



RÉVISION

Recommandations actualisées de pratique clinique pour la prise en charge des enfants atteints du syndrome de délétion 22q11.2

INFOS SUR L'ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 3 mai 2022

Reçu sous forme révisée

4 novembre 2022

Accepté le 8 novembre 2022

Disponible en ligne le 2 février 2023

Mots-clés :

Syndrome de délétion 22q11.2

Enfants

Guide de pratique clinique

Revue

Traitement

RÉSUMÉ

Cette revue vise à mettre à jour les recommandations de pratique clinique pour la prise en charge des enfants et des adolescents atteints du syndrome de délétion 22q11.2 (22q11.2DS). La 22q11.2 Society, l'organisation scientifique internationale qui étudie les anomalies du chromosome 22q11.2 et les conditions connexes, a recruté des cliniciens experts dans le monde entier pour réviser le guide de pratique clinique pédiatrique original de 2011 selon un processus par étapes: (1) une recherche systématique de la littérature (1992-2021), (2) la sélection des études et l'extraction des données par des experts cliniques de 9 pays différents, couvrant 24 sous-spécialités, et (3) la création d'un projet de document de consensus basé sur la littérature et l'opinion des experts, qui a été amélioré selon les résultats de l'enquête auprès des organisations de soutien aux familles concernant leurs besoins. Sur les 2 441 publications relatives au 22q11.2DS initialement identifiées, 2 344 ont fait l'objet d'une analyse du texte intégral, dont 1 545 répondaient aux critères de pertinence potentielle pour les soins cliniques prodigués aux enfants et aux adolescents. Des recommandations ont été formulées sur la base de la littérature disponible. Compte tenu des limites de la base de données, les recommandations multidisciplinaires représentent des déclarations consensuelles de bonnes pratiques dans ce domaine en pleine évolution. Ces recommandations fournissent des orientations actualisées pour l'évaluation, la surveillance et la gestion des nombreuses morbidités physiques, cognitives, comportementales et psychiatriques associées au 22q11.2DS, tout en abordant d'importantes questions de conseil génétique et de prise en charge psychosociale.

©2022 Les auteurs. Publié par Elsevier Inc. au nom de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Le syndrome de délétion 22q11.2 (22q11.2DS) [Figure 1](#) (OMIM 192430, OMIM 188400), est un trouble multisystémique comprenant des problèmes physiques, cognitifs et comportementaux de gravité variable.² Il s'agit du syndrome de microdélétion le plus fréquent chez l'homme, avec une prévalence estimée à 1 pour 2148 naissances vivantes et 1 pour 992 grossesses.^{3,4} La délétion 22q11.2 est la cause la plus fréquente du syndrome de DiGeorge et de plusieurs autres

affections précédemment décrites cliniquement (syndrome vélocardio-facial, syndrome de la face avec anomalie conotruncale, syndrome cardio-facial de Cayler) et d'un sous-ensemble de patients atteints du syndrome d'Opitz G/BBB.⁵⁻¹⁰

Le 22q11.2DS est souvent suspecté en raison d'anomalies congénitales, principalement des malformations cardiaques, des troubles de la parole et du langage, des problèmes d'apprentissage et de comportement, des infections récurrentes et des caractéristiques dysmorphiques subtiles. Quelques rares cas sont identifiés par le dépistage néonatal du déficit immunitaire

*La correspondance et les demandes de matériel doivent être adressées à Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Göteborg, Suède. Adresse électronique: solveig.oskarsdottir@vgregion.se OU Erik Boot, Advisiuim, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, Les Pays-Bas. Adresse électronique: erik.boot@sheerenloo.nl OU Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, 33 Ursula Franklin Street (formerly Russell St and Spadina), Toronto, Ontario M5S 2S1. Adresse électronique: anne.bassett@utoronto.ca OU 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. Adresse électronique: mcginn@chop.edu

Une liste complète des auteurs et des affiliations figure à la fin du document.

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

1098-3600/© 2022 Les auteurs. Publié par Elsevier Inc. au nom de l'American College of Medical Genetics and Genomics. Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

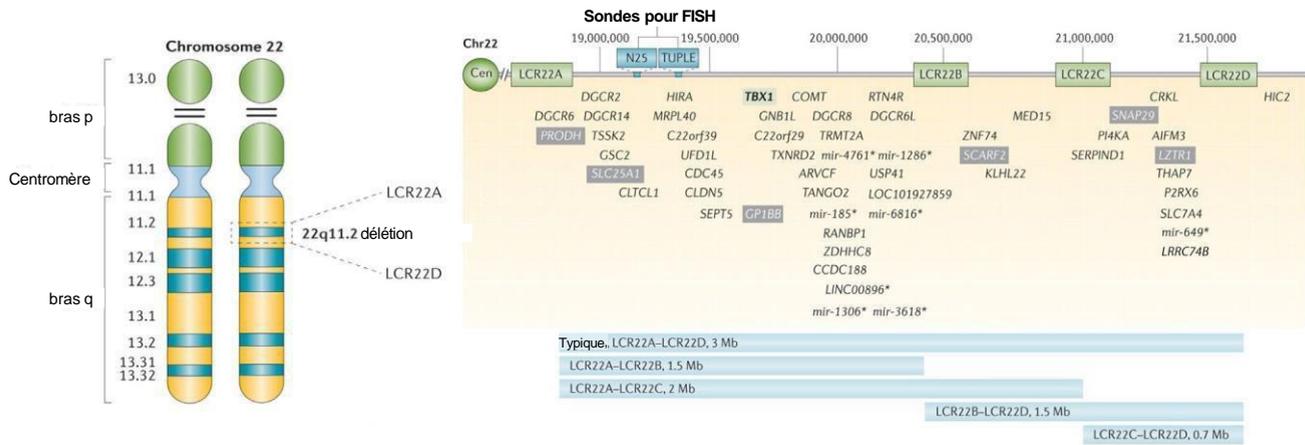


Figure 1 Schéma du chromosome 22 et des gènes de la région LCR22A-LCR22D du chromosome 22q11.2. Représentation cytogénétique du chromosome 22 montrant les bras court (p) et long (q) ainsi que le centromère, qui a pour fonction de séparer les deux bras. Le chromosome 22 est un chromosome acrocentrique, comme l'indiquent les deux lignes horizontales dans le bras p. La délétion 22q11.2 se produit sur le bras long de l'un des deux chromosomes, comme l'indiquent les lignes en pointillé dans la bande 22q11.2. La position des 2 low copy repeats (LCR), LCR22A et LCR22D, qui encadrent la délétion typique de 3 Mb en 22q11.2 est indiquée. Représentation schématique de la région de 3 Mb du chromosome 22q11.2 qui est généralement délétée dans le syndrome de délétion 22q11.2, incluant les 4 LCR (LCR22s) (LCR22A, LCR22B, LCR22C et LCR22D) et les gènes situés dans cette région. Les sondes commerciales utilisées pour le diagnostic par hybridation in situ par fluorescence (FISH) sont indiquées (N25 et TUPLE). Les gènes codant pour des protéines et certains gènes non codants (*) sont indiqués par rapport à leur position relative le long du chromosome 22 (Chr22). Le gène T-box 1 (*TBX1*; encadré en vert) est le gène le plus étudié de la région 22q11.2. Des variantes de ce gène sont à l'origine d'anomalies cardiaques conotruncales dans des modèles animaux et chez l'homme. Plusieurs gènes de cette région qui sont associés à des pathologies connues sont indiqués dans des cases grises. Il s'agit notamment de la proline déshydrogénase 1 (*PRODH*; associée à l'hyperprolinémie de type I), du membre 1 de la famille des transporteurs de solutés 25 (*SLC25A1*; codant pour la protéine de transport des tricarboxylates et associé à l'acidurie combinée D-2- et L-2-hydroxyglutarique), de la glycoprotéine Ib β -polypeptide plaquettaire (*GP1BB*; associée au syndrome de Bernard-Soulier), du membre 2 de la classe F du récepteur des piègeurs (*SCARF2*; associé au syndrome de Van den Ende-Gupta), la protéine 29 kDa associée aux synaptosomes (*SNAP29*; associée à un syndrome comprenant une dysgénésie cérébrale, une neuropathie, une ichtyose et une kératodermie palmoplantaire), et le régulateur de transcription de type leucine-zipper 1 (*LZTR1*; associé à la schwannomatose 2 et au syndrome de Noonan autosomique récessif). D'autres gènes associés à des affections autosomiques récessives comprennent la protéine 45 du cycle de division cellulaire (*CDC45*; associée au syndrome CGS comprenant une craniosynostose, une fente labiale/palatine, des anomalies gastro-intestinales et génito-urinaires, une petite taille et au syndrome de Meier-Gorlin) et l'homologue du transport et de l'organisation du Golgi 2 (*TANGO2*; associé aux troubles liés à TANGO2 comportant des crises métaboliques avec rhabdomyolyse, convulsions, hypoglycémie, maladie thyroïdienne, atrophie du nerf optique, amblyopie, regard dysconjugué, dysarthrie, hypotonie, hypertonie, dystonie, hyperreflexie, clonus, Babinski positif, tendons d'Achille spastiques, contractures articulaires multiples, microcéphalie progressive, atrophie cérébrale, déficience intellectuelle progressive, encéphalopathie, arythmie cardiaque, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie dilatée, trabéculations proéminentes, diminution de la fonction ventriculaire gauche, QT long, torsades de pointes et mort subite). Les délétions 22q11.2 courantes sont représentées, avec la délétion typique de 3 Mb flanquée par le LCR22A et le LCR22D (LCR22A-LCR22D) et les délétions plus petites indiquées en dessous. Chacune des délétions représentées est flanquée par un LCR22 particulier. Les rares délétions qui ne sont pas médiées par des LCR ne sont pas représentées. Les autres gènes de la région comprennent *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*, gooseoid 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; *LRR74B*, 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*, serpin peptidase inhibitor clade D (heparin co-factor) member 1; *THAP7*, THAP domain-containing 7; *TRMT2A*, tRNA methyltransferase 2 homologue A; *TSSK2*, testis-specific serine kinase 2; *TXNRD2*, thioredoxin reductase 2; *UFD1L*, ubiquitin fusion degradation 1-like; *USP41*, ubiquitin-specific peptidase 41; *ZDHHC8*, zinc-finger DHHC-type-containing 8; *ZNF74*, zinc-finger protein 74. (Figure adaptée avec l'autorisation de McDonald-McGinn et al.)

combiné sévère.^{1,11} Des difficultés d'alimentation, une hypocalcémie et de nombreuses anomalies structurales peuvent également constituer des signes d'alerte précoce.¹ Bien que le 22q11.2DS soit de plus en plus connu, le diagnostic est souvent non fait ou retardé, en particulier chez les personnes ne souffrant pas d'une cardiopathie congénitale grave.¹²⁻¹⁴

Un guide de pratique clinique pour la prise en charge des patients atteints de 22q11.2DS a été publié pour la première fois en 2011.¹⁴ Des recherches ultérieures ont mis en évidence de nouvelles associations importantes. L'objectif de cette étude était de passer systématiquement en revue la littérature et de fournir des recommandations actualisées pour faciliter une prise en charge optimale des enfants et des adolescents atteints du 22q11.2DS.

