



REVISIÓN

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

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:

Síndrome de delección 22q11.2

Niños

Guías de práctica clínica

Revisar

Tratamiento

ABSTRACTO

El objetivo de esta revisión era actualizar las guías de práctica clínica para el tratamiento de niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2). La *22q11.2 Society*, la organización científica internacional que estudia las diferencias cromosómicas 22q11.2 y afecciones relacionadas, reclutó a médicos expertos de todo el mundo para revisar las guías de práctica clínica pediátrica originales de 2011 en un proceso gradual: (1) una búsqueda bibliográfica sistemática (1992-2021), (2) selección de estudios y la extracción de datos por parte de expertos clínicos de 9 países diferentes, abarcando 24 subespecialidades, y (3) creación de un borrador de documento de consenso basado en la bibliografía y la opinión de expertos, que se conformó además con los resultados de la encuesta de las organizaciones de apoyo familiar en relación con las necesidades percibidas. De las 2.441 publicaciones sobre el SD22q11.2 identificadas inicialmente, 2.344 se revisaron en su totalidad, incluidas 1.545 que cumplían los criterios de relevancia potencial para la atención clínica de niños y adolescentes. Se formularon recomendaciones basadas en la bibliografía disponible. Dadas las limitaciones de la evidencia científica disponible, las recomendaciones multidisciplinares representan declaraciones consensuadas de buenas prácticas para este campo en evolución. Estas recomendaciones proporcionan una guía actual para la evaluación, vigilancia y tratamiento de las numerosas morbilidades físicas, cognitivas, conductuales y psiquiátricas asociadas al SD22q11.2, al tiempo que abordan importantes cuestiones de asesoramiento genético y psicosocial.

© 2022 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 delección 22q11.2 (SD22q11.2) [Figura 1](#) (OMIM 192430, OMIM 188400) es un trastorno multisistémico que incluye problemas físicos, cognitivos y conductuales de gravedad variable.² Es el síndrome de microdelección más común en humanos, con una prevalencia estimada de 1 de cada 2148 nacidos vivos y 1 de cada 992 embarazos.^{3,4} La delección 22q11.2 es la causa más frecuente del síndrome de DiGeorge y de varias otras

afecciones previamente descritas clínicamente (síndrome velocardiocfacial, síndrome de la cara con anomalía conotruncal, Cayler cardiocfacial) y de un subconjunto de pacientes con el síndrome de Opitz G/BBB.⁵⁻¹⁰

El SD22q11.2 suele sospecharse por las anomalías congénitas, principalmente cardíacas y del habla/lenguaje, problemas de aprendizaje/comportamiento, infecciones recurrentes y rasgos dismórficos sutiles. Algunos casos se identifican ocasionalmente a través del cribado neonatal de inmunodeficiencia combinada grave.^{1,11}

* La correspondencia y las solicitudes de material deben dirigirse 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 o a Erik Boot, Advisium, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, The Netherlands. Dirección de correo electrónico: erik.boot@sheerenloo.nl o a Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, 33 Ursula Franklin Street (formerly Russell St and Spadina), Toronto, Ontario M5S 2S1. Dirección de correo electrónico: anne.bassett@utoronto.ca o a Donna M. McDonald-McGinn, Division of Human Genetics, 22q and You Center, Section of Genetic Counseling, and Clinical Genetics Center, Children's Hospital of Philadelphia and Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, 3500 Civic Center Blvd., Philadelphia, PA 19104. Dirección de correo electrónico: mcginn@chop.edu

La lista completa de autores y afiliaciones figura al final del documento.

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

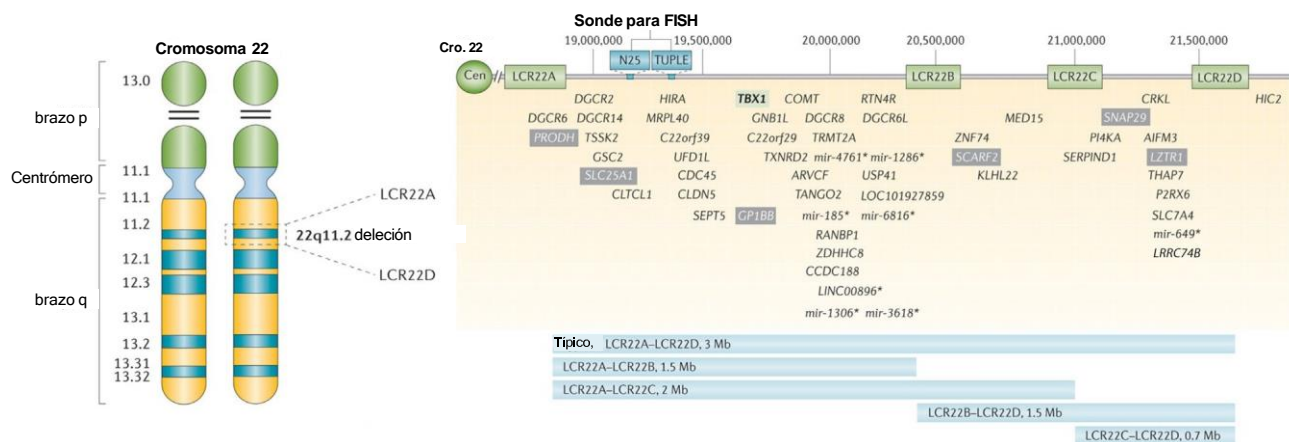


Figura 1 Idiograma del cromosoma 22 y genes dentro de la región LCR22A-LCR22D del cromosoma 22q11.2. Representación citogenética del cromosoma 22 que muestra los brazos corto (p) y largo (q) junto con el centrómero, que sirve para separar ambos brazos. El cromosoma 22 es un cromosoma acrocéntrico, como indican las dos líneas horizontales del brazo p. La deleción 22q11.2 se produce en el brazo largo de uno de los dos cromosomas, representado por líneas discontinuas en la banda 22q11.2. Se indica la posición de las dos repeticiones de baja copia (LCR), LCR22A y LCR22D, que flanquean la deleción típica de 3 Mb, en 22q11.2. Representación esquemática de la región de 3 Mb del cromosoma 22q11.2 que suele deletarse en el síndrome de deleción 22q11.2, incluidos los cuatro LCR (LCR22A, LCR22B, LCR22C y LCR22D) y los genes dentro de la región. Se indican las sondas comerciales comunes para la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) (N25 y TUPLE). Los genes codificantes de proteínas y los genes no codificantes seleccionados (*) se indican con respecto a su posición relativa a lo largo del cromosoma 22 (Chr22). Se destaca T-box 1 (*TBX1*; recuadro verde) como el gen más ampliamente estudiado dentro de la región 22q11.2. Las variantes de este gen han dado lugar a anomalías cardíacas conotruncuales en modelos animales y humanos. En los recuadros grises se indican varios genes humanos conocidos causantes de enfermedades que se encuentran en 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 D-2- y L-2-hidroxiglutarica), el polipéptido β de la glucoproteína plaquetaria Ib (*GPIIB*; asociado al síndrome de Bernard-Soulier), el miembro 2 de la clase F de receptores recogedor (*SCARF2*; asociado con el síndrome de Van den Ende-Gupta), la proteína sinaptosómica asociada 29 kDa (*SNAP29*; asociado con disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y el síndrome de queratodermia palmoplantar), y el regulador de transcripción similar a la leucina cremallera 1 (*LZTR1*; asociado con la schwannomatosis 2 y el síndrome de Noonan autosómico recesivo). Otros genes asociados a afecciones autosómicas recesivas son la proteína 45 del ciclo de división celular (*CDC45*; asociada a craneosinostosis, labio/paladar hendido, anomalías gastrointestinales y genitourinarias, anomalías esqueléticas y baja estatura; síndrome CGS, C-craneosinostosis, labio/paladar hendido, G-gastrointestinales y genitourinarias, S-esqueléticas y baja estatura; y síndrome de Meier-Gorlin) y el homólogo 2 de la organización del transporte y del Golgi (*TANGO2*; asociado a crisis metabólicas con rabdomiólisis, convulsiones, hipoglucemia, enfermedad tiroidea, atrofia del nervio óptico, ambliopía, mirada no conjugada, disartria, hipotonía, hipertonía, distonía, hiperreflexia, clonus, Babinski positivo, tendones de Aquiles espásticos, contracturas articulares múltiples, microcefalia progresiva, atrofia cerebral, discapacidad intelectual progresiva, encefalopatía, arritmia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía dilatada, trabeculaciones prominentes, disminución de la función ventricular izquierda, QT largo, "torsades de pointes" y muerte súbita; trastornos relacionados con *TANGO2*). Se muestran las deleciones comunes de 22q11.2, con la deleción típica de 3 Mb flanqueada por LCR22A y LCR22D (LCR22A-LCR22D) en la parte superior y las deleciones anidadas con sus respectivos tamaños de deleción indicados debajo. Cada una de las deleciones representadas está marcada por un LCR22 concreto. Las deleciones raras no mediadas por LCR no se muestran. Otros genes de la región son *AIF3M*, apoptosis-inducing factor mitochondrion-associated 3; *ARVCF*, armadillo repeat gene; *CLDN5*, claudin 5; *CLTCL1*, clathrin heavy chain-like 1; *COMT*, catechol-O- methyltransferase; *CRKL*, v-crk avian sarcoma virus CT10 oncogene homologue-like; *DGCR*, DiGeorge syndrome critical region; *GNB1L*, guanine nucleotide-binding protein (G protein), β -polypeptide 1-like; *GSC2*, goosecoid homeobox 2; *HIC2*, hypermethylated in cancer 2; *HIRA*, histone cell cycle regulator; *KLHL22*, kelch-like family member 22; *LINC00896*, long intergenic non-protein-coding RNA 896; *LOC101927859*, serine/arginine repetitive matrix protein 2-like; *CCDC188*, coiled-coil domain-containing 188; *LRRC74B*, leucine-rich repeat-containing 74B; *MED15*, mediator complex subunit 15; mir, microRNA; *MRPL40*, mitochondrial ribosomal protein L40; *P2RX6*, purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 6; *PI4KA*, phosphatidylinositol 4-kinase catalytic- α ; *RANBP1*, Ran-binding protein 1; *RTN4R*, reticulon 4 receptor; *SEPT5*, septin 5; *SERPIND1*, inhibidor de serpina peptidasa clado D (cofactor de heparina) miembro 1; *THAP7*, THAP domain-containing 7; *TRMT2A*, tRNA methyltransferase 2 homologue A; *TSSK2*, testis-specific serine kinase 2; *TXNRD2*, tiorredoxina reductasa 2; *UFD1L*, ubiquitin fusion degradation 1-like; *USP41*, ubiquitin-specific peptidase 41; *ZDHHC8*, zinc-finger DHHC-type-containing 8; *ZNF74*, zinc-finger protein 74. (Figura adaptada con permiso de McDonald-McGinn et al.)

Las dificultades de alimentación, la hipocalcemia y numerosas anomalías estructurales también pueden ser signos de alerta precoz¹. Aunque el conocimiento del SD22q11.2 ha aumentado, el diagnóstico a menudo se retrasa o se pasa por alto, especialmente en personas sin cardiopatías congénitas graves.¹²⁻¹⁴

Las guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con SD22q11.2 se publicaron por primera vez en 2011.¹⁴ Investigaciones posteriores han puesto de manifiesto nuevas asociaciones importantes. El objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente la literatura y proporcionar recomendaciones actualizadas para facilitar una atención óptima a los niños y adolescentes con SD22q11.2.

Materiales y métodos

La *22q11.2 Society* reclutó a clínicos expertos de todo el mundo para revisar las guías de práctica clínica originales para niños mediante un proceso escalonado: (1) una búsqueda bibliográfica sistemática, de acuerdo con las mejores prácticas (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; [Figura suplementaria 1](#)),¹⁵ guiada por un metodólogo, (2) selección y síntesis de estudios por parte de los expertos clínicos de 9 países, cubriendo 24 subespecialidades, y (3) creación de un documento de consenso multidisciplinar utilizando el marco de Evaluación, Desarrollo y Valoración de Recomendaciones (GRADE)¹⁶ basado en la bibliografía y las mejores prácticas y conformado por los resultados de la encuesta de las asociaciones de pacientes, con la posterior aprobación independiente.

Los criterios de inclusión incluían cualquier publicación con relevancia para la atención clínica de personas nacidas con una deleción 22q11.2 en la región de deleción típica. Se excluyeron los artículos relacionados con otros casos, incluidas las deleciones distales 22q11.2, o restringidos a cuestiones prenatales. Dado el número limitado de estudios sistemáticos del SD22q11.2, un panel multidisciplinar de expertos clínicos realizó una síntesis cualitativa de la evidencia científica, con la revisión de todos los artículos disponibles en la búsqueda sistemática. Utilizando el marco Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, se consideró que la evidencia de alta confianza era demasiado limitada para justificar una clasificación formal de las recomendaciones individuales con respecto a la calidad de la literatura científica disponible o de gradaciones precisas de fuerza de asociación.¹⁶ Se formularon recomendaciones de consenso basadas en la literatura, la consideración de ser más beneficiosas que perjudiciales y la mejor práctica según los expertos implicados (cada uno de los cuales había visto de decenas a cientos de pacientes), y el aporte de los resultados de la encuesta de asociaciones de pacientes. Las directrices revisadas fueron posteriormente aprobadas para su presentación por dos revisores externos (el padre de un niño con SD22q11.2 y un experto en genética), ninguno de los cuales había formado parte del proceso de actualización de las directrices.

El [Material suplementario, Selección de estudios y extracción de datos en Métodos](#) contiene más detalles de los métodos utilizados, incluida la estrategia de búsqueda completa, el protocolo y la lista de comprobación de verificación metodológica.

