






## REVISIÓN

# Recomendaciones de práctica clínica actualizadas para el manejo de adultos con síndrome de delección 22q11.2

Erik Boot<sup>1,2,3,\*</sup> , Sólveig Óskarsdóttir<sup>4,5,\*</sup>, Joanne C.Y.Loo<sup>2</sup>, Terrence Blaine Crowley<sup>6</sup>, Ani Orchanian-Cheff<sup>7</sup>, Danielle M.Andrade<sup>8</sup>, Jill M.Arganbright<sup>9</sup>, René M. Castelein<sup>10</sup>, Christine Cserti-Gazdewich<sup>11</sup>, Steven de Reuver<sup>10</sup>, Ania M. Fiksinski<sup>3,12</sup>, Gunilla Klingberg<sup>13</sup>, Anthony E. Lang<sup>14</sup>, Maria R. Mascarenhas<sup>15,16</sup>, Edward M. Moss<sup>17</sup>, Beata Anna Nowakowska<sup>18</sup>, Erwin Oechslin<sup>19</sup>, Lisa Palmer<sup>2</sup>, Gabriela M. Repetto<sup>20</sup>, Nikolai Gil D.Reyes<sup>14</sup>, Maude Schneider<sup>21</sup>, Candice Silversides<sup>22</sup>, Kathleen E. Sullivan<sup>16,23</sup>, Ann Swillen<sup>24</sup>, Therese A.M.J. van Amelsvoort<sup>3</sup>, Jason P. Van Batavia<sup>25,26</sup>, Claudia Vingerhoets<sup>1,3</sup>, Donna M. McDonald-McGinn<sup>6,16,27,\*</sup> , Anne S. Bassett<sup>2,28,29,30,\*</sup> 

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historial del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2022

Recibido en forma revisada

15 de noviembre de 2022

Aceptado el 15 de noviembre de 2022

Disponible en línea el 2 de febrero de 2023

#### Palabras clave

Adultos

Envejecimiento

Guías de práctica clínica

Síndrome de DiGeorge

Tratamiento

### ABSTRACTO

El objetivo de esta revisión fue actualizar las guías de práctica clínica para el tratamiento de adultos con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2). La 22q11.2 Society reclutó a clínicos expertos de todo el mundo para revisar las guías de práctica clínica originales para adultos en un proceso escalonado de acuerdo con las mejores prácticas: (1) una búsqueda bibliográfica sistemática (1992-2021), (2) selección y síntesis de estudios por parte de expertos clínicos de 8 países, cubriendo 24 subespecialidades, y (3) formulación de recomendaciones consensuadas basadas en la bibliografía y posteriormente confirmadas por los resultados de la encuesta de agrupaciones de pacientes. De las 2441 publicaciones relevantes para el SD22q11.2 identificadas inicialmente, 2344 recibieron una revisión de texto completo, y 2318 cumplieron los criterios de inclusión (relevancia para la atención clínica de SD22q11.2), incluidas 894 con relevancia potencial para adultos. La base de evidencia sigue siendo limitada. Por lo tanto, las recomendaciones multidisciplinares representan declaraciones de las mejores prácticas actuales para este campo en evolución, basadas en la bibliografía disponible. Estas recomendaciones proporcionan orientación para el reconocimiento, la evaluación, la vigilancia y el tratamiento de las numerosas morbilidades multisistémicas emergentes y crónicas asociadas al SD22q11.2 relevantes para los adultos. Las recomendaciones también abordan el asesoramiento genético y las consideraciones psicosociales claves para el creciente número de adultos con esta compleja afección.

© 2023 Los autores. Publicado por Elsevier Inc. en nombre del American College of Medical Genetics and Genomics. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\*La correspondencia y las solicitudes de material deben dirigirse a Erik Boot, Advisiuim, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, The Netherlands. Dirección de correo electrónico: [erik.boot@sheerenloo.nl](mailto:erik.boot@sheerenloo.nl) o a Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Gothenburg, Sweden. Dirección de correo electrónico: [solveig.oskarsdottir@vgregion.se](mailto:solveig.oskarsdottir@vgregion.se) o a 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. Dirección de correo electrónico: [mcginn@chop.edu](mailto:mcginn@chop.edu) o a Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, 585 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canada. Dirección de correo electrónico: [anne.bassett@utoronto.ca](mailto:anne.bassett@utoronto.ca)

Las afiliaciones figuran al final del documento. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>

1098-3600/© 2023 Los autores. Publicado por Elsevier Inc. en nombre del American College of Medical Genetics and Genomics. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introducción

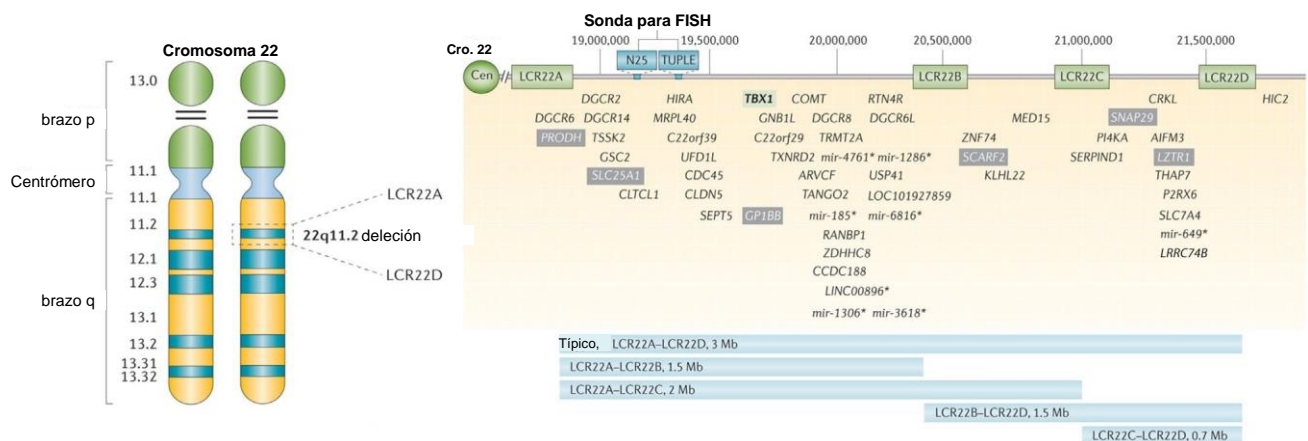
El síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2) (OMIM #192430, #188400), [Figura 1](#), el síndrome de microdeleción más común en humanos,<sup>1</sup> es un trastorno multisistémico asociado a problemas de salud congénitos y de aparición tardía, con una prevalencia estimada de 1 de cada 2148 nacidos vivos (4,7 por 10.000) según un reciente estudio de cribado neonatal poblacional.<sup>2</sup> A pesar de la prevalencia, la importante morbilidad y la disponibilidad de pruebas clínicas, el SD22q11.2, anteriormente conocido como síndrome de DiGeorge o síndrome velo-cardio-facial, sigue sin ser reconocido en adultos tanto por los profesionales sanitarios como por la sociedad en general.

Las primeras guías de práctica clínica para el tratamiento de adultos con SD22q11.2 se publicaron en 2015.<sup>3</sup> Posteriormente, se han llevado a cabo numerosas investigaciones nuevas sobre las afecciones y el funcionamiento asociados. Con una población adulta cada vez mayor con SD22q11.2, debido principalmente a la mejora de la detección y la atención clínica de los niños, es necesaria una guía actualizada. Mediante una revisión sistemática de la literatura

publicada entre 1992 y 2021, hemos actualizado las guías de práctica clínica de 2015 para adultos con SD22q11.2. Los adultos se definen en este estudio como mayores de 18 años, abarcando así desde la transición de la atención pediátrica a la tercera edad.

## Materiales y métodos

La 22q11.2 Society reclutó a clínicos expertos de todo el mundo para revisar las guías de práctica clínica originales para adultos en un proceso gradual: (1) una búsqueda bibliográfica sistemática de acuerdo con las mejores prácticas (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; [Figura suplementaria 1](#)),<sup>4</sup> guiados por un metodólogo, (2) selección y síntesis de estudios por parte de estos expertos clínicos de 8 países, que abarcan 24 subespecialidades, y (3) creación de un documento de consenso multidisciplinar utilizando el marco de Grading of Recommendations Assessment, Development and



**Figura 1. Idiograma del cromosoma 22 y genes dentro de la región LCR22A a LCR22D del cromosoma 22q11.2.** A la izquierda se muestra una representación citogenética del cromosoma 22 con los brazos corto (p) y largo (q) y el centrómero, que separa ambos brazos. El cromosoma 22 es un cromosoma acrocéntrico, como indican las 2 líneas horizontales del brazo p. Las deleciones recurrentes 22q11.2 se producen en el brazo largo de 1 de los 2 cromosomas, representados por líneas discontinuas en la banda 22q11.2. Se indica la posición de las 2 repeticiones de bajo número de copias (LCR por “low-copy repeats”) en 22q11.2 (LCR22A y LCR22D), que flanquean la deleción típica de 2,5 a 3 Mb. A la derecha se muestra una representación esquemática de la región de 2,5 a 3 Mb del cromosoma 22q11.2 que se elimina comúnmente en el síndrome de deleción 22q11.2, incluyendo los 4 LCRs (LCR22s) que abarcan esta región (LCR22A, LCR22B, LCR22C, y LCR22D), las coordenadas aproximadas son de la construcción del genoma GRCh37. Se muestran las deleciones 22q11.2 con la deleción típica de 2,5 a 3 Mb (LCR22A a LCR22D) en la parte superior y las deleciones anidadas, con sus respectivos tamaños de deleción, indicadas debajo. Cada una de las deleciones mostradas está flanqueada por un conjunto particular de 2 LCR22s. Las deleciones raras no mediadas por LCRs no se muestran. Se indican las sondas comerciales comunes para FISH (*N25* y *TUPLE*). Los genes codificantes de proteínas y genes no codificantes seleccionados (\*) se indican con respecto a su posición relativa a lo largo del cromosoma 22 (Cro. 22). Se destaca T-box 1 (*TBX1*; recuadro verde) como el gen más ampliamente estudiado dentro de la región 22q11.2. Las variantes patogénicas de este gen han dado lugar a anomalías cardíacas conotruncales en modelos animales y humanos. En los recuadros grises se indican varios genes humanos conocidos causantes de enfermedades que se asignan a la región. Entre ellos se incluyen la prolina deshidrogenasa 1 (*PRODH*; asociada a la hiperprolinemia de tipo I), el miembro 1 de la familia 25 de transportadores de solutos (*SLC25A1*; codifica la proteína transportadora de tricarbóxilato y se asocia a la aciduria combinada de D-2 y L-2-hidroxi-glutámico), el polipéptido β de la glucoproteína Ib plaquetaria (*GP1BB*; asociado al síndrome de Bernard-Soulier), el miembro 2 de la clase F de receptores “scavenger” (*SCARF2*; asociado al síndrome de Van den Ende-Gupta), la proteína 29 kDa asociada a sinaptosomas (*SNAP29*; asociado al síndrome de disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis queratodermia palmoplantar), y el regulador de transcripción 1 similar a la leucina cremallera (*LZTR1*; asociado a la schwannomatosis 2 y al síndrome de Noonan autosómico recesivo). Otros genes asociados con afecciones autosómicas recesivas incluyen la proteína 45 del ciclo de división celular (*CDC45*; asociado con el síndrome CGS (craneosinostosis, labio leporino, paladar hendido, gastrointestinal y genitourinario) y el síndrome de Meier-Gorlin), y el homólogo 2 de la organización de transporte y Golgi (*TANGO2*; asociado con la crisis metabólica con encefalopatía, rabdomiólisis, arritmia cardíaca, neurodegeneración y muerte súbita). FISH, hibridación fluorescente in situ; Mb, megabase. (Figura adaptada con permiso de McDonald-McGinn et al.<sup>1</sup>)

Evaluation,<sup>5</sup> basada en la bibliografía, las mejores prácticas y resultados de encuestas a agrupaciones de pacientes, y posteriormente se solicitó la aprobación independiente.