Matériels et méthodes

La 22q11.2 Society a recruté des cliniciens experts dans le monde entier pour réviser les recommandations de pratique clinique pour les enfants selon un processus par étapes : (1) une recherche systématique de la littérature, conformément aux meilleures pratiques (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; [Figure supplémentaire 1](#)),¹⁵ guidée par un méthodologiste, (2) la sélection et la synthèse des études par les experts cliniques de 9 pays, couvrant 24 sous-spécialités, et (3) la création d'un document de consensus multidisciplinaire utilisant l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹⁶ sur la base de la littérature et des meilleures pratiques et des résultats de l'enquête auprès des associations de patients.

Les critères d'inclusion comprenaient tout rapport jugé pertinent pour les soins cliniques des personnes nées avec une délétion 22q11.2 impliquant la région typique de la délétion. Les rapports portant sur d'autres pathologies, y compris les délétions 22q11.2 distales, ou se limitant à des questions prénatales ont été exclus. Étant donné le nombre limité d'études systématiques sur le 22q11.2DS, une synthèse qualitative des données probantes a été réalisée par un groupe multidisciplinaire d'experts cliniques, qui a examiné tous les rapports disponibles dans le cadre de la recherche systématique.

En utilisant l'outil d'évaluation, d'élaboration et d'évaluation des recommandations (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), les niveaux de preuve étaient trop peu élevés pour justifier un classement formel des recommandations individuelles en fonction de la qualité de la littérature scientifique disponible et une gradation des recommandations.¹⁶ Des recommandations consensuelles ont été formulées sur la base de la littérature, du rapport bénéfice-risque, de l'expérience clinique des experts impliqués (chacun ayant vu des dizaines à des centaines de patients), et des résultats de l'enquête auprès des associations de patients. Les recommandations révisées ont ensuite été soumises pour approbation à deux réviseurs externes (un parent d'un enfant atteint de 22q11.2DS et un expert en génétique), qui n'ont pas participé au processus de mise à jour des recommandations.

[Le matériel supplémentaire, Sélection des études et extraction des données sous Methodes](#) contient des détails supplémentaires sur les méthodes utilisées, y compris la stratégie de recherche complète, le protocole et la méthodologie.

Resultats

La recherche documentaire systématique a initialement identifié 6018 publications concernant le 22q11.2DS au cours de la vie. ([Figure supplémentaire 1](#)); 3577 ont été exclues après une première sélection (la plupart étaient des doublons ou concernaient d'autres pathologies) et 97 n'ont pas pu être retrouvées, ce qui a permis d'inclure 2344 publications pour l'examen du texte intégral. Par la suite, 26 rapports ont été exclus car ils n'étaient pas pertinents pour les soins cliniques. Sur les 2318 qui répondaient aux critères d'inclusion (liste incluse dans [le matériel supplémentaire, Sélection des études et extraction des données sous Methodes](#)), 1545 ont été jugés potentiellement pertinents pour les enfants et les adolescents.

Les résultats de l'enquête menée auprès de huit organisations de défense des patients atteints du syndrome 22q11.2DS, basées dans sept pays sur trois continents et représentant 7 624 familles, a permis

de compléter la mise à jour du guide de bonnes pratiques sur les points suivants: la sensibilisation des professionnels de santé et du public; l'accès à des centres de référence spécialisés dans le syndrome 22q11.2DS, à des professionnels compétents et à une prise en charge adaptée ; et l'accès aux tests génétiques et au conseil génétique. Les personnes interrogées ont classé les cinq sous-spécialités de soins les plus pertinentes, en combinant des réponses libres et des cases à cocher d'options prédéterminées: (1) cardiologie, (2) cerveau et comportement (psychiatrie, neurologie, intervention précoce, éducation), (3) génétique (tests, conseils, santé reproductive), (4) oto-rhino-laryngologie (ORL) (infections chroniques, audition, palais), et (5) immunologie, rhumatologie, hématologie, et oncologie. En ce qui concerne le transfert de connaissances, les personnes interrogées ont indiqué qu'il fallait que les recommandations soient partageables, transférables et disponibles sur internet/les médias sociaux.

La plupart des articles analysés avait un faible niveau de preuve,¹⁶ avec peu d'essais cliniques randomisés, de revues systématiques formelles ou de méta-analyses. Étant donné l'état des preuves scientifiques disponibles et les défis inhérents au 22q11.2DS, qui comprennent de multiples comorbidités et une grande variabilité interindividuelle, les recommandations n'ont pas été formellement classées sur une base individuelle.¹⁶ Les recommandations mettent plutôt l'accent sur les pratiques qui présentent le moins d'inconvénients et le plus d'avantages potentiels pour les patients atteints de cette maladie rare, sur la base d'une expérience à long terme avec les patients et leurs familles, et qui reflètent les meilleures pratiques actuelles.¹⁶

Revue et guides de bonne pratique

Brève présentation

Pour les patients atteints de 22q11.2DS les soins pédiatriques impliquent à la fois des généralistes et des spécialistes dans de multiples domaines pour apprécier les effets globaux interdépendants des caractéristiques médicales et développementales associées et leur impact sur le bien-être et la qualité de vie. Il est essentiel d'avoir des connaissances de base sur l'expressivité variable, la sévérité des atteintes et les changements au fil du temps, et de mettre l'accent sur les soins centrés sur la famille.¹⁷

Une surveillance régulière permet d'identifier des atteintes nouvelles ou attendues, ce qui permet un traitement précoce. La gestion préventive des problèmes de développement peut atténuer les frustrations et favoriser la réalisation du plein potentiel de l'enfant. La coordination des soins avec des évaluations pluridisciplinaires est nécessaire. Les proches, y compris les parents, les frères et sœurs et souvent les grands-parents, doivent bénéficier d'informations et de soutien. L'optimisation de la santé, du fonctionnement et de la qualité de vie est l'objectif global de ces recommandations.

Nous résumons les principales caractéristiques et les recommandations de prise en charge par système dans les sections suivantes et dans les tableaux correspondants. La [figure 2](#) présente les caractéristiques multisystémiques, et le [tableau 1](#) présente les évaluations et le suivi recommandés au moment du diagnostic et en fonction de l'âge. En outre, le [tableau 2](#) fournit des informations importantes sur les choses à faire et à ne pas faire.

Génétique		Immunologie	
	Présence d'un autre variant cliniquement pertinent		Lymphopénie T
Prénatal			Infections récurrentes
	Cardiopathie congénitale (principalement conotruncale)		Faible taux d'immunoglobulines, déficits humoraux
	Hypoplasie/aplasie thymique		Asthme et allergies
	Cavum septum pellucidum		Cytopénie auto-immune (PTI, AHA)
	Anomalies palatines		Arthrite juvénile idiopathique, vitiligo
	Anomalies rénales, hernie ombilicale	Hématologie/oncologie	
	Squelette (vertèbres en ailes de papillon, pied bot, polydactylie)		Thrombopénie
	Polyhydramnios		Saignements, ecchymoses, épistaxis
	Hernie diaphragmatique congénitale, spina bifida		Bernard-Soulier
Cardiologie			Malignité
	Cardiopathie congénitale (principalement conotruncale)	Squelette	
	Anomalies de l'arc aortique (arc aortique droit, anneau vasculaire)		Scoliose
	Dilatation de la racine aortique		Anomalies de la colonne cervicale
ORL /Palais/Parole			Vertèbres en ailes de papillon, 13 paires de côtes
	Anomalies palatines (insuffisance vélopharyngée, FPSM, lueite bifide, fente palatine, FLP)		Luxations récurrentes de la rotule
	Troubles de l'élocution (en particulier hypernasalité)		Pied bot, polydactylie, syndactylie
	Otite moyenne (aiguë ou chronique avec épanchement)		Crâniosténose
	Perte auditive (conductive, neurosensorielle, mixte), anomalies cochléaires	Neurologie	
	Anomalies des voies respiratoires (sténose sous-glottique, palmure laryngée)		Hypotonie
	Apnée obstructive du sommeil		Crises/épilepsie
	Microtie, otite, atresie des choanes		Microcéphalie
Ophtalmologie			Polymicrogyrie, hétérotopie, spina bifida, syndrome de la moelle attachée, dystonie, parkinsonisme/maladie de Parkinson précoce
	Anomalies de réfraction (hypermétropie/astigmatisme)	Chirurgie générale	
	Strabisme, exotropie/phorie, ptosis		Hernies (tous types)
	Sclérocornée		Complications chirurgicales (tous types)
	Tortuosité des vaisseaux rétinien, embryotoxon postérieur		Hernie diaphragmatique congénitale
Odontologie		Le sommeil	
	Caries		Troubles du sommeil, apnée obstructive du sommeil
	Défauts de l'émail	Fonctionnement cognitif et développement	
	Diminution de la sécrétion salivaire		Retard de motricité globale
	Retard d'éruption/agenèse dentaire		Difficultés de motricité fine
	Malocclusion		Retard dans le contrôle vésical
Endocrinologie			Trouble de la coordination du développement
	Hypocalcémie/hypoparathyroïdie		Retard/troubles de la parole et du langage
	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie		Difficultés d'apprentissage, déficits cognitifs, NVLD
	Déficit en hormone de croissance		Déficience intellectuelle (le plus souvent légère)
Croissance			Troubles visuo-spatiaux
	Retard de croissance dans la petite enfance et l'enfance	Psychiatrie	
	Petite taille		Trouble déficitaire de l'attention ou TDAH
	Obésité à l'adolescence		Troubles du spectre autistique
Gastro-entérologie et nutrition			Troubles anxieux
	Difficultés d'alimentation		Symptômes psychotiques subcliniques
	Constipation		Troubles du spectre de la schizophrénie
	Reflux gastro-intestinal, dysphagie		Dépression
	Aspiration, alimentation par sonde NG/G/fundoplication de Nissen		Anorexie
	Malformations (imperforation anale, Hirschsprung, malrotation intestinale, atresie œsophagienne/trachéale, FTE)	Clé	
	Vomissements cycliques		Communs
Géno-urinaire			Moins fréquents
	Anomalies rénales (par exemple hydronéphrose, agénésie rénale, rein multikystique/dysplasique)		Rare, mais cliniquement pertinent
	Miction dysfonctionnelle		Fréquents, mais ne nécessitant pas d'attention clinique
	Hommes: cryptorchidie, hypospadias, phimosis		
	Femmes: agénésie vaginale, absence d'utérus		

Figure 2 Caractéristiques et risques chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome de délétion 22q11.2. La figure 2 présente les caractéristiques multisystémiques observées chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome de délétion 22q11.2. La prévalence relative de chaque symptôme est indiquée par un gradient de bleu, la teinte la plus foncée indiquant le plus fréquent, le bleu intermédiaire spécifiant moins fréquent et le bleu pâle signifiant rare mais cliniquement pertinent. Les cases blanches indiquent les caractéristiques qui peuvent être communément associées mais ne requièrent pas nécessairement une attention clinique. TDAH, trouble de l'attention avec hyperactivité; FLP, fente labio-palatine; AHA, anémie hémolytique auto-immune; ITP, thrombocytopénie immunitaire; NG/G, nasogastrique/gastrique; NVLD, trouble de l'apprentissage non verbal; FPSM, fente palatine sous-muqueuse; FTE, fistule trachéo-œsophagienne.

