標準的非藥物治療通常也有幫助，但可能需要配合受影響個體的特定需求。¹⁰⁷ 對精神疾病標準治療的恐懼和與其相關的污名不應妨礙 22q11.2DS 成人患者接受有效的推薦治療。

神經病學

主要的神經系統表現包括癲癇發作和運動障礙。基於原發性腦功能障礙和其他與 22q11.2DS 相關的繼發疾病和/或其治療方法的影響，兩者症狀在 22q11.2DS 的臨界點較低。

單發性和復發性癲癇發作很常見，並可是多種類型的，包括全身性強直陣攣性發作、典型或非典型性失神發作、肌陣攣性發作、或意識保持或受損的局灶性發作。失張力、陣攣、和強直性癲癇發作很少見。¹⁰⁸⁻¹¹¹ 22q11.2DS 成人患者患有癲癇的風險增加了四倍。¹¹² 被認為是急性症狀或誘發的癲癇發作可能繼發於低鈣血症、低鎂血症、發

燒、藥物等。^{108,110-113} 在一些患者中，癲癇發作/癲癇可能與中風或皮層發育畸形（例如：多小腦回畸形、局灶性皮層發育不良、腦室周圍結節性異位、和/或海馬旋轉不良）有關。^{110-112,114,115} 白質高信號增加很常見，但沒有明確的臨床相關性。¹¹⁶

成人患上帕金森病 (PD) 的風險也會增加，尤其是早發性 PD。^{50,51} 臨床和神經病理學的發現和對治療的反應在很大程度上與特發性 PD 沒有分別。^{50,53} 不符合 PD 標準的非典型帕金森綜合症 (Parkinsonism)、肌張力障礙、和功能性神經系統疾病在 22q11.2DS 的成人患者中也可能比普通人群更常見。¹⁰⁵ 肌陣攣、運動性抽搐、不寧腿、姿勢性和動作性震顫、以及藥物引起的運動障礙也有報導。^{105,118-120} 低鈣血症可能誘發或加重運動障礙。^{121,122}

為確保及時診斷和治療，對於癲癇發作/癲癇樣發作、PD 的主要運動特徵、或其他運動障礙，應考慮定期進行神經系統查問/評估，並應輔以標準化評分量表和輔助程序。^{82,88} 在存在診斷不確定性的情況下，多巴胺能成像（如果可用）可有助於區分藥物誘發的和神經退行性非典型帕金森綜合症。^{52,123} 即如特發性癲癇一般，癲癇發作的治療是針對癲癇發作類型和促成條件。對於具有暗示性特徵的患者，建議與 22q11.2DS 專家、癲癇專家、和/或運動障礙神經科醫生合作。^{82,88}

其他個別系統、醫療和手術問題

內分泌和新陳代謝

需要持續關注的內分泌疾病是在 22q11.2DS 成人患者中多發病的主要部分。⁴⁹

與相對或絕對甲狀旁腺功能減退症相關的低鈣血症是大多數患者的問題，縱使在兒童期已明顯消退，仍可在任何年齡再次出現或復發。^{113,124} 任何生理壓力都會增加風險，包括手術、骨折、受傷、分娩、或感染。在某些情況下，甲狀腺功能減退症和低鎂血症可能是相關和/或促成增加風險的狀況。¹¹³ 低鈣血症可以無症狀，或與疲勞、急躁、任何類型的異常不自主運動、或心電圖 QT 間期延長有關。未檢測/未治療的低鈣血症可能會有嚴重後果，包括癲癇發作、心律失常，在罕見情況下會出現心肌病。^{112,125} 長期問題可能包括較低的骨礦物質密度，¹²⁶ 並有骨質減少/骨質疏鬆症的風險。酒精或有汽飲品，尤其是可樂，可能會加重低鈣血症。¹²⁷

定期檢查包括鈣、甲狀旁腺激素、鎂、促甲狀腺激素、和肌酐濃度。應在特別容易受影響的時期考慮進行針對性的鈣監測，包括圍手術期、圍產期、妊娠期、和急性疾病期間。建議所有成人每天補充維生素D，有時需要補充鈣。使用激素活性維生素D代謝物（例如骨化三醇）的管理只用於較嚴重/難治性、通常由內分泌科醫生會診的病例。建議注意不要過度矯正，否則可能導致醫源性高鈣血症、腎結石、和腎功能衰竭。這可能是無意的，例如脫水或治療依從性改變，但需要被識別並逆轉。

甲狀腺疾病在成人中很常見。近四分之一的人需要為原發性甲狀腺功能減退症進行治療。與一般人群的預期相比，平均發病時間早數十年，女性佔主導地位的比例較低。^{49,113} 另 20 人中有 1 人患有甲狀腺功能亢進症，通常需要在治療後對繼發性甲狀腺功能減退症進行管理。甲狀腺疾病的症狀可能與神經精神和其他疾病的症狀相混淆。¹¹³ 應每年評估甲狀腺功能。標準治療是有效的。

肥胖傾向似乎是 22q11.2DS 的一部分，通常在青春期或成年初期發病。⁵⁴ 此外，即使在考慮了已知的風險因素（例如：家族史、種族、藥物、肥胖）後，22q11.2 缺失也會增加 2 型糖尿病的風險，平均發病年齡比人群預期小 18 歲。⁵⁵ 因此，建議盡早實施飲食和運動預防/管理措施，並在有需要時建議其他標準治療，例如降血糖藥、他汀類藥物。迄今為止，對代謝症候群、非酒精性脂肪肝、和其他心臟代謝疾病（包括 22q11.2DS 中的高脂血症）的知識較少。¹²⁸