Los criterios de inclusión incluían artículos con relevancia para la atención clínica de individuos nacidos con una delección 22q11.2 que abarcara la región típica de delección 22q11.2 (es decir, solapamiento con la región de repeticiones de bajo número de copias (LCR) LCR22A a LCR22B y, con mayor frecuencia, solapamiento con la región LCR22A a LCR22D; véase la sección Genética y la [Figura 1](#)). Se excluyeron los informes que incluían otras alteraciones, como las delecciones distales 22q11.2, o que se limitaban a aspectos prenatales. Dado el número limitado de estudios sistemáticos, p. ej., ensayos controlados aleatorizados, en la bibliografía sobre el SD22q11.2, un panel multidisciplinar de expertos clínicos realizó una síntesis cualitativa de la evidencia, con revisión de todos los artículos disponibles a partir de la búsqueda sistemática.

Al utilizar el marco de la Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, la evidencia de alta confianza se consideró demasiado limitada como para justificar una clasificación formal de las recomendaciones individuales con respecto a la calidad de la literatura científica disponible o de graduaciones finas de la evidencia.<sup>5</sup> El borrador de las recomendaciones por subespecialidad/tema se formuló sobre la base de una evaluación crítica de la bibliografía, la consideración de que fuesen más beneficiosas que perjudiciales y las mejores prácticas según los expertos implicados (cada uno de los cuales había visto entre decenas y cientos de pacientes adultos con SD22q11.2), a la vez que se incorporaron los aportes de los resultados de la encuesta de las agrupaciones de pacientes. El documento revisado fue posteriormente aprobado para su presentación por 2 revisores externos (un familiar de un adulto con SD22q11.2 y un experto en genética), ninguno de los cuales formó parte del proceso de actualización de las directrices. En la [Tabla suplementaria 1](#) se incluye una lista de las subespecialidades del panel de expertos.

[Los métodos suplementarios](#) contienen más detalles de los métodos utilizados, incluida la estrategia de búsqueda completa.

## Resultados

La búsqueda bibliográfica sistemática (del 1 de enero de 1992 al 14 de abril de 2021) identificó inicialmente 6018 citas supuestamente relacionadas con el SD22q11.2 a lo largo de la vida ([Figura suplementaria 1](#)); 3577 se excluyeron tras la selección (la mayoría eran duplicados o se referían a otras enfermedades) y 97 no pudieron recuperarse. Como resultado, se incluyeron 2344 artículos para la revisión del texto completo, de los cuales 2318 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 894 se consideraron potencialmente relevantes para los adultos. Véase en la [Tabla suplementaria 2](#) la lista de los 2441 artículos que se buscaron para su recuperación.

Los resultados de la encuesta de agrupaciones de pacientes, completada por ocho organizaciones de pacientes con SD22q11.2, con sede en 7 países de 3 continentes y que representan a 7624 familias, dieron prioridad a las directrices actualizadas con el fin de mejorar la concienciación entre los proveedores de atención sanitaria y el público general; el acceso a clínicas específicas de SD22q11.2, proveedores bien informados y atención integral; y el acceso a pruebas genéticas y asesoramiento genético.

Las agrupaciones priorizaron 5 subespecialidades asistenciales como las más relevantes, independientemente de la edad: cardiología; cerebro y comportamiento (psiquiatría, neurología, intervención temprana, educación); genética (pruebas de laboratorio, asesoramiento, salud reproductiva); otorrinolaringología (infecciones crónicas, audición, paladar); e inmunología, reumatología y hematología-oncología. En cuanto a la transferencia de conocimientos, los encuestados expresaron la necesidad de que las directrices puedan compartirse, sean portátiles y estén disponibles en Internet y las redes sociales.

La gran mayoría de la literatura científica relevante para el tratamiento clínico de adultos con SD22q11.2 incluye diseños de estudio en categorías de confianza baja,<sup>5</sup> con muy pocos ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas formales o metaanálisis. Dado el estado de la evidencia científica disponible y los retos inherentes al SD22q11.2, que incluyen múltiples comorbilidades y una alta variabilidad interindividual, las recomendaciones de estas directrices actualizadas no se han calificado formalmente de forma individual.<sup>5</sup> En general, las recomendaciones deben considerarse débiles (es decir, condicionales o individualizadas), haciendo hincapié en todos los casos en aquellas con menor daño y mayor beneficio potencial para los pacientes con esta afección poco frecuente, basadas en la experiencia a largo plazo con pacientes con SD22q11.2 y sus familias, que reflejan las mejores prácticas actuales.<sup>5</sup>

## Recomendaciones de práctica clínica - Aspectos generales de manejo

### Breve resumen

Los adultos con SD22q11.2 requieren seguimiento, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico. Puede haber manifestaciones congénitas/de aparición temprana del SD22q11.2 con repercusiones persistentes, pero en prácticamente todos los casos surgen afecciones de aparición tardía que requieren atención clínica. Es esencial conocer la gran variabilidad en el número y la gravedad de las manifestaciones y los riesgos relacionados con el SD22q11.2. Las evaluaciones periódicas pueden revelar afecciones médicas (previamente) no detectadas, permitiendo un tratamiento precoz, y deben adaptarse a las diferentes etapas de la vida. La naturaleza multisistémica y la complejidad del desarrollo del SD22q11.2 exigen una amplia consideración de los signos y síntomas ([Figuras 2 y 3](#)), por lo que las visitas suelen requerir un tiempo y un esfuerzo considerables. Resulta ventajoso contar con la participación de un médico general interesado/informado para la atención/seguimiento/coordinación de las necesidades del paciente.

Por lo general, para las afecciones asociadas se aplican estrategias de manejo y tratamiento estándar, igual que para las formas idiopáticas de cada afección, y se espera una eficacia similar. La principal advertencia es que la comorbilidad relacionada con el SD22q11.2 exige la atención de todos los clínicos, independientemente de su subespecialidad, buscando un equilibrio de riesgos/beneficios para los tratamientos que se propongan. La repetición y el refuerzo de la información, los resúmenes escritos y el uso de diagramas sencillos y ayudas visuales para ilustrar los puntos principales pueden ser útiles.

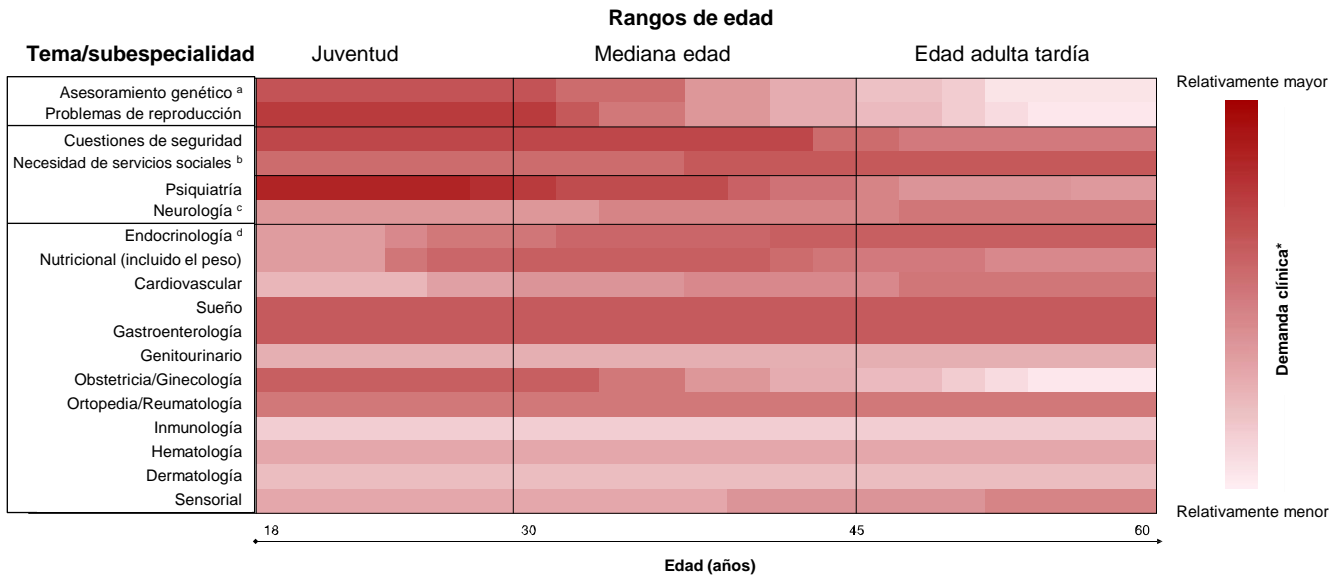


Figura 2 Demanda de atención multidisciplinaria estimada a lo largo del tiempo para adultos con síndrome de deleción 22q11.2. Gráfico que muestra las estimaciones actuales tanto de la proporción de individuos que requieren atención en un área/subespecialidad específica como de la gravedad de las manifestaciones a lo largo del tiempo. Los tonos más claros no deben interpretarse como intrascendentes, sino ponderarse en relación con la prevalencia en la población de pacientes y la intensidad de los síntomas/afecciones. <sup>a</sup>Para el asesoramiento genético y asuntos reproductivos, es útil considerar actualizar la información, a medida que surge nuevo conocimiento, y recordar que, para los hombres, los riesgos reproductivos son para toda la vida. <sup>b</sup>Los servicios necesarios cambiarán con el tiempo en función del individuo. <sup>c</sup>Las manifestaciones neurológicas incluyen tanto convulsiones como trastornos del movimiento, incluido el parkinsonismo dependiente de la edad. <sup>d</sup>Espectro de manifestaciones endocrinológicas, incluidas enfermedades crónicas (por ejemplo, hipotiroidismo y diabetes de tipo 2). \*Las estimaciones de la demanda clínica pueden ser mayores o menores para determinados individuos que las estimaciones representadas.