Tableau 1 Recommandations pour les évaluations périodiques et la prise en charge des enfants et des adolescents atteints du syndrome de délétion 22q11.2

Évaluations et gestion	Au Diagnostic	Annuelle/ Biannuelle	0-1 an	1-5 ans	6-12 ans	13-18 ans
Génétique						
Test génétique (proband: MLPA ou microarray; FISH si seule méthode disponible) (parents : MLPA ou FISH) ^a	✓					
Conseil génétique (étiologie, histoire naturelle, risque de récurrence, dépistage/diagnostic prénatal/préconceptionnel)	✓	✓				✓
Séquençage des allèles restants/de l'exome (le cas échéant) ^b	✓					
Général						
Consultation avec un clinicien expérimenté dans le domaine du 22q11.2DS ^c	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Recueil complet des antécédents (y compris les antécédents familiaux)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Examen physique	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation nutritionnelle, alimentation, déglutition, RGO, constipation et croissance	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation neurologique et développementale (examen neurologique, acquisitions, fossette sacrée, neuro-imagerie si nécessaire)	✓		✓	✓	✓	✓
Évaluation des antécédents d'infections, d'allergies, d'asthme, d'auto-immunité et de tumeurs malignes	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation de l'accès aux soins de santé spécialisés et aux ressources communautaires, et gouvernementales	✓		✓	✓	✓	✓
Autres évaluations cliniques						
Évaluation cardiaque (à l'aide d'un échocardiogramme et d'un électro-cardiogramme; déterminer la latéralité de l'arc aortique)	✓					
Suivi à long terme de tous les patients atteints de cardiopathie congénitale; transition vers le un service adulte spécialisé		✓	✓	✓	✓	✓
Dépistage périodique des arythmies/anomalies de l'ECG et de la dilatation de la racine aortique ^d				✓	✓	✓
Surveillance périodique de l'EEG chez les patients à risque (traitement antiépileptique/neuropsychiatrique, hypocalcémie, maladie thyroïdienne)		✓				
Orientation vers une équipe spécialisée dans les fentes palatines afin d'évaluer la présence de fentes palatines, de FPSM et d'IVP (nasoendoscopie/vidéofluoroscopie si nécessaire) ^e	✓		✓	✓	✓	✓
Évaluation de la parole et du langage par un orthophoniste ^f	✓		✓	✓	✓	✓
Évaluation par un oto-rhino-laryngologiste en cas d'otite moyenne récurrente et d'éventuelles anomalies laryngo-trachéo-œsophagiennes.	✓		✓	✓	✓	✓
Évaluation de l'audition par audiogramme +/- tympanométrie	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Évaluation ophtalmologique/vision (erreurs de réfraction, strabisme, exotropie, sclérocornée, colobome, ptosis)	✓		✓	✓		
Évaluation dentaire (mesure du taux de sécrétion salivaire à partir de 6 ans) ^g				✓	✓	✓
Évaluation endocrinologique (PTH, calcium, magnésium, créatinine, TSH et T4 libre; études de la GH si nécessaire)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Envisager une évaluation clinique (multidisciplinaire) de l'alimentation et/ou de la déglutition comprenant évaluation des voies respiratoires ^h			✓	✓		
Échographie rénale et vésicale	✓					
Évaluation immunologique: phénotypage des cellules T et B	✓		✓	✓		✓
Évaluation immunologique: Taux d'IgG, IgA, IgM, IgE (pas avant 6 mois)			✓	✓		✓
Évaluation immunologique: réponses aux vaccins ⁱ			✓	✓		
Numération sanguine complète et différentielle	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dépistage systématique de la scoliose à l'aide d'un scoliomètre et d'une radiographie lorsque cela est cliniquement indiqué					✓	✓
Radiographie de la colonne cervicale à l'âge de ~4 ans pour exclure l'instabilité ^k				✓		
Évaluation du sommeil (envisager une polysomnographie avant et après la réparation d'IVP), recommandations en matière d'hygiène du sommeil ^l				✓	✓	
Développement cognitif, fonctionnement scolaire et psychiatrie de l'enfant						
Évaluation des capacités cognitives et d'apprentissage, y compris les domaines linguistiques, à l'aide de mesures standardisées	✓			✓	✓	✓

Tableau 1 suivre

Évaluations et gestion	Au Diagnostic	Annuelle/Biannuelle	0-1 an	1-5 ans	6-12 ans	13-18 ans
Évaluation du fonctionnement adaptatif (p. ex. aptitudes à la vie quotidienne)	✓			✓	✓	✓
Évaluation psychiatrique (TSA, TDAH/TSA, anxiété et troubles psychotiques)	✓			✓	✓	✓

Le tableau 1 fournit des recommandations pour l'évaluation périodique et la prise en charge des enfants et des adolescents atteints du syndrome de délétion 22q11.2 au moment du diagnostic, annuellement/biannuellement, et selon l'âge.

TDA, trouble déficit de l'attention; TDAH, trouble déficit de l'attention avec hyperactivité; TSA, troubles du spectre autistique; CHD, cardiopathie congénitale; ECG, électrocardiogramme; FISH, fluorescence in situ hybridization; GERD, maladie du reflux gastro-œsophagien; GH, hormone de croissance; GUCH, cardiopathie congénitale adulte; IVP, insuffisance vélopharyngée; MLPA, multiplex-ligation dependent probe amplification; PTH, hormone parathyroïdienne; FPSM, fente palatine sous-muqueuse; TSH, thyroïde stimulating hormone

^aPatient et parents ; la stratégie dépend de la disponibilité des tests.

^bLorsqu'une maladie récessive rare associée à la région 22q11.2 est suspectée ou que des caractéristiques phénotypiques atypiques sont observées.

^cAyant vu de nombreux patients pédiatriques atteints de 22q11.2DS, tant en consultation qu'en suivi.

^dChez les enfants n'ayant pas de cardiopathie connue.

^eEnvisager l'imagerie de l'orifice vélopharyngé (par exemple, nasopharyngoscopie ou vidéofluoroscopie de la parole) avec l'équipe fente (orthophoniste et chirurgien) lorsque le débit de parole et les capacités d'articulation sont suffisants pour permettre une imagerie diagnostique valide.

^fElle doit comprendre une évaluation de la parole (articulation, résonance, voix), du langage réceptif et expressif et des compétences sociales et pragmatiques.

^gLe bilan dentaire n'est pas pertinent avant l'âge de 2 ans.

^hEnvisager une étude vidéofluoroscopique de la déglutition ou une évaluation endoscopique fiberoptique de la déglutition en cas de signes ou de symptômes d'aspiration.

ⁱPhénotypage des cellules T ; numération des cellules CD3, CD4 et CD8 (+ CD4/CD45RA). Numération des cellules B (CD19) et des cellules B mémoires commutées (CD19 ou CD20+, CD27+IgM-).

^jIls comprennent les anticorps contre le tétanos, la diphtérie et les pneumocoques.

^kParticulièrement important avant la chirurgie de l'IVP pour exclure l'instabilité ; peut être réalisé à partir de l'âge de 4 ans lorsque l'ossification est suffisante.

^lRisque accru d'apnée obstructive du sommeil après une opération d'IVP.

Les différences internationales/locales doivent être prises en compte. Il convient de noter que ces recommandations s'appliquent surtout aux pays à niveau de vie élevé.

Genétique

Le 22q11.2DS est un syndrome de délétion génique contiguë. Les personnes atteintes présentent une perte hétérozygote d'une copie de la région du chromosome 22q11.2. La plupart des délétions se produisent de novo, mais environ 10 % sont héritées d'un parent.^{12,69,70} La délétion 22q11.2 typique provient d'une recombinaison homologue non allélique entre des répétitions à faible copie (LCR),⁷¹⁻⁷⁴ le plus souvent de LCR22A à LCR22D (85%- 90%), ce qui entraîne une délétion d'environ 2,5 à 3 mégabases (Mb) impliquant environ 50 gènes codant pour des protéines.¹ Des délétions plus petites de LCR22A à LCR22B (1,5 Mb) et de LCR22A à LCR22C (2,0 Mb) se produisent dans 5 à 10 % des cas.^{1,18} Des délétions plus rares de LCR22B à LCR22D et de LCR22C à LCR22D (~5%) se produisent avec des caractéristiques qui se chevauchent, car cette région comprend le gène de développement *CRKL* associé à des cardiopathies congénitales et à des anomalies rénales.^{12,75} Les délétions distales au-delà du LCR22D (impliquant d'autres LCR, du LCR22E au LCR22H, OMIM 611867), qui constituent une entité distincte, ne doivent pas être confondues avec le 22q11.2DS et ne font pas l'objet de ces recommandations. La délétion courante de 2,5 Mb est généralement submicroscopique, c'est-à-dire qu'elle n'est pas détectée par le caryotype, sauf dans le cas de rares translocations déséquilibrées. Au début des années 1990, la délétion 22q11.2 a été identifiée en utilisant l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) et des sondes situées entre les LCR22A et LCR22B.¹⁸ Plus tard, avec l'utilisation de la technique MLPA (amplification de sonde dépendante de la ligature multiplex), il a été possible de déterminer la taille de la délétion,^{76,77} mais les deux tests sont réalisés lorsqu'il existe une suspicion clinique. L'analyse des

microréseaux chromosomiques (CGH-microarray) identifie les variants du nombre de copies (CNV) à l'échelle du génome, donc les délétions 22q11.2 et leurs points de cassure et, chez une minorité de patients, tout autre CNV pertinent s'il est présent.^{78,79} Ainsi, la CGH-microarray fournit actuellement les informations les plus utiles sur le plan clinique pour le diagnostic et le conseil génétique. Mais nous reconnaissons qu'elle peut ne pas être disponible dans de nombreux contextes à travers le monde. Parfois, la délétion 22q11.2 peut révéler une variante pathogène ou un petit CNV impliquant un gène pathogène dans l'allèle restant, démasquant ainsi une maladie autosomique récessive. Les exemples incluent *PRODH* (hyperprolinémie),⁸⁰ *CDC45* (C-craniosynostose, fente labiale/palatine; G-gastro-intestinal et génito-urinaire; S-squelettique et petite taille [syndrome CGS]/syndrome de Meier-Gorlin),⁸¹ *GP1BB* (Bernard-Soulier),⁸²⁻⁸⁵ *SCARF2* (syndrome de van den Ende-Gupta),^{86,87} *LZTR1* (syndrome de Noonan autosomique récessif),⁸⁸ *SNAP29* (dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose et syndrome de kératodermie), et la maladie liée à *TANGO2*.^{18,89} Si des caractéristiques atypiques sont observées, il convient d'envisager un séquençage ciblé ou un séquençage de l'exome/génome afin d'identifier les variants nucléotidiques ou les petits CNV sur l'allèle intact restant.