Resultados

La búsqueda bibliográfica sistemática identificó inicialmente 6018 publicaciones sobre el SD22q11.2 a lo largo de distintas etapas de la vida. ([Figura suplementaria 1](#)). Se excluyeron 3.577 tras la selección inicial (la mayoría eran duplicados o se referían a otras condiciones) y no se pudieron recuperar 97, lo que dio como resultado 2.344 informes incluidos para la revisión del texto completo. Posteriormente, se excluyeron 26 informes por carecer de relevancia para la atención clínica. De los 2.318 que cumplieron los criterios de inclusión (lista incluida en el [Material suplementario, Selección de estudios y extracción de datos en Métodos](#)), se consideró que 1.545 tenían relevancia potencial para niños y adolescentes.

Los resultados de la encuesta entre asociaciones de pacientes, completada por ocho organizaciones de apoyo a pacientes con SD22q11.2, con sede en 7 países de 3 continentes y que representan a 7624 familias, respaldaron las directrices actualizadas para mejorar: la concienciación de los proveedores de atención sanitaria y del público general; el acceso a clínicas específicas de SD22q11.2, proveedores con conocimientos y una atención integral; y el acceso a las pruebas genéticas y al asesoramiento genético. Los encuestados clasificaron las 5 subespecialidades de atención más relevantes, mediante una combinación de respuestas libres y de opciones predeterminadas como (1) cardiología, (2) cerebro y comportamiento (psiquiatría, neurología, intervención temprana, educación), (3) genética (pruebas, asesoramiento, salud reproductiva), (4) otorrinolaringología (infecciones crónicas, audición, paladar), y (5) inmunología, reumatología, hematología y 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 en las redes sociales.

La gran mayoría de la literatura científica relevante para el manejo clínico de los niños con SD22q11.2 incluía diseños de estudios en categorías de baja confianza,¹⁶ con pocos ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas formales o metaanálisis. Dado el estado de la evidencia científica disponible y de los retos inherentes al SD22q11.2, que incluyen múltiples comorbilidades y una alta variabilidad interindividual, las recomendaciones de estas directrices actualizadas no se han clasificado formalmente de forma individual.¹⁶ Las recomendaciones hacen hincapié en aquellas con menor perjuicio y mayor beneficio potencial para los pacientes con esta enfermedad rara, basadas en la experiencia a largo plazo con los pacientes y sus familias, que reflejan las mejores prácticas actuales.¹⁶

Revisión y directrices prácticas Breve resumen

resumen

La atención pediátrica a pacientes con SD22q11.2 requiere que tanto generalistas como especialistas en múltiples campos aprecien los efectos interrelacionados globales de las características médicas y de desarrollo asociadas y su impacto en el bienestar y la calidad de vida. Los conocimientos básicos sobre la expresividad variable, la gravedad de las características y los cambios a lo largo del tiempo, así como el énfasis en la atención centrada en la familia, son esenciales.¹⁷

Las evaluaciones periódicas pueden identificar manifestaciones nuevas o anticipadas que permitan un tratamiento precoz. La gestión preventiva de los problemas de desarrollo puede mitigar la frustración y ayudar a alcanzar el pleno potencial. Es necesario coordinar la atención con evaluaciones multidisciplinarias. Los familiares, incluidos padres, hermanos y, a menudo, abuelos, se benefician de la información y el apoyo. El objetivo general de estas recomendaciones es optimizar la salud, el funcionamiento y la calidad de vida. En las secciones siguientes y en las tablas correspondientes resumimos las características principales y las recomendaciones de tratamiento por sistemas. En la [figura 2](#) se presentan las características multisistémicas, y en la [tabla 1](#) se destacan las evaluaciones y los controles de salud recomendados en el momento del diagnóstico y en función de la edad. Además, en la [tabla 2](#) se indican las recomendaciones importantes de «Qué se debe hacer» y «Qué NO se debe hacer».

Genética		Inmunología	
	Variante adicional clínicamente relevante		Linfopenia de células T
Prenatal			Infecciones recurrentes
	Cardiopatía congénita (principalmente conotruncal)		Inmunoglobulinas bajas, déficit humoral
	Hipoplasia/aplasia tímica		Asma y alergias
	Cavum septum pellucidum dilatado		Citopenia autoinmune (PTI, AHA)
	Anomalías palatinas		Artritis idiopática juvenil, vitíligo
	Anomalías renales, hernia umbilical	Hematología/Oncología	
	Esqueléticas (vértebras en mariposa, pie equino varo, polidactilia)		Bajo número de plaquetas
	Polihidramnios		Hemorragias, hematomas, epistaxis
	Hernia diafragmática congénita, espina bífida		Síndrome de Bernard-Soulier
Cardiología			Neoplasia maligna
	Cardiopatía congénita (principalmente conotruncal)	Esquelético	
	Anomalías del arco aórtico (arco aórtico derecho, anillo vascular)		Escoliosis
	Dilatación de la raíz aórtica		Anomalías de la columna cervical
ORL /Paladar/Habla			Vértebras en mariposa, 13 pares de costillas
	Anomalías palatinas (disfunción velofaríngea, PHSM, úvula bífida, paladar hendido manifiesto, hendidura de labio/paladar)		Luxación rotuliana recurrente
	Trastornos del habla (especialmente hipernasalidad)		Pie zambo, polidactilia, sindactilia
	Otitis media (aguda o crónica con derrame)		Craneosinostosis
	Hipoacusia (conductiva, neurosensorial, mixta), anomalías cocleares	Neurología	
	Anomalías de las vías respiratorias (estenosis subglótica, membrana laríngea)		Hipotonía
	Apnea obstructiva del sueño		Convulsiones/epilepsia
	Microtia, anotia, atresia coanal		Microcefalia
Oftalmología			Polimicrogiria, heterotopias, espina bífida, médula anclada, distonía, parkinsonismo/enfermedad de Parkinson de aparición temprana
	Defectos de refracción (hipermetropía/astigmatismo)	Cirugía general	
	Estrabismo, exotropía/foria, ptosis		Hernia (todos los tipos)
	Esclerocórnea		Complicaciones quirúrgicas (todos los tipos)
	Vasos retinianos tortuosos, embriotoxon posterior		Hernia diafragmática congénita
Odontología		Sueño	
	Caries		Alteraciones del patrón del sueño, apnea obstructiva del sueño
	Defectos del esmalte	Funcionamiento y desarrollo cognitivos	
	Disminución de la secreción salivar		Retraso en el desarrollo motor grueso
	Retraso en la erupción/agenesia dental		Dificultades en la motricidad fina
	Maloclusión		Retraso en el control de la vejiga
Endocrinología			Trastorno del desarrollo de la coordinación motora
	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo		Retraso/trastorno del habla y del lenguaje
	Hipotiroidismo, hipertiroidismo		Dificultades de aprendizaje, déficits cognitivos, TANV
	Déficit de hormona del crecimiento		Discapacidad intelectual (principalmente leve)
Crecimiento			Deficiencias visuoespaciales
	Retraso del crecimiento en la infancia	Psiquiatría	
	Baja estatura		Trastorno por déficit de atención o TDAH
	Obesidad en la adolescencia		Trastorno del espectro autista
Gastroenterología y nutrición			Trastorno de ansiedad
	Dificultades de alimentación		Síntomas psicóticos subclínicos
	Estreñimiento		Trastorno del espectro esquizofrénico
	Enfermedad por reflujo gastrointestinal, disfagia		Depresión
	Aspiración, alimentación por sonda nasogástrica/funduplicatura de Nissen		Anorexia
	Malformaciones (ano imperforado, Hirschsprung, malrotación intestinal, atresia esofágica/traqueal, fistula traqueoesofágica)	Clave	
	Vómitos cíclicos		Común
Genitourinario			Menos frecuentes
	Anomalías renales (hidronefrosis, agenesia renal, riñón multiquistico/displásico)		Poco frecuente, pero clínicamente relevante
	Disfunción miccional		Común, pero no requiere atención clínica
	Varones: criptorquidia, hipospadias, fimosis		
	Mujeres: agenesia vaginal, ausencia de útero		

Figura 2 Características y riesgos en niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2. La [figura 2](#) presenta las características multisistémicas asociadas observadas en niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2. La prevalencia relativa de cada rasgo se indica como un gradiente de color azul, en el que el tono más oscuro indica el más común, el azul intermedio el menos común y el azul pálido el muy poco habitual pero clínicamente relevante. Las casillas blancas denotan características que pueden estar comúnmente asociadas pero que no requieren necesariamente atención clínica. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; AHA: anemia hemolítica autoinmune; PTI: trombocitopenia inmune; TANV: trastorno del aprendizaje no verbal; PHSM: paladar hendido submucoso.

Tabla 1 Recomendaciones para las evaluaciones periódicas y el tratamiento de niños y adolescentes con síndrome de deleción 22q11.2

Evaluaciones y gestión	Al Diagnóstico	Anual/ Bianual	0-1 año	1-5 años	6-12 años	13-18 años
Genética						
Pruebas genéticas (probando: MLPA o microarray; FISH si es el único método disponible)(padres: MLPA o FISH) ^a	✓					
Asesoramiento genético (etiología, historia natural, riesgo de recurrencia, cribado/diagnóstico prenatal/preconcepcional).	✓	✓				✓
Secuenciación de alelos restantes/exoma (cuando proceda) ^b	✓					
General						
Consulta con clínico(s) experimentado(s) en SD22q11.2 ^c	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anamnesis exhaustiva (incluidos los antecedentes familiares)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Exploración física	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación nutricional, alimentación, deglución, ERGE, estreñimiento y crecimiento	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación neurológica y del desarrollo (examen neurológico, hitos, hoyuelo sacro, neuroimagen según sea necesario)	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluación de los antecedentes de infecciones, alergias, asma, autoinmunidad y neoplasias malignas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación del acceso a la atención sanitaria especializada y a los recursos comunitarios, de desarrollo y gubernamentales	✓		✓	✓	✓	✓
Otras evaluaciones clínicas						
Evaluación cardíaca (mediante ecocardiograma y electrocardiograma; determinar la lateralidad del arco aórtico)	✓					
Seguimiento a largo plazo de todas las personas con cardiopatía congénita; transición a especialista de adultos si hay cardiopatía congénita		✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación periódica para la detección de arritmias/anomalías del electrocardiograma y dilatación de la raíz aórtica ^d				✓	✓	✓
Realización periódica de electrocardiograma en pacientes de riesgo (tratamiento antiepiléptico/neuropsiquiátrico, hipocalcemia, enfermedad tiroidea)		✓				
Derivación al equipo de hendiduras orofaciales para evaluar fisura manifiesta, PHSM o DVF (nasoendoscopia/videofluoroscopia según sea necesario) ^e	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluación del habla y el lenguaje por un logopeda ^f	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluación por otorrinolaringólogo de otitis media recurrente y posibles anomalías laringo-traqueo-esofágicas	✓		✓	✓	✓	✓
Evaluación de la audición mediante audiograma +/- timpanometría	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación oftalmológica/visión (defectos de refracción, estrabismo, exotropía, esclerocórnea, coloboma, ptosis)	✓		✓	✓		
Evaluación dental (medir la tasa de secreción de saliva a partir de los 6 años) ^g				✓	✓	✓
Evaluación endocrinológica (PTH, calcio, magnesio, creatinina, TSH y T4 libre; estudios de GH según sea necesario)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Considerar la evaluación clínica (multidisciplinar) de la alimentación y/o la deglución, incluida la evaluación de las vías respiratorias ^h			✓	✓		
Ecografía renal y vesical	✓					
Evaluación inmunológica: Fenotipado de células T y B ⁱ	✓		✓	✓		✓
Evaluación inmunológica: Niveles de IgG, IgA, IgM, IgE (no antes de 6 meses)			✓	✓		✓
Evaluación inmunológica: respuestas a las vacunas ^j			✓	✓		
Recuento sanguíneo completo y diferencial	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación rutinaria de escoliosis con escoliómetro y con radiografía cuando esté clínicamente indicado					✓	✓
Radiografía de la columna cervical a la edad de ~4 años para excluir inestabilidad ^k				✓		
Evaluación del sueño (considerar polisomnografía pre y post reparación de DVF), recomendaciones de higiene del sueño ^l				✓	✓	
Desarrollo cognitivo, funcionamiento académico y psiquiatría infantil						
Evaluación de las capacidades cognitivas/de aprendizaje, incluidos los dominios lingüísticos, con medidas estandarizadas	✓			✓	✓	✓

Tabla 1 (Continuación)

Evaluaciones y gestión	Al Diagnóstico	Anual/ Bianual	0-1 año	1-5 años	6-12 años	13-18 años
Evaluación del funcionamiento adaptativo (por ejemplo, habilidades de la vida diaria)	✓			✓	✓	✓
Evaluación psiquiátrica (TEA, TDAH/TDAH, ansiedad y trastornos psicóticos)	✓			✓	✓	✓

La tabla 1 ofrece recomendaciones para la evaluación periódica y el tratamiento de niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2 en el momento del diagnóstico, anualmente/bianualmente y según la edad.

TDA: trastorno por déficit de atención; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEA: trastornos del espectro autista; EKG: electrocardiograma; FISH: Hibridación in situ con fluorescencia; ERGE: enfermedad del reflujo gastroesofágico; GH: hormona del crecimiento; MLPA: amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple; PTH: hormona paratiroidea; PHSM: paladar hendido submucoso; TSH: hormona estimulante del tiroides; DVF: disfunción velofaríngea.

^a Probando y padres; estrategia en función de la disponibilidad de pruebas.

^b Cuando se sospecha una enfermedad recesiva rara asociada a la región 22q11.2 o se observan rasgos fenotípicos atípicos.

^c Habiendo visto muchos pacientes pediátricos con SD22q11.2 tanto en consulta como en seguimiento.

^d Se aplica a niños con y sin cardiopatía congénita conocida.

^e Considerar la posibilidad de realizar una velofaringoscopia (p. ej., nasofaringoscopia o videofluoroscopia del habla) con el equipo de hendiduras orofaciales (logopeda y cirujano) cuando la producción del habla y las habilidades de articulación sean adecuadas para permitir un diagnóstico por imagen válido.

^f Debe incluir la evaluación del habla (p. ej., articulación, resonancia, voz), lenguaje receptivo y expresivo y habilidades sociales/pragmáticas.