Suele ser esencial la participación de los familiares y/o cuidadores, que a menudo se encargan de supervisar el cumplimiento del tratamiento y los resultados.<sup>3</sup> Los pacientes y familiares/cuidadores necesitan su propio tiempo individual con los profesionales. Las tarjetas de información médica personalizadas pueden ser útiles.<sup>6</sup> Optimizar la salud y el funcionamiento a lo largo de la vida es el objetivo global e incluye una coordinación clara entre todos los implicados.

La [figura 3](#) presenta las características multisistémicas y la [tabla 1](#), un resumen de las recomendaciones para las evaluaciones periódicas y el seguimiento de la salud, por orden de su relevancia clínica para el SD22q11.2 y la atención clínica que suele requerir.<sup>3,7</sup> Deben tenerse en cuenta las diferencias internacionales y locales. Cabe señalar que estas recomendaciones requieren su adaptación según los recursos correspondientes disponibles.

Comenzamos con las cuestiones transversales generales y, a continuación, abordamos los sistemas individuales, ordenándolos en función de su relevancia clínica, como se muestra en la [Figura 3](#) y en la [Tabla 1](#).

### Pruebas genéticas y cuestiones afines

El SD22q11.2 es un síndrome de deleción de genes contiguos es decir, los individuos afectados presentan pérdida de una copia en el locus 22q11.2. La mayoría de las deleciones se producen *de novo* (espontáneamente), sin relación con la edad materna o paterna.<sup>8</sup> Aproximadamente entre el 5% y el 10% se hereda de un progenitor que puede desconocer su diagnóstico genético, con rasgos clínicos que pueden ir de característicos a relativamente leves.<sup>9-12</sup> Los varones y las mujeres con la deleción 22q11.2 tienen una probabilidad del 50% de transmitir

la deleción en cada embarazo. Deben ofrecerse pruebas genéticas a todos los padres de pacientes afectados, independientemente de su edad.<sup>3,9-12</sup> Cuando ninguno de los progenitores tiene la deleción, el asesoramiento reproductivo incluye un riesgo de recurrencia ligeramente aumentado debido a la infrecuente posibilidad de mosaicismo germinal.<sup>13,14</sup> En particular, las características de un progenitor afectado no predicen posibles hallazgos en la descendencia afectada y viceversa. El diagnóstico genético y el asesoramiento genético pueden ser útiles a cualquier edad e independientemente de los problemas relacionados con la reproducción.<sup>3,15</sup>

Las deleciones recurrentes 22q11.2 se originan por recombinación alélica no homóloga entre LCRs.<sup>16-18</sup> La deleción 22q11.2 más frecuente se produce entre los LCR22 A a D (85%-90%). Esta deleción de aproximadamente 2,5 a 3 megabases (Mb) afecta a más de 40 genes codificadores de proteínas.<sup>1</sup> Las deleciones proximales anidadas más pequeñas de 1,5 Mb (LCR22A a LCR22B) y 2,0 Mb (LCR22A a LCR22C) representan entre el 5% y el 10% de las deleciones.<sup>1,19</sup> Las deleciones distales anidadas LCR22B a LCR22D y LCR22C a LCR22D, más raras, parecen tener un fenotipo superpuesto.<sup>20</sup> Las deleciones distales más allá de LCR22D (que implican otros LCR, LCR22E a LCR22H, OMIM #611867) no deben confundirse con SD22q11.2<sup>21</sup> y no son objeto de estas recomendaciones de práctica clínica.

Existen varias técnicas de laboratorio para confirmar o descartar la presencia de una deleción 22q11.2, incluido el análisis de microarrays cromosómicos (CMA), que identifica variantes del número de copias (CNV) en todo el genoma. Los resultados del CMA proporcionan información sobre el tamaño de la deleción 22q11.2 y la presencia de otras CNV del genoma

clínicamente relevantes.<sup>1</sup> Otros dos métodos comúnmente disponibles requieren un índice de sospecha: la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y la amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA). Las sondas de hibridación in situ de fluorescencia estándar se dirigen a la región proximal de LCR22A a LCR22B y no pueden determinar el tamaño de la deleción ni identificar deleciones fuera de la región proximal de LCR22A a LCR22B, por ejemplo, de LCR22B a LCR22D.<sup>1,19</sup> El MLPA interroga la región LCR22A a LCR22D utilizando varias sondas, proporcionando información sobre el tamaño de la deleción pero no sobre los cambios más allá de esta región.<sup>22,23</sup> Excepto en el caso de translocaciones muy raras, el cariotipo convencional no detectará deleciones 22q11.2.

En los pacientes con rasgos atípicos, se debe considerar la posibilidad de otras variantes relevantes asociadas. Estas pueden no ser raras en SD22q11.2<sup>24</sup> e incluyen CNVs en cualquier lugar del genoma y otras variantes patogénicas<sup>25</sup> y variantes en el alelo restante del cromosoma 22 que desenmascaran una condición autosómica recesiva.<sup>19,26-36</sup> El CMA revela CNVs; la secuenciación del exoma o del genoma puede revelar otros tipos de variantes.<sup>37</sup> Las limitaciones de la mayoría de las pruebas genéticas son su elevado coste, su limitada disponibilidad y la falta de reembolso o cobertura por parte de los distintos sistemas sanitarios.

## Asesoramiento genético

El consejo genético es esencial en el tratamiento continuado de adultos con SD22q11.2 y para sus familiares en múltiples momentos.<sup>3,7</sup> Los médicos deben proporcionar información actualizada, adaptada a la etapa de la vida y al modo de presentación del individuo y la familia. Resulta útil un enfoque gradual en el que se analicen las características de aparición tardía y su tratamiento, al tiempo que se aborda el posible estigma asociado a la enfermedad psiquiátrica.<sup>38,39</sup> Los enfoques tradicionales de asesoramiento genético deben modificarse para tener en cuenta los déficits de aprendizaje y los problemas neuropsiquiátricos u otros problemas médicos comunes, por ejemplo, para adultos que puedan necesitar ayuda adicional para comprender la información.<sup>3,40,41</sup> A menudo es esencial implicar a los cuidadores o a la pareja.

La percepción de la enfermedad puede diferir entre un progenitor con SD22q11.2 y los progenitores un hijo/hija con una deleción *de novo* en 22q11.2.<sup>42</sup> Explicar a los adultos afectados cómo su hijo puede ser «como ellos» (al tener una deleción 22q11.2) y, sin embargo, no ser «como ellos» (al tener una expresión clínica diferente) puede ser un desafío.<sup>3</sup> Puede ser útil un diagrama que muestre la contribución de un cromosoma 22 intacto diferente para un progenitor y su descendencia. Cuando un progenitor es identificado como portador del SD22q11.2 después del nacimiento de un hijo afectado, necesita asesoramiento genético centrado en su propio diagnóstico y en las características y riesgos asociados, además del asesoramiento proporcionado en relación con el hijo, que incluye la evaluación de la necesidad de apoyos adicionales.<sup>3,15,42,43</sup> Las opciones reproductivas disponibles, incluidas las pruebas prenatales y las opciones previas a la concepción, como el diagnóstico genético preimplantacional mediante fecundación in vitro, también deben discutirse para prepararse para cualquier posible embarazo futuro.<sup>15</sup>

## Transición del cuidado de adultos

La planificación de la transición requiere un enfoque oportuno y escalonado, a partir de la pubertad, que atienda a cada una de las necesidades multidimensionales del individuo con SD22q11.2.<sup>44,45</sup> El seguimiento continuo de la salud mental y física es esencial, y la atención multidisciplinar coordinada debe incluir al proveedor de atención sanitaria familiar y a los especialistas de adultos interesados, con la transferencia de la atención organizada por los proveedores pediátricos.<sup>46</sup> Otros componentes fundamentales de la transición son la educación o la formación profesional, el empleo y la vivienda. Los cuidadores y/o los organismos pertinentes pueden facilitar la adquisición y el mantenimiento de oportunidades de empleo y/o trabajo voluntario, todo lo cual puede mejorar el horario/la rutina, la salud mental y física y la autoestima. Las situaciones óptimas de vida independiente apoyan la integración en la comunidad y la independencia funcional al tiempo que mantienen la seguridad. Otras consideraciones incluyen la tutela legal, idealmente antes de los 18 años, y los beneficios médicos cuando no se dispone de cobertura sanitaria universal.