Conseil génétique

Un test parental est toujours recommandé pour déterminer si la délétion 22q11.2 est de novo ou si elle a été transmise par un parent, afin de fournir une prise en charge et un conseil génétique au parent affecté.^{14,90} Cela inclut la possibilité d'identifier les rares parents présentant un mosaïcisme somatique. Les parents d'un enfant présentant une délétion de novo ont un risque de récurrence légèrement accru par rapport à la population générale, en raison de la possibilité de mosaïcisme germlinal.^{19,20} Le conseil en matière de procréation

Tableau 2: Choses à faire et à ne pas faire

Thème	Choses à faire	Choses à ne pas faire
Génétique	Vérifier le rapport du test génétique pour plus de détails: taille de la délétion et tout(s) variant(s) cliniquement pertinente(s) (le cas échéant), ^{1,18} réaliser des études parentales même si les deux parents n'ont pas d'antécédents, car les parents peuvent avoir une atteinte minimale et un mosaïcisme somatique et germinale est possible, ^{19,20} fournir un conseil génétique tout au long de la vie ¹⁴	Ignorer les résultats cliniques atypiques pour la délétion 22q11.2, ¹⁸ ne pas effectuer de tests sur les parents, ne fournir de conseil génétique qu'au moment du diagnostic, supposer que les parents ne sont pas affectés et ne pas les tester. ¹⁴
Cardiologie	Envisager une couverture antifongique périopératoire en plus des antibiotiques. ^{21,22}	Transfuser des produits sanguins non irradiés aux nourrissons dont les lymphocytes T sont très bas. ^{21,23}
Le palais	Être conscient du risque de provoquer ou d'aggraver une hypernasalité après une adénoïdectomie, ^{24,25} et SAOS après réparation de l'IVP ²⁶	Effectuer une adénoïdectomie sans consulter une équipe spécialisée dans les fentes palatines, ^{25,27,28} considérer la régurgitation nasale comme normale, ¹ ignorer le SAOS postopératoire ²⁶
Endocrinologie	Recommander la vitamine D pour réduire le risque d'hypocalcémie; surveiller régulièrement le calcium, la croissance et la thyroïde. ^{14,29,30}	Supposer que les fonctions endocrinologiques sont normales en l'absence de plaintes, ^{12,29,31-33} surtraiter l'hypocalcémie, ce qui peut entraîner une néphrocalcinose ^{29,30}
Croissance	Être conscient du risque de développer une obésité à l'adolescence ^{34,35}	Oublier de suivre les courbes de croissance des enfants plus âgés et d'encourager l'activité physique ^{34,35}
Gastro-entérologie	Examiner les problèmes d'alimentation et de déglutition dès qu'ils se présentent. ³⁶⁻³⁸	Supposer que la difficulté à s'alimenter est liée à une cardiopathie congénitale. ³⁶⁻³⁸
Procédures chirurgicales	Contrôler le taux de calcium et la NFS en période périopératoire. ³⁹⁻⁴²	Ignorer les variantes anatomiques ¹
Vaccinations	Vérifier le statut immunitaire avant la vaccination avec des vaccins vivants, procéder à toutes les vaccinations selon le schéma habituel, vérifier les anticorps pour confirmer l'immunité. ²³	Vacciner avec des vaccins vivants si les cellules T sont très faibles (CD4 <400 ou CD4 naïfs <100 cellules/mm ³). ²³
Hématologie	Savoir que de nombreux patients présentent une thrombocytopénie légère sans importance clinique. ⁴²	Négliger les antécédents de saignements importants présents chez une minorité substantielle de patients. ⁴²
Appareil locomoteur	Dépistage systématique de la scoliose à partir de l'âge de 6 ans, à l'aide d'un scoliomètre et d'une radiographie lorsque cela est cliniquement indiqué	Supposer que les douleurs des membres inférieurs sont idiopathiques sans tenir compte des causes rhumatologiques/neurologiques (cordon ombilical). ^{14,45-47}
SNC	Vérifier le taux de calcium chez les personnes souffrant de crises d'épilepsie et consulter un neurologue en cas de convulsions idiopathiques. ^{47,48}	Supposer que les crises sont dues à l'hypocalcémie sans procéder à d'autres examens. ^{47,48}
Sommeil	Savoir qu'un mauvais sommeil peut affecter le fonctionnement général, le comportement et les capacités d'apprentissage. ⁴⁹	Oublier que la qualité du sommeil doit être surveillée et que le seuil d'obtention d'une étude du sommeil est bas ⁵⁰
Fonctionnement	Tenir compte des différences de fonctionnement entre les domaines cognitifs, adaptatifs et émotionnels; ⁵¹⁻⁵³ vérifier l'audition et la vision; ⁵⁴⁻⁵⁶ favoriser la communication totale (par exemple, la langue des signes) pour éviter les frustrations ²⁴	Considérer un test d'intelligence comme une constante statique ou une image complète des capacités de l'enfant, ^{53,57} supposer que l'audition et la vision sont normales, ⁵⁴⁻⁵⁶ supposer que la langue des signes retardera l'émergence du langage verbal ²⁴
Psychiatrie	Consulter un spécialiste en cas de troubles de la pensée, des émotions et du comportement, ⁵⁸⁻⁶¹ être conscient que les symptômes psychotiques subcliniques peuvent être transitoires. ^{62,63}	S'appuyer uniquement sur le rapport de la personne qui s'occupe de l'enfant (ou uniquement sur le rapport du patient) sans évaluer l'enfant. ⁶⁴
Passage à l'âge adulte	Orienter tous les patients vers un suivi continu à l'âge adulte, qu'ils aient ou non des problèmes de santé au moment de la transition. ^{14,65}	Oublier de préparer l'adolescent à la transition vers l'âge adulte de manière progressive, en tenant compte des questions sanitaires et sociales. ⁶⁶⁻⁶⁸
Multimorbidité	Désigner un clinicien pour coordonner les besoins médicaux et sociaux liés à la santé, connaître les caractéristiques associées importantes, communes et rares, reconnaître que les symptômes évoluent avec le temps et que les membres de la famille/les soignants sont des membres essentiels de l'équipe. ^{30,65}	S'attendre à ce que l'adolescent atteint du gène 22q11.2DS présente tous ses symptômes, accabler les familles d'une liste de caractéristiques associées ne pouvant donner lieu à une action, exclure les membres de la famille de toute participation aux discussions sur les soins. ¹⁷

Le tableau 2 présente d'importants conseils de prise en charge sous la forme de « choses à faire » et « choses à ne pas faire » dans 16 domaines pertinents pour les cliniciens qui s'occupent d'enfants et d'adolescents atteints du syndrome de la délétion 22q11.2.

NFS, numération formule sanguine; SNC, système nerveux central; SAOS, apnée obstructive du sommeil; IVP, insuffisance vélopharyngée

comprendra la présentation des options de dépistage ou de diagnostic prénatal. Les personnes affectées, hommes et femmes, ont un risque sur deux d'avoir un enfant atteint de 22q11.2DS à chaque grossesse. Outre les recommandations en matière de soins, comme pour toute personne nouvellement diagnostiquée, le risque de transmission et l'expressivité variable sont des points clés de la discussion. Les options de reproduction disponibles, y compris le dépistage prénatal et les options de préconception telles que les diagnostics génétiques préimplantatoires utilisant la fécondation in vitro, doivent également être abordées.

Considerations Prénatales

Les caractéristiques prénatales peuvent être observées à l'échographie/échocardiographie du fœtus au cours du premier trimestre, mais le plus souvent après 20 semaines de gestation. Des anomalies cardiaques sont fréquemment associées, mais des anomalies extracardiaques, affectant tous les systèmes, peuvent être présentes dans 90% des cas.^{91,92} Cependant, toutes les anomalies congénitales ne sont pas dépistables pendant la période prénatale (par exemple, une palmure laryngée). Les anomalies échographiques justifient une orientation vers la médecine fœto-maternelle et le conseil génétique. Le diagnostic prénatal par prélèvement de villosités choriales ou amniocentèse est recommandé pour optimiser la planification de l'accouchement. La CGH-microarrays reste le test le plus complet.⁹³⁻⁹⁶ Le dépistage prénatal non invasif permet d'évoquer le diagnostic de certaines grossesses, mais il nécessite des tests diagnostiques confirmatoires.⁹⁷⁻¹⁰² La prise en charge des grossesses affectées justifie une surveillance étroite,⁹¹ par exemple en ce qui concerne les cardiopathies congénitales (surveillance de la fonction cardiaque) et le polyhydramnios (risque d'accouchement prématuré).⁹¹ Les fœtus présentant une délétion 22q11.2 peuvent être considérés comme présentant un risque élevé pour la grossesse et l'accouchement, étant donné la prévalence élevée des naissances prématurées et des retards de croissance intra-utérins.¹⁰³ Le lieu/mode d'accouchement peut être influencé par le diagnostic, qu'il y ait ou non des anomalies structurales.