^g La evaluación dental no es relevante hasta los 2 años de edad.

^h Considerar estudio videofluoroscópico de la deglución o evaluación endoscópica fiberoptica de la deglución si hay signos o síntomas de aspiración.

ⁱ Fenotipado de células T; recuentos de células CD3, CD4, CD8 (+ CD4/CD45RA). Recuento de linfocitos B (CD19) y linfocitos B de memoria conmutada (CD19 o CD20+, CD27+IgM-).

^j Incluir anticuerpos contra el tétanos, la difteria y los neumococos.

^k Especialmente importante antes de la cirugía de DVF para excluir inestabilidad; puede realizarse a partir de los 4 años cuando se ha producido suficiente osificación ósea.

^l Mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño tras la cirugía DVF.

En este sentido, deben tenerse en cuenta las diferencias internacionales/locales. Cabe señalar que estas recomendaciones requieren adaptarse según los recursos correspondientes disponibles.

Genética

El SD22q11.2 es un síndrome de delección de genes contiguos. Los individuos afectados presentan una pérdida heterocigota de una copia de la región cromosómica 22q11.2. La mayoría de las delecciones se producen *de novo*, pero aproximadamente el 10% se heredan de uno de los progenitores.^{12,69,70}

La delección típica 22q11.2 se origina por recombinación homóloga no alélica entre repeticiones de baja copia (LCR),⁷¹⁻⁷⁴ más comúnmente LCR22A a LCR22D (85%- 90%), resultando en una delección de aproximadamente 2.5 a 3 megabases (Mb) que involucra aproximadamente 50 genes codificadores de proteínas.¹ Las delecciones más pequeñas, de LCR22A a LCR22B (1,5 Mb) y de LCR22A a LCR22C (2,0 Mb), se producen en el 5% al 10% de los casos.^{1,18} Las delecciones más raras, de LCR22B a LCR22D y de LCR22C a LCR22D, se producen en ~5% y con características superpuestas, ya que esta región incluye el importante gen del desarrollo *CRKL* asociado a cardiopatías congénitas y anomalías renales.^{12,75} Las delecciones distales más allá de LCR22D (que implican otros LCR: LCR22E a LCR22H, OMIM 611867), comprenden una entidad distinta que no deben confundirse con SD22q11.2 y no son objeto de estas recomendaciones.

A partir de la década de 1990, la delección 22q11.2 se identificó mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y sondas situadas entre LCR22A-LCR22B.¹⁸ Posteriormente, se dispuso de la amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA), que permitía determinar el tamaño de la delección,^{76,77} pero ambas pruebas requerían un elevado índice de sospecha. El análisis de microarrays cromosómicos (CMA) identifica las variantes del número de copias (CNV) en todo el

genoma, por tanto, las delecciones 22q11.2 y sus puntos de fractura y, en una minoría de pacientes, cualquier otra CNV relevante si está presente.^{78,79} Incluso la delección común de 2,5 Mb suele ser submicroscópica, es decir, no detectarse en el cariotipo, excepto en el caso de translocaciones desequilibradas poco frecuentes. Por lo tanto, el CMA proporciona actualmente la información clínicamente más útil para el diagnóstico y el asesoramiento genético, pero reconocemos que puede no estar disponible u ofertada en muchos lugares del mundo. Ocasionalmente, la delección 22q11.2 puede revelar una variante patogénica o una pequeña CNV que implique un gen causante de enfermedad en el alelo restante, desenmascarando una enfermedad autosómica recesiva. Algunos ejemplos son *PRODH* (hiperprolinemia),⁸⁰ *CDC45* (C—craneosinostosis, labio leporino/paladar hendido; G—gastrointestinal y genitourinario; S—esquelético y baja estatura [Síndrome CGS]/Síndrome de Meier-Gorlin),⁸¹ *GPIBB* (síndrome de Bernard-Soulier),⁸²⁻⁸⁵ *SCARF2* (Síndrome de van den Ende- Gupta),^{86,87} *LZTR1* (síndrome de Noonan autosómico recesivo),⁸⁸ *SNAP29* (síndrome de disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y queratodermia), y *TANGO2-related disease*.^{18,89} Si se observan rasgos atípicos, debe considerarse la secuenciación dirigida o del exoma/genoma para identificar CNV pequeñas o de nucleótido único en el alelo intacto restante.

Asesoramiento genético

Se recomienda siempre realizar pruebas a ambos progenitores para determinar si la delección 22q11.2 es *de novo* o transmitida por uno de ellos, con el fin de proporcionar atención y asesoramiento genético al progenitor afectado.^{14,90} Esto incluye la remota posibilidad de identificar mosaicismos somáticos en uno de los progenitores. Los padres de un niño con una delección *de novo* tienen un riesgo de recurrencia ligeramente aumentado con respecto a la población general, basado en casos reportados de mosaicismos en línea germinal.^{19,20}

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

Área temática	Qué se debe hacer	Qué NO se debe hacer
Genética	Comprobar los detalles del informe de la prueba genética: el tamaño de la deleción y cualquier otra variante o variantes clínicamente relevantes (si procede), ^{1,18} realizar estudios parentales aunque no tengan antecedentes sugestivos, ya que pueden estar levemente afectados y existe la posibilidad de mosaicismo somático y de línea germinal, ^{19,20} proporcionar asesoramiento genético a lo largo de la vida ¹⁴	Ignorar hallazgos clínicos atípicos para la deleción 22q11.2, ¹⁸ omitir las pruebas en los padres, proporcionar asesoramiento genético sólo en el momento del diagnóstico, suponer que los padres no están afectados y no realizarles pruebas ¹⁴
Cardiología	Considerar la cobertura antifúngica perioperatoria además de los antibióticos. ^{21,22}	Transfundir con hemoderivados no irradiados a lactantes con niveles muy bajos de células T ^{21,23}
Paladar	Conocer el riesgo de provocar o empeorar la hipernasalidad tras la adenoidectomía, ^{24,25} y de la AOS tras la reparación de DVF ²⁶	Realizar adenoidectomía sin consultar antes con el equipo de hendaduras orofaciales ^{25,n27,28} , considerar normal la regurgitación nasal, ¹ ignorar la AOS postoperatoria ²⁶
Endocrinología	Recomendar vitamina D para reducir el riesgo de hipocalcemia; controlar rutinariamente el calcio, el crecimiento y la función tiroidea ^{14,29,30}	Asumir funciones endocrinológicas normales en ausencia de síntomas, ^{12,29,31-33} tratar en exceso la hipocalcemia, lo que puede provocar nefrocalcinosis ^{29,30}
Crecimiento	Ser consciente del riesgo de desarrollar obesidad en la adolescencia ^{34,35}	Olvidar seguir las curvas de crecimiento en niños mayores y fomentar la actividad física ^{34,35}
Gastroenterología	Investigar los problemas de alimentación y deglución tan pronto como se presenten ³⁶⁻³⁸	Asumir que la dificultad para alimentarse está relacionada con la cardiopatía congénita ³⁶⁻³⁸
Intervenciones quirúrgicas	Controlar perioperatoriamente el calcio y el recuento sanguíneo completo ³⁹⁻⁴²	Ignorar las variantes anatómicas ¹
Vacunas	Comprobar el estado inmunitario antes de la vacunación con vacunas vivas y administrar todas las vacunas como de costumbre, comprobar los anticuerpos para confirmar la inmunidad ⁴³	Vacunar con vacunas vivas si los niveles de células T son muy bajos (CD4 <400 o CD4 naïve <100 células/mm ³) ²³
Hematología	Tener en cuenta que muchos pacientes tienen trombocitopenia leve sin relevancia clínica ⁴²	Descuidar una historia de hemorragia significativa que puede presentarse en una minoría sustancial de pacientes ⁴²
Musculoesquelético	Chequear de forma rutinaria la escoliosis a partir de los 6 años, con escoliómetro y con radiografía cuando esté clínicamente indicado ^{43,44}	Asumir que el dolor de piernas es idiopático sin considerar posibles causas reumatológicas/neurológicas (ej, médula anclada) ^{14,45-47}
CNS	Comprobar el calcio en personas con convulsiones y remitir a neurología si estas son de causa idiopática ^{47,48}	Asumir que las convulsiones son hipocalcémicas sin realizar más investigaciones ^{47,48}
Sueño	Tener en cuenta que dormir mal puede afectar al funcionamiento general, al comportamiento y a la capacidad de aprendizaje ⁴⁹	Olvidar que la calidad del sueño debe controlarse y que se debe tener un umbral bajo para solicitar un estudio del sueño ⁵⁰
Funcionamiento	Considerar las discrepancias en el funcionamiento entre los dominios cognitivo, adaptativo y emocional, ⁵¹⁻⁵³ comprobar la audición y la visión; ⁵⁴⁻⁵⁶ apoyar la comunicación total (por ejemplo, lenguaje de signos) para evitar la frustración ²⁴	Considerar un test de inteligencia como una constante estática o una imagen completa de las capacidades del niño, ^{53,57} asumir que la audición y la visión son normales, ⁵⁴⁻⁵⁶ asumir que el lenguaje de signos retrasará la aparición del habla verbal ²⁴
Psiquiatría	Remitir a un especialista cuando se produzcan cambios en el pensamiento, las emociones o el comportamiento, ⁵⁸⁻⁶¹ ser consciente de que los síntomas psicóticos subclínicos pueden ser transitorios ^{62,63}	Basarse únicamente en el informe del cuidador (o únicamente en el informe del paciente) sin evaluar al niño. ⁶⁴
Transición a la edad adulta	Remitir a todos los pacientes para un seguimiento continuado en la edad adulta, independientemente de que tengan o no problemas de salud en el momento de la transición ^{14,65}	Olvidarse de preparar al adolescente para la transición a la edad adulta de forma escalonada, incluidas las cuestiones sanitarias y sociales ⁶⁶⁻⁶⁸
Multimorbilidad	Designar un clínico que coordine las necesidades médicas y sociales relacionadas con la salud, estar familiarizado con las características asociadas importantes, tanto comunes como poco frecuentes, reconocer que los síntomas cambian con el tiempo y que los familiares y cuidadores son miembros esenciales del equipo ^{30,65}	Esperar que el adolescente con SD22q11.2 presente todos sus síntomas sin adelantarse a preguntar por ellos, abrumar a las familias con una lista de características asociadas no accionables, excluir a los miembros de la familia de participar en las conversaciones sobre los cuidados ¹⁷

En la tabla 2 se presentan consejos importantes en forma de «Qué se debe hacer» y «Qué NO se debe hacer» para 16 áreas temáticas pertinentes para los clínicos que atienden a niños y adolescentes con síndrome de deleción 22q11.2.

AOS: apnea obstructiva del sueño; DVF: disfunción velofaríngea.

El asesoramiento reproductivo incluirá discusiones sobre las opciones de pruebas prenatales de cribado/definitivas. Las personas afectadas, tanto hombres como mujeres, tienen un 50% de probabilidades de tener un hijo/a con SD22q11.2 en cada embarazo. Además de las recomendaciones de cuidados, como para cualquier individuo recién diagnosticado, el riesgo de transmisión y la expresividad variable son puntos clave de discusión. También deben revisarse las opciones reproductivas disponibles, incluido el cribado prenatal y las opciones previas a la concepción, como el diagnóstico genético preimplantacional mediante fecundación in vitro.

Consideraciones prenatales

Las manifestaciones prenatales pueden observarse en la ecografía/ecocardiograma fetal en el primer trimestre, pero más frecuentemente a las ≥ 20 semanas de gestación. Las anomalías cardíacas se asocian con frecuencia, pero las anomalías extracardíacas, que afectan a todos los sistemas, pueden estar presentes hasta en un 90%.^{91,92} Sin embargo, no todas las características congénitas se aprecian prenatalmente (p. ej., membrana laríngea). Las anomalías ecográficas justifican la derivación a medicina materno-fetal y asesoramiento genético. Se recomienda realizar pruebas de diagnóstico prenatal mediante biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis para optimizar la planificación del parto. El CMA sigue siendo la prueba más completa.⁹³⁻⁹⁶ El cribado prenatal no invasivo está detectando algunos embarazos afectados y madres no diagnosticadas previamente, pero este método requiere pruebas diagnósticas confirmatorias.⁹⁷⁻¹⁰² La gestión de los embarazos afectados justifica un estrecho seguimiento,⁹¹ p. ej., para cardiopatías congénitas (control de la función cardíaca) y polihidramnios (posibilidad de parto prematuro).⁹¹ Los fetos con una delección 22q11.2 pueden considerarse de alto riesgo para el embarazo/parto dada la elevada prevalencia de nacimientos prematuros tardíos (34-36 semanas) y de restricción del crecimiento intrauterino.¹⁰³ La decisión sobre el lugar y tipo de parto puede estar influenciada por la presencia o no de anomalías estructurales asociadas.