## Envejecimiento y evolución

La carga de morbilidad a lo largo de la vida es considerable, con una concurrencia de afecciones médicas (multimorbilidad)<sup>47</sup> comparable a la de la población general varias décadas mayor.<sup>48,49</sup> A edades relativamente tempranas, los adultos con SD22q11.2 presentan una mayor vulnerabilidad a las enfermedades relacionadas con la edad, como la obesidad, la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Parkinson (EP) y la pérdida de audición.<sup>50-55</sup> La esperanza de vida de los adultos es, por término medio, inferior a la de sus familiares no afectados.<sup>56</sup> Se ha informado de que la probabilidad de supervivencia hasta los 45 años es de aproximadamente el 95% para los niños sin cardiopatía congénita grave (CCG) y del 72% para los niños con CCG (p. ej., tetralogía de Fallot, tronco arterioso); no se detectaron efectos significativos de la discapacidad intelectual o de enfermedades psiquiátricas graves tratadas.<sup>56</sup> Las muertes se deben con mayor frecuencia a causas cardiovasculares, incluso en comparación con otras personas con CCG, y con un número proporcionalmente mayor de muertes cardíacas súbitas en personas con SD22q11.2.<sup>56-60</sup>

Se necesitan más estudios a edades más avanzadas para definir mejor la historia natural. Hasta la fecha, la mayoría de los informes se refieren a adultos de unos 30 años.<sup>3</sup> La multimorbilidad y la polifarmacia asociada<sup>49</sup> hacen necesario un enfoque integral, proactivo y multisistémico frente a un enfoque centrado exclusivamente en la atención a la demanda o en un sistema orgánico. Las revisiones de los medicamentos pueden optimizar la prescripción adecuada.<sup>61</sup> A menudo son necesarios la supervisión y los recordatorios para la toma de medicación. A cualquier edad, determinados pacientes y familias podrían beneficiarse del apoyo de los cuidados paliativos. La planificación a largo plazo, por ejemplo, a medida que los padres/cuidadores principales envejecen, puede incluir a hermanos, parejas y/o agencias y otras personas del círculo asistencial.

| Genética                                    |   | Salud sexual y reproductiva / obstetricia |  |
|---|---|---|--|
|   | Presencia de variante adicional clínicamente relevante                            |   | Déficits de conocimientos sexuales / reproductivos                 |
| Funcionamiento cognitivo y adaptativo       |   |   | Comportamientos sexuales de alto riesgo / ITS                      |
|   | Discapacidad intelectual  |   | Complicaciones del embarazo y el parto                             |
|   | Declive intelectual   | Cirugía general                           |  |
|   | Déficits en el funcionamiento adaptativo  |   | Complicaciones quirúrgicas (todos los tipos)                       |
|   | Deterioro de las funciones ejecutivas   |   | Hernias, todos los tipos   |
| Psiquiatría                                 |   |   | Seno pilonidal, várices  |
|   | Trastornos de ansiedad  | Esquelético                               |  |
|   | Trastornos psicóticos, esquizofrenia  |   | Escoliosis de diversos grados                                      |
|   | Trastornos del espectro autista   |   | Luxación rotuliana   |
|   | Trastornos persistentes por déficit de atención                                   |   | Pie bot/zambo  |
|   | Trastornos por abuso de sustancias  |   | Artritis, reumatoide y otras                                       |
|   | Catatonía   |   | Anomalías vertebrales / costales menores                           |
| Neurología                                  |   | Inmunología y afines                      |  |
|   | Convulsiones, a menudo secundarias, recurrentes                                   |   | Enfermedades autoinmunes y atopia                                  |
|   | Epilepsia   |   | Respuesta deficiente a las vacunas                                 |
|   | Parkinsonismo, enfermedad de Parkinson de inicio precoz                           |   | Infecciones recurrentes  |
|   | Otros trastornos motores (por ejemplo, distonía, mioclonía)                       | Hematología y oncología                   |  |
|   | Facies asimétrica / paresia hemifacial  |   | Trombocitopenia leve-moderada / citopenias leves                   |
|   | Señales de hiperintensidad de la sustancia blanca en RM                           |   | Trombocitopenia inmune (PTI) / anemia hemolítica                   |
| Endocrinología y metabolismo                |   |   | Alteraciones de la hemostasia (por ejemplo, epistaxis, menorragia) |
|   | Hipocalcemia / hipoparatiroidismo   |   | Anemia de enfermedad crónica                                       |
|   | Hipomagnesemia  |   | Posible aumento del riesgo de cáncer                               |
|   | Enfermedad tiroidea, generalmente hipotiroidismo                                  | Déficits sensoriales                      |  |
|   | Obesidad  |   | Errores de refracción que requieren gafas                          |
|   | Diabetes de tipo 2  |   | Pérdida auditiva (especialmente de alta frecuencia)                |
| Cardiología / cardiovascular y respiratorio |   |   | Déficits olfativos graves  |
|   | Cardiopatías congénitas que requieren seguimiento                                 |   | Tortuosidad de los vasos retinianos                                |
|   | Hipertensión, arritmia / insuficiencia cardíaca, dilatación de la raíz aórtica    | Dental                                    |  |
|   | Linfedema   |   | Caries dentales  |
|   | Asma  |   | Hipoplasia del esmalte, escasa secreción de saliva                 |
| Sueño                                       |   |   | Maloclusión  |
|   | Alteraciones del patrón del sueño   | Envejecimiento y evolución                |  |
|   | Apnea obstructiva del sueño   |   | Multimorbilidad y polifarmacia                                     |
| Gastroenterología                           |   |   | Elevado riesgo de mortalidad prematura                             |
|   | Síntomas gastrointestinales (GI) generales (por ejemplo, estreñimiento, disfagia) | Clave                                     |  |
|   | Enfermedad por reflujo gastroesofágico  |   | Común  |
|   | Colelitiasis  |   | Menos frecuentes   |
|   | Hígado graso  |   | Poco frecuente, pero clínicamente relevante                        |
| Genitourinario, ginecología                 |   |   | Común, pero no requiere atención clínica                           |
|   | Anomalías congénitas, quistes renales, insuficiencia renal                        |   |  |
|   | Trastornos menstruales (por ejemplo, dismenorrea)                                 |   |  |

**Figura 3 Características y riesgos en adultos con síndrome de delección 22q11.2.** Esta figura presenta las características multisistémicas y los riesgos relativos de estas características asociadas con el síndrome de delección 22q11.2 en adultos con esta afección genética. La prevalencia relativa de cada rasgo se indica con un recuadro a la izquierda del rasgo nombrado; así, los rasgos que son más frecuentes tienen un recuadro azul oscuro, los menos frecuentes un recuadro azul intermedio, y los infrecuentes, pero clínicamente relevantes un recuadro azul pálido. Un recuadro blanco indica características que pueden estar comúnmente asociadas pero que no requieren atención clínica. GI, gastrointestinal; RM, resonancia magnética; ITS, infección de transmisión sexual.

### Funcionamiento cognitivo y adaptativo

Existe una variabilidad considerable en la inteligencia de los adultos con SD22q11.2 El CI de escala completa más frecuente se sitúa en el rango límite (70 a 85).<sup>40,62</sup> El SD22q11.2 conlleva una media de 30 puntos menos de CI con respecto al CI de los padres,<sup>63</sup>

con expectativas más bajas para aquellos con una delección heredada<sup>64</sup> y algo más altas para aquellos con una delección anidada de LCR22A a LCR22B.<sup>65</sup>

Independientemente del nivel de inteligencia, puede haber trastornos específicos del aprendizaje o del funcionamiento cognitivo. Aunque no suele haber diferencias significativas entre

**Tabla 1** Recomendaciones para las evaluaciones periódicas y el tratamiento de adultos con síndrome de delección 22q11.2

| Evaluaciones y tratamiento  | En el diagnóstico/evaluación inicial | En el seguimiento (cada 1-2 años) |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Genética</b>   |                                      |                                   |
| Pruebas genéticas de los padres (FISH, MLPA o microarray) <sup>a</sup>  | ✓                                    |                                   |
| Asesoramiento genético (incluido el riesgo de recurrencia, actualización de la historia natural, manejo)  | ✓                                    | ✓                                 |
| Planificación familiar, asesoramiento reproductivo y prenatal   | ✓                                    | ✓                                 |
| Pruebas genéticas adicionales <sup>b</sup>  | Si procede                           |                                   |
| <b>General</b>  |                                      |                                   |
| Consulta con clínico(s) con experiencia en 22q11.2DS <sup>c</sup>   | ✓                                    | ✓                                 |
| Anamnesis exhaustiva (incluidos los antecedentes familiares), revisión de sistemas y revisión de medicaciones   | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación de la necesidad de/coordinación con otros especialista(s)  | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación nutricional; asesoramiento sobre dieta y ejercicio   | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación del sueño (considerar polisomnografía), recomendaciones sobre higiene del sueño  | ✓                                    | ✓                                 |
| Asesoramiento sobre vacunación, otras medidas estándar de atención sanitaria preventiva   | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación del funcionamiento (incluida la higiene), cuidados/apoyos (familia/comunidad/gobierno), cuestiones de Seguridad (por ejemplo, financieros, Internet)                                   | ✓                                    | ✓                                 |
| <b>Exploración física y pruebas diagnósticas complementarias</b>  |                                      |                                   |
| IMC, frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial  | ✓                                    | ✓                                 |
| Pruebas de laboratorio relevantes para SD22q11.2 <sup>d</sup>   | ✓                                    | ✓                                 |
| Ecocardiograma  | ✓                                    |                                   |
| Ecografía abdominal   | ✓                                    |                                   |
| Cuidados rutinarios/evaluación auditiva, visual, dentales <sup>e</sup>  | ✓                                    | ✓                                 |
| <b>Evaluaciones clínicas específicas<sup>f</sup></b>  |                                      |                                   |
| Evaluaciones SNC-psiquiátricas, neurológicas, neurocognitivas (incluyendo ansiedad, psicosis, convulsiones, trastornos del movimiento, pruebas formales de funcionamiento cognitivo y adaptativo) | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación cardíaca congénita (CCA) y de riesgo cardiovascular  | ✓                                    | ✓                                 |
| Endocrinología  | ✓                                    | ✓                                 |
| Evaluación genitourinaria, obstétrica/ginecológica (incluyendo anticoncepción, riesgos de embarazo y asesoramiento sobre sexo seguro)   | ✓                                    | ✓                                 |
| Hematología, gastroenterología, ortopedia/reumatología, neumología, inmunología, otorrinolaringología, oftalmología, dermatología   | ✓                                    | ✓                                 |

«✓» indica si no se ha realizado previamente en la edad adulta o en los últimos años, y con un umbral bajo de manifestaciones de SD22q11.2 de aparición tardía, incluyendo dilatación de la raíz aórtica, cálculos biliares, hígado graso y nefrocalcinosis.

SD22q11.2: síndrome de delección 22q11.2; CCA: cardiopatía congénita del adulto; AVD: actividades de la vida diaria; IMC: índice de masa corporal; FISH: hibridación fluorescente in situ; MLPA: amplificación de sondas tras ligación múltiple.

Adaptado de Fung et al.<sup>3</sup> et Bassett et al.<sup>7</sup>

<sup>a</sup> Estrategia en función de la disponibilidad de pruebas.

<sup>b</sup> Cuando se sospecha una enfermedad recesiva rara asociada a un gen de la región de delección 22q11.2 o se observan características fenotípicas atípicas.

<sup>c</sup> Haber visto varios pacientes adultos con SD22q11.2 tanto en consulta como en seguimiento (si es posible).

<sup>d</sup> Hemograma, hormona estimulante del tiroides (TSH), calcio (ionizado con pH corregido), magnesio, creatinina, perfil lipídico, glucosa y HbA1c; otros ejemplos son la hormona paratiroidea (PTH), los electrolitos y las pruebas de función hepática (especialmente la alanina aminotransferasa); también se recomienda comprobar el hemograma y el calcio antes y después de cirugías, así como periódicamente durante el embarazo.