Atteinte par appareil, questions médicales et chirurgicales

Cardiovasculaire

Une cardiopathie congénitale est présente chez environ deux tiers des enfants atteints de 22q11.2DS.^{12,13,104,105} Les sous-types les plus courants de cardiopathies congénitales comprennent les anomalies conotruncales, par exemple la tétralogie de Fallot, l'interruption de l'arc aortique de type B et le tronc artériel commun.^{21,104,106} Une atresie pulmonaire associée, des artères collatérales aortopulmonaires et/ou une discontinuité des artères pulmonaires peuvent constituer des signes de gravité supplémentaires. D'autres anomalies congénitales, y compris les artères pulmonaires croisées, l'artère sous-clavière aberrante et les anomalies de l'arc aortique, peuvent amener à évoquer le diagnostic à la fois isolées ou associées à une cardiopathie conotruncale.^{21,104,106,107} Les anomalies vasculaires peuvent provoquer un anneau vasculaire qui peut comprimer la trachée/œsophage, se manifestant par un stridor/des difficultés d'alimentation et de déglutition et pouvant nécessiter des explorations complémentaires, telles qu'une IRM thoracique, pour confirmation.^{108,109} Les communications inter-ventriculaires (CIV), bien que considérées comme des cardiopathies mineures, sont les plus courantes des cardiopathies conotruncales.^{12,13,21}

Les cardiopathies conotruncales nécessitent généralement une réparation intracardiaque dans l'enfance ou la petite enfance, ce qui implique une prise en charge péri-opératoire et multidisciplinaire spécifique au syndrome afin de minimiser le risque de complications, par exemple une ventilation mécanique prolongée et un allongement de la durée du séjour hospitalier.¹¹⁰ Pour toutes les cardiopathies congénitales, l'augmentation du risque périopératoire peut être due à une plus grande complexité anatomique cardiovasculaire¹¹¹⁻¹¹³ et à des comorbidités non cardiaques.^{22,114-117}

Un suivi cardiaque à long terme est nécessaire pour les personnes qui subissent une intervention chirurgicale.¹¹⁸ Les cardiopathies conotruncales nécessitent souvent une réintervention dans l'enfance et/ou l'adolescence.¹¹⁸ Des cas de dilatation de la racine aortique et d'arythmie ont été signalés, même chez des enfants ne souffrant pas de cardiopathie congénitale, c'est pourquoi une surveillance périodique est recommandée pour tous.^{21,119,120}

Palais/parole et langage

Les anomalies palatines sont observées chez environ deux tiers des enfants et comprennent généralement une insuffisance vélopharyngée (IVP) avec ou sans diagnostic formel de fente palatine sous-muqueuse (FPSM), les fentes palatines ouvertes, les fentes labio-palatines étant moins fréquentes.¹²¹ L'incapacité du palais mou et des parois pharyngées à se fermer correctement pendant la parole peut être compliquée par des facteurs anatomiques et fonctionnels tels que la fente palatine, l'altération des dimensions vélopharyngées, les anomalies des nerfs crâniens et l'hypoplasie des muscles vélopharyngés. Il peut en résulter un trouble grave de l'IVP avec hypernasalité, des schémas d'articulation compensatoires et une mauvaise intelligibilité.^{24,122-124}

Les troubles de la communication sont des caractéristiques distinctives du 22q11.2DS.²⁴ Les enfants présentent souvent un profil de communication complexe comprenant des troubles structurels, neurologiques, développementaux et cognitifs du langage et des déficits sociaux/pragmatiques qui varient en fonction du moment de l'évaluation et du profil clinique. L'émergence de la parole et du langage est typiquement retardée, avec une forte prévalence de retards/troubles du langage réceptif et expressif, y compris l'apraxie. Des déficits expressifs plus prononcés sont souvent évidents dans les années préscolaires.¹²⁵ De multiples facteurs affectent le développement et la résonance de la parole, notamment les anomalies du palais et les IVP,¹²¹ les déficits moteurs/de développement/ neurologiques/ les troubles compensatoires de la parole,¹²⁶ les infections récurrentes/chroniques de l'oreille moyenne accompagnées d'une perte d'audition,¹²⁷ et la fonction cognitive.^{57,128}

Au moment du diagnostic, les patients doivent subir un examen du palais et une évaluation orthophonique par des spécialistes des fentes crânio-faciales.^{14,25,27,28} Des bilans orthophoniques sont nécessaires à partir de 6-18 mois et régulièrement par la suite. Les fentes palatines ouvertes sont généralement réparées vers l'âge d'un an. La FPSM ou l'IVP doivent être évaluées conjointement avec les orthophonistes, y compris par imagerie vélopharyngée (nasendoscopie/ vidéofluoroscopie) en cas de suspicion clinique d'IVP et une fois que la parole adéquate est acquise.¹²⁹ Le traitement chirurgical peut apporter une amélioration significative de l'intelligibilité et de la qualité de vie.^{121,130,131} De nombreux enfants ont besoin d'une prise en charge orthophonique intensive tout au long de leur enfance. Les progrès peuvent être lents en raison de différences cognitives, d'apprentissage et de comportement.²⁴ La mise en œuvre précoce d'une communication améliorée (par exemple, le langage des signes) peut favoriser l'utilisation du

langage et aider à éviter les frustrations.²⁴ Il est important de procéder à des évaluations périodiques des profils orthophoniques, car ils peuvent changer au fil du temps.²⁴

Apnée obstructive du sommeil

Des troubles respiratoires du sommeil et l'apnée obstructive du sommeil (AOS) sont signalés chez les enfants porteurs du 22q11.2DS.^{50,132-134} Les facteurs de risque comprennent la rétrognathie et l'hypotonie pharyngée. L'AOS peut se développer après une chirurgie palatine de l'IVP²⁶ et doit donc toujours être évaluée avant et après l'opération. Le risque peut être atténué par un traitement postopératoire de l'AOS.¹³⁴ L'amygdalectomie peut aider à traiter le SAOS pendant l'enfance, mais le AOS résiduel léger à modéré reste un problème,^{133,134} avec un risque accru de complications des voies respiratoires.¹³⁵

Voies respiratoires

Les anomalies des voies respiratoires, notamment la laryngomalacie, la trachéomalacie, la sténose sous-glottique, la palmure glottique, la paralysie des cordes vocales et la fente laryngée, surviennent chez environ 20% des enfants.^{136,137} Les symptômes comprennent le stridor/la respiration bruyante, l'aspiration et le besoin d'oxygène supplémentaire, quelques cas (souvent ceux qui ont une cardiopathie associée) nécessitant une trachéotomie. Le dépistage doit être systématique et une évaluation formelle des voies respiratoires est recommandée lorsque les symptômes le justifient.^{138,139} On a également observé des atrésies de l'œsophage, des atrésies trachéo-œsophagiennes et des atrésies de la trachée. Les troubles de l'alimentation et de la déglutition,^{136,140} qui peuvent être liés à l'hypotonie pharyngée,¹⁴¹ nécessitent une recherche de symptômes d'aspiration lors des visites oto-rhino-laryngologiques de routine, complétée au besoin par une étude de la déglutition.⁵⁰

Oreilles/audition

De nombreux enfants présentent des otites moyennes récurrentes et/ou chroniques avec ou sans épanchement.^{13,54,55,136} Les canaux auditifs étroits favorisent l'accumulation de cérumen, ce qui peut affecter l'audition. La perte d'audition est fréquente et généralement légère.^{54,55,140,142} Elle est le plus souvent conductive en raison d'un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache ou d'une otite moyenne chronique avec épanchement (OMCE),^{143,127} mais une surdité combinée ou neurosensorielle peut être également observée.^{144,145} Des anomalies des osselets, de l'oreille moyenne et de l'oreille interne peuvent être présentes, notamment des anomalies de l'étrier, de la cochlée, du vestibule et du canal semi-circulaire latéral.^{146,147} Les pavillons des oreilles sont souvent petits et présentent des anomalies mineures.^{136,148} Des cas de microtie ou d'antotie, des appendices ou des fossettes préauriculaires ont également été signalés.^{14,149}

Des examens réguliers des oreilles et des audiogrammes sont recommandés.¹⁴² Pour les patients souffrant d'une otite moyenne chronique avec épanchement, une myringotomie avec mise en place d'un drain auriculaire doit être envisagée pour optimiser l'audition. Parfois, la perte auditive est sévère et nécessite un appareillage.¹⁵⁰

Yeux/vision

Les anomalies oculaires sont fréquentes, notamment le strabisme, les erreurs de réfraction (hypermétropie et astigmatisme) et d'autres anomalies (tortuosité vasculaire rétinienne, embryotoxon postérieur, capuchon de paupière).^{56,151-153} Les erreurs de réfraction, le strabisme et l'amblyopie nécessitent une correction précoce. Environ un tiers d'entre eux ont besoin de lunettes.⁵⁶ Des cas de sclérocornée ont été signalés

justifiant une prise en charge urgente.¹⁵⁴

Un examen ophtalmologique complet est recommandé au moment du diagnostic, avec un suivi en fonction des résultats.¹⁵²

Anomalies dentaires

Les anomalies dentaires courantes, notamment les caries, les troubles de la sécrétion salivaire, les défauts de l'émail et les malocclusions, peuvent affecter l'état de santé général et la qualité de vie.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ L'alimentation, les infections, la motricité fine et les problèmes cognitifs/comportementaux (par exemple, l'anxiété) peuvent contribuer aux problèmes dentaires.

Les enfants âgés de plus de 2 ans doivent être orientés vers une évaluation dentaire au moment du diagnostic, avec une surveillance de l'émail, de l'éruption dentaire et de l'occlusion.¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ La prévention des caries comprend l'hygiène bucco-dentaire, les fluorures et les scellants. Certains enfants ont besoin d'un examen/traitement sous anesthésie. Pour le risque d'endocardite lié à la cardiopathie congénitale, consulter les recommandations nationales concernant la prévention par antibiothérapie.¹⁶¹

Endocrinologie

Les problèmes endocrinologiques concernent le plus souvent une hypoparathyroïdie/hypocalcémie et/ou une maladie thyroïdienne.^{31-33,162}

L'hypocalcémie est signalée chez environ 60% des enfants,^{149,163,164} survenant à tout âge avec une hypoparathyroïdie relative ou complète.^{29,165} Une hypocalcémie néonatale transitoire peut se produire et des crises d'hypocalcémie peuvent être le premier signe du 22q11.2DS. L'hypocalcémie peut réapparaître pendant les périodes de stress biologique, par exemple en période périopératoire, en cas de maladie aiguë, à la puberté, pendant la grossesse ou en cas de diminution de l'apport oral,⁴⁰ et peut entraîner de la fatigue, de l'irritabilité, des convulsions, des paresthésies, des crampes musculaires, des tremblements et/ou de la rigidité.¹⁶⁵

Les parents doivent être informés de ces symptômes potentiels, mais aussi du fait que l'hypocalcémie est le plus souvent légère. Les paramètres relatifs au calcium (y compris le calcium ou le calcium ionisé, la parathormone, le magnésium et la 25-hydroxy vitamine D [25-OH D]) doivent être mesurés régulièrement (au moins une fois par an) et en cas de facteurs de stress.

La prise de suppléments de calcium et de vitamine D doit être envisagée si l'apport alimentaire est insuffisant et/ou si les taux de calcium sont bas. Dans les cas les plus récalcitrants, des métabolites actifs de la vitamine D, par exemple le calcitriol (1, 25-dihydroxy vitamine D), peuvent être nécessaires, ce qui justifie généralement une consultation en endocrinologie. L'hypocalcémie sévère ou la tétanie doivent être traitées par une perfusion lente de calcium. Les taux de calcium doivent être maintenus dans la fourchette basse de la normale afin de minimiser l'hypercalciurie et le risque de néphrolithiase. Les patients sous calcium et/ou calcitriol à long terme doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle du taux de calcium urinaire et d'une échographie rénale tous les deux ans.^{14,29,30} Un dysfonctionnement de la thyroïde se produit chez environ 10 à 20% des enfants, principalement une hypothyroïdie, mais aussi une hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow.¹⁶⁶ Les troubles thyroïdiens auto-immuns sont liés à l'augmentation générale du risque de maladie auto-immune dans cette pathologie.

Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne en mesurant la thyroïdostimuline (TSH) et la T4 libre tous les 1 à 2 ans.^{30,166}

Croissance

La restriction de la croissance dans la petite enfance et l'enfance se présente généralement comme un ralentissement précoce de la prise de poids et de taille, suivi d'une reprise de la prise de poids avec un rattrapage moindre de la stature. Lataille moyenne à l'âge de 19 ans est de -0,89 DS pour les femmes et de -0,72 DS pour les hommes.³⁵ Seule une minorité d'entre eux ont une petite taille (<2,5ème percentile).³³ Les difficultés d'alimentation et le retard de croissance peuvent contribuer aux problèmes de croissance. Un véritable déficit de l'hormone de croissance est rare mais, mais répond bien au traitement par l'hormone de croissance.^{33,167}

La taille et le poids doivent être mesurés régulièrement,³³ en tenant compte de la taille des parents, lors de l'évaluation d'une petite taille. Le traitement par hormone de croissance est à envisager si les tests indiquent un déficit.

Gastro-entérologie et nutrition

De nombreux enfants présentent un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux. Les hernies (diaphragmatiques, ombilicales, inguinales) sont fréquentes. Les autres malformations congénitales (atrésie de l'œsophage, fistule trachéo-œsophagienne, malrotation/non-rotation, atrésie intestinale, atrésie/sténose anale, imperforation anale, maladie de Hirschsprung) et les maladies auto-immunes (maladie cœliaque, maladie inflammatoire de l'intestin, entérite auto-immune) sont plus rares.^{1,14,168,169} Les affections gastro-intestinales courantes comprennent les troubles de l'alimentation et de la déglutition, le reflux nasopharyngé et la dysmotilité du tractus gastro-intestinal, par exemple le reflux gastro-œsophagien, les vomissements, la dysmotilité œsophagienne, la gastroparésie et la constipation importante. Les facteurs favorisants à prendre en compte comprennent les troubles musculo-squelettiques (posture, motricité orale, coordination et rétraction de la langue), neurologiques (hypotonie, polymicrogyrie, anomalies cérébelleuses), respiratoires (congestion, augmentation du travail respiratoire, anomalies de l'anneau vasculaire et/ou du larynx), et/ou endocrinologiques (hypocalcémie, anomalie de la fonction thyroïdienne).³⁶⁻³⁸

De nombreux problèmes gastro-intestinaux précoces s'améliorent avec le temps. Le reflux nasopharyngé est particulièrement fréquent chez les nourrissons atteints de fente sous-muqueuse (FPSM) et chez ceux qui présentent un risque d'IVP. Chez ces enfants l'alimentation au sein est difficile et certains présentent un retard de croissance dans la petite enfance. Certains enfants bénéficieront de techniques d'alimentation et de biberons spéciaux utilisés pour nourrir les enfants présentant une fente palatine ouverte. Les patients gravement atteints peuvent avoir besoin d'une sonde d'alimentation ou d'une fundoplication de Nissen. Le risque d'obésité devient important à l'adolescence, nécessitant une surveillance de l'alimentation et de l'activité physique.³³⁻³⁵

Génito-urinaire

Les anomalies de l'appareil génito-urinaire affectent environ 15% des patients porteurs du 22q11.2DS,¹⁷⁰ comprenant l'hydronéphrose, l'agénésie rénale unilatérale, la dysplasie ou l'hypoplasie rénale multikystique et les kystes rénaux simples. Une agénésie rénale bilatérale a été rapportée. Les anomalies de l'uretère et de la vessie, comme le reflux vésico-urétéral et le mégaurètre, sont moins fréquentes. Certaines anomalies des voies urinaires peuvent se résoudre spontanément, par exemple les formes légères d'hydronéphrose et de reflux vésico-urétéral. Les anomalies génitales sont plus fréquentes chez les hommes (cryptorchidie, hypospadias) que chez les femmes (absence de vagin et/ou d'utérus).¹⁷⁰

Un dysfonctionnement de la miction peut être présent, par exemple lié à un retard de développement ou à une constipation.¹⁷¹

Il est recommandé de faire un examen physique complet au moment du diagnostic, y compris un examen génital et une échographie rénale et vésicale de dépistage. La consultation d'un urologue, d'un chirurgien général, d'un gynécologue et/ou d'un néphrologue peut être justifiée, et certaines anomalies génito-urinaires nécessitent une réparation chirurgicale.¹⁷⁰

Chirurgie Générale

Les considérations relatives à la chirurgie générale sont liées à la probabilité globalement plus élevée de complications chirurgicales chez les patients atteints de 22q11.2DS que dans la population générale, en raison des risques d'hémorragie, de convulsions et des difficultés d'intubation.

Les recommandations comprennent une surveillance périopératoire et postopératoire attentive, incluant la surveillance du taux de calcium, des plaquettes, de la saturation en oxygène. Il est important de prévoir un équipement d'intubation plus petit.^{39,41}

Immunologie

L'immunodéficience associée au 22q11.2DS est très variable et dynamique. Les principaux signes de la petite enfance sont liées à l'hypoplasie du thymus, 80 % des nourrissons présentant une diminution du nombre de lymphocytes T.^{1,172} Avec le temps, en raison de l'expansion homéostatique et de l'accumulation des cellules T, le nombre de cellules T se rapproche généralement de la normale.¹⁷³ Cependant, le caractère des cellules T, modifié par ce processus, peut conduire à des déficits fonctionnels, à une apoptose accrue et à un vieillissement prématuré de ces cellules.^{172,174-178} Une autre caractéristique de l'immunodéficience 22q11.2DS est une perte progressive de la fonction anticorps suivie d'une diminution des taux d'immunoglobulines chez une minorité d'enfants.¹⁷⁹ Les infections récurrentes et prolongées des voies respiratoires supérieures et inférieures sont fréquentes.^{13,173,176,180} En outre, les conséquences secondaires liées à l'altération du comportement des cellules T comprennent une susceptibilité au développement des maladies auto-immunes (jusqu'à 20%)^{23,176,177,181-184} et aux allergies (jusqu'à 40%)^{23,176,182}

Dans la petite enfance, il est important de déterminer si la déficience en lymphocytes T est sévère au point de nécessiter une greffe de thymus^{23,172,185} et/ou si les transfusions sanguines doivent être irradiées.²³ Des évaluations des cellules T sont également justifiées pour déterminer si et quand il y a suffisamment de cellules T pour permettre l'administration en toute sécurité de vaccins viraux vivants (et de BCG contre la tuberculose lorsque c'est indiqué).¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ Les évaluations ultérieures permettent de contrôler la déficience humorale, avec des évaluations supplémentaires dans les cas individuels en fonction des problèmes liés à l'immunité.

Hématologie et oncologie

On observe fréquemment une thrombocytopenie légère à modérée qui peut évoluer avec l'âge et une augmentation du volume des plaquettes.⁴² Des saignements, généralement peu importants, épistaxis et ecchymoses, sont rapportés,^{42,190,191} avec des preuves limitées d'un risque accru d'hémorragie per-opératoire.^{42,192} Le dysfonctionnement plaquettaire peut être lié à une hétérozygotie du gène *GPIIBB*. Un variant pathogène sur l'allèle restant peut conduire au syndrome de Bernard-Soulier, un

trouble de la coagulation très rare mais grave.⁸³ Il existe un risque accru d'auto-immunité hématologique, le plus souvent une thrombocytopenie immunitaire, mais aussi une anémie hémolytique auto-immune et une neutropénie auto-immune.^{179,180,193-195}

Une numération sanguine complète annuelle facilitera le suivi des plaquettes au fil du temps. Il convient d'être prudent pour différencier une diminution normale d'une pathologie nécessitant un traitement, afin d'éviter les investigations et les traitements inutiles.⁴²

Des tumeurs malignes pédiatriques ont été rapportées notamment la tumeur de Wilms, l'hépatoblastome, le lymphome et les tumeurs malignes des cellules B, le pinéoblastome, le carcinome médullaire de la thyroïde, le mélanome et les tumeurs neuro-ectodermiques primitives.^{42,196,197} D'autres études sont nécessaires pour identifier les mécanismes par lesquels les personnes porteuses du gène 22q11.2DS peuvent présenter un risque accru de malignité et pour déterminer l'incidence et la prévalence réelles au sein de cette population de patients. Actuellement, la surveillance de routine n'est pas recommandée pour les patients porteurs du 22q11.2DS, mais les patients présentant des symptômes inquiétants doivent être évalués rapidement.

Musculo-squelettique

La scoliose, généralement de type idiopathique chez l'adolescent, est fréquente et peut être cliniquement significative,^{43,44,198,199} nécessitant parfois un corset ou une chirurgie rachidienne.^{198,200,201}

D'autres problèmes squelettiques nécessitant parfois une intervention chirurgicale sont la luxation de la rotule,^{198,202,203} le pied bot,^{13,45,203-205} la polydactylie,^{13,163,206} l'orteil en marteau et d'autres anomalies du pied.^{163,206-208} Les anomalies cervicales et occipitales que l'on trouve chez presque tous les enfants ont rarement des conséquences (bien qu'une intervention chirurgicale puisse être nécessaire),^{209,210} de même que les vertèbres en aile de papillon et l'existence d'une 13^{ème} paire de côtes.²⁰⁶ Plusieurs cas d'arthrite juvénile idiopathique souvent polyarticulaire et associée à une déficience des IgA ont été rapportés.^{45,46,205,211}

Les douleurs fréquentes et non spécifiques de la partie inférieure de la jambe/du pied,¹⁴ qui peuvent être associées à un pied plat valgus et bénéficier d'orthèses, sont sous-représentées dans la littérature. Les crampes dues à l'hypocalcémie et à d'autres causes, y compris l'arthrite juvénile idiopathique, doivent être prises en compte.

Le dépistage systématique de la scoliose est recommandé, à l'aide d'un scoliomètre et de radiographies lorsque cela est cliniquement indiqué. Certains sites pratiquent le dépistage à partir de l'âge de 6 ans avec des radiographies tous les 2 ans jusqu'à la maturité du squelette.⁴⁴ Un dépistage unique des anomalies et de l'instabilité de la colonne vertébrale cervicale, avec une radiographie comprenant des mesures de la distance atlanto-odontoidienne en flexion et en extension, est recommandé vers l'âge de 4 ans.^{43,209,212} Chez les enfants plus âgés et les adolescents, si l'on soupçonne une luxation de la rotule, des radiographies sont indiquées.

Neurologie et neurochirurgie

Les crises d'épilepsie néonatales liées à l'hypocalcémie, la nervosité, l'hypotonie et le retard de motricité et d'élocution sont les signes neurologiques précoces les plus courants du 22q11.2DS.²¹³ La plupart des patients présentent un certain degré de dysfonctionnement moteur et des troubles de la parole et du langage,²¹³ y compris une apraxie.¹²⁶ Des cas de dystonie ont été signalés et doivent inciter à envisager une maladie liée au Gène *TANGO2*.^{214,215} Les anomalies cérébrales structurales notamment la

polymicrogyrie, les hétérotopies, la malformation de Chiari, l'instabilité de la colonne cervicale nécessitant une décompression et le myéломéningocèle sont rares, tout comme l'accident vasculaire cérébral survenant en tant qu'atteinte secondaire, tandis que le syndrome de la moelle attachée semble être plus fréquent.^{47,89,216} Les convulsions spontanées et l'épilepsie peuvent toucher jusqu'à 15% des patients.^{47,48} Les convulsions provoquées peuvent résulter d'une hypocalcémie, d'une hypomagnésémie, d'une fièvre ou d'une infection, et de la prise de médicaments.⁴⁷ Toute crise d'épilepsie doit faire l'objet d'un examen comprenant des analyses sanguines, un électroencéphalogramme (EEG) et une imagerie par résonance magnétique (IRM) si la cause n'est pas identifiée. Des vomissements cycliques (parfois appelés migraines abdominales) ont été observés chez un petit groupe de patients.