Cuestiones médicas y quirúrgicas específicas de cada sistema

Cardiovascular

Aproximadamente dos tercios de los niños con SD22q11.2 presentan cardiopatía congénita.^{12,13,104,105} Los principales subtipos más frecuentes de cardiopatía congénita son los defectos conotruncales (DCT), como la tetralogía de Fallot, el arco aórtico interrumpido tipo B y el truncus arterioso.^{21,104,106} La atresia pulmonar asociada, las colaterales aortopulmonares importantes y/o la desconexión de las arterias pulmonares pueden añadir una gravedad adicional. Otras anomalías congénitas, como el entrecruzamiento de ramas pulmonares, la arteria subclavia aberrante y las anomalías del arco aórtico, pueden suscitar la sospecha clínica como hallazgos aislados o asociados al DCT.^{21,104,106,107} Las anomalías vasculares pueden causar un anillo vascular que puede comprimir la tráquea/el esófago, manifestándose como estridor/dificultades para alimentarse y tragar, y pueden requerir estudios más allá de un ecocardiograma, como una resonancia magnética de tórax, para su confirmación.^{108,109} Las comunicaciones interventriculares, aunque se consideran cardiopatías congénitas menores, son la forma más frecuente de DCT.^{12,13,21}

Los DCT suelen requerir reparación intracardiaca en la lactancia o en la infancia precoz, lo que exige un tratamiento perioperatorio y multidisciplinar específico en cada caso con el fin de minimizar el aumento del riesgo de complicaciones; por ejemplo, ventilación mecánica prolongada y duración de la estancia hospitalaria.¹¹⁰ Para todas las cardiopatías congénitas, el aumento del riesgo perioperatorio puede deberse a una mayor complejidad anatómica cardiovascular¹¹¹⁻¹¹³ y a comorbilidades no cardíacas.^{22,114-117}

Se requiere un seguimiento cardíaco a largo plazo para quienes se someten a una intervención quirúrgica.¹¹⁸ Los DCT suelen requerir reintervención posterior en la infancia y/o la adolescencia.¹¹⁸ Se han descrito casos de dilatación de la raíz aórtica y arritmias incluso en niños sin cardiopatía congénita, por

lo que se recomienda una vigilancia periódica en todos ellos.^{21,119,120}

Paladar/habla y lenguaje

Las anomalías del paladar se observan en aproximadamente dos tercios de los niños y suelen incluir disfunción velofaríngea (DVF) con o sin un diagnóstico formal de paladar hendido submucoso (PHSM), siendo menos frecuente la fisura abierta de paladar y la fisura de labio y paladar.¹²¹ La incapacidad del paladar blando y de las paredes de la faringe para cerrarse correctamente durante el habla puede verse complicada por factores anatómicos y funcionales como la fisura palatina, las dimensiones velofaríngeas alteradas, las anomalías de los nervios craneales y la hipoplasia del músculo velofaríngeo. Esto puede dar lugar a una DVF severa con hipernasalidad, patrones de articulación compensatorios y pobre inteligibilidad.^{24,122-124}

Los trastornos de la comunicación son características distintivas del SD22q11.2.²⁴ Los niños suelen presentar un complejo perfil de comunicación que incluye trastornos estructurales, neurológicos, cognitivos y del desarrollo del habla y el lenguaje, así como deficiencias sociales y pragmáticas que varían en función del momento de presentación y del perfil clínico. La aparición del habla y el lenguaje suele retrasarse, con una alta prevalencia de retrasos/trastornos del lenguaje receptivo y expresivo, incluida la apraxia. Los déficits expresivos más pronunciados suelen ser evidentes en la edad preescolar.¹²⁵ Múltiples factores afectan al desarrollo y la resonancia del habla, incluidas las anomalías del paladar y la DVF,¹²¹ deficiencias motoras/del desarrollo/neurológicas/trastornos compensatorios del habla,¹²⁶ infecciones recurrentes/crónicas del oído medio acompañadas de pérdida de audición,¹²⁷ y la función cognitiva.^{57,128}

En el momento del diagnóstico, los pacientes deben someterse a un examen del paladar y a una evaluación del habla/lenguaje por parte de especialistas en hendiduras orofaciales.^{14,25,27,28} Las evaluaciones del habla/lenguaje son necesarias a partir de los 6-18 meses y posteriormente de forma rutinaria. Las fisuras abiertas de paladar suelen repararse en torno al año de edad. El PHSM o la DVF deben ser evaluados conjuntamente con especialistas del habla y del lenguaje, incluyendo la evaluación con estudios de imagen de la función velofaríngea (nasoendoscopia/videofluoroscopia) cuando exista la sospecha clínica de DVF y una vez que el habla esté adecuadamente desarrollada.¹²⁹ El tratamiento quirúrgico puede mejorar significativamente la inteligibilidad y la calidad de vida.^{121,130,131} Muchos niños necesitan un tratamiento logopédico intensivo durante toda la infancia. El progreso puede ser lento debido a las diferencias cognitivas/de aprendizaje y de comportamiento.²⁴ La aplicación temprana de métodos alternativos de comunicación (por ejemplo, el lenguaje de signos) puede fomentar el uso del

lenguaje y ayudar a evitar la frustración.²⁴ Las evaluaciones periódicas del perfil logopédico son importantes, ya que este puede cambiar a lo largo del tiempo.²⁴

Apnea obstructiva del sueño

Se han descrito trastornos respiratorios del sueño y apnea obstructiva del sueño (AOS) en niños con SD22q11.2.^{50,132-134} Los factores de riesgo incluyen la retrognatia y la hipotonía faríngea. La AOS puede desarrollarse tras cirugía del paladar relacionada con la DVF,²⁶ por lo que siempre debe evaluarse antes y después de la operación. El riesgo puede mitigarse mediante el tratamiento postoperatorio de la AOS.¹³⁴ La amigdalectomía puede ayudar a tratar la AOS en la infancia, pero la AOS residual leve-moderada sigue siendo un problema,^{133,134} con un mayor riesgo de complicaciones de las vías respiratorias.¹³⁵

Vía aérea

Las anomalías de las vías respiratorias, como laringomalacia, traqueomalacia, estenosis subglótica, membrana glótica, parálisis de las cuerdas vocales y hendidura laríngea, se producen en aproximadamente el 20% de los niños.^{136,137} Los síntomas incluyen estridor/respiración ruidosa, aspiración y necesidad de oxígeno suplementario, con un subgrupo (a menudo aquellos con cardiopatía congénita concomitante) que requiere traqueotomía. El chequeo debe realizarse de forma rutinaria, recomendándose una evaluación formal de las vías respiratorias cuando los síntomas así lo justifiquen.^{138,139} También se ha observado atresia esofágica, atresia traqueoesofágica y atresia de tráquea. Los trastornos de alimentación y deglución,^{136,140} que pueden estar relacionados con la hipotonía faríngea,¹⁴¹ requieren una vigilancia ante posibles síntomas de aspiración durante las visitas rutinarias al otorrinolaringólogo, con un umbral bajo para solicitar un estudio de la deglución.⁵⁰

Oídos/audición

Muchos niños padecen otitis media recurrente y/o crónica con y sin derrame.^{13,54,55,136} Los conductos auditivos estrechos facilitan la acumulación de cerumen que puede afectar a la audición. La pérdida de audición es frecuente y suele ser leve.^{54,55,140,142} En la mayoría de los casos esta es de tipo conductivo, debido a una disfunción de la trompa de Eustaquio u otitis media crónica con derrame (COME),^{143,127} pero también se observan tipos neurosensoriales o mixtos.^{144,145} Puede haber anomalías osiculares/del oído medio e interno, como anomalías del estribo, la cóclea, el vestíbulo y el canal semicircular lateral.^{146,147} Las orejas suelen ser pequeñas con anomalías menores.^{136,148} También se han descrito microtia/anotia, apéndices y fositas preauriculares.^{14,149}

Se recomienda exámenes periódicos del oído y de la audición con audiometrías.¹⁴² En los pacientes con otitis media crónica con derrame, debe considerarse la miringotomía con colocación de tubos de drenaje para optimizar la audición. En ocasiones, la pérdida de audición es grave y requiere audífonos.¹⁵⁰

Ojos/visión

Los hallazgos oculares son frecuentes e incluyen estrabismo, defectos de refracción (hipermetropía y astigmatismo) y hallazgos incidentales (tortuosidad vascular retiniana, embriotoxon posterior, párpado superior en capucha).^{56,151-153} Los defectos de refracción, el estrabismo y la ambliopía requieren una corrección precoz. Aproximadamente un tercio de estos niños necesita gafas.⁵⁶ Se han notificado casos de esclerocórnea que requieren atención urgente.¹⁵⁴

Se recomienda un examen oftalmológico completo en el momento del diagnóstico, con el seguimiento que indiquen los hallazgos.¹⁵²

Anomalías dentales

Las anomalías dentales comunes, como la caries, la secreción deficiente de saliva, los defectos del esmalte y la maloclusión dental, pueden afectar a la salud general y a la calidad de vida.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ La dieta, las infecciones, las habilidades motoras finas y los problemas cognitivos/conductuales (p. ej., ansiedad) pueden contribuir a los problemas dentales.

Los niños de ≥ 2 años deben ser remitidos para una evaluación dental en el momento del diagnóstico, con un seguimiento del esmalte, la erupción dental y la oclusión.¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ La prevención de la caries incluye la higiene bucal, los fluoruros y los sellantes. Algunos niños necesitan examen/tratamiento bajo anestesia. En caso de riesgo de endocarditis relacionada con cardiopatía congénita, se debe consultar las directrices nacionales sobre prevención antibiótica.¹⁶¹

Endocrinología

Los problemas endocrinológicos más comunes suelen ser el hipoparatiroidismo/hipocalcemia y/o la enfermedad tiroidea.^{31-33,162}

La hipocalcemia se describe en aproximadamente el 60% de los niños,^{149,163,164} presentándose a cualquier edad con hipoparatiroidismo relativo o completo.^{29,165} Puede producirse hipocalcemia neonatal transitoria, y las convulsiones hipocalcémicas pueden ser el primer signo del SD22q11.2. La hipocalcemia puede reaparecer durante periodos de estrés biológico, p. ej., perioperatorio, con una enfermedad aguda, pubertad, embarazo o disminución de la ingesta oral,⁴⁰ y puede provocar fatiga, irritabilidad, convulsiones, parestesias, calambres musculares, temblores y/o rigidez.¹⁶⁵

Debe informarse a los padres de estos posibles síntomas, pero también de que lo más habitual es que la hipocalcemia sea leve. Los parámetros relevantes para el calcio (incluidos el calcio o el calcio ionizado, la hormona paratiroidea, el magnesio y la 25-hidroxivitamina D [25-OH D]) deben medirse con regularidad (al menos una vez al año) y durante situaciones de estrés.

Debe considerarse la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta dietética es insuficiente y/o los niveles de calcio son bajos. En los casos más rebeldes, puede ser necesario recurrir a metabolitos activos de la vitamina D, como el calcitriol (1, 25-dihidroxi vitamina D), que suelen requerir consulta endocrinológica. La hipocalcemia grave o la tetania deben tratarse con infusión lenta de calcio parenteral. Los niveles de calcio deben mantenerse en el rango normal bajo para minimizar la hipercalcemia y el riesgo de nefrolitiasis. Los pacientes en tratamiento prolongado con calcio y/o calcitriol deben ser controlados mediante medición anual del calcio urinario y ecografía renal cada pocos años.^{14,29,30} La disfunción tiroidea se produce en aproximadamente el 10% al 20% de los niños, principalmente hipotiroidismo, pero también hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves.¹⁶⁶ Los trastornos tiroideos autoinmunes pueden estar relacionados con el mayor riesgo general de enfermedad autoinmune en el SD22q11.2.

Se recomienda realizar controles de la función tiroidea con determinaciones de hormona estimulante del tiroides (TSH) y de T4 libre cada 1 o 2 años.^{30,166}

Crecimiento

La restricción del crecimiento en la infancia y la niñez suele mostrar un patrón de desaceleración temprana del aumento del peso y de la estatura, seguido de una recuperación del peso con menor recuperación de la estatura; la estatura media a los 19 años es de -0,89 DE para las mujeres y de -0,72 DE para los hombres,³⁵ y una minoría tiene talla baja (<percentil 2,5).³³ Las dificultades de alimentación y el fallo de medro pueden contribuir a los problemas de crecimiento. El déficit de hormona del crecimiento es poco frecuente pero, cuando se da, responde bien al tratamiento sustitutivo con esta hormona.^{33,167}

La estatura y el peso deben medirse con regularidad,³³ teniendo en cuenta la estatura de los padres al evaluar la talla baja. El tratamiento con hormona del crecimiento puede considerarse si las pruebas indican un déficit de la misma.

Gastroenterología y nutrición

Muchos niños experimentan uno o más síntomas gastrointestinales. Las hernias (diafragmática, umbilical, inguinal) son frecuentes. Otras malformaciones congénitas (p. ej., atresia esofágica, fistula traqueoesofágica, malrotación/no rotación, atresia intestinal, atresia/estenosis anal, ano imperforado, enfermedad de Hirschsprung) y enfermedades autoinmunes (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis autoinmune) son excepcionales.^{1,14,168,169} Las afecciones gastrointestinales comunes incluyen trastornos de la alimentación y la deglución, reflujo nasofaríngeo y dismotilidad del tracto gastrointestinal, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dismotilidad esofágica, gastroparesia y estreñimiento significativo. Entre los factores contribuyentes que deben tenerse en cuenta se incluyen los musculoesqueléticos (postura, motricidad oral, coordinación y retracción de la lengua), neurológicos (hipotonía, polimicrogiria, anomalías cerebelosas), respiratorios (congestión, aumento del esfuerzo respiratorio, anillo vascular y/o anomalías laríngeas) y/o endocrinológicos (hipocalcemia, alteraciones de la función tiroidea).³⁶⁻³⁸

Muchos problemas gastrointestinales tempranos mejoran con el tiempo. El reflujo nasofaríngeo es especialmente frecuente en lactantes con PHSM y en aquellos con riesgo de DVF. Estos niños suelen tener una lactancia materna deficiente y algunos presentan un fallo de medro en la época de lactante. Algunos niños se beneficiarán de las técnicas especiales de alimentación y de los biberones utilizados para alimentar a niños con una hendidura abierta del paladar. Los pacientes gravemente afectados pueden requerir sondas de alimentación suplementarias o postpilóricas o funduplicatura de Nissen. El riesgo de obesidad se convierte en una consideración importante en la adolescencia que requiere una atención activa a la dieta y la actividad física.³³⁻³⁵

Genitourinario

Las anomalías del tracto genitourinario afectan aproximadamente al 15% de los pacientes con SD22q11.2,¹⁷⁰ e incluyen hidronefrosis, agenesia renal unilateral, riñón displásico o hipoplásico multiquístico y quistes renales simples. Se ha descrito en algún caso agenesia renal bilateral. Las anomalías ureterales y vesicales, como el reflujo vesicoureteral y el megauréter, son menos frecuentes. Algunos hallazgos del tracto urinario pueden resolverse espontáneamente, como las formas más leves de hidronefrosis y el reflujo vesicoureteral. Las anomalías genitales son más frecuentes en los varones (p. ej., criptorquidia, hipospadias) que en las mujeres (p. ej., ausencia de

vagina y/o útero).¹⁷⁰ Puede haber disfunción miccional, por ejemplo, relacionada con retraso del desarrollo/estreñimiento.¹⁷¹

Se recomienda realizar un examen físico completo a todos los pacientes en el momento del diagnóstico, que incluya un examen genital y una ecografía renal y vesical. Puede estar justificada la consulta con un urólogo, cirujano general, ginecólogo y/o nefrólogo, y ciertas anomalías genitourinarias requerirán reparación quirúrgica.¹⁷⁰

Cirugía general

Las consideraciones relativas a la cirugía general están relacionadas con la mayor probabilidad global de complicaciones quirúrgicas en el SD22q11.2 que en la población general, debido a los riesgos de hemorragia, convulsiones y dificultades de intubación.