心血管和呼吸

先天性心臟病是一種慢性疾病，需要在成人先天性心臟病中心進行定期跟進。^{129,130} 成人的患病率似乎低於報告的 22q11.2DS 兒童患病率，這可能與更廣泛的確定策略有關，但死亡風險升高，包括過早猝死，也可能是一個因素。^{48,56,59,60,131,132}

對評估用心導管或外科手術去進行再干預的所需性及其適當時機（例如瓣膜/導管更換），及對心力衰竭和心律失常的管理，應由一醫療專科團隊按個別的先先天性心臟病的管理建議進行。^{129,130} 即使沒有先天性心臟病史，成人也需要定期進行心血管系統檢查，以評估主動脈根部擴張，¹³²⁻¹³⁴ 心血管風險因素（肥胖、糖尿病、高血脂症），^{54,55,128} 和全身性動脈高血壓。對水腫的考慮應包括與 22q11.2DS 相關的靜脈曲張和淋巴水腫的傾向。^{3,135}

哮喘可能會持續存在或成為 22q11.2DS 成人患者的管理問題，也可以是先天性心臟病肺功能異常的可治療原因。¹³⁶ 對阻塞性睡眠窒息症患者的考慮也很重要。¹³⁷

睡覺

失眠和睡眠模式被打亂對許多成年人造成負擔，並且可能歸因於不當的睡眠行為、未經治療/治療不足的精神疾病、阻塞性睡眠窒息症、不寧腿、壓力、和/或咖啡因。^{88,91,119,137-139} 睡眠品質不佳可能會引致疲勞、認知障礙和/或消極情緒，因而影響日常生活。^{74,75,137,138}

常規評估應包括有關睡眠行為、持續時間、和質素的資訊，並為那些有阻塞性睡眠窒息症和/或相關危險因素（例如齶異常、肥胖）病史的人進行正式的睡眠研究，即多導睡眠圖。管理涉及標準睡眠衛生建議；甚少需要催眠藥。¹⁴⁰ 治療潛在健康狀況可以改善睡眠，一般還可改善身心健康。對於阻塞性睡眠窒息症的持續氣道正壓通氣治療 (CPAP) 可能需要注意最佳面罩裝配、管理幽閉恐懼症、和鼓勵使用。

腸胃病學

常見的胃腸道問題包括便秘、吞嚥困難、容易作嘔/嘔吐、和胃酸倒流症，而膽石症和脂肪肝則佔可觀少數。⁴⁸ 飲食、補充劑、藥物、和合併的非胃腸道疾病，包括焦慮、甲狀腺疾病、和帕金森病，可能會導致或解釋胃腸道症狀。⁴⁸

病史採集包括上述考慮因素，以及對便秘的持續警惕。飲食干預是主要措施，建議服用氯氮平的患者預防性使用瀉藥。¹⁴¹ 諮詢藥劑師可能會為那些難以吞嚥藥片的患者提供替代方案。腹部超聲波掃描可以檢測到膽結石和脂肪肝。

泌尿生殖、婦產科、和性健康

儘管泌尿生殖系統表現可能涉及先天性異常（例如：腎積水、腎囊腫、腎發育不全、包莖、尿道下裂、子宮缺失），¹⁴²⁻¹⁴⁴ 檢測和/或次要問題可能會延遲到成年期。服用鈣補充劑和/或骨化三醇治療的患者對醫源性腎鈣質沉著症和/或腎小球濾過減少的風險增加。數據有限，但其他腎臟疾病似乎很罕見，糖尿病可能會增加風險。婦科問題包括痛經和卵巢囊腫。鑒於頻繁的合併症，包括學習障礙，懷孕時的風險較高；受影響的胎兒進一步預示著高危妊娠。^{3,145}

對於許多 22q11.2DS 患者來說，親密的伴侶關係、性活動、和對懷孕的考慮都是非常重要的。^{3,71} 雖然很少有不孕的證據，¹ 但男性和患嚴重先天

心臟病者的生殖健康略有降低，而患嚴重智力殘疾或思覺失調者更是如此。^{146,147} 流產是一個重要的健康問題。¹⁴⁷ 關於流產、性健康、和遺傳後代的風險的知識可能有限。^{71,147} 意外懷孕或性傳播感染 (STI) 可能與性剝削有關，可能使原有的醫療和社交狀況惡化。^{71,145} 對於一些受影響的父母，涉及兒童保護服務的風險增加。^{71,145}

仔細的病史記錄可揭示變化，包括泌尿功能和月經期方面的問題。體格檢查和腹盆腔超聲篩查可能會揭示可改善的問題。

建議進行常規評估，以確定患者對性健康和生殖健康的願望、需求、和憂慮。⁷¹ 這可能涉及伴侶和/或照顧者的觀點和憂慮。應提供成長和文化上適當的輔導、教育、和管理，包括性傳播感染、宮頸癌篩查、和其他預防措施（例如為男女都提供人乳頭狀瘤病毒(HPV) 疫苗）。亦應與所有患者討論避孕的選擇。如上所述，孕前葉酸補充劑和遺傳諮詢是考慮生育人士的標準程序。⁷¹

在孕前、妊娠、分娩、和產後監測與22q11.2DS 相關的健康狀況，將有助於闡明風險並預防潛在併發症；^{3,7,15,145} 先天性心臟病需要特殊考慮。^{129,130,148,149} 對於患有 22q11.2DS 的胎兒，無論父母的受影響狀態如何，產前生長異常（出生時小於胎齡）和其他情況（例如羊水過多）的風險都會增加；^{2,145,150} 建議在第三級醫療護理機構進行專科護理和分娩。¹⁵