<sup>e</sup> Los intervalos de seguimiento pueden ser más largos.

<sup>f</sup> Consideración de derivación y colaboración con especialistas (médicos) en casos individuales; especialmente en casos con diagnóstico complejo y/o tratamiento complejo, teniendo en cuenta la variabilidad de la historia natural entre pacientes y el mayor riesgo de problemas múltiples de salud.

el CI verbal y el de rendimiento en adultos con SD22q11.2,<sup>62,66</sup> muchos tienen una fortaleza relativa en las capacidades verbales, por lo que pueden tener una «discapacidad oculta». Las funciones ejecutivas, como la resolución de problemas, la flexibilidad, la memoria de trabajo, la concentración y la inhibición de impulsos, pueden verse afectadas de forma diferente.<sup>67</sup> El pensamiento es a menudo literal o concreto, la aritmética especialmente difícil, y la cognición social se ve afectada con frecuencia, con dificultad para reconocer las emociones o el sarcasmo e interpretar las intenciones y el comportamiento de los demás (teoría de la mente).<sup>40,66-69</sup> En conjunto, los déficits cognitivos pueden contribuir a un juicio social y una toma de decisiones deficientes. Algunos individuos pueden ser impulsivos, emocionalmente inmaduros y/o carecer de juicio crítico y, sin embargo, desear la amistad. Estos factores aumentan el riesgo de experimentar acontecimientos traumáticos como la explotación financiera y/o sexual, el acoso/abuso y los problemas de seguridad, incluidos los relacionados con Internet.<sup>70,71</sup> Los retos pueden verse agravados por la reticencia y/o incapacidad para admitir o reconocer los déficits y/o para pedir ayuda.

Los niveles de funcionamiento adaptativo también varían mucho.<sup>66,67,72</sup> Un CI más alto, un mejor funcionamiento ejecutivo y la ausencia de enfermedad psicótica predicen en general un mejor funcionamiento adaptativo.<sup>66,67</sup> El estrés,<sup>73</sup> los trastornos del sueño,<sup>74</sup> la fatiga<sup>75</sup> pueden afectar negativamente al funcionamiento. Los puntos fuertes relativos incluyen habilidades de la vida diaria como las tareas domésticas y un empleo adecuado a la persona;<sup>66,67</sup> más del 60% de los adultos están empleados en el mercado laboral o en un empleo asistido.<sup>66,76</sup> La mayoría necesita ayuda para rellenar formularios, gestionar el dinero y tomar decisiones complejas sobre la vida y el trabajo. Algunos necesitan una ayuda más básica, por ejemplo, ayuda o recordatorios para la higiene personal. Aunque muchos cumplen los criterios de discapacidad intelectual, la discapacidad grave es relativamente rara.<sup>77</sup>

Los individuos con SD22q11.2 pueden percibir más estrés y/o tener menos resiliencia para afrontar el estrés cotidiano, incluido el cambio, que los demás.<sup>73,78-81</sup> Sin embargo, la respuesta a los factores de estrés puede no ser predecible,<sup>73,78-81</sup> Por ejemplo, muchos adultos con SD22q11.2 afrontan mejor de lo esperado acontecimientos importantes como el duelo, sobre todo cuando se mantienen las rutinas y los apoyos habituales.

Se recomienda la evaluación de los puntos fuertes y débiles cognitivos y adaptativos, especialmente en la transición a la edad adulta, siendo necesarias evaluaciones neurocognitivas más detalladas en casos individuales. Esto suele ser esencial para proporcionar pruebas de la necesidad de apoyos y servicios y puede ayudar a evitar la sobreestimación de las capacidades. Orientar a los cuidadores y a otras personas sobre las expectativas realistas dadas las capacidades de la persona y las discapacidades ocultas puede reducir el estrés y, por tanto, mejorar los resultados.<sup>66,67</sup> Se recomienda repetir las evaluaciones del nivel cognitivo y del funcionamiento adaptativo cuando se observen cambios y/o aparezcan nuevas enfermedades neuropsiquiátricas (p. ej., enfermedad de Parkinson).<sup>77,82,83</sup>

En general, la estructura y la rutina diaria, además del tratamiento adecuado de los problemas médicos asociados, facilitan un funcionamiento general óptimo. Los puntos fuertes relativos en la memoria visual sobre la verbal y en dominios del funcionamiento de la vida diaria pueden utilizarse para optimizar y/o mantener la independencia. En la medida de lo posible, deben tomarse medidas correctoras y compensatorias para los aspectos problemáticos.

Los familiares, otros cuidadores y los profesionales implicados en los cuidados deben ser conscientes de los posibles problemas para poder prestar el apoyo correspondiente.<sup>3</sup> Para facilitar la comprensión, puede ser útil pedir al paciente que explique las cosas y/o que las escriba o envíe un mensaje de texto. Puede ser preferible un empleo a tiempo parcial y pueden ser necesarias adaptaciones en el lugar de trabajo, por ejemplo, más descansos, menos horas de trabajo y/o instrucción repetida. Dado que los pacientes pueden no quejarse, incluso cuando los síntomas son significativos, puede ser necesario un esfuerzo adicional en las evaluaciones clínicas.

## Recomendaciones de práctica clínica — por sistema, haciendo hincapié en las afecciones asociadas tratables

La [Tabla 1](#) y [Figura 3](#) proporcionan detalles pertinentes tanto para la sección anterior sobre aspectos generales de manejo, como para las siguientes recomendaciones que hacen hincapié en las afecciones asociadas tratables que se presentan por sistema.

### Psiquiatría

Las enfermedades psiquiátricas constituyen el grupo más común de afecciones de aparición tardía en SD22q11.2 [48,84,85](#) y suelen ser los que más preocupan a los pacientes y sus familias debido a la carga percibida, el estigma y los efectos sobre la calidad de vida y el funcionamiento diario.<sup>66,81,86,87</sup> Afortunadamente, se trata de enfermedades tratables, aunque pueden plantear dificultades de manejo y la comorbilidad es frecuente.<sup>3,84,88-90</sup>

Lo más frecuente en el SD22q11.2 son los trastornos de ansiedad, con una prevalencia entre 2 y 3 veces superior a la esperada en la población general.<sup>84,91</sup> También son importantes los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, dado que el riesgo es 20 veces mayor de lo esperado en la población general; aproximadamente 1 de cada 4 a 5 adultos con SD22q11.2 desarrollará esquizofrenia.<sup>48,84,85,92,93</sup> Los trastornos del espectro autista y algunos casos de trastornos por déficit de atención diagnosticados en la infancia persisten en la edad adulta y pueden coexistir con otros trastornos psiquiátricos.<sup>84,91,94,95</sup> La depresión grave y el trastorno bipolar parecen tener una prevalencia similar a la de la población general.<sup>48,84,85</sup> Los trastornos por consumo de sustancias pueden ser menos frecuentes,<sup>78,96</sup> pero siguen siendo importantes para la gestión individual (el cannabis, por ejemplo, conlleva riesgo de trastornos psicóticos, del estado de ánimo y de hiperémesis, así como de mal funcionamiento).<sup>97</sup> Existen pruebas de un mayor riesgo de catatonia, generalmente con enfermedad psicótica.<sup>88</sup>

Es importante tener en cuenta las dificultades de aprendizaje/intelectuales y los trastornos como la sugestionabilidad, así como las afecciones físicas comórbidas, los síntomas y los tratamientos. También es digno de mención el empeoramiento de los arrebatos emocionales/de temperamento que son comunes en el SD22q11.2.<sup>3</sup> A menudo son un presagio de ansiedad o enfermedad psicótica no tratada o infratratada. Otras enfermedades (p. ej., epilepsia, apnea obstructiva del sueño, asma, hipocalcemia) y factores como la cafeína<sup>3</sup> y la inmadurez emocional pueden contribuir, pero rara vez son totalmente causales.<sup>98</sup>



La persona con SD22q11.2 puede necesitar más tiempo y un nivel de comodidad y confianza difícil de alcanzar en un encuentro breve en comparación con otros pacientes, y puede seguir teniendo dificultades para articular los síntomas y los cambios en el funcionamiento. La información colateral y la obtención de una apreciación del entorno y sus retos son valiosas, así como sopesar las expectativas y las capacidades individuales.<sup>3,66,67</sup> El desafío que plantea el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos en el contexto de la discapacidad intelectual puede superarse en la mayoría de los casos con un cuidado especial en la anamnesis e información colateral de quienes mejor conocen al paciente.<sup>77,99</sup>

La detección precoz, el diagnóstico y la rápida instauración del tratamiento son importantes para un resultado eficaz. Es crucial conocer el estado basal a largo plazo del paciente y vigilar los cambios en las emociones, el pensamiento, el sueño, la fatiga y otros estados físicos, el comportamiento y el funcionamiento general. Esto facilitará el diagnóstico y el tratamiento continuo y proporcionará objetivos para determinar la eficacia del tratamiento.<sup>3,75,77,88</sup> La atención a otras afecciones asociadas al SD22q11.2 debe incluir la cautela sobre búsquedas interminables posibles de causas físicas de enfermedades psiquiátricas tratables.

Como para prácticamente todas las enfermedades asociadas al SD22q11.2 se recomienda un tratamiento estándar según las directrices generales de práctica clínica para la enfermedad psiquiátrica. Esto incluye tratamientos farmacológicos, por ejemplo, antipsicóticos y ansiolíticos/antidepresivos, con eficacia demostrada.<sup>100-103</sup> La principal advertencia es que hay que prestar atención tanto a las comorbilidades existentes como a los riesgos del SD22q11.2. Por lo tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso y estrategias de gestión de los efectos secundarios previstos.<sup>54,55,104-106</sup> Los pacientes pueden beneficiarse de un enfoque de «empezar poco a poco» en la dosificación de la medicación. Un ejemplo es el tratamiento eficaz con clozapina para la esquizofrenia, en el que el umbral reducido de convulsiones del SD22q11.2 puede controlarse mediante esta estrategia y la consideración del uso profiláctico de medicación anticonvulsiva.<sup>106</sup> Los tratamientos no farmacológicos estándar también suelen ser útiles, pero puede ser necesario adaptarlos a las necesidades específicas de las personas afectadas.<sup>107</sup> El miedo y el estigma asociado a los tratamientos habituales de las enfermedades psiquiátricas no deben impedir que el adulto con SD22q11.2 reciba el tratamiento eficaz recomendado.

## Neurología

Las principales manifestaciones neurológicas incluyen convulsiones y trastornos del movimiento, con un umbral más bajo para ambos en SD22q11.2 relacionados con disfunción cerebral primaria y secundaria a otras afecciones asociadas a SD22q11.2 y/o sus tratamientos.