Las recomendaciones incluyen una cuidadosa monitorización perioperatoria y postoperatoria, incluyendo la monitorización de los niveles de calcio, plaquetas, saturación de oxígeno y la previsión de la necesidad de un equipo de intubación más pequeño.^{39,41}

Inmunología

La inmunodeficiencia asociada al SD22q11.2 es muy variable y dinámica. Las principales características en la primera infancia están relacionadas con la hipoplasia del timo, y el 80% de los lactantes presenta una disminución del número de células T.^{1,172} Con el tiempo, debido a la expansión homeostática y a la acumulación de células T, los recuentos de células T suelen aproximarse a la normalidad.¹⁷³ Sin embargo, el carácter de las células T, alterado a través de este proceso, puede conducir a deficiencias funcionales, aumento de la apoptosis y envejecimiento prematuro de estas células.^{172,174-178} Otra característica de la inmunodeficiencia SD22q11.2 es una pérdida progresiva de la función de los anticuerpos seguida de una disminución de los niveles de inmunoglobulinas en una minoría de niños.¹⁷⁹ Son frecuentes las infecciones recurrentes y prolongadas de las vías respiratorias altas y bajas.^{13,173,176,180} Además, entre las consecuencias secundarias relacionadas con el comportamiento alterado de las células T se incluye la susceptibilidad a la autoinmunidad (hasta un 20%),^{23,176,177,181-184} y a las alergias (hasta un 40%).^{23,176,182}

En la primera infancia, es importante determinar si la deficiencia de células T es tan grave como para requerir un trasplante de timo,^{23,172,185} y/o si es necesario irradiar las transfusiones de sangre.²³ Las evaluaciones de las células T también están justificadas para determinar si existen células T suficientes para permitir la administración segura de vacunas con virus vivos atenuados (y con bacilo de Calmette-Guérin contra la tuberculosis, cuando esté indicado).¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ Las evaluaciones posteriores deberán controlar la deficiencia humoral con evaluaciones adicionales en casos individuales dependiendo de los problemas relacionados con el sistema inmunitario.

Hematología y oncología

La trombocitopenia de leve a moderada que puede progresar con la edad y el aumento del volumen plaquetario son frecuentes en el SD22q11.2.⁴² Se han notificado hemorragias, generalmente leves, como epistaxis y hematomas,^{42,190,191} con una evidencia limitada de un aumento del riesgo de hemorragia durante los procedimientos quirúrgicos.^{42,192} La disfunción plaquetaria puede estar relacionada con la heterocigosidad del gen *GPIBB*. Una variante patogénica en el alelo restante puede dar lugar al síndrome de Bernard-Soulier, un trastorno hemorrágico muy raro

pero grave.⁸³ Existe un mayor riesgo de autoinmunidad hematológica, con mayor frecuencia trombocitopenia autoinmune, pero también anemia hemolítica y neutropenia autoinmunes.^{179,180,193-195}

Los hemogramas completos realizados anualmente facilitarán el seguimiento de las plaquetas a lo largo del tiempo. Hay que tener cuidado para diferenciar lo que puede ser una disminución normal de otras alteraciones que requieren tratamiento, a fin de evitar investigaciones y tratamientos innecesarios.⁴²

Se han descrito casos de neoplasias malignas pediátricas, como tumor de Wilms/hepatoblastoma, linfoma y neoplasias malignas de células B, pineoblastoma, carcinoma medular de tiroides, melanoma y tumores neuroectodérmicos primitivos.^{42,196,197} Se necesitan más estudios para identificar los mecanismos por los que las personas con SD22q11.2 pueden tener un mayor riesgo de neoplasia y para determinar cuál es la verdadera incidencia y prevalencia de tumores dentro de esta población de pacientes. En la actualidad, no se recomienda una vigilancia rutinaria de tumores en pacientes con SD22q11.2, pero aquellos pacientes que presenten síntomas preocupantes requieren una evaluación inmediata.

Musculoesquelético

La escoliosis, generalmente del tipo idiopática o del adolescente, es frecuente y puede ser clínicamente significativa.^{43,44,198,199} requiriendo a veces ortesis/cirugía de columna.^{198,200,201} Otros problemas esqueléticos que a veces requieren intervención quirúrgica son la luxación rotuliana,^{198,202,203} el pie zambo,^{13,45,203-205} la polidactilia,^{13,163,206} el dedo en martillo y otras anomalías del pie.^{163,206-208} Las anomalías cervicales/occipitales que se encuentran en casi todos los niños rara vez tienen consecuencias (aunque puede ser necesaria una intervención quirúrgica),^{209,210} al igual que las vértebras en mariposa y los 13 pares de costillas.²⁰⁶ Se han descrito varios casos de artritis idiopática juvenil, a menudo poliarticular y asociada a déficit de IgA.^{45,46,205,211}

Los frecuentes dolores inespecíficos en la parte inferior de la pierna o del pie,¹⁴ que pueden estar asociados al pie plano valgo y beneficiarse de tratamiento ortésico, están infrarrepresentados en la bibliografía. Deben tenerse en cuenta los calambres por hipocalcemia y otras causas, como la artritis idiopática juvenil.

Se recomienda el chequeo rutinario de la escoliosis, con escoliómetro y con radiografías cuando esté clínicamente indicado, que en algunos centros se realiza a partir de los 6 años con radiografías a intervalos de 2 años hasta la madurez esquelética.⁴⁴ Alrededor de los 4 años de edad se recomienda realizar una única exploración para detectar anomalías e inestabilidad de la columna cervical, con radiografías que incluyan mediciones del atlas-odontoides en flexión y extensión.^{43,209,212} En niños mayores y adolescentes, si se sospecha una luxación rotuliana, están indicadas las radiografías.

Neurología y neurocirugía

Las convulsiones neonatales provocadas (hipocalcemia) y el nerviosismo, la hipotonía y los retrasos motores/del habla son las características neurológicas tempranas más comunes del SD22q11.2.²¹³ La mayoría de los pacientes presentan cierto grado de disfunción motora y deficiencias del habla y del lenguaje,²¹³ incluida la apraxia.¹²⁶ Se han notificado casos de distonía que deberían hacer pensar en una enfermedad relacionada con *TANGO2*.^{214,215} Las anomalías cerebrales estructurales como la polimicrogiria, la heterotopia de la

sustancia gris, la malformación de Chiari, la inestabilidad de la columna cervical que requiere descompresión y el mielomeningocele son poco frecuentes, al igual que los accidentes cerebrovasculares secundarios, mientras que la médula anclada parece ser más común.^{47,89,216} Las crisis no provocadas y la epilepsia se producen hasta en un 15% de los pacientes.^{47,48} Las convulsiones provocadas pueden deberse a hipocalcemia, hipomagnesemia, fiebre/infección y medicamentos.⁴⁷ Cualquier convulsión requiere una investigación que incluya análisis de sangre, con electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM) añadidas si no se identifica la causa. En un pequeño subgrupo de pacientes se han observado vómitos cíclicos (a veces denominados migrañas abdominales).

Las intervenciones tempranas (p. ej., fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia) pueden ayudar a maximizar el funcionamiento. Se recomienda una evaluación neurológica en el momento del diagnóstico. Los hallazgos neurológicos focales, la debilidad muscular, los reflexos tendinosos profundos anormales y/o las anomalías graves en el tono muscular pueden requerir solicitar pruebas adicionales, incluida la RM cerebral. En las personas con disfunción intestinal y vesical/signos de motoneurona superior en miembros inferiores, debe considerarse la RM de columna lumbar para descartar médula anclada, especialmente cuando existe una fosita sacra.⁴⁷

Otros

Sueño

Los trastornos del sueño, como el insomnio y el sueño intranquilo, son frecuentes y se asocian a problemas neuropsiquiátricos que, a su vez, pueden afectar negativamente al comportamiento, la cognición y la ansiedad, además de a la salud física.^{49,50,217} Ante síntomas de sospecha debe tenerse un umbral bajo para solicitar un estudio formal del sueño, es decir, polisomnografía, para descartar la apnea obstructiva/central del sueño. Son beneficiosas las intervenciones que incluyen una buena higiene del sueño, una rutina constante a la hora de acostarse y un entorno de sueño adecuado. Al igual que en el caso de los niños sin SD22q11.2, puede ser beneficioso emplear estrategias adicionales como el uso de melatonina/una manta con peso, etc.

Fatiga

La fatiga es una de las principales preocupaciones de los padres de niños/adolescentes con SD22q11.2, pero hasta la fecha sólo se ha estudiado en adultos.²¹⁸ El conocimiento actual de su causa es insuficiente porque la fatiga puede tener muchos orígenes. Dada la naturaleza multisistémica del trastorno, es preciso investigar las causas somáticas (p. ej., AOS, etiologías metabólicas/mitocondriales/cardíacas) y psiquiátricas (p. ej., trastornos de ansiedad) subyacentes a la fatiga.

Mortalidad

Las tasas de mortalidad infantil oscilan entre el 5% y el 15%, y la mayoría de las muertes se producen durante el primer año de vida.^{12,105} La mortalidad está relacionada principalmente con la cardiopatía congénita compleja, a menudo en combinación con otros problemas asociados como hipocalcemia, infección y anomalías de las vías respiratorias.⁴¹ Además, la rara aparición de enfermedades autosómicas recesivas como el síndrome CEDNIK (disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y queratodermia) y la enfermedad relacionada con *TANGO2*^{89,215} debida a

variantes/CNV que afectan a los genes *SNAP29* o *TANGO2*, respectivamente, en el alelo intacto del cromosoma 22q11.2, también puede contribuir a la muerte prematura.^{79,105} La tasa de mortalidad en niños con SD22q11.2 y cardiopatía congénita es mayor que en niños con una cardiopatía congénita comparable sin SD22q11.2.¹⁰⁵ Se necesitan más estudios para comprender mejor la mortalidad en el contexto de la multimorbilidad.

Funcionamiento y desarrollo cognitivos

Durante la infancia y la niñez, predominan las dificultades motoras gruesas/finas y de coordinación,^{219,220} y los retrasos/trastornos del habla y del lenguaje.^{125,221} A partir de la edad preescolar, se pone de manifiesto un perfil cognitivo variable y a menudo complejo, en el que es frecuente la discapacidad intelectual límite o leve. Tanto el funcionamiento intelectual medio de la población general (CI 85-115) como la discapacidad intelectual moderada a grave son menos frecuentes.^{57,222} El CI verbal suele superar al CI de rendimiento en >10 puntos, lo que hace que las estimaciones del CI a escala completa sean menos válidas, lo que puede tener un efecto significativo en la intervención cognitiva.^{128,222-226}

Las dificultades de aprendizaje, especialmente en matemáticas y en la comprensión del lenguaje, son omnipresentes, independientemente del CI.^{227,228} En la mayoría de los niños se producen déficits cognitivos, normalmente en el mantenimiento de la atención, la función ejecutiva, la memoria y la percepción y el procesamiento visoespacial.²²⁹⁻²³¹ Es frecuente que con el tiempo se produzca un descenso del CI, especialmente del CI verbal,^{57,59,232} con la consiguiente disminución de la escolarización en centros ordinarios y una mayor necesidad de apoyo.²³³⁻²³⁵ Un subgrupo accede a la escuela postsecundaria (bachiller), a menudo con adaptación curricular.

Se recomienda encarecidamente realizar pruebas neuropsicológicas formales a todos estos niños.^{232,236-238} La evaluación precoz de los déficits y la aplicación de las intervenciones correspondientes son fundamentales. En el caso de los lactantes y niños pequeños, la corrección temprana suele incluir terapias fisio/ocupacionales/de integración sensorial.²³⁷ La evaluación del lenguaje y de la comunicación debe incluir la comprensión lingüística. Si se pasa por alto, puede dar lugar a una sobreestimación de las capacidades.²³⁹

En el caso de los niños en edad escolar, se recomienda evaluar de nuevo el cociente intelectual y el funcionamiento adaptativo, sobre todo en los periodos de transición (p. ej., de primaria a secundaria, de secundaria a postsecundaria).^{57,240} El tipo de escolarización más adecuado para cada niño dependerá de sus capacidades cognitivas generales, su perfil de aprendizaje y otros factores individuales y ambientales. A algunos les bastará con los apoyos adicionales de un programa educativo individualizado, otros requerirán intervenciones más intensivas.