普通外科

疝氣、各種類型的囊腫、藏毛竇、和靜脈曲張都是成人的外科問題。^{3,48} 22q11.2DS 患者手術併發症的總體風險有所增加，包括出血、感染、癩癩發作、肺不張、和插管困難。^{3,7,151,152}

仔細管理，並注意合併症和生理結構變異，^{153,154} 可幫助控制增加的風險並減少恐懼。建議包括仔細監測手術前後的全血細胞數目及分類計數，以及鈣水平。^{3,113} 插管可能需要較小尺寸的配備，並且在罕見情況下需要注意頸椎異常。

骨骼

臨床相關表現包括脊柱側彎、^{48,155,156} 復發性髕骨脫位、⁴⁸ 肌肉骨骼疼痛、持續的青少年特發性和遲發性關節炎（例如銀屑病關節炎、骨關節炎）、^{157,158} 馬蹄內翻足、^{159,160} 錘狀趾和其他足部異常。反復出現的肢體疼痛可能與扁平足、維生素 D 缺乏、或線粒體功能障礙有關。¹⁶¹ 也有關於運動不耐受和骨量減少的報告。¹²⁶

對於脊柱側彎（成年早期）和關節異常等骨骼情況，建議進行常規病史和體格檢查，並於衡量輻射暴露後結合放射線篩查。建議針對個別情況進行標準管理。嚴重的脊柱側彎或復發性髕骨脫位可能需要支撐器具或手術治療。^{48,162,163} 可能在就業方面需要設立限制和遷就。

免疫學及相關問題

自身免疫性疾病和特應性過敏是成人中重要的持續和新出現的狀況。³ 這些可能會影響感染頻率，但與患 22q11.2DS 兒童相比，在22q11.2DS的成年患者中，復發性感染的問題通常較小。¹⁶⁴ 在少數人中，免疫功能低下會持續到成年，通常與某種類型的抗體功能障礙和/或缺乏有關。^{164,165} 22q11.2DS 老年患者的全部自身免疫性疾病和感染風險有待正式研究。

應對自身免疫性疾病保持警惕，並對其進行管理，包括甲狀腺疾病的常規篩查。^{3,113} 建議僅對復發性（IgG、IgA、IgM 相關）或機會性（T 細胞相關）感染和/或嚴重特應性過敏的患者進行免疫學評估，以確定其需要積極緩解的風險。少數患者需要免疫球蛋白替代治療。¹⁶⁴ 所有22q11.2DS的成年患者都受益於標準疫苗接種，包括新冠肺炎和流感（COVID-19），儘管有些人對疫苗的反應可能會降低。¹⁶⁶ 表2提出進一步的管理。

血液學和腫瘤學

平均而言，22q11.2DS 的血小板計數較低。¹⁶⁷⁻¹⁷¹ 血小板減少症、大血小板和血小板品質降低、和貧血和白細胞減少症很常見，但通常是輕微的。免疫性血小板減少症（ITP），¹⁶⁴ 伯納德-蘇里爾症候群（Bernard-Soulier Syndrome）、和自身免疫性溶血性貧血很少見，但可能很嚴重。¹⁷² 對某些人來說，出血增加可能是一個問題。¹⁶⁹⁻¹⁷² 一些報告表明患癌症的風險有所增加。¹⁷³⁻¹⁷⁶

對於有顯著出血史的人，可考慮進行血小板功能研究。對於反復和/或嚴重的免疫細胞減少症的人（例如免疫性血小板減少症 ITP），可能需要進行針對性的專業免疫學測試，並可能需以免疫抑制策略來治療這些疾病。^{172,177} 臨床醫生應對惡性腫瘤保持警惕，並確保採取常規預防措施。

皮膚科

皮膚病常見於 22q11.2DS 成人患者，包括可能與自身免疫性疾病有關的（如牛皮癬（或稱銀屑病）、白癜風）、瘡瘡（又稱粉刺）和皮脂溢出/皮炎有關的皮膚病，⁴⁸ 並需要標準治療。

表2：該做的和不該做的

題目	該做的	不該做的
遺傳學	查看基因檢測報告瞭解詳細資訊：特定區域、大小、 ¹ 和任何其他臨床相關變體（如適用） ²⁴	忽略 22q11.2 缺失的非典型臨床病徵（例如嚴重的智力障礙） ^{1, 24}
溝通	用具體的非判斷性語言和積極的書面摘要 ^{3, 4, 41, 71}	忽略附隨的資訊 ³
多發病	指定一名臨床醫生來協調醫療和健康相關的需求和顧慮 ⁴⁵	預計 22q11.2DS 成人患者會在沒有提示或來自間接來源的其他資訊的情況下展示所有症狀 ³
懷孕和產後	考慮先前存在的醫療和社交狀況的潛在惡化 ^{71, 113}	忘記轉診至專科醫療保健以及家庭和社區支持（如有） ^{15, 71}
外科手術	圍手術期監測鈣和全血細胞計數 ^{3, 113}	忽略身體結構變異 ^{153, 154}
功能	考慮認知、適應、和情感領域之間的功能差異 ^{66, 67}	將智力測試視為一個靜態常數或一個人能力的完整圖景 ^{66, 67, 83}
睡覺	考慮進行正式的睡眠研究（即對阻塞性睡眠窒息症作多導睡眠圖） ¹³⁷	在沒有抱怨的情況下假設睡眠模式正常 ^{3, 137}
神經病學	考慮使用標準化的臨床評定量表（例如 MDS-UPDRS）、視頻記錄、和/或腦電圖 ^{3, 53, 112}	將非典型帕金森綜合症歸因於抗思覺失調藥物而不監測隨時間的進展 ^{50, 53}
抗思覺失調藥的使用	考慮同時使用抗驚厥藥，以減輕開氯氮處方時增加的癲癇發作風險 ¹⁰⁶	忽略代謝和運動副作用的風險和管理策略 ^{50, 53-55}
內分泌學	強烈推薦/開維生素 D 處方以降低低鈣血症/癲癇發作的風險 ^{3, 112, 113}	在沒有抱怨的情況下假設內分泌功能正常 ³
血液學	注意許多患者患有與臨床無關的輕度血小板減少症 ^{3, 167, 168}	忽略患者可能貶低了的慢性出血史，例如痔瘡、潰瘍病變 ³
免疫學	將患有復發性/機會性感染的患者轉診給免疫學專家 ^{164, 165}	為沒有症狀的患者進行多餘的檢測 ¹⁶⁴
疫苗接種	就疫苗的重要性提供諮詢，並促進提供疫苗的便利 ¹⁶⁶	將給嬰兒的建議錯誤用於成人 ¹⁶⁶