Las convulsiones únicas y recurrentes son frecuentes y pueden ser de varios tipos, incluyendo tónico-clónicas generalizadas, ausencias típicas o atípicas, mioclónicas o focales con conciencia preservada o alterada. Las convulsiones atónicas, clónicas y tónicas son raras.<sup>108-111</sup> Los adultos con SD22q11.2 tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer epilepsia.<sup>112</sup> Las convulsiones consideradas agudas sintomáticas o provocadas

pueden ser secundarias a hipocalcemia, hipomagnesemia, fiebre, medicamentos, etc.<sup>108,110-113</sup> En algunos pacientes, las convulsiones/epilepsia pueden estar asociadas a ataques cerebrovasculares o malformaciones del desarrollo cortical (p. ej., polimicrogiria, displasia cortical focal, heterotopía nodular periventricular y/o malrotación hipocampal).<sup>110-112,114,115</sup> Es frecuente el aumento de las señales de hiperintensidad de la sustancia blanca, pero no tiene una relevancia clínica clara.<sup>116</sup>

Los adultos también tienen un mayor riesgo de desarrollar EP, sobre todo de aparición temprana.<sup>50,51</sup> Los hallazgos clínicos y neuropatológicos y la respuesta al tratamiento son en gran medida indistinguibles de la EP idiopática.<sup>50,53</sup> El parkinsonismo que no cumple los criterios de EP, la distonía y los trastornos neurológicos funcionales también pueden ser más frecuentes en adultos con SD22q11.2 que en la población general.<sup>105,117,118</sup> También se han descrito mioclonías, tics motores, piernas inquietas, temblores posturales y de acción y trastornos del movimiento inducidos por fármacos.<sup>105,118-120</sup> La hipocalcemia puede inducir o empeorar los trastornos del movimiento.<sup>121,122</sup>

Para garantizar un diagnóstico y un tratamiento rápidos, se debe considerar la posibilidad de realizar consultas/evaluaciones neurológicas periódicas para detectar convulsiones/episodios similares a convulsiones y características motoras cardinales de la EP u otros trastornos del movimiento, complementadas con escalas de valoración estandarizadas y procedimientos auxiliares.<sup>82,88</sup> Cuando existe incertidumbre diagnóstica, los estudios de neuroimagen dopaminérgica (cuando están disponibles) pueden ayudar a diferenciar el parkinsonismo inducido por fármacos del parkinsonismo neurodegenerativo.<sup>53,123</sup> El tratamiento de las crisis se adapta al tipo de crisis y a las condiciones que contribuyen a ellas, como en el caso de la epilepsia idiopática. Para los pacientes con rasgos sugestivos, se recomienda la colaboración con un especialista en SD22q11.2, un epileptólogo y/o un neurólogo especialista en trastornos del movimiento.<sup>82,88</sup>

## Otros sistemas individuales, cuestiones médicas y quirúrgicas

### Endocrinología y metabolismo

Las endocrinopatías que requieren atención continuada constituyen una parte importante de la multimorbilidad observada en adultos con SD22q11.2.<sup>49</sup>

La hipocalcemia asociada a hipoparatiroidismo relativo o absoluto es un problema para la mayoría de los pacientes y puede aparecer o reaparecer a cualquier edad y a pesar de la aparente resolución en la infancia.<sup>113,124</sup> Existe un mayor riesgo con cualquier estrés biológico, incluyendo cirugía, fractura, lesión, parto o infección. En algunos casos, el hipotiroidismo y la hipomagnesemia pueden ser manifestaciones asociadas y/o que contribuyen a la enfermedad.<sup>113</sup> La hipocalcemia puede ser asintomática, asociada a fatiga, irritabilidad y movimientos involuntarios anormales de cualquier tipo, o prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. La hipocalcemia no detectada/tratada puede tener consecuencias graves, como convulsiones, arritmias cardíacas y, en raras ocasiones, cardiomiopatía.<sup>112,125</sup> Los problemas a largo plazo pueden incluir una menor densidad mineral ósea,<sup>126</sup> con riesgo de osteopenia/osteoporosis. La hipocalcemia puede empeorar con el alcohol o las bebidas gaseosas, especialmente las “colas”.<sup>127</sup>

Los análisis periódicos incluyen los niveles de calcio, hormona paratiroidea, magnesio, hormona estimulante del tiroides y creatinina. Debe considerarse la monitorización específica del calcio en momentos de vulnerabilidad, como en el período perioperatorio, perinatal, durante el embarazo y en caso de enfermedad aguda. Se recomienda la administración diaria de suplementos de vitamina D a todos los adultos, a veces junto con suplementos de calcio. El tratamiento con metabolitos de la vitamina D hormonalmente activos, como el calcitriol, se reserva para los casos más graves/refractarios, normalmente tras consultar al endocrinólogo. Se recomienda precaución con respecto a la corrección excesiva, que puede provocar hipercalcemia iatrogénica, cálculos renales e insuficiencia renal. Esto puede ocurrir inadvertidamente, por ejemplo, con la deshidratación o cambios en el cumplimiento del tratamiento, pero debe identificarse y revertirse. La enfermedad tiroidea es frecuente en adultos. Casi 1 de cada 4 requiere tratamiento para el hipotiroidismo primario, con un inicio en promedio décadas antes y con menos predominio femenino, en comparación con las expectativas de la población general.<sup>49,113</sup> Otro 1 de cada 20 padece hipertiroidismo, que a menudo requiere la gestión de un hipotiroidismo secundario tras el tratamiento. Los síntomas de la enfermedad tiroidea pueden confundirse con los de afecciones neuropsiquiátricas y de otro tipo.<sup>113</sup> La función tiroidea debe evaluarse anualmente. Los tratamientos estándar son eficaces.

La predisposición a la obesidad parece formar parte del SD22q11.2, y suele aparecer en la adolescencia o en la edad adulta temprana.<sup>54</sup> Además, incluso después de tener en cuenta los factores de riesgo conocidos (p. ej., antecedentes familiares, origen étnico, medicación, obesidad), la delección 22q11.2 conlleva un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 con una media de aparición más temprana (en 18 años) que la esperada en la población.<sup>55</sup> Así pues, se recomienda aplicar medidas preventivas/de control dietéticas y de ejercicio lo antes posible y otros tratamientos estándar, p. ej., hipoglucemiantes, estatinas, según esté indicado. Hasta el momento se sabe menos poco acerca del síndrome metabólico, el hígado graso no alcohólico y otras enfermedades cardiometabólicas, incluidas las hiperlipidemias, en el SD22q11.2.<sup>128</sup>

### Cardiovascular y respiratorio

La cardiopatía congénita representa una enfermedad crónica que requiere un seguimiento regular en un centro de cardiopatías congénitas para adultos.<sup>129,130</sup> La prevalencia en adultos parece menor que la observada en niños con SD22q11.2, probablemente debido a estrategias de detección más amplias, pero el elevado riesgo de mortalidad, incluida la muerte súbita prematura, también puede ser un factor.<sup>48,56,59,60,131,132</sup>

La evaluación de la necesidad y/o el momento de reintervenciones quirúrgicas y/o basadas en catéteres (p. ej., sustitución de válvulas/conductos), y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la arritmia, por parte de un equipo multidisciplinar de expertos procede según lo recomendado para cada cardiopatía congénita.<sup>129,130</sup> Incluso en ausencia de antecedentes de cardiopatía congénita, los adultos necesitan una evaluación cardiovascular periódica para detectar la dilatación de la raíz aórtica,<sup>132-134</sup> los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia)<sup>54,55,128</sup> y la hipertensión arterial sistémica.<sup>3,135</sup>

El asma puede persistir o surgir como un problema de manejo para los adultos con SD22q11.2 y puede ser una causa tratable de

función pulmonar anormal en una cardiopatía congénita.<sup>136</sup> También es importante tener en cuenta la apnea obstructiva del sueño (AOS).<sup>137</sup>

### Sueño

El insomnio y los trastornos del sueño son una carga para muchos adultos y pueden atribuirse a un comportamiento inadecuado durante el sueño, a enfermedades psiquiátricas no tratadas o infratratadas, a la AOS, a las piernas inquietas, al estrés o a la cafeína.<sup>88,91,119,137-139</sup> La mala calidad del sueño puede afectar a la vida diaria a través de la fatiga, el deterioro cognitivo y/o el estado de ánimo negativo.<sup>74,75,137,138</sup>

La evaluación rutinaria debe incluir información sobre el comportamiento, la duración y la calidad del sueño, y debe considerarse la realización de un estudio formal del sueño, como la polisomnografía, en aquellos casos con antecedentes que sugieran la presencia de AOS y/o factores de riesgo relacionados (p. ej., anomalías palatinas, obesidad). El tratamiento consiste en recomendaciones estándar de higiene del sueño; rara vez se necesitan hipnóticos.<sup>140</sup> El tratamiento de las afecciones subyacentes mejora el sueño y, a menudo, también la salud física y mental. El tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias para la AOS puede requerir que se preste atención a la colocación óptima de la mascarilla, la gestión de la posible claustrofobia y el fomento de su uso.

### Gastroenterología

Los problemas gastrointestinales (GI) comunes incluyen estreñimiento, disfagia, náuseas/vómitos fáciles y enfermedad del reflujo gastroesofágico, con colelitiasis e hígado graso en una minoría sustancial.<sup>48</sup> La dieta, los suplementos, los medicamentos y los trastornos concomitantes no gastrointestinales, como la ansiedad, la enfermedad tiroidea y la EP, pueden contribuir a los síntomas gastrointestinales o explicarlos.<sup>3,48</sup> La anamnesis incluye las consideraciones anteriores y una vigilancia continua del estreñimiento. Las intervenciones dietéticas son el pilar fundamental del tratamiento, con laxantes profilácticos sugeridos para los pacientes que toman clozapina.<sup>141</sup> La consulta a un farmacéutico puede sugerir alternativas para quienes tengan dificultades para tragar pastillas. Los cálculos biliares y el hígado graso pueden detectarse mediante ecografía abdominal.