En todas las etapas, es necesario supervisar los cambios y el aumento de las exigencias del entorno con la edad, y mostrar cierta flexibilidad para evitar que les cause un estrés excesivo. Un enfoque multidisciplinar que integre los hallazgos de todos los implicados, es crucial.^{51,62,64,171,237,241}

Los aspectos a considerar incluyen el complejo y cambiante perfil del desarrollo^{52,57,225} que puede verse afectado por comorbilidades médicas, hospitalizaciones tempranas, y/o

manifestaciones psiquiátricas,^{59,238} además de los trastornos del sueño⁵⁰ y la disminución de la resistencia física/emocional. Se recomienda un estrecho seguimiento de estas interrelaciones,^{53,237} así como el reconocimiento de las cargas impuestas por el SD22q11.2, con la provisión de apoyos e intervenciones para la familia a menudo beneficiosas.^{242,243}

Psiquiatría

La manifestación neuropsiquiátrica precoz en el SD22q11.2 implica trastornos del neurodesarrollo, incluido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (hasta ~40%), más comúnmente de tipo desatento, y el trastorno del espectro autista (TEA; hasta ~30%),⁶³ con o sin discapacidad intelectual y/o trastorno del lenguaje, lo que respalda la necesidad de evaluaciones neuropsicológicas formales periódicas (~cada 3 años).^{244,245} Aproximadamente el 35% de los niños son diagnosticados de un trastorno de ansiedad, siendo los más frecuentes la fobia específica, la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada.⁶³ Los síntomas psicóticos subclínicos surgen en la infancia y la adolescencia²⁴⁶ pero no se asocian necesariamente con una mayor prevalencia de un trastorno psicótico diagnosticable que puede afectar a alrededor del 10% al final de la adolescencia.⁶³

En cuanto a diagnósticos categóricos, los dominios de síntomas pediátricos convergen en déficit de atención, deficiencias socio-comunicativas, conductas repetitivas y ansiedad aparentemente no relacionada con la capacidad cognitiva.^{225,236,247-250} Un CI bajo (especialmente verbal), y/o un descenso del CI, se correlacionan con un riesgo algo mayor de padecer un trastorno psicótico.²⁵¹ Del mismo modo, el deterioro del lenguaje en la edad escolar se ha relacionado con el riesgo de enfermedad psicótica en algunos pacientes.²⁵² El TEA no se asocia con un mayor riesgo de enfermedad psicótica,^{58,253} pero algunos centros observan una asociación con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad de tipo desatento y/o ansiedad en la infancia.^{60,254} En cuanto a la esquizofrenia en general, los cambios cognitivos, de atención y del estado de ánimo son aspectos conocidos de la evolución del propio trastorno del neurodesarrollo.^{62,70,128}

La evaluación óptima de la psicopatología en niños con SD22q11.2 se produce en el contexto de la evaluación lingüística/cognitiva/psicoeducativa, el funcionamiento general y las condiciones físicas, incluidas la disfunción tiroidea y la hipocalcemia.¹ Ciertas modalidades psicoterapéuticas/cognitivo-conductuales pueden no ser eficaces en las personas con habilidades verbales/cognitivas débiles.⁷⁰ Además, la discrepancia entre las capacidades y las expectativas pueden contribuir a los síntomas.⁷⁰ Se recomienda el tratamiento estándar de las afecciones psiquiátricas tratables, incluidos el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el TEA, la ansiedad y los trastornos psicóticos, aunque es posible que algunos niños afectados no tengan acceso a él o no lo reciban.^{61,255,256} No se conocen medidas preventivas para ninguna enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, se recomienda disminuir el estrés y evitar el alcohol y las drogas, especialmente el consumo precoz y crónico de marihuana, con el fin de reducir el riesgo, sobre todo de enfermedades psicóticas y del estado de ánimo.²⁵⁷

Transición a la vida adulta y seguridad en Internet

La adolescencia es una época de especial vulnerabilidad para las personas con discapacidades del desarrollo que corren un mayor riesgo de sufrir consecuencias médicas y sociales adversas.^{66,258,259} Los jóvenes con SD22q11.2 suelen ser más inmaduros que sus compañeros. Por lo tanto, a pesar de ser considerados arbitrariamente adultos a la edad de 18 años, los individuos con SD22q11.2 a menudo requieren un apoyo significativo de sus padres/cuidadores en la transición, incluso para la atención médica, la educación y otras decisiones de la vida (por ejemplo, plan de tutela, anticoncepción).⁶⁷ Las personas con SD22q11.2 son especialmente vulnerables al acoso, incluido el ciberacoso.²⁶⁰ La vulnerabilidad sexual a través de las redes sociales u otras interacciones sociales también puede ser un problema. Además, pueden tener limitaciones en las habilidades sociales y, aunque deseosos de amistad, la impulsividad y los déficits en el juicio crítico pueden afectar negativamente a la hora de establecer relaciones sociales.²⁶¹

Limitar el tiempo frente a la pantalla desde el principio, supervisar los contactos con las redes sociales, evitar conflictos de tiempo frente a la pantalla y fomentar actividades alternativas (por ejemplo, deporte, música, arte), pueden reducir potencialmente el riesgo de resultados adversos.²⁶²

La transición de la atención pediátrica a la atención de adultos es un enfoque gradual de las necesidades de atención sanitaria.⁶⁸ Es esencial que los pediatras identifiquen a los médicos de adultos adecuados, incluido un profesional que tenga la responsabilidad general de la evaluación y del seguimiento, y que, en el mejor de los casos, se comuniquen directamente con ellos, además de contar otros subespecialistas en función de las necesidades.⁶⁵ La transferencia oportuna del historial médico y la creación de resúmenes portátiles de atención sanitaria evitan lagunas en la atención.²⁶³ La tutela legal debe considerarse antes de los 18 años. La evaluación neuropsicológica formal puede ayudar a optimizar tanto la atención sanitaria como los logros educativos/profesionales y es esencial para los programas de apoyo.^{128,237}

Conclusión

En esta guía de práctica clínica actualizada, ofrecemos recomendaciones para la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los niños con SD22q11.2 desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. Describimos las características asociadas y el fenotipo cambiante a lo largo de la vida pediátrica. (Figura 3). Las recomendaciones se basan en el estado actual de los conocimientos y en el consenso de expertos en la materia de

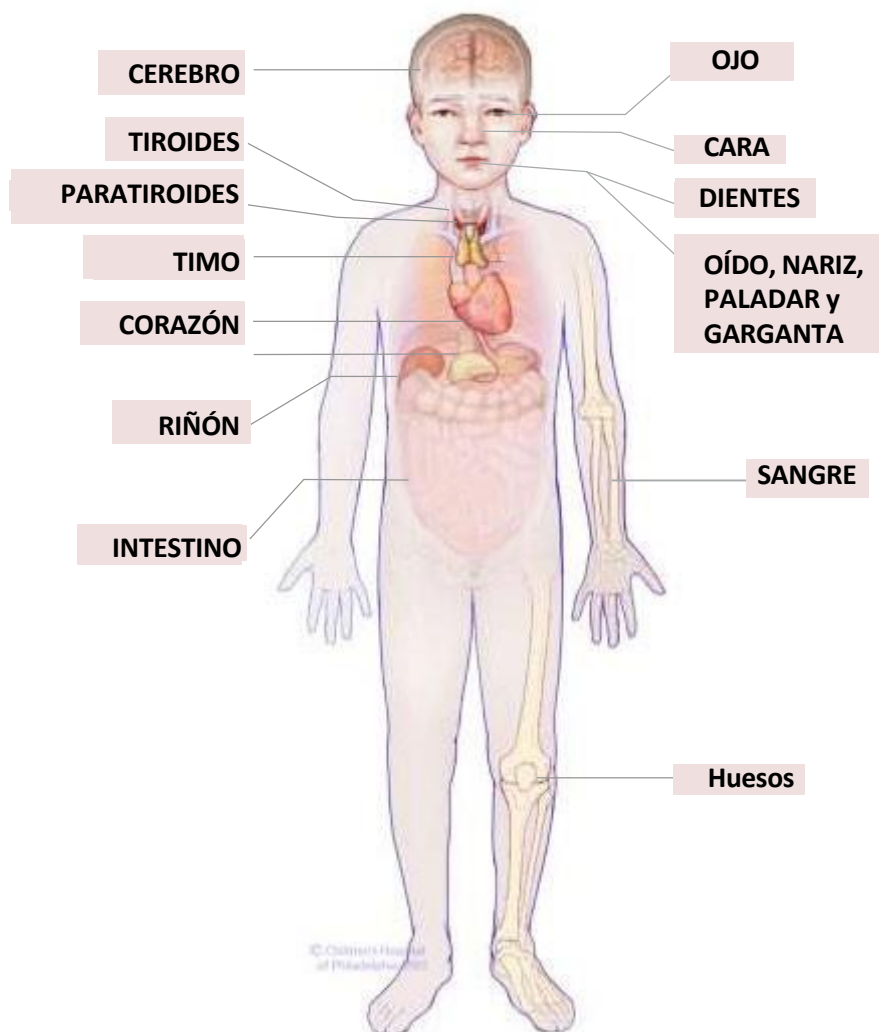


Figura 3 Esquema de la afectación de órganos y sistemas asociada al síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 en niños y la demanda multidisciplinaria a lo largo del tiempo. El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 conlleva una morbilidad significativa (Continúa)

Demanda multidisciplinaria a lo largo del tiempo en la población pediátrica con SD22q11.2

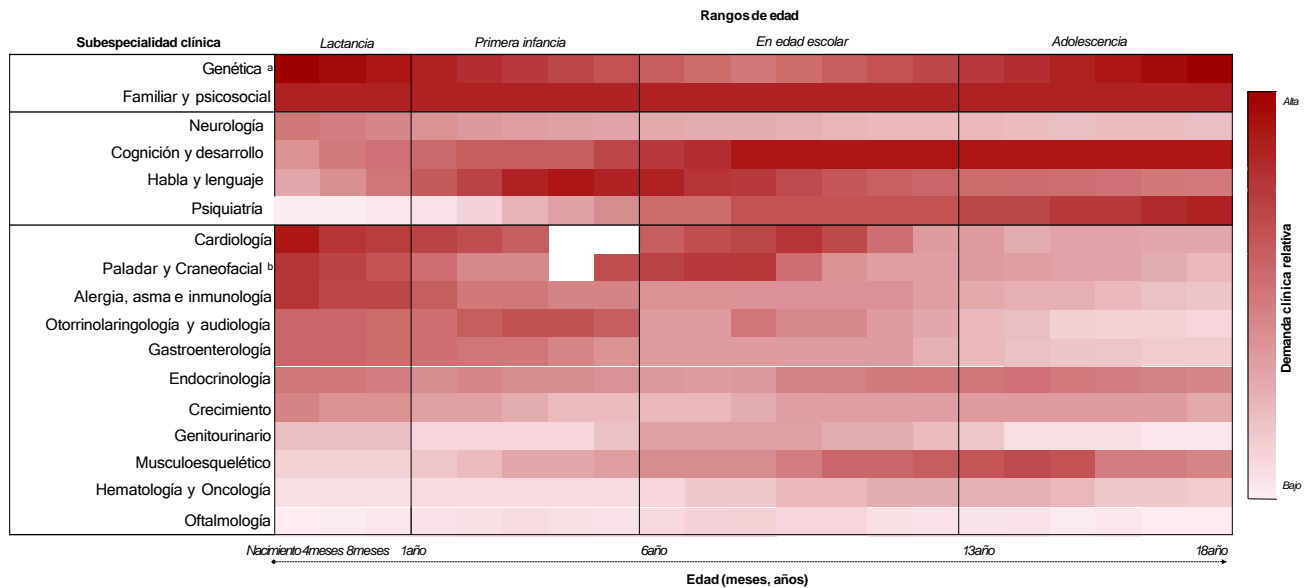


Figura 3 (continúa) y cierta mortalidad prematura, con frecuente afectación de varios sistemas orgánicos. Las anomalías estructurales, como las cardíacas y las hendiduras abiertas de paladar, se observan principalmente en la lactancia. Las diferencias funcionales asociadas pueden producirse en cualquier momento de la vida, incluso en la lactancia, por ejemplo, inmunodeficiencia, problemas endocrinos y gastrointestinales, incompetencia velofaríngea y anomalías genitourinarias. Los retrasos en el desarrollo, los déficits cognitivos variables y las diferencias de comportamiento son generalmente reconocibles en la infancia temprana o tardía, pero se hacen particularmente evidentes en la adolescencia, cuando los individuos se enfrentan a crecientes exigencias ambientales tanto educativas como sociales. Las manifestaciones menos frecuentes, cuando están presentes, contribuyen a una morbilidad sustancial, como convulsiones idiopáticas, polimicrogiria, disgenesia cerebral, neuropatía, distonía, defectos del tubo neural, médula anclada, esclerocórnea, coloboma, sordera, atresia coanal, hendidura o membrana laríngea, fistula traqueoesofágica, enfermedad autoinmune, incluido hipo o hipertiroidismo, artritis idiopática juvenil, trombocitopenia inmunitaria, enfermedad celíaca, enfermedad intestinal inflamatoria, vitíligo y anemia hemolítica autoinmunitaria, déficit de hormona del crecimiento, craneosinostosis, escoliosis, luxación rotuliana, pie zambo, malrotación/no rotación intestinal, enfermedad de Hirschsprung, ano imperforado, acné vulgar, ictiosis, queratodermia palmoplantar y neoplasia. Las malformaciones menores no suelen producir malestar pero pueden contribuir al diagnóstico. Por lo general, incluyen rasgos craneofaciales dismórficos leves, como la hipoplasia malar, las fisuras palpebrales de oblicuidad ascendente, el párpado superior en capucha, espinillas alérgicas, anomalías auriculares como el sobreplegamiento del hélix, microtia, anotia, orejas despegadas, apéndices o fositas preauriculares, diferencias nasales que incluyen una raíz nasal prominente, punta nasal bulbosa con o sin hoyuelo/hemangioma nasal, hipoplasia de aletas nasales, hoyuelos atópicos laterales a las fosas nasales y facies de llanto asimétrico; embriotoxon posterior y vasos retinianos tortuosos; anomalías vertebrales cervicales y torácicas incluyendo un «Nike swoosh» cervical, vértebras en mariposa, costillas supernumerarias, aracnodactilia, camptodactilia, sindactilia de dedos II-III, polidactilia (preaxial y postaxial de las manos y postaxial de los pies); e indicadores prenatales además de cardiopatías congénitas y anomalías palatinas como ausencia de timo, cavum septum pellucidum, hernia diafragmática y polihidramnios. Gráfico que muestra visualmente la proporción de individuos que requieren atención en las distintas subespecialidades sanitarias y las demandas relativas a lo largo del tiempo, desde el nacimiento hasta los 18 años, teniendo en cuenta simultáneamente la frecuencia y la gravedad de las características. Los tonos más claros no deben interpretarse como intrascendentes, sino que deben sopesarse en relación con la prevalencia en la población de pacientes y la intensidad de los síntomas/afecciones. ^a Genética incluye genética y consejo genético. ^b Paladar y craneofacial incluye odontología.

distintos países. Aunque algunas recomendaciones son válidas para todos, el tratamiento debe adaptarse a cada persona y a los problemas asociados. Además, deben tenerse en cuenta las diferencias locales en los sistemas sanitarios, educativos, sociales y de otro tipo. La coordinación de la atención, con la participación de generalistas y especialistas de una amplia gama de servicios necesarios, es importante para ayudar a disminuir la carga sobre los pacientes y sus familias.