此表以「該做」和「不該做」的形式，顯示照顧 22q11.2 缺失症候群成人患者的臨床醫生在 13 個題目相關的管理提示。

簡稱：MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 即運動障礙學會贊助修訂之帕金森病統一評定量表

感覺障礙

聽力損失很常見，^{48, 178} 特別是高頻損失，並且可以是傳導性和/或感音神經性的。臨床最相關的眼部檢查發現包括持續性斜視和/或屈光不正，特別是遠視和散光；其他發現（例如：扭曲的視網膜血管、後胚胎毒素）沒有臨床後果。^{48, 179, 180} 嗅覺缺陷可能會阻礙對毒氣、煙霧、和變質食物的探測覺察，並影響對食物的享受。^{119, 123} 儘管一般人的感覺缺陷隨著年齡的增長而增加，但現缺乏 22q11.2DS 患者成年後期的系統數據。

對感官功能進行正式測試，必須使用低的門檻，特別是在聽覺和視覺方面，因為它們對社交互動和溝通很重要。應向患者及其家人/照顧者提供有關感覺

覺缺陷影響的資訊。許多成人需要定期清除耳垢，而助聽器可以幫助聽力受損者。大多數人都要配眼鏡。¹⁷⁹

牙科

牙釉質缺陷和唾液分泌減少很常見，¹⁸¹⁻¹⁸⁵ 再加上口腔衛生差、飲食不健康、和精細運動技能受損，都可能導致齲齒。牙科焦慮症很常見。口腔健康狀況不佳會對生活質素產生負面影響，並增加嚴重先天性心臟病患者感染心內膜炎的風險。¹⁸⁶⁻¹⁸⁷

建議定期進行牙齒護理，以及咬合不正的標準管理。定期評估唾液分泌可能有所幫助。預防齲齒很重要，包括幫助口腔衛生和使用氟化物。¹⁸¹⁻¹⁸³ 標準抗生素預防指南適用於預防感染性心內膜炎。^{186, 187}

結論

自發佈第一份管理 22q11.2DS 成人患者的臨床實用指南以來，³ 研究強調了 22q11.2DS 在所有生命階段的表現演變和所需的複雜護理（表1，2及圖2，3）。除了先前相關的健康狀況，最近的研究還揭示和/或證實了與內分泌疾病和神經系統疾病的關聯。在跟進 22q11.2DS 患者時，需要積極關注和考慮這些疾病。

此病症本性複雜，並缺乏符合正規標準的高質素研究，如隨機對照試驗（與觀察性的研究對比）。這些因素限制了專家小組為該2318篇報告，包括894篇涉及成人的報告，做符合所有要求的系統審查的能力。22q11.2DS固有的多樣性和多系統複雜性為所有研究種類增加了偏見的風險（如樣本選擇）。⁵ 這些建議最適用於高收入國家。總體而言，這些困難限制了建議的整體強度。專家小組採用保守的方法對建議進行緩解，集中優化潛在好處及將損害的可能性減到最低、並避免在這仍在比較初期的領域用過度規定的方法。重點是在對22q11.2DS的多系統和不斷發展的特徵有所認識的情況下，針對獨立患者和情況進行臨床判斷。

最重要的是，對成年22q11.2DS患者人口的研究仍顯不足。迫切需要有關於疾病自然史的資料，特別是對老年患者的研究和前瞻性結果的研究。這些研究在顧及多系統的複雜性和確定策略時，將有助於藥理學和非藥理學的系統性治療試驗，包括早期干預，以及對疾病負擔和長期規劃的研究。除了計劃在不久的將來制定的針對特定亞專科的指南外，這些資訊對於未來五年內提出的全球22q11.2DS 臨床實踐指南審查/更新也至關重要。^{15,188} 讓患者及其家人和照顧者參與其中，對所有人都有益處。無論專業醫療人員是否與22q11.2DS 特定診所相關，增加我們的知識可賦予他們更大能力，並提高對 22q11.2DS 的意識，從而改善對所有患者的綜合護理。

鳴謝

作者感謝 22q11.2 學會 (<http://www.22qsociety.org>) 為這項工作提供的支持和認可，並所有22q11.2DS患者、其家人和醫護人員的啟發。ASB 在大學健康網絡 (University Health Network) 和多倫多大學出任 22q11.2 缺失症之候群達格利什 (Dalglish) 主席。

此臨床建議由英文翻譯至繁體中文的工作獲22q11.2學會在財政上支持，由大學健康網絡之華人社區發展基金贊助，並得到專業同事奉獻時間和精力完成。

資金資訊

本研究沒有獲得任何資助。

作者資料

概念: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.O' ;
 數據管理: E.B., D.M.A., J.M.A., R.M.C., T.B.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., S.O' , L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V., D.M.M.-M., A.S.B.;
 正式分析: E.B., S.O' , D.M.M.-M., A.S.B.;
 調查: E.B., S.O' , D.M.M.-M., A.S.B.;
 法: E.B., S.O' , D.M.M.-M., A.S.B.;
 項目管理: E.B., S.O' , D.M.M.-M., A.S.B.;
 資源: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.O' , J.C.Y.L., T.B.C., A.O.-C.;
 監督: E.B., S.O' , D.M.M.-M., A.S.B.;
 驗證: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.O' ;
 成像: E.B., S.O' , T.B.C., D.M.M.-M., A.S.B.;
 編寫 (原稿): E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.O' , D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.;
 編寫 (審查及編輯): E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.O' , T.B.C., D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.