### Genitourinario, obstetricia y ginecología, y salud sexual

Aunque las manifestaciones genitourinarias pueden implicar anomalías congénitas (p. ej., hidronefrosis, quistes renales, agenesia renal, fimosis, hipospadias, ausencia de útero),<sup>142-144</sup> la detección y/o los problemas secundarios pueden retrasarse hasta la edad adulta. Los individuos tratados con suplementos de calcio y/o calcitriol tienen mayor riesgo de nefrocalcinosis iatrogénica y/o disminución de la filtración glomerular. Los datos son limitados, pero otras enfermedades renales parecen ser poco frecuentes raras; la diabetes podría aumentar el riesgo. Los problemas ginecológicos incluyen dismenorrea y quistes ováricos. Los riesgos obstétricos son elevados teniendo en cuenta, dadas las frecuentes comorbilidades, incluidas las dificultades de aprendizaje; las gestaciones con fetos afectados son además señal de embarazo de alto riesgo.<sup>3,145</sup>

Las relaciones íntimas, la actividad sexual y las consideraciones sobre el embarazo son importantes para muchas personas con SD22q11.2.<sup>3,71</sup> Aunque hay pocas evidencias de infertilidad,<sup>1</sup> la capacidad reproductiva se ve algo reducida en los hombres, en las personas con cardiopatía congénita grave y,

sobre todo, en las personas con discapacidad intelectual grave o enfermedad psicótica.<sup>146,147</sup> La pérdida fetal es un importante problema de salud.<sup>147</sup> El conocimiento es limitado al respecto, o en relación con la salud sexual en general y el riesgo genético para la descendencia.<sup>71,147</sup> Los embarazos no deseados o las infecciones de transmisión sexual, que pueden estar relacionados con el abuso, tienen el potencial de empeorar las condiciones médicas y sociales preexistentes.<sup>71,145</sup> Para algunos padres afectados, existe una elevada probabilidad de que se vean implicados los servicios de protección de menores.<sup>71,145</sup>

Una anamnesis cuidadosa revelará cambios, incluso en el funcionamiento urinario y los periodos menstruales. La exploración física y la ecografía abdomino pélvica pueden detectar problemas mejorables.

Se recomiendan evaluaciones rutinarias para identificar los deseos, necesidades y preocupaciones de las personas en relación con la salud sexual y reproductiva.<sup>71</sup> Esto puede incluir las opiniones y preocupaciones de las parejas y/o los cuidadores. Se debe proporcionar asesoramiento, educación y tratamiento apropiados desde el punto de vista cultural y del desarrollo, incluso para las infecciones de transmisión sexual, la detección del cáncer cervicouterino y otras iniciativas preventivas (por ejemplo, vacunas contra el virus del papiloma humano para ambos sexos).<sup>71</sup> Las opciones anticonceptivas deben discutirse con todos los pacientes. Los suplementos de folato previos a la concepción y, como en el caso anterior, el asesoramiento genético, son habituales para quienes se plantean la reproducción.<sup>71</sup> El seguimiento preconcepcional, durante el embarazo, el parto y el posparto de las afecciones asociadas al SD22q11.2 ayudará a dilucidar los riesgos y podrá prevenir posibles complicaciones.<sup>3,7,15,145</sup> la cardiopatía congénita requiere consideraciones especiales.<sup>129,130,148,149</sup> Para los fetos con SD22q11.2, existe un riesgo elevado de anomalías del crecimiento prenatal (pequeño para la edad gestacional) y otras afecciones, p. ej., polihidramnios, independientemente del estado de afectación de los padres;<sup>2,145,150</sup> se recomienda la atención especializada y el parto en un centro de atención terciaria.<sup>15</sup>

### Cirugía general

Las hernias, los quistes de todo tipo, el seno pilonidal y las varices son problemas quirúrgicos en adultos.<sup>3,48</sup> En general, existe un riesgo algo mayor de complicaciones quirúrgicas en el SD22q11.2, como hemorragias, infecciones, convulsiones, atelectasia y dificultad de intubación.<sup>3,7,151,152</sup>

Un tratamiento cuidadoso que preste atención a las afecciones concurrentes y a las variantes anatómicas<sup>153,154</sup> mitigará los riesgos y disminuirá los temores. Las recomendaciones incluyen un control perioperatorio cuidadoso del hemograma completo con recuento diferencial y de los niveles de calcio.<sup>3,113</sup> La intubación puede requerir un equipo de menor tamaño y, en raras ocasiones, atención a las anomalías de la columna cervical.

### Musculoesquelético

Las manifestaciones clínicas relevantes incluyen escoliosis,<sup>48,155,156</sup> luxación rotuliana recurrente,<sup>48</sup> dolor musculoesquelético, artritis idiopática juvenil persistente y formas de artritis de aparición más tardía (p. ej., psoriásica, osteoartritis),<sup>157,158</sup> pie zambo,<sup>159,160</sup> dedos en martillo y otras anomalías de los pies. Los dolores recurrentes

en las extremidades pueden estar relacionados con pie plano, deficiencia de vitamina D o, posiblemente, disfunción mitocondrial.<sup>161</sup> También se han notificado casos de intolerancia al ejercicio y reducción de la masa ósea.<sup>126</sup>

Se recomiendan la anamnesis y la exploración física rutinarias, por ejemplo, para la escoliosis (en la edad adulta temprana) y las anomalías articulares, con un cribado radiográfico sopesado frente a la exposición a la radiación. Se recomienda un tratamiento estándar para cada afección. La escoliosis grave o la luxación rotuliana recurrente pueden requerir un tratamiento ortopédico o quirúrgico.<sup>48,162,163</sup> Las restricciones y adaptaciones laborales pueden estar justificadas.

### Inmunología y temas relacionados

Las enfermedades autoinmunes y la atopia son importantes afecciones que persisten o que surgen en adultos.<sup>3</sup> Pueden afectar a la frecuencia de procesos infecciosos, aunque las infecciones recurrentes suelen ser menos probables en adultos con SD22q11.2 que en niños con SD22q11.2.<sup>164</sup> En una minoría, el compromiso inmunitario persiste en la edad adulta, a menudo asociado a algún tipo de disfunción y/o deficiencia de anticuerpos.<sup>164,165</sup> Aún no se ha estudiado formalmente la gama completa de enfermedades autoinmunes y el riesgo de infección en adultos mayores con SD22q11.2.

Está justificada la vigilancia y el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, incluida la detección sistemática de la enfermedad tiroidea.<sup>3,113</sup> La evaluación inmunológica se recomienda sólo en aquellos casos con infecciones recurrentes (relacionadas con IgG, IgA o IgM) u oportunistas (relacionadas con células T) y/o atopia grave para identificar riesgos que requieran una solución activa. Una minoría de pacientes requiere tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.<sup>164</sup> Todos se benefician de las vacunas estándar, incluidas COVID-19 y grip (influenza), aunque algunos pueden tener una respuesta reducida.<sup>166</sup> La [Tabla 2](#) presenta algunos consejos adicionales de gestión.

### Hematología y oncología

Por término medio, los recuentos de plaquetas son más bajos en el SD22q11.2.<sup>167-171</sup> La trombocitopenia, las plaquetas grandes y la menor calidad de las plaquetas, así como la anemia y la leucopenia, son frecuentes pero suelen ser leves. La trombocitopenia inmunitaria,<sup>164</sup> el síndrome de Bernard-Soulier y la anemia hemolítica autoinmune son poco frecuentes pero pueden ser graves.<sup>169-172</sup> Algunos informes sugieren un cierto aumento del riesgo de cáncer.<sup>173-176</sup>

Puede considerarse realizar estudios de la función plaquetaria en caso de antecedentes hemorrágicos significativos. Pueden ser necesarias pruebas inmunológicas especializadas para detectar citopenias inmunitarias recurrentes y/o graves, por ejemplo, trombocitopenia inmunitaria, y estrategias inmunosupresoras para tratarlas.<sup>172,177</sup> Los clínicos deben estar atentos a la malignidad y asegurarse de que se aplican las medidas preventivas habituales.

### Dermatología

En adultos con SD22q11.2 suelen observarse enfermedades cutáneas que pueden estar relacionadas con enfermedades autoinmunes (p. ej., psoriasis, vitiligo), acné y seborrea/dermatitis.<sup>48</sup> Se requieren tratamientos estándar.

Tabla 2 Lo que se debe y lo que no se debe hacer

| Tema                       | Qué se debe hacer  | Qué NO se debe hacer  |
|----------------------------|--|---|
| Genética                   | Comprobar los detalles del informe de la prueba genética: región específica región, tamaño <sup>1</sup> y otras variantes clínicamente relevantes (si procede) <sup>24</sup> | Ignorar los hallazgos clínicos atípicos para la delección 22q11.2 (p. ej., discapacidad intelectual profunda) <sup>1,24</sup>                           |
| Comunicación               | Utilizar un lenguaje concreto y sin prejuicios y escritos en tono positivo <sup>3,7,41,71</sup>  | Ignorar la información colateral de cuidadores que conocen bien al paciente <sup>3</sup>  |
| Multimorbilidad            | Designar un clínico para coordinar las necesidades médicas y sanitarias <sup>45</sup>  | Esperar que el adulto con SD22q11.2 presente todos los síntomas sin preguntar por ellos y sin información adicional de fuentes colaterales <sup>3</sup> |
| Embarazo y posparto        | Considerar el posible empeoramiento de las condiciones médicas y sociales preexistentes <sup>71,113</sup>  | Olvidar la derivación a atención sanitaria especializada y a los apoyos familiares y comunitarios disponibles <sup>15,71</sup>                          |
| Procedimientos quirúrgicos | Vigilar el calcio y los exámenes perioperatorios <sup>3,113</sup>  | Ignorar las variantes anatómicas <sup>153,154</sup>   |
| Funcionamiento             | Considerar las discrepancias de funcionamiento entre dominios cognitivo, adaptativo y emocional <sup>66,67</sup>   | Considerar un test de inteligencia como una constante estática o una imagen completa de la persona <sup>66,77,83</sup>                                  |
| Sueño                      | Considerar un estudio formal del sueño (es decir, polisomnografía para la apnea obstructiva del sueño) <sup>137</sup>  | Asumir un patrón de sueño normal en ausencia de quejas por parte del paciente <sup>3,137</sup>  |
| Neurología                 | Considerar el uso de escalas de valoración clínica estandarizadas (p. ej., MDS-UPDRS), grabaciones de vídeo y/o EEG <sup>3,53,112</sup>                                      | Atribuir el parkinsonismo a la medicación antipsicótica sin monitorizar su progresión en el tiempo <sup>50,53</sup>                                     |
| Uso de antipsicóticos      | Considerar un anticonvulsivante concomitante cuando se prescriba clozapina <sup>106</sup>  | Ignorar los riesgos y las estrategias de manejo de los efectos secundarios metabólicos y motores <sup>50,53-55</sup>                                    |
| Endocrinología             | Recomendar/prescribir encarecidamente vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia/convulsiones <sup>3,112,113</sup>  | Asumir funciones endocrinológicas normales en ausencia de quejas por parte del paciente <sup>3</sup>  |
| Hematología                | Tener en cuenta que muchos pacientes presentan trombocitopenia leve sin relevancia clínica <sup>3,167,168</sup>  | No tener en cuenta los antecedentes de hemorragias crónicas que los pacientes pueden minimizar, p. ej., hemorroides, lesiones <sup>3</sup>              |
| Inmunología                | Derivar a los pacientes con infecciones recurrentes/opportunistas al especialista en inmunología <sup>164,165</sup>  | Solicitar pruebas redundantes para pacientes sin síntomas <sup>164</sup>  |
| Vacunas                    | Aconsejar sobre la importancia de las vacunas y facilitar la conveniencia de su administración <sup>166</sup>  | Aplicar a los adultos recomendaciones pertinentes sólo para los lactantes <sup>166</sup>  |

Esta tabla presenta algunos consejos de manejo en forma de «Qué se debe hacer» y «Qué NO se debe hacer» para 13 áreas temáticas pertinentes para los clínicos que atienden a adultos con síndrome de delección 22q11.2.