Desde la publicación de las primeras directrices prácticas para el manejo de pacientes con SD22q11.2 en 2011,¹⁴ nuestro conocimiento y comprensión de muchas de las manifestaciones asociadas ha aumentado, y recientemente se han desarrollado directrices de subespecialidad para los trastornos del habla y el lenguaje y consideraciones prenatales.^{24,264} La investigación

principalmente observacional ha aportado nuevos datos sobre las características físicas, como el riesgo de desarrollar escoliosis, y sobre los fenotipos de desarrollo, cognitivos y psiquiátricos, que constituyen la mayor preocupación de los padres a lo largo de los años pediátricos y más adelante. Las investigaciones que estudian la evolución de la expresión del SD22q11.2 en todas las edades y etapas del desarrollo y los efectos interrelacionados de las características físicas, neuropsiquiátricas y del desarrollo refuerzan la necesidad de una atención multidisciplinaria con una visión global e integrada.

Sin embargo, siguen existiendo muchas brechas en nuestro conocimiento y comprensión de este trastorno multisistémico. La falta de evidencia científica alta calidad limita la solidez de las

recomendaciones. En particular, se necesitan estudios bien diseñados para evaluar las recomendaciones contenidas en estas directrices, determinar las posibles diferencias para los individuos con deleciones 22q11.2 anidadas atípicas, seguir contribuyendo al área problemática de la predicción de resultados y evaluar las modalidades de tratamiento actual y otros más novedosos. Dichos estudios reforzarán nuestras recomendaciones futuras para que podamos acercarnos a nuestro objetivo principal de optimizar la salud, el funcionamiento y la calidad de vida de los niños con SD22q11.2. La falta de estudios sistemáticos y de evidencia de alta calidad en el SD22q11.2 hizo que muchos pasos y procesos que normalmente se llevarían a cabo en una revisión sistemática rigurosa no estuvieran disponibles. Así pues, estas recomendaciones pediátricas multidisciplinares, junto con las recomendaciones complementarias para adultos,²⁶⁵ representan declaraciones consensuadas de buenas prácticas para este campo en evolución, que incluyen orientaciones actuales para la evaluación, vigilancia y tratamiento de las numerosas morbilidades físicas, cognitivas, conductuales y psiquiátricas asociadas al SD22q11.2, al tiempo que abordan importantes cuestiones de asesoramiento genético y psicosocial. Al igual que en nuestra publicación inicial, estas recomendaciones seguirán requiriendo una actualización, propuesta para dentro de 5 años, a medida que se disponga de nueva información.

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: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Conservación de datos: S.Ó., E.B., T.B.C., J.C.Y.L., A.O.-C., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.; Análisis formal: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Adquisición de fondos: D.M.M.-M.; Investigación: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Metodología: E.B., S.Ó., T.B.C., A.S.B., D.M.M.-M.; Administración del proyecto: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Recursos: S.Ó., E.B., T.B.C., J.C.Y.L., A.O.-C., A.S.B., D.M.M.-M.; Supervisión: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Validación: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Visualización: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Redacción-borrador original: S.Ó., E.B., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.; Redacción-revisión y edición: S.Ó., E.B., J.M.A., M.A., A.L.B., E.J.B., R.M.C., M.C., C.M.C., S.d.R., S.E., A.M.F., B.J.F., E.G., S.E.H., O.A.J., L.L.-K., G.K., M.P.L., B.M., M.R.M., J.M., E.M.M., B.A.N., C.P., G.M.R., E.S., M.S., C.B.S., K.E.S., A.S., M.U., J.P.V.B., C.V., J.V., A.S.B., D.M.M.-M.

Declaración ética

No se obtuvo aprobación ética porque los datos recuperados y analizados procedían de estudios publicados anteriormente en los que los investigadores principales obtuvieron el consentimiento informado.

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
 Sixto García-Miñaur – Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España
 Gabriela Repetto – Profesora de Genética, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo y el respaldo proporcionados por *The 22q11.2 Society* (<http://www.22qsociety.org>) para este trabajo. Los autores agradecen también el apoyo administrativo de Lauren A. Lairson. Los autores también agradecen a *Eo Trueblood* la creación de la ilustración del paciente pediátrico. A.S.B. ocupa la cátedra Dalglish sobre el síndrome de deleción 22q11.2 en la University Health Network y la Universidad de Toronto.

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.2022.11.006>) contiene material suplementario, que está a disposición de los usuarios autorizados.

Autores

Sólveig Óskarsdóttir^{1,2,*}, Erik Boot^{3,4,5,*}, Terrence Blaine Crowley⁶, Joanne C.Y. Loo⁴, Jill M. Arganbright⁷, Marco Armando⁸, Adriane L. Baylis⁹, Elemi J. Breetvelt^{10,11,12}, René M. Castelein¹³, Madeline Chadehumbe^{14,15}, Christopher M. Cielo^{15,16}, Steven de Reuver¹³, Stephan Eliez¹⁷, Ania M. Fiksinski^{5,18}, Brian J. Forbes^{19,20}, Emily Gallagher²¹, Sarah E. Hopkins^{14,15}, Oksana A. Jackson^{20,22}, Lorraine Levitz-Katz^{15,23}, Gunilla Klingberg²⁴, Michele P. Lambert^{15,25}, Bruno Marino²⁶, Maria R. Mascarenhas^{15,27}, Julie Moldenhauer^{28,29}, Edward M. Moss³⁰, Beata Anna Nowakowska³¹, Ani Orchanian-Cheff³², Carolina Putotto²⁶, Gabriela M. Repetto³³, Erica Schindewolf²⁸, Maude Schneider³⁴, Cynthia B. Solo³⁵, Kathleen E. Sullivan^{15,36}, Ann Swillen³⁷, Marta Unolt^{26,38}, Jason P. Van Batavia^{20,39}, Claudia Vingerhoets^{3,5}, Jacob Vorstman^{10,12}, Anne S. Basset^{4,11,12,40,*}, Donna M. McDonald-McGinn^{6,15,41,*}

Afiliaciones (No traducidas)

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

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

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

- implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30(10):813-817. <http://doi.org/10.1136/jmg.30.10.813>
7. Burn J, Takao A, Wilson D, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet.* 1993;30(10):822-824. <http://doi.org/10.1136/jmg.30.10.822>
 8. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet.* 1994;53(3):303-304. <http://doi.org/10.1002/ajmg.1320530320>
 9. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1995;59(1):103-113. <http://doi.org/10.1002/ajmg.1320590122>
 10. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test.* 1997;1(2):99-108. <http://doi.org/10.1089/gte.1997.1.99>
 11. Barry JC, Crowley TB, Jyonouchi S, et al. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2017;37(5):476-485. <http://doi.org/10.1007/s10875-017-0403-9>
 12. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2058-2069. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40637>
 13. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):146-153. <http://doi.org/10.1007/s00431-004-1577-8>
 14. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-339.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
 15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <http://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. <http://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 17. Berens J, Wozow C, Peacock C. Transition to adult care. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(1):159-170. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.09.004>
 18. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2070-2081. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40504>
 19. Kasprzak L, Der Kaloustian VM, Elliott AM, Shevell M, Lejtenyi C, Eydoux P. Deletion of 22q11 in two brothers with different phenotype. *Am J Med Genet.* 1998;75(3):288-291.
 20. Chen W, Li X, Sun L, Sheng W, Huang G. A rare mosaic 22q11.2 microdeletion identified in a Chinese family with recurrent fetal conotruncal defects. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e847. <http://doi.org/10.1002/mgg3.847>
 21. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: from well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2087-2098. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38662>
 22. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):341-347. <http://doi.org/10.1007/s00246-012-0454-x>
 23. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2366-2372. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38319>
 24. Solot CB, Sell D, Mayne A, et al. Speech-language disorders in 22q11.2 deletion syndrome: best practices for diagnosis and management. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019;28(3):984-999. http://doi.org/10.1044/2019_AJSLP-16-0147
 25. Cable BB, Mair EA. Avoiding perils and pitfalls in velocardiofacial syndrome: an otolaryngologist's perspective. *Ear Nose Throat J.* 2003;82(1):56-60.
 26. Crockett DJ, Goudy SL, Chinnadurai S, Wootten CT. Obstructive sleep apnea syndrome in children with 22q11.2 deletion syndrome after operative intervention for velopharyngeal insufficiency. *Front Pediatr.* 2014;2:84. <http://doi.org/10.3389/fped.2014.00084>
 27. Perkins JA, Sie K, Gray S. Presence of 22q11 deletion in post-adenoidectomy velopharyngeal insufficiency. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(5):645-648. <http://doi.org/10.1001/archotol.126.5.645>
 28. Havkin N, Tatum SA, Shprintzen RJ. Velopharyngeal insufficiency and articulation impairment in velo-cardio-facial syndrome: the influence of adenoids on phonemic development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;54(2-3):103-110. [http://doi.org/10.1016/s0165-5876\(00\)00350-5](http://doi.org/10.1016/s0165-5876(00)00350-5)
 29. Cheung ENM, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):190-196. <http://doi.org/10.1111/cen.12466>
 30. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr.* 2014;173(6):757-765. <http://doi.org/10.1007/s00431-013-2240-z>
 31. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, et al. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1301-1308. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38175>
 32. Kawame H, Adachi M, Tachibana K, et al. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *J Pediatr.* 2001;139(6):892-895. <http://doi.org/10.1067/mpd.2001.119448>
 33. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001;3(1):19-22. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00005>
 34. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2672-2681. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35485>
 35. Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2665-2671. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35426>
 36. Eicher PS, McDonald-McGinn DM, Fox CA, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr.* 2000;137(2):158-164. <http://doi.org/10.1067/mpd.2000.105356>
 37. Ebert B, Morrell N, Zavala H, Chinnadurai S, Tibesar R, Roby BB. Percutaneous enteral feeding in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2022;59(1):121-125. <http://doi.org/10.1177/1055665621996117>
 38. Wong NS, Feng Z, Rappazzo C, Turk C, Randall C, Ongkasuwan J. Patterns of dysphagia and airway protection in infants with 22q11.2-deletion syndrome. *Laryngoscope.* 2020;130(11):2532-2536. <http://doi.org/10.1002/lary.28317>
 39. Shen L, Gu H, Wang D, et al. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(7):904-909. <http://doi.org/10.1007/s00246-011-0012-y>
 40. Kapadia CR, Kim YE, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Katz LEL. Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2008;10(3):224-228. <http://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181634edf>
 41. Yang C, Ge J, Zhang R, Chen C, Yi L, Shen L. The correlation between severity of postoperative hypocalcemia and perioperative mortality in chromosome 22q11.2 microdeletion (22q11DS) patient