Des interventions précoces (par exemple, kinésithérapie, ergothérapie, et orthophonie) peuvent aider à améliorer les performances. Il est recommandé de procéder à une évaluation neurologique au moment du diagnostic. Des anomalies neurologiques focales, une faiblesse musculaire, des réflexes ostéotendineux anormaux et/ou des anomalies sévères du tonus musculaire peuvent nécessiter des examens complémentaires, y compris une IRM cérébrale. Chez les patients présentant un dysfonctionnement de l'intestin et de la vessie ou des anomalies du membre inférieur évoquant une maladie du motoneurone, une IRM du rachis lombaire doit être envisagée pour exclure un syndrome de la moelle attachée, en particulier en cas de présence d'une fossette sacrée.⁴⁷

Autres

Sommeil

Les troubles du sommeil tels que l'insomnie et le sommeil agité sont fréquents et associés à des problèmes neuropsychiatriques qui peuvent à leur tour affecter négativement le comportement, la cognition et l'anxiété, en plus des problèmes de santé physique.^{49,50,217} Une étude formelle du sommeil, c'est-à-dire une polysomnographie, afin d'évaluer l'apnée obstructive/centrale du sommeil doit être envisagée facilement. Les recommandations comprenant une bonne hygiène du sommeil, une routine cohérente à l'heure du coucher et un environnement de sommeil approprié sont bénéfiques. Comme pour les enfants sans 22q11.2DS, il peut être bénéfique d'employer des stratégies complémentaires telles que l'utilisation de mélatonine, d'une couverture lestée, etc.

Fatigue

La fatigue est une préoccupation majeure pour les parents d'enfants ou d'adolescents atteints du syndrome 22q11.2, mais elle n'a été étudiée jusqu'à présent que chez les adultes.²¹⁸ La compréhension actuelle des causes est insuffisante car la fatigue peut avoir de nombreuses origines. Étant donné la nature multisystémique du trouble, les causes somatiques (par exemple, le SAOS, les étiologies métaboliques/ mitochondriales/ cardiaques) et psychiatriques (par exemple, les troubles anxieux) sous-jacentes doivent être étudiées.

Mortalité

Les taux de mortalité chez les enfants varient de 5 à 15%, la plupart des décès survenant au cours de la première année de vie.^{12,105} La mortalité est principalement liée à une cardiopathie complexe, souvent associée à d'autres comorbidités telles que l'hypocalcémie, l'infection et les anomalies des voies respiratoires.⁴¹ En outre, bien que cela soit rare, l'existence d'affections autosomiques récessives telles que le syndrome CEDNIK (dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose et kératodermie) et la maladie liée à *TANGO2*,^{89,215} dues à

des variants/CNV impliquant les gènes *SNAP29* ou *TANGO2*, respectivement, sur l'allèle intact du chromosome 22q11.2, peut également contribuer à la mort prématurée.^{79,105} Le taux de mortalité chez les enfants présentant un 22q11.2DS et une cardiopathie congénitale est plus élevé que celui des enfants présentant une cardiopathie comparable sans 22q11.2DS.¹⁰⁵ D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre la mortalité dans le contexte de la multimorbidité.

Fonctionnement et développement cognitifs

Pendant la petite enfance et l'enfance, les difficultés de motricité globale et de coordination,^{219,220} ainsi que le retard et les troubles de la parole et du langage prédominent.^{125,221} À partir de l'âge préscolaire, le profil cognitif variable et souvent complexe se révèle, une déficience intellectuelle limite ou légère étant courante. Le fonctionnement intellectuel moyen (QI 85-115) et les déficiences intellectuelles modérées à sévères sont moins fréquents.^{57,222} Le QI verbal dépasse souvent le QI de performance de plus de 10 points, rendant les estimations de QI global moins valables, ce qui peut avoir un effet significatif sur la remédiation cognitive.^{128,222-226}

Les difficultés d'apprentissage, notamment en mathématiques et en compréhension de la langue, sont omniprésentes, quel que soit le quotient intellectuel.^{227,228} La plupart des enfants présentent des déficits cognitifs, notamment au niveau de l'attention soutenue, des fonctions exécutives, de la mémoire, et de la perception et du traitement visuo-spatial.²²⁹⁻²³¹ Une baisse du QI, en particulier du QI verbal, au fil du temps est fréquente,^{57,59,232} avec une diminution concomitante du nombre d'enfants suivant une scolarité ordinaire et un besoin accru d'assistance.²³³⁻²³⁵ Quelques patients ont une scolarité post-bac, souvent avec des aménagements.

Des tests neuropsychologiques formels sont fortement recommandés pour tous les enfants.^{232,236-238} L'évaluation précoce des déficits et la mise en œuvre d'interventions sont essentielles. Pour les nourrissons et les enfants en bas âge, la remédiation précoce comprend souvent la psychomotricité, l'ergothérapie et la rééducation sensorielle.²³⁷ L'évaluation du langage et de la communication doit inclure la compréhension du langage. Si elle n'est pas prise en compte, elle peut conduire à une surestimation des capacités.²³⁹

Pour les enfants d'âge scolaire, il est recommandé de réévaluer le QI et le fonctionnement adaptatif, en particulier lors des périodes de transition (par exemple, de l'école primaire à l'école secondaire, de l'école secondaire à l'école postsecondaire).^{57,240} Le type d'enseignement qui convient le mieux à chaque enfant dépend des capacités cognitives globales, du profil d'apprentissage et d'autres facteurs individuels et environnementaux. Pour certains, des soutiens supplémentaires dans le cadre d'un programme d'enseignement individualisé suffiront. D'autres ont besoin d'interventions plus intensives.

À tous les stades, il faut surveiller l'évolution et l'augmentation des exigences environnementales avec l'âge et faire preuve de flexibilité pour éviter un stress excessif. Une approche multidisciplinaire, intégrant les résultats de toutes les parties concernées, est cruciale.^{51,62,64,171,237,241}

Il faut tenir compte du profil de développement complexe et changeant^{52,57,225} qui peut être affecté par des comorbidités médicales, des hospitalisations précoces et/ou des manifestations

psychiatriques,^{59,238} en plus des troubles du sommeil⁵⁰ et d'une résistance physique/émotionnelle réduite. Une surveillance étroite de ces interrelations est recommandée,^{53,237} de même que la reconnaissance du fardeau imposé par le 22q11.2DS, la mise en place d'un soutien et d'interventions pour la famille étant souvent bénéfique.^{242,243}

Psychiatrie

L'expression neuropsychiatrique précoce dans le 22q11.2DS se traduit par des troubles neurodéveloppementaux, notamment des TDAH (jusqu'à ~40%), le plus souvent de type inattentif, et des troubles du spectre autistique (TSA ; jusqu'à ~30%),⁶³ avec ou sans déficience intellectuelle et/ou troubles du langage, ce qui justifie la nécessité d'évaluations neuropsychologiques formelles périodiques (~tous les 3 ans).^{244,245} Environ 35% des enfants sont diagnostiqués avec un trouble anxieux, le plus souvent une phobie spécifique, une phobie sociale ou un trouble anxieux généralisé.⁶³ Des symptômes psychotiques subcliniques apparaissent pendant l'enfance et l'adolescence,²⁴⁶ mais ne sont pas nécessairement associés à l'apparition d'un trouble psychotique diagnosticable, qui peut toucher environ 10% des personnes à la fin de l'adolescence.⁶³

Sur le plan des catégories de diagnostics, les domaines de symptômes pédiatriques convergent vers les déficits d'attention, les déficiences socio-communicatives, les comportements répétitifs et une anxiété apparemment sans rapport avec les capacités cognitives.^{225,236,247-250} Un QI faible (surtout verbal) et/ou une baisse du QI sont corrélés à un risque légèrement accru de troubles psychotiques.²⁵¹ De même, le déclin du langage à l'âge scolaire a été associé à un risque de maladie psychotique chez certains patients.²⁵² Les TSA ne sont pas associés à un risque accru de maladie psychotique,^{58,253} mais certains sites font état d'une association avec un trouble de l'attention avec hyperactivité de type inattentif et/ou de l'anxiété chez l'enfant.^{60,254} Quant à la schizophrénie en général, les modifications de la cognition, de l'attention et de l'humeur, sont des aspects connus de l'évolution de ce désordre.^{62,70,128}

L'évaluation optimale de la psychopathologie chez les enfants atteints de 22q11.2DS se fait dans le contexte de l'évaluation linguistique/cognitive/psychopédagogique, du fonctionnement général et des conditions physiques, y compris le dysfonctionnement de la thyroïde et l'hypocalcémie.¹ Certaines modalités psychothérapeutiques/comportementales cognitives peuvent ne pas être efficaces chez les personnes dont les compétences verbales/cognitives sont faibles.⁷⁰ En outre, l'écart entre les capacités et les attentes peut contribuer à l'apparition des symptômes.⁷⁰ La prise en charge standard des troubles psychiatriques traitables, y compris le TDAH, les TSA, l'anxiété et les troubles psychotiques, est recommandée mais peut ne pas être disponible ou assurée pour les enfants concernés.^{61,255,256} Il n'existe aucune prévention connue pour les maladies psychiatriques. Toutefois, il est recommandé de réduire le stress et d'éviter l'alcool et les drogues, en particulier la consommation précoce et chronique de marijuana, afin de diminuer le risque de maladies de l'humeur et de maladies psychotiques.²⁵⁷

Transition vers les soins aux adultes et sécurité sur Internet

L'adolescence est une période vulnérable pour les personnes souffrant de troubles du développement, qui courent un risque accru de subir des conséquences médicales et sociales néfastes.^{66,258,259} Les jeunes atteints du 22q11.2DS ont généralement une plus grande immaturité que leurs pairs. Ainsi, bien qu'ils soient arbitrairement considérés comme des adultes à l'âge de 18 ans, les individus atteints du 22q11.2DS ont souvent besoin d'un soutien important de la part des parents ou des soignants au moment de la transition, notamment pour les soins de santé, l'éducation et d'autres décisions de la vie (par exemple, plan de tutelle, contraception).⁶⁷ Les personnes atteintes du syndrome 22q11.2DS sont particulièrement vulnérables à l'intimidation, y compris à la cyberintimidation.²⁶⁰ La vulnérabilité sexuelle par le biais des médias sociaux ou d'autres interactions sociales peut également être un problème. En outre, il peut y avoir des limitations sociales et, bien qu'ils soient désireux de se lier d'amitié, l'impulsivité et le défaut de jugement critique peuvent nuire à l'établissement de relations.²⁶¹