EEG: electroencefalograma; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale

### Deficiencias sensoriales

La pérdida de audición es frecuente,<sup>48,178</sup> sobre todo la de alta frecuencia, y puede ser conductiva y/o neurosensorial. Los hallazgos oculares más relevantes desde el punto de vista clínico son el estrabismo persistente y/o los defectos de refracción, especialmente la hipermetropía y el astigmatismo; otros hallazgos (p. ej., vasos retinianos tortuosos, embriotoxon posterior) no tienen consecuencias clínicas.<sup>48,179,180</sup> Los déficits olfativos pueden dificultar la detección de gases tóxicos, humo y alimentos en mal estado y afectar al disfrute de la comida.<sup>119,123</sup> Aunque los déficits sensoriales aumentan con la edad en la población general, faltan datos sistemáticos en la edad adulta tardía en el SD22q11.2.

Debe considerarse un umbral bajo para las pruebas formales de las funciones sensoriales, especialmente en lo que respecta a la audición y la visión, dada su importancia para las interacciones sociales y la comunicación. Los pacientes y sus familias/cuidadores deben recibir información sobre el impacto de las deficiencias

sensoriales. Muchos adultos necesitan que se les elimine el cerumen del oído con regularidad, y los audífonos pueden ayudar a los que tienen pérdida de audición. A la mayoría se le prescriben gafas.<sup>179</sup>

### Dental

Los defectos del esmalte y la disminución de la secreción de saliva son frecuentes<sup>181-185</sup> y, junto con una higiene bucal deficiente, una dieta poco saludable y el deterioro de las habilidades motoras, pueden contribuir a la caries dental. La ansiedad ante la evaluación dental es frecuente. Una mala salud bucodental afecta negativamente a la calidad de vida y conlleva riesgo de endocarditis infecciosa en pacientes con cardiopatía isquémica grave.<sup>186,187</sup>

Se recomienda un cuidado dental regular, así como un tratamiento estándar de la maloclusión. Puede ser útil la evaluación periódica de la secreción salival. Es importante la prevención de la caries, incluida la ayuda con la higiene bucal y el uso de fluoruros.<sup>181-183</sup> Para la prevención de la endocarditis infecciosa se aplican las directrices estándar de profilaxis antibiótica.<sup>186,187</sup>

## Conclusión

Desde la publicación de las guías de práctica clínica iniciales para el manejo de adultos con SD22q11.2<sup>3</sup> la investigación ha servido para enfatizar la evolución de la expresión y la complejidad de los cuidados requeridos en todas las etapas de la vida en SD22q11.2 (Tablas 1 y 2 y Figuras 2 y 3). Además de las afecciones asociadas previamente conocidas, estudios recientes han revelado y/o confirmado asociaciones con endocrinopatías y trastornos neurológicos que requieren una atención proactiva y deben tenerse en cuenta en el seguimiento de las personas con SD22q11.2.

Las limitaciones impuestas por la propia naturaleza de esta compleja afección y la falta de estudios que cumplan los criterios formales de evidencia de alta calidad, es decir, ensayos controlados aleatorizados frente a estudios observacionales, restringieron la capacidad del panel para cumplir todos los requisitos de una revisión sistemática de los 2.318 artículos, incluidos los 894 relacionados con adultos.

La variabilidad inherente y la complejidad multisistémica del SD22q11.2 aumentan el riesgo de sesgo (p. ej., selección de muestras) para todos los tipos de estudio.<sup>5</sup> Cabe señalar que estas recomendaciones requieren adaptarse según los recursos correspondientes disponibles. En conjunto, estas cuestiones limitan la fuerza y solidez general de las recomendaciones. Para mitigar esta situación, el grupo de expertos adoptó un enfoque conservador de las recomendaciones, se centró en optimizar el beneficio potencial y minimizar el daño, y evitó un enfoque excesivamente prescriptivo en esta fase relativamente temprana en este terreno. Se hace hincapié en el juicio clínico adaptado a cada paciente y situación en el contexto de la apreciación de las características multisistémicas y evolutivas del SD22q11.2.

Y lo que es más importante, la población adulta con SD22q11.2 continúa sin estar suficientemente estudiada. Existe una necesidad urgente de datos sobre la historia natural del SD22q11.2, especialmente estudios de pacientes mayores e investigación prospectiva que permita conocer sus efectos a largo plazo. Una investigación de este tipo y que tenga en cuenta la complejidad multisistémica y la identificación de casos facilitaría los ensayos sistemáticos de tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, incluidas las intervenciones tempranas, así como los estudios de la sobrecarga que supone la enfermedad y la planificación a largo plazo. Esta información también es clave para la futura revisión/actualización de las directrices globales de práctica clínica del SD22q11.2, propuestas para dentro de 5 años, además de las directrices específicas de subespecialidades previstas para un futuro próximo.<sup>15,188</sup> Todos el mundo se beneficiará de la participación tanto de los pacientes como de sus familiares y cuidadores. Aumentar nuestro conocimiento puede potenciar la experiencia de los profesionales sanitarios, estén o no asociados a clínicas específicas de SD22q11.2, y aumentar la concienciación sobre el SD22q11.2, mejorando así la atención integral de todos los pacientes.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo y el respaldo proporcionados por The 22q11.2 Society (<http://www.22qsociety.org>) para este trabajo, y la inspiración de los pacientes con SD22q11.2, y de sus cuidadores y clínicos. A.S.B. ocupa la cátedra Dalglish sobre el síndrome de delección 22q11.2 en la University Health Network y la Universidad de Toronto.

## Financiación

No se recibió financiación para este trabajo. La traducción al español de este documento ha sido posible gracias a una subvención del «Planning and Dissemination Grant - Institute Community Support Program» de los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria (CIHR). La subvención se concedió a A.S.B.

## Información sobre el autor

Conceptualización: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; Curación de datos: 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.Ó., 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.; Análisis formal: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Investigación: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Metodología: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Administración de proyectos: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Recursos: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., J.C.Y.L., T.B.C., A.O.-C.; Supervisión: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Validación: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; Visualización: E.B., S.Ó., T.B.C., D.M.M.-M., A.S.B.; Redacción - borrador original: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., 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.; Redacción - revisión y edición: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., 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.

## Traducción al español

DeepL Traductor gratuito <https://www.deepl.com/en/translator>  
 Joanne C. Y. Loo – Responsable de Educación y Comunicación,  
 The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital,  
 University Health Network, Toronto, Ontario, Canada  
 Gabriela Repetto – Profesora de Genética, Facultad de Medicina,  
 Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile  
 Sixto García-Miñaur – Instituto de Genética Médica y Molecular,  
 Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Información adicional

La versión en línea de este artículo <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012> contiene material suplementario, que está a disposición de los usuarios autorizados.

## Affiliaciones (No traducidas)

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

Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; <sup>6</sup>22q and You Center, Clinical Genetics Center, and Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>7</sup>Library and Information Services, and The Institute of Education Research (TIER), University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>8</sup>Adult Genetic Epilepsy Program, Toronto Western Hospital and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>Division of Otolaryngology, Children's Mercy Hospital and University of Missouri Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO; <sup>10</sup>Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>11</sup>Hematology and Transfusion Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>12</sup>Department of Pediatric Psychology, University Medical Centre, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands; <sup>13</sup>Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden; <sup>14</sup>The 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; <sup>15</sup>Division of Gastroenterology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>16</sup>Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; <sup>17</sup>Bryn Mawr, PA; <sup>18</sup>Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland; <sup>19</sup>Toronto Adult Congenital Heart Disease Program, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>20</sup>Rare Diseases Program, Institute for Sciences and Innovation in Medicine, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; <sup>21</sup>Clinical Psychology Unit for Intellectual and Developmental Disabilities, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>22</sup>Toronto ACHD Program, Mount Sinai and Toronto General Hospitals, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>23</sup>Division of Allergy and Immunology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>24</sup>Center for Human Genetics, University Hospital UZ Leuven, Department of Human Genetics, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>25</sup>Department of Surgery, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; <sup>26</sup>Division of Urology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>27</sup>Department of Human Biology and Medical Genetics, Sapienza University, Rome, Italy; <sup>28</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>29</sup>Clinical Genetics Research Program and Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; <sup>30</sup>Department of Mental Health and Division of Cardiology, Department of Medicine, and Toronto General Hospital

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

## Referencias (no traducidas)

- 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 $\beta$  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 SD22q11.2. *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, Simo'n-Sa'nchez 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, Guzman 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 SD22q11.2 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, Hoeffding 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, Bra's A, Lopes JR, Janua'rio 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/s00383-022-05>
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, Schlo" sser TPC, et al. 22q11.2 deletion syndrome as a human model for idiopathic scoliosis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4823. <http://doi.org/10.3390/jcm10214823>
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](https://www.researchgate.net/publication/11054752_Scoliosis_in_Velocardio-Facial_Syndrome)
164. Bjo'rk AH, Óskarsdó'ttir 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, Se'guin 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. Veerapandian A, Chinn IK, Schoch K, Maloney KA, Shashi V. Reactive lymphoid hyperplasia in association with 22q11.2 deletion syndrome and a BRCA2 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, Óskarsdó'ttir S, Jó'nsson 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, Óskarsdó'ttir 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, Óskarsdó'ttir S, Johannesson EL, Nore'n JG. Oral manifestations in 22q11 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>
183. 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>
184. Klingberg G, Lingström P, Óskarsdó'ttir 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, Óskarsdó'ttir S, Johannesson EL, Nore'n 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. Óskarsdó'ttir 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>