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

- systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):195. <http://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>
76. Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, et al. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet.* 2005;68(4):373-378. <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00493.x>
 77. Vorstman JAS, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat.* 2006;27(8):814-821. <http://doi.org/10.1002/humu.20330>
 78. Busse T, Graham JM Jr, Feldman G, et al. High-resolution genomic arrays identify CNVs that phenocopy the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mutat.* 2011;32(1):91-97. <http://doi.org/10.1002/humu.21395>
 79. Cohen JL, Crowley TB, McGinn DE, et al. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2203-2214. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40494>
 80. Afenjar A, Moutard ML, Doummar D, et al. Early neurological phenotype in 4 children with biallelic PRODH mutations. *Brain Dev.* 2007;29(9):547-552. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.01.008>
 81. Unolt M, Kammoun M, Nowakowska B, et al. Pathogenic variants in CDC45 on the remaining allele in patients with a chromosome 22q11.2 deletion result in a novel autosomal recessive condition. *Genet Med.* 2020;22(2):326-335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0645-4>
 82. Nakagawa M, Okuno M, Okamoto N, Fujino H, Kato H. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 microdeletion. *Am J Med Genet.* 2001;99(4):286-288. [http://doi.org/10.1002/1096-8628\(2001\)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t](http://doi.org/10.1002/1096-8628(2001)9999:9999<::aid-ajmg1176>3.0.co;2-t)
 83. Budarf ML, Konkle BA, Ludlow LB, et al. Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/velocardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):763-766. <http://doi.org/10.1093/hmg/4.4.763>
 84. Souto Filho JTD, Ribeiro HAA, Fassbender IPB, Ribeiro JMMC, Ferreira Júnior WDS, Figueiredo LCS. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(8):423-425. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000849>
 85. Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb/IIIa mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int.* 2013;55(4):434-437. <http://doi.org/10.1111/ped.12105>
 86. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, et al. Unmasking of a recessive SCARF2 mutation by a 22q11.2 de novo deletion in a patient with van den Ende-Gupta syndrome. *Mol Syndromol.* 2010;1(5):239-245. <http://doi.org/10.1159/000328135>
 87. Anastasio N, Ben-Omran T, Teebi A, et al. Mutations in SCARF2 are responsible for Van Den Ende-Gupta syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(4):553-559. <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.09.005>
 88. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-1185. <http://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
 89. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Revil T, et al. Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet.* 2013;50(2):80-90. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101320>
 90. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net. *Genet Med.* 2001;3(1):23-29. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00006>
 91. Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, et al. Expanding the fetal phenotype: prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(8):1735-1741. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38665>
 92. Cohen V, Powell E, Lake C. Failure of neuraxial anaesthesia in a patient with velocardiofacial syndrome. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(3):256-259. <http://doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.12.007>
 93. Luo S, Meng D, Li Q, et al. Genetic testing and pregnancy outcome analysis of 362 fetuses with congenital heart disease identified by prenatal ultrasound. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(4):571-577. <http://doi.org/10.5935/abc.20180144>
 94. Vialard F, Simoni G, Gomes DM, et al. Prenatal BACs-on-beads™: the prospective experience of five prenatal diagnosis laboratories. *Prenat Diagn.* 2012;32(4):329-335. <http://doi.org/10.1002/pd.2934>
 95. Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 in fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):2068-2073. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.022>
 96. Li S, Jin Y, Yang J, et al. Prenatal diagnosis of rearrangements in the fetal 22q11.2 region. *Mol Cytogenet.* 2020;13:28. <http://doi.org/10.1186/s13039-020-00498-y>
 97. Wang JC, Radcliff J, Coe SJ, Mahon LW. Effects of platforms, size filter cutoffs, and targeted regions of cytogenomic microarray on detection of copy number variants and uniparental disomy in prenatal diagnosis: results from 5026 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2019;39(3):137-156. <http://doi.org/10.1002/pd.5375>
 98. Martin K, Iyengar S, Kalyan A, et al. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. *Clin Genet.* 2018;93(2):293-300. <http://doi.org/10.1111/cge.13098>
 99. Zhao C, Tynan J, Ehrich M, et al. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Clin Chem.* 2015;61(4):608-616. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.233312>
 100. Wapner RJ, Babiari JE, Levy B, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):332.e1-e9. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.041>
 101. Jensen TJ, Dzakula Z, Deciu C, van den Boom D, Ehrich M. Detection of microdeletion 22q11.2 in a fetus by next-generation sequencing of maternal plasma. *Clin Chem.* 2012;58(7):1148-1151. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2011.180794>
 102. Xie X, Wang M, Goh ES, et al. Noninvasive prenatal testing for trisomies 21, 18, and 13, sex chromosome aneuploidies, and microdeletions in average-risk pregnancies: a cost-effectiveness analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(6):740-749.e712. <http://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.007>
 103. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EW, Bassett AS. Fetal growth and gestational factors as predictors of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2016;18(4):350-355. <http://doi.org/10.1038/gim.2015.84>
 104. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med.* 2001;3(1):45-48. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00010>
 105. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005041. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005041>
 106. Park IS, Ko JK, Kim YH, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: a Korean multicenter study. *Int J Cardiol.* 2007;114(2):230-235. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.12.029>
 107. Babaoglu K, Altun G, Binnetoglu K, Doğanmez M, Ökayabey, Anık Y. Crossed pulmonary arteries: a report on 20 cases with an emphasis on the clinical features and the genetic and cardiac abnormalities. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(8):1785-1790. <http://doi.org/10.1007/s00246-013-0714-4>
 108. McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM, et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2114-2119. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01286-4](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01286-4)

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

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

179. Björk AH, Óskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(8):1934-1940. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35484>
180. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):589-594. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
181. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014;164(6):1475-1480.e2. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.056>
182. Deshpande DR, Demirdag YY, Marsh RA, Sullivan KE, Orange JS, USIDNET Consortium. Relationship between severity of T cell lymphopenia and immune dysregulation in patients with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletions and/or related TBX1 mutations): a USIDNET Study. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):29-37. <http://doi.org/10.1007/s10875-020-00854-y>
183. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002;86(6):422-425. <http://doi.org/10.1136/adc.86.6.422>
184. Di Cesare S, Puliafito P, Ariganello P, et al. Autoimmunity and regulatory T cells in 22q11.2 deletion syndrome patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):591-594. <http://doi.org/10.1111/pai.12420>
185. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):747-757. <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.028>
186. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003;112(4):e325. <http://doi.org/10.1542/peds.112.4.e325>
187. Iroh Tam PY, Hanisch BR, Klammer K, DeVries AS. Measles vaccine strain from the skin rash of a DiGeorge patient receiving tumor necrosis factor inhibitor. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):117. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000000073>
188. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics*. 2014;133(4):e946-e954. <http://doi.org/10.1542/peds.2013-0831>
189. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol*. 2004;112(1):106-112. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.008>
190. Patel PO, Baylis AL, Hickey SE, et al. Bleeding severity and phenotype in 22q11.2 deletion syndrome – a cross-sectional investigation. *J Pediatr*. 2021;235:220-225. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.071>
191. Zwifelhofer NMJ, Bercovitz RS, Weik LA, et al. Hemizygoty for the gene encoding glycoprotein Ib β is not responsible for macrothrombocytopenia and bleeding in patients with 22q11 deletion syndrome. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):295-305. <http://doi.org/10.1111/jth.14357>
192. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Pediatr Res*. 2016;79(2):318-324. <http://doi.org/10.1038/pr.2015.216>
193. Kratz CP, Niehues T, Lyding S, Heusch A, Janssen G, Göbel U. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(2):167-172. <http://doi.org/10.1080/0880010390158685>
194. Akar NA, Adekile AD. Chromosome 22q11.2 deletion presenting with immune-mediated cytopenias, macrothrombocytopenia and platelet dysfunction. *Med Princ Pract*. 2007;16(4):318-320. <http://doi.org/10.1159/000102157>
195. Davies JK, Telfer P, Cavenagh JD, Foot N, Neat M. Autoimmune cytopenias in the 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Lab Haematol*. 2003;25(3):195-197. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2003.00508.x>
196. Stevens T, van der Werff Ten Bosch J, De Rademaeker M, Van Den Bogaert A, van den Akker M. Risk of malignancy in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Case Rep*. 2017;5(4):486-490. <http://doi.org/10.1002/ccr3.880>
197. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) 5. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(8):906-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
198. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138(4):307-313. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30984>
199. de Reuver S, Homans JF, Schlotman TPC, et al. 22q11.2 deletion syndrome as a human model for idiopathic scoliosis. *J Clin Med*. 2021;10(21):4823. <http://doi.org/10.3390/jcm10214823>
200. Morava E, Lacassie Y, King A, Illes T, Marble M. Scoliosis in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2002;22(6):780-783.
201. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15030. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.30>
202. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TA, et al. Movement disorders and other motor abnormalities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(3):639-645. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36928>
203. Friedman N, Rienstein S, Yeshayahu Y, Gothelf D, Somech R. Post-childhood presentation and diagnosis of DiGeorge syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(4):368-373. <http://doi.org/10.1177/0009922815591090>
204. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):844-851. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2015.219>
205. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomaly/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):430-436. <http://doi.org/10.1002/art.1780400307>
206. Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997;72(2):210-215. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19971017\)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q](http://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q)
207. Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2003;116A(2):129-135. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.10832>
208. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns*. 1999;10(1):3-9.
209. Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, et al. Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(8):1751-1760. <http://doi.org/10.2106/00004623-200408000-00020>
210. Veerapandiyani A, Blalock D, Ghosh S, Ip E, Barnes C, Shashi V. The role of cephalometry in assessing velopharyngeal dysfunction in velocardiofacial syndrome. *Laryngoscope*. 2011;121(4):732-737. <http://doi.org/10.1002/lary.21449>
211. Pelkonen P, Lahdenne P, Lantto R, Honkanen V. Chronic arthritis associated with chromosome deletion 22q11.2 syndrome. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2648-2650.
212. Torg JS, Ramsey-Emrhein JA. Management guidelines for participation in collision activities with congenital, developmental, or postinjury lesions involving the cervical spine. *Clin Sports Med*. 1997;16(3):501-530. [http://doi.org/10.1016/s0278-5919\(05\)70037-5](http://doi.org/10.1016/s0278-5919(05)70037-5)
213. Roizen NJ, Higgins AM, Antshel KM, Fremont W, Shprintzen R, Kates WR. 22q11.2 deletion syndrome: are motor deficits more than expected for IQ level? *J Pediatr*. 2010;157(4):658-661. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.073>
214. Cunningham AC, Fung W, Massey TH, et al. Movement disorder phenotypes in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Mov Disord*. 2020;35(7):1272-1274. <http://doi.org/10.1002/mds.28078>

215. Dines JN, Golden-Grant K, LaCroix A, et al. TANGO2: expanding the clinical phenotype and spectrum of pathogenic variants. *Genet Med*. 2019;21(3):601-607. Published correction appears in *Genet Med*. 2019;21(8):1899. <http://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-y>.
216. Leoni C, Stevenson DA, Geiersbach KB, et al. Neural tube defects and atypical deletion on 22q11.2. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(11):2701-2706. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36701>
217. Hyde J, Eidels A, van Amelsvoort T, Myin-Germeys I, Campbell L. Gene deletion and sleep depletion: exploring the relationship between sleep and affect in 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Psychol*. 2021;182(5):304-316. <http://doi.org/10.1080/00221325.2021.1930995>
218. Vergaelen E, Claes S, Kempke S, Swillen A. High prevalence of fatigue in adults with a 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):858-867. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38094>
219. Roizen NJ, Antshel KM, Fremont W, et al. 22q11.2DS deletion syndrome: developmental milestones in infants and toddlers. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28(2):119-124. <http://doi.org/10.1097/01.DBP.0000267554.96081.12>
220. Cunningham AC, Delpont S, Cumines W, et al. Developmental coordination disorder, psychopathology and IQ in 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2018;212(1):27-33. <http://doi.org/10.1192/bjp.2017.6>
221. Van Den Heuvel E, Manders E, Swillen A, Zink I. Atypical language characteristics and trajectories in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Commun Disord*. 2018;75:37-56. <http://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2018.06.001>
222. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr*. 1999;134(2):193-198. [http://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70415-4](http://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70415-4)
223. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med*. 2001;3(1):34-39. <http://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00008>
224. Moberg PJ, Richman MJ, Roalf DR, et al. Neurocognitive functioning in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analytic review. *Behav Genet*. 2018;48(4):259-270. <http://doi.org/10.1007/s10519-018-9903-5>
225. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 9):666-670. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.00955.x>
226. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM. Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(6):422-427. <http://doi.org/10.1017/s0012162200000785>
227. De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(1):4-10. <http://doi.org/10.1002/ddrr.44>
228. Tobia V, Brigstocke S, Hulme C, Snowling MJ. Developmental changes in the cognitive and educational profiles of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2018;31(1):e177-e181. <http://doi.org/10.1111/jar.12344>
229. Quintero AI, Beaton EA, Harvey DJ, Ross JL, Simon TJ. Common and specific impairments in attention functioning in girls with chromosome 22q11.2 deletion, fragile X or Turner syndromes. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):5. <http://doi.org/10.1186/1866-1955-6-5>
230. Antshel KM, Fremont W, Ramanathan S, Kates WR. Predicting cognition and psychosis in young adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Bull*. 2017;43(4):833-842. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbw135>
231. de Sonnevile LMJ, Hidding E, van Engeland H, Vorstman JAS, Sijmens-Morcus MEJ, Swaab H. Executive functioning and its relation to ASD and ADHD symptomatology in 22q11.2 deletion syndrome. *Child Neuropsychol*. 2018;24(1):1-19. <http://doi.org/10.1080/09297049.2016.1221064>
232. Duijff SN, Klaassen PWJ, de Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JA. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2012;200(6):462-468. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097139>
233. Reilly C, Senior J, Murtagh L. A comparative study of educational provision for children with neurogenetic syndromes: parent and teacher survey. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(12):1094-1107. <http://doi.org/10.1111/jir.12210>
234. Mosheva M, Pouillard V, Fishman Y, et al. Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(1):31-42. <http://doi.org/10.1007/s00787-018-1184-2>
235. Antshel K, Hier B, Fremont W, Faraone SV, Kates W. Predicting reading comprehension academic achievement in late adolescents with velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome (VCFS): a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(10):926-939. <http://doi.org/10.1111/jir.12134>
236. Niklasson L, Gillberg C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Res Dev Disabil*. 2010;31(1):185-194. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.09.001>
237. Swillen A, Moss E, Duijff S. Neurodevelopmental outcome in 22q11.2 deletion syndrome and management. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2160-2166. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38709>
238. Morrison S, Chawner SJRA, van Amelsvoort TAMJ, et al. Cognitive deficits in childhood, adolescence and adulthood in 22q11.2 deletion syndrome and association with psychopathology. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):53. <http://doi.org/10.1038/s41398-020-0736-7>
239. Selten I, Boerma T, Everaert E, Vansteensel MJ, Vorstman J, Wijnen F. Narrative comprehension and production abilities of children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2021;119, 104109. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.104109>
240. Chawner SJRA, Doherty JL, Moss H, et al. Childhood cognitive development in 22q11.2 deletion syndrome: case-control study. *Br J Psychiatry*. 2017;211(4):223-230. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.195651>
241. Reilly C. Behavioural phenotypes and special educational needs: is aetiology important in the classroom? *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(10):929-946. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01542.x>
242. Sandini C, Schneider M, Eliez S, Armando M. Association between parental anxiety and depression level and psychopathological symptoms in offspring with 22q11.2 deletion syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11:646. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00646>
243. Briegel W, Andritschky C. Psychological adjustment of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome and their mothers' stress and coping-A longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2707. <http://doi.org/10.3390/ijerph18052707>
244. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol*. 1999;5(4):230-241. [http://doi.org/10.1076/0929-7049\(199912\)05:04;1-R;FT230](http://doi.org/10.1076/0929-7049(199912)05:04;1-R;FT230)
245. Niarchou M, Zammit S, van Goozen SHM, et al. Psychopathology and cognition in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2014;204(1):46-54. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.132324>
246. Weisman O, Guri Y, Gur RE, et al. Subthreshold psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: multisite naturalistic study. *Schizophr Bull*. 2017;43(5):1079-1089. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbx005>
247. Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, et al. Contribution of congenital heart disease to neuropsychiatric outcome in school-age children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014;165B(2):137-147. <http://doi.org/10.1002/ajmg.b.32215>
248. Serur Y, Sofrin Frumer D, Daon K, et al. Psychiatric disorders and autism in young children with 22q11.2 deletion syndrome compared to children with idiopathic autism. *Eur Psychiatry*. 2019;55:116-121. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.10.007>

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