Limiter le temps d'écran dès le début, surveiller les contacts avec les médias sociaux, tout en évitant le conflit et en encourageant des activités alternatives (par exemple, le sport, la musique, l'art), peut potentiellement réduire le risque d'évolution défavorable.²⁶²

Le passage des soins pédiatriques aux soins pour adultes est une approche progressive vers les besoins en matière de soins de santé.⁶⁸ Il est essentiel que les cliniciens pédiatriques identifient et, idéalement, communiquent directement avec les praticiens adultes appropriés, y compris l'un d'entre eux qui aura la responsabilité globale de l'évaluation et du suivi, en plus des sous-spécialistes en fonction des besoins.⁶⁵ Le transfert des dossiers en temps utile et la création de résumés de soins de santé transférables permettent d'éviter les lacunes dans les soins.²⁶³ Une tutelle légale doit être envisagée avant l'âge de 18 ans. Une évaluation neuropsychologique formelle peut aider à optimiser les soins de santé et la réussite scolaire et professionnelle et est essentielle pour les programmes de soutien.^{128,237}

Conclusion

Dans ce guide de pratique clinique actualisé, nous fournissons des recommandations pour l'évaluation, la prise en charge et le suivi des enfants présentant un 22q11.2DS, de la naissance à l'âge de 18 ans. Nous décrivons les caractéristiques associées et l'évolution du phénotype au cours de la vie de l'enfant (Figure 3). Les recommandations sont basées sur l'état actuel des connaissances et sur le consensus d'experts en la matière provenant

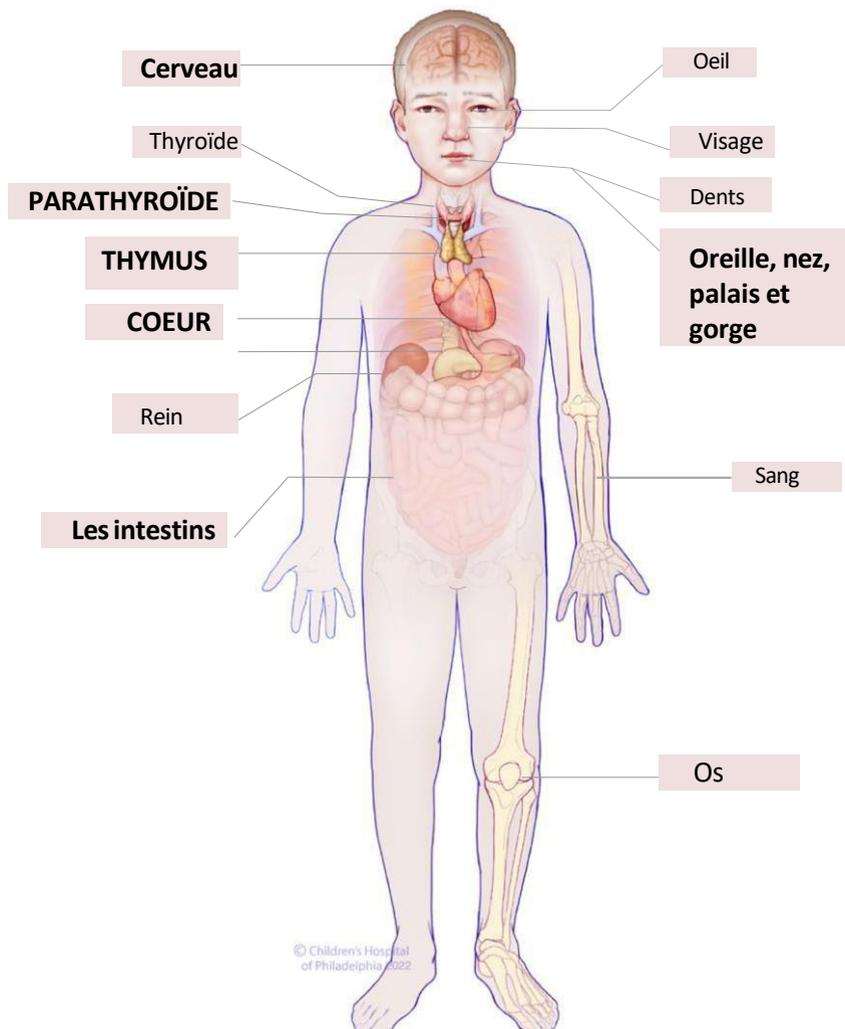


Figure 3 Schéma de l'atteinte des organes et des systèmes associée au syndrome de délétion du chromosome 22q11.2 chez l'enfant et de la demande multidisciplinaire au fil du temps. Le syndrome de délétion du chromosome 22q11.2 entraîne une morbidité importante et une certaine mortalité prématurée, avec une atteinte fréquente de plusieurs organes. (suite)

Suivi multidisciplinaire au fil du temps dans la population pédiatrique 22q11.2DS

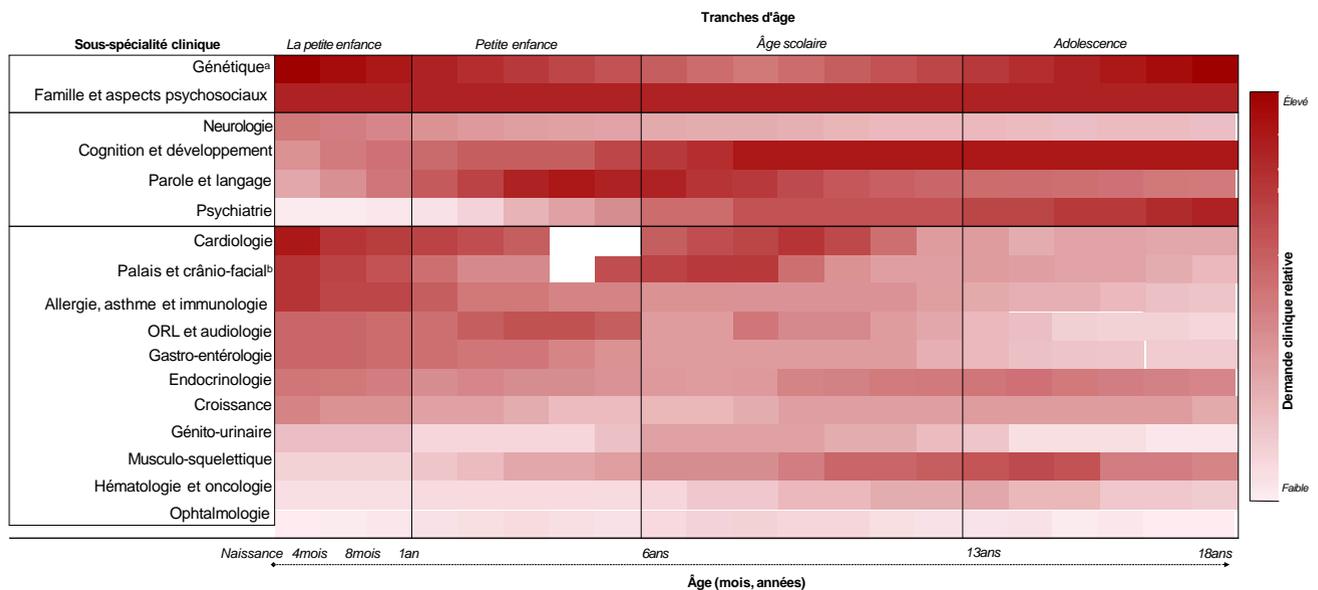


Figure 3 (Suite). Les anomalies structurales, telles que les anomalies cardiaques et les anomalies palatines ouvertes, sont principalement observées dans la petite enfance. Les anomalies fonctionnelles associées peuvent survenir à tout moment de la vie, y compris dans la petite enfance, par exemple l'immunodéficience, les problèmes endocriniens et gastro-intestinaux, l'insuffisance vélopharyngée et les anomalies génito-urinaires. Le retard de développement, les déficits cognitifs variables et les différences de comportement sont généralement reconnaissables entre la petite et la grande enfance, mais deviennent particulièrement évidents à l'adolescence, lorsque les individus sont confrontés à des exigences environnementales croissantes, tant sur le plan éducatif que social. Les manifestations moins fréquentes, lorsqu'elles sont présentes, contribuent à une morbidité substantielle, comme les crises d'épilepsie idiopathiques, la polymicrogyrie, la dysgénésie cérébrale, la neuropathie, la dystonie, les anomalies du tube neural, le syndrome de la moelle attachée, la sclérocornée, le colobome, la surdité, l'atrésie des choanes, la fente ou la palmure laryngée, la fistule trachéo-œsophagienne, les maladies auto-immunes, y compris l'hypo- ou l'hyperthyroïdie, l'arthrite juvénile idiopathique, la thrombocytopénie immunitaire, la maladie cœliaque, la maladie intestinale inflammatoire, le vitiligo, l'anémie hémolytique auto-immune, le déficit en l'hormone de croissance, la craniosynostose, la scoliose, la luxation de la rotule, le pied bot, la malrotation/non-rotation intestinale, la maladie de Hirschsprung, l'imperforation anale, l'acné vulgaire, l'ichtyose, la kératodermie palmoplantaire et les tumeurs malignes. Les malformations mineures n'entraînent généralement que peu d'inconvénients, mais peuvent faciliter le dépistage. Il s'agit généralement de dysmorphies crânio-faciales légères, telles qu'une hypoplasie malaire, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, des paupières repliées, des taches allergiques, des anomalies auriculaires, avec des hélix très ourlés, une microtie, une anotie, des oreilles protubérantes, les condylomes ou fossettes préauriculaires, des anomalies du nez avec une racine nasale proéminente, une pointe nasale bulbeuse avec ou sans fossette/pli/hémangiome nasal, une hypoplasie des ailes du nez, des fossettes des narines, et une asymétrie de la face aux pleurs ; un embryotoxon postérieur et des vaisseaux rétiniens tortueux ; des anomalies vertébrales cervicales et thoraciques, tels un « Nike swoosh » cervical, des vertèbres en aile de papillon, des côtes surnuméraires, une arachnodactylie, une camptodactylie, une syndactylie 2-3, une polydactylie (préaxiale et postaxiale des mains et postaxiale des pieds); et des indicateurs prénataux autres que la cardiopathie congénitale et les anomalies palatines, tels que l'absence de thymus, le cavum septum pellucidum, la hernie diaphragmatique et le polyhydramnios. Le diagramme en lasagne montre visuellement la proportion d'individus nécessitant une attention particulière dans les différentes sous-spécialités des soins de santé et les demandes relatives au fil du temps, de la naissance à 18 ans, en tenant compte à la fois de la fréquence et de la gravité des caractéristiques. Les teintes plus claires ne doivent pas être interprétées comme étant sans