Chinese translation 中文翻譯

University Health Network Translation Services 大學健康網絡翻譯服務
 Joanne C. Y. Loo 盧頌欣博士 – 加拿大大學健康網絡多倫多全科醫院 Dalglish 家族 22q 診所教育及通訊主任

Wilson W. S. Loo 盧永信醫生 – 加拿大密西沙加市退休家庭醫生
 Jasmine T. M. Lee 李芷漫小姐 – 香港大學臨床醫學院兒科及青少年醫學系研究助理

Brian H. Y. Chung 鍾侃言醫生 – 香港大學臨床醫學院兒科及青少年醫學系臨床副教授

利益衝突

作者宣稱沒有利益衝突。

額外資料

本文網上版本 <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>
 包含補充材料，授權用戶可用。

作者隸屬關係

¹Advisium, 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort, The Netherlands; ²The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ³Department of Psychiatry and Neuropsychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ⁴Department of Pediatric Rheumatology and

Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ⁵Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁶22q and You Center, Clinical Genetics Center, and Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ⁷Library and Information Services, and The Institute of Education Research (TIER), University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁸Adult Genetic Epilepsy Program, Toronto Western Hospital and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁹Division of Otolaryngology, Children's Mercy Hospital and University of Missouri Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO; ¹⁰Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ¹¹Hematology and Transfusion Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ¹²Department of Pediatric Psychology, University Medical Centre, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands; ¹³Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden; ¹⁴The Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Morton and Gloria Shulman Movement Disorders, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁵Division of Gastroenterology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ¹⁶Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ¹⁷Bryn Mawr, PA; ¹⁸Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland; ¹⁹Toronto Adult Congenital Heart Disease Program, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²⁰Rare Diseases Program, Institute for Sciences and Innovation in Medicine, Facultad de Medicina Clinica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; ²¹Clinical Psychology Unit for Intellectual and Developmental Disabilities, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ²²Toronto ACHD Program, Mount Sinai and Toronto General Hospitals, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²³Division of Allergy and Immunology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁴Center for Human Genetics, University Hospital UZ Leuven, Department of Human Genetics, KU Leuven, Leuven, Belgium; ²⁵Department of Surgery, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; ²⁶Division of Urology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ²⁷Department of Human Biology and Medical Genetics, Sapienza University, Rome, Italy; ²⁸Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²⁹Clinical Genetics Research Program and Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; ³⁰Department of Mental Health and Division of Cardiology, Department of Medicine, and Toronto General Hospital

Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

参考

- 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>
- 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>
- Fung WLA, 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439-447. Published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2013;92(4):637. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.018>
- 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>
- Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014;57(4):157-162. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.008>
- 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. <http://europepmc.org/article/med/10191424>
- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003;63(4):308-313. <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00049.x>
- 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. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980123\)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980123)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L)
- 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>
- Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, et al. Prenatal screening and diagnostic considerations for 22q11.2 microdeletions. *Genes*. 2023;14:160. <https://doi.org/10.3390/genes14010160>
- 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>

17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. Burnside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genome Res.* 2015;146(2):89-99. <http://doi.org/10.1159/000438708>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. Bassett AS, Lowther C, Merico D, et al. Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1054-1063. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121417>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. Souto Filho JTD, Ribeiro HAdA, 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>
30. Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb β mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int.* 2013;55(4):434-437. <http://doi.org/10.1111/ped.12105>
31. 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)
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-y>
36. 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>
37. Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461524. <http://doi.org/10.1155/2015/461524>
38. Martin N, Mikhaelian M, Cyttrynbaum C, et al. 22q11.2 deletion syndrome: attitudes towards disclosing the risk of psychiatric illness. *J Genet Couns.* 2012;21(6):825-834. <http://doi.org/10.1007/s10897-012-9517-7>
39. Hart SJ, Schoch K, Shashi V, Callanan N. Communication of psychiatric risk in 22q11.2 deletion syndrome: a pilot project. *J Genet Couns.* 2016;25(1):6-17. <http://doi.org/10.1007/s10897-015-9910-0>
40. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):270-278. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.007>
41. Finucane B. Genetic counseling for women with intellectual disabilities. In: Leroy BS, Veach PM, Bartels DM, eds. *Genetic Counseling Practice: Advanced Concepts and Skills.* Wiley-Blackwell; 2010:281-303.
42. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):367-370. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.07.008>
43. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74. <http://doi.org/10.1002/ddrr.10>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62040-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62040-2)
48. Bassett AS, Chow EWC, 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>
49. Malecki SL, Van Mil S, Graffi J, et al. A genetic model for multimorbidity in young adults. *Genet Med.* 2020;22(1):132-141. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0603-1>
50. Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN, et al. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1359-1366. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3646>
51. Mok KY, Sheerin U, Simón-Sánchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):585-596. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00071-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00071-5)
52. 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>
53. Boot E, Butcher NJ, Udow S, et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018;90(23):e2059-e2067. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005660>

54. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2017;19(2):204-208. <http://doi.org/10.1038/gim.2016.98>
55. Van L, Heung T, Malecki SL, et al. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. *EClinicalmedicine*. 2020;26:100528. <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100528>
56. Van L, Heung T, Graffi J, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2019;21(10):2328-2335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0509-y>
57. 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>
58. 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>
59. Kawu D, Woudstra OI, van Engelen K, et al. 22q11.2 deletion syndrome is associated with increased mortality in adults with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Int J Cardiol*. 2020;306:56-60. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.064>
60. van Mil S, Heung T, Malecki S, et al. Impact of a 22q11.2 microdeletion on adult all-cause mortality in tetralogy of Fallot patients. *Can J Cardiol*. 2020;36(7):1091-1097. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.019>
61. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009235. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009235>
62. van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res*. 2004;70(2-3):223-232. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.004>
63. Fiksinski AM, Heung T, Corral M, et al. Within-family influences on dimensional neurobehavioral traits in a high-risk genetic model. *Psychol Med*. 2022;52:3184-3192. <http://doi.org/10.1017/S0033291720005279>
64. Gothelf D, Aviram-Goldring A, Burg M, et al. Cognition, psychosocial adjustment and coping in familial cases of velocardiofacial syndrome. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(11):1495-1501. <http://doi.org/10.1007/s00702-007-0766-9>
65. Zhao Y, Guo T, Fiksinski A, et al. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2172-2181. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40359>
66. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012;14(10):836-843. <http://doi.org/10.1038/gim.2012.66>
67. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Lee YJ, et al. Neurocognition and adaptive functioning in a genetic high risk model of schizophrenia. *Psychol Med*. 2019;49(6):1047-1054. <http://doi.org/10.1017/S0033291718001824>
68. Frascarelli M, Padovani G, Buzzanca A, et al. Social cognition deficit and genetic vulnerability to schizophrenia in 22q11 deletion syndrome. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2020;56(1):107-113. <http://doi.org/10.4415/ANN.20.01.15>
69. Accinni T, Buzzanca A, Frascarelli M, et al. Social cognition impairments in 22q11.2DS individuals with and without psychosis: A comparison study with a large population of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021;3(1):1-10. <http://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab049>
70. 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>
71. Palmer LD, Heung T, Corral M, Boot E, Brooks SG, Bassett AS. Sexual knowledge and behaviour in 22q11.2 deletion syndrome, a complex care condition. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022;35(4):966-975. <http://doi.org/10.1111/jar.12927>
72. Dewulf D, Noens I, Swillen A. Adaptive skills, cognitive functioning and behavioural problems in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. Article in Dutch. *Tijdschr Psychiatr*. 2013;55(5):369-374. <https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/en/artikelen/article/50-9754-Adaptieve-vaardigheden-cognitief-functioneren-en-gedragsproblemen-bij-adolescenten-met-het-22q11-2-deletiesyndroom>
73. Armando M, Sandini C, Chambaz M, Schaer M, Schneider M, Eliez S. Coping strategies mediate the effect of stressful life events on schizotypal traits and psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl_2):S525-S535. <http://doi.org/10.1093/schbul/sby025>
74. Yirmiya ET, Mekori-Domachevsky E, Weinberger R, Taler M, Carmel M, Gothelf D. Exploring the potential association among sleep disturbances, cognitive impairments, and immune activation in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):461-468. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61424>
75. 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>
76. 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>
77. Evers LJM, van Amelsvoort TAMJ, Candel MJJM, Boer H, Engelen JJM, Curfs LMG. Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(10):915-925. <http://doi.org/10.1111/jir.12117>
78. Tang SX, Moore TM, Calkins ME, et al. The psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome is comparable to that of nondeleted youths. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):17-25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.034>
79. Schneider M, Vaessen T, van Duin EDA, et al. Affective and psychotic reactivity to daily-life stress in adults with 22q11DS: a study using the experience sampling method. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):30. <http://doi.org/10.1186/s11689-020-09333-2>
80. van Duin EDA, Vaessen T, Kasanova Z, et al. Lower cortisol levels and attenuated cortisol reactivity to daily-life stressors in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:85-94. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.023>
81. Van de Woestyne K, Vandensande A, Vansteelandt K, Maes B, Vergaelen E, Swillen A. Resilience and quality of life in young adults with a 22q11.2 deletion syndrome: a patient's perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(12):1885-1894. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01822-6>
82. Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 deletion syndrome-associated Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;6(1):11-16. <http://doi.org/10.1002/mdc3.12687>
83. Vorstman JAS, 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>
84. 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>
85. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940-945. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.940>
86. Karas DJ, Costain G, Chow EWC, Bassett AS. Perceived burden and neuropsychiatric morbidities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(2):198-210. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01639.x>
87. Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: the experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: an exploratory study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2355-2360. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32466>
88. Butcher NJ, Boot E, Lang AE, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: an overview and case series.

- Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2146-2159. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38708>
89. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med.* 2014;44(6):1267-1277. <http://doi.org/10.1017/S0033291713001669>
 90. Yi JJ, Calkins ME, Tang SX, et al. Impact of psychiatric comorbidity and cognitive deficit on function in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(10):e1262-e1270. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09197>
 91. Fung WLA, McEvelly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):998. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101463>
 92. Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1580-1586. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1580>
 93. Vangkilde A, Olsen L, Høefding LK, et al. Schizophrenia spectrum disorders in a Danish 22q11.2 deletion syndrome cohort compared to the total Danish population—A nationwide register study. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):824-831. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv195>
 94. 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>
 95. 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>
 96. Vingerhoets C, van Oudenaren MJF, Bloemen OJN, et al. Low prevalence of substance use in people with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2019;215(5):661-667. <http://doi.org/10.1192/bjp.2018.258>
 97. Sorkhou M, Bedder RH, George TP. The behavioral sequelae of cannabis use in healthy people: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2021;12:630247. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2021.630247>
 98. Sappok T, Budczies J, Bölte S, Dziobek I, Dosen A, Diefenbacher A. Emotional development in adults with autism and intellectual disabilities: a retrospective, clinical analysis. *PLoS One.* 2013;8(9), e74036. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074036>
 99. Ferrell RB, Wolinsky EJ, Kauffman CI, Flashman LA, McAllister TW. Neuropsychiatric syndromes in adults with intellectual disability: issues in assessment and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6(5):380-390. <http://doi.org/10.1007/s11920-004-0025-9>
 100. Dori N, Green T, Weizman A, Gothelf D. The effectiveness and safety of antipsychotic and antidepressant medications in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(1):83-90. <http://doi.org/10.1089/cap.2014.0075>
 101. Mosheva M, Korotkin L, Gur RE, Weizman A, Gothelf D. Effectiveness and side effects of psychopharmacotherapy in individuals with 22q11.2 deletion syndrome with comorbid psychiatric disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2020;29(8):1035-1048. <http://doi.org/10.1007/s00787-019-01326-4>
 102. Maeder J, Mancini V, Sandini C, et al. Selective effects of methylphenidate on attention and inhibition in 22q11.2 deletion syndrome: results from a clinical trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022;25(3):215-225. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyab057>
 103. Basel D, Mosheva M, Maeder J, et al. Stimulant treatment effectiveness, safety and risk for psychosis in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(9):1367-1375. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01780-z>
 104. de Boer J, Boot E, van Gils L, van Amelsvoort T, Zinkstok J. Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *Am J Med Genet A.* 2019;179(11):2292-2306. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61324>
 105. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TAMJ, 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>
 106. Butcher NJ, Fung WLA, Fitzpatrick L, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2015;206(6):484-491. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.151837>
 107. Buijs PC, Bassett AS, Gold DA, Boot E. Cognitive behavioral therapy in 22q11.2 deletion syndrome: a case study of two young adults with an anxiety disorder. *J Intellect Disabil.* 2021;25(4):695-704. <http://doi.org/10.1177/1744629520942374>
 108. 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>
 109. de Kovel CGF, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain.* 2010;133(1):23-32. <http://doi.org/10.1093/brain/awp262>
 110. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(1):29-34. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30133>
 111. Kim EH, Yum MS, Lee BH, et al. Epilepsy and other neuropsychiatric manifestations in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Neurol.* 2016;12(1):85-92. Published correction appears in *J Clin Neurol.* 2016;12(2):251. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.85>
 112. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(6):1095-1101. <http://doi.org/10.1111/epi.13748>
 113. 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>
 114. Rezazadeh A, Bercovici E, Kiehl TR, et al. Periventricular nodular heterotopia in 22q11.2 deletion and frontal lobe migration. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(11):1314-1322. <http://doi.org/10.1002/acn3.641>
 115. Andrade DM, Krings T, Chow EWC, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(5):652-656. <http://doi.org/10.1017/s0317167100014876>
 116. Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain.* 2006;129(5):1218-1228. <http://doi.org/10.1093/brain/awl066>
 117. Boot E, Mentzel TQ, Palmer LD, et al. Age-related parkinsonian signs in microdeletion 22q11.2. *Mov Disord.* 2020;35(7):1239-1245. <http://doi.org/10.1002/mds.28080>
 118. Kontoangelos K, Maillis A, Maltezos M, Tsiros S, Papageorgiou CC. Acute dystonia in a patient with 22q11.2 deletion syndrome. *Ment Illn.* 2015;7(2):5902. <http://doi.org/10.4081/mi.2015.5902>
 119. Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *NeuroReport.* 2017;28(11):677-681. <http://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000815>
 120. Van Iseghem V, McGovern E, Apartis E, et al. Subcortical myoclonus and associated dystonia in 22q11.2 deletion syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2020;10. <http://doi.org/10.7916/tohm.v0.729>
 121. Hu ZX, Lu XD, Lou DN, et al. A case report of a Chinese patient with 22q11.2 deletion accompanied with EOPD, severe dystonia and hypocalcaemia. *Clin Park Relat Disord.* 2019;1:72-73. <http://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.07.002>
 122. Moreira F, Brás A, Lopes JR, Januário C. Parkinson's disease with hypocalcaemia: adult presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018;2018, bcr2017223751. <http://doi.org/10.1136/bcr-2017-223751>
 123. Butcher NJ, Marras C, Pondal M, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain.* 2017;140(5):1371-1383. <http://doi.org/10.1093/brain/awx053>
 124. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):345-352. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-1206>

125. Jamieson A, Smith CJ. Dilated cardiomyopathy: a preventable presentation of DiGeorge syndrome. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(4):273-275. <http://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.404>
126. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, et al. Bone density and metabolism in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del22q11). *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):329-337. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-0167>
127. Guarnotta V, Riela S, Massaro M, et al. The daily consumption of cola can determine hypocalcemia: a case report of postsurgical hypoparathyroidism-related hypocalcemia refractory to supplemental therapy with high doses of oral calcium. *Front Endocrinol, Lausanne.* 2017;8:7. <http://doi.org/10.3389/fendo.2017.00007>
128. Blagojevic C, Heung T, Malecki S, et al. Hypertriglyceridemia in young adults with a 22q11.2 microdeletion. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(1):91-99. <http://doi.org/10.1530/EJE-21-1104>
129. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139(14):e698-e800. Published correction appears in *Circulation.* 2019;139(14):e833-e834. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
130. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
131. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(5):324-330. <http://doi.org/10.1136/jmg.2008.063800>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Unolt M, Barry J, Digilio MC, et al. Primary lymphedema and other lymphatic anomalies are associated with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018;61(7):411-415. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.02.006>
136. Blagojevic C, Heung T, van Mil S, et al. Abnormal spirometry in adults with 22q11.2 microdeletion and congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis.* 2021;3:100085. <http://doi.org/10.1016/j.ijchd.2021.100085>
137. Mauro J, Diaz M, Córdova T, et al. Analysis of REM sleep without atonia in 22q11.2 deletion syndrome determined by domiciliary polysomnography: a cross sectional study. *Sleep.* 2022;45(2):zsab300. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab300>
138. 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>
139. Dufournet B, Nguyen K, Charles P, et al. Parkinson's disease associated with 22q11.2 deletion: clinical characteristics and response to treatment. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(6):406-410. <http://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.021>
140. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706-716. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.193>
141. Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: a diagnostic accuracy study. *Schizophr Res.* 2020;220:179-186. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.032>
142. 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>
143. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, et al. Genetic drivers of kidney defects in the DiGeorge syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(8):742-754. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609009>
144. Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, et al. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(17):2016-2018. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31736>
145. Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive health issues for adults with a common genomic disorder: 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Couns.* 2015;24(5):810-821. <http://doi.org/10.1007/s10897-014-9811-7>
146. Costain G, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet.* 2011;48(12):819-824. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100440>
147. Palmer LD, McManus Z, Heung T, et al. Reproductive outcomes in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2126. <http://doi.org/10.3390/genes13112126>
148. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
149. Windram J, Grewal J, Bottega N, et al. Canadian Cardiovascular Society: clinical practice update on cardiovascular management of the pregnant patient. *Can J Cardiol.* 2021;37(12):1886-1901. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.06.021>
150. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EWC, 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>
151. Nissen TE, Zaniletti I, Collins RT II, et al. Comparison of post-operative, in-hospital outcomes after complete repair of tetralogy of Fallot between 22q11.2 deletion syndrome and trisomy 21. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(2):290-300. <http://doi.org/10.1007/s00246-021-02683-1>
152. McGovern PE, Crowley TB, Zackai EH, Burrows E, McDonald-McGinn DM, Nance ML. Surgical insights and management in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(6):899-905. <http://doi.org/10.1007/s00383-022-005>
153. 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>
154. Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, et al. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(2):183-191. <http://doi.org/10.1597/13-206>
155. Homans JF, Baldev 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>
156. de Reuver S, Homans JF, Schlösser 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>
157. 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. <https://www-jrheum-org.mu.idm.oclc.org/content/28/10/2326.long>
158. 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>
159. Oskarsdóttir 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>
160. 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>

161. Napoli E, Tassone F, Wong S, et al. Mitochondrial citrate transporter-dependent metabolic signature in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Biol Chem*. 2015;290(38):23240-23253. <http://doi.org/10.1074/jbc.M115.672360>
162. 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>
163. Morava E, Lacassie Y, King A, Illes T, Marble M. Scoliosis in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2002;22(6):780-783. https://www.researchgate.net/publication/11054752_Scoliosis_in_Velocardio-Facial_Syndrome
164. Björk 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>
165. 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>
166. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, et al. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol*. 2011;31(6):927-935. <http://doi.org/10.1007/s10875-011-9569-8>
167. Lazier K, Chow EW, AbdelMalik P, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS. Low platelet count in a 22q11 deletion syndrome subtype of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;50(3):177-180. [http://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00159-6](http://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00159-6)
168. Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genet Med*. 2003;5(2):113-119. <http://doi.org/10.1097/01.GIM.0000056828.03164.30>
169. Pachtman SL, Deng K, Nanda D. Thrombocytopenia and postpartum hemorrhage in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:2920375. <http://doi.org/10.1155/2016/2920375>
170. Gokturk B, Guner SN, Kara R, et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(2):166-173. <http://doi.org/10.12932/AP0604.34.2.2016>
171. Liang HPH, Morel-Kopp MC, Curtin J, et al. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velocardiofacial syndrome (VCFS) patients. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1298-1308. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH07-05-0350>
172. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol*. 2014;100(5):494-497. <http://doi.org/10.1007/s12185-014-1648-1>
173. Soares DC, Dantas AG, Matta MC, et al. Lymphoproliferative disorder with polyautoimmunity and hypogammaglobulinemia: an unusual presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol*. 2020;220:108590. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108590>
174. Itoh S, Ohno T, Kakizaki S, Ichinohasama R. Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma cells having chromosome 22q11.2 deletion: an autopsy report of DiGeorge syndrome. *Hum Pathol*. 2011;42(12):2037-2041. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.03.014>
175. Veerapandiyani A, Chinn IK, Schoch K, Maloney KA, Shashi V. Reactive lymphoid hyperplasia in association with 22q11.2 deletion syndrome and a *BRC A2* mutation. *Eur J Med Genet*. 2011;54(1):63-66. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.09.004>
176. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A*. 2006;140(8):906-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
177. Vautier M, Georgin-Lavialle S, Hermine O, et al. Efficiency and good tolerance of rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura revealing a 22q11 deletion syndrome. Article in French. *Rev Med Interne*. 2016;37(11):766-770. <http://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.008>
178. Persson C, Friman V, Óskarsdóttir S, Jónsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3071-3079. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35589>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. Klingberg G, Óskarsdóttir S, Johannesson EL, Norén JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(1):14-23. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0960-7439.2001.00317.x>
183. 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>
184. Nordgarden H, Lima K, Skogedal N, Følling I, Storhaug K, Abrahamsen 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>
185. 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 Radiol Endod*. 2008;106(2):e46-e51. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.019>
186. 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
187. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
188. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetic Med*. 2023;25:100338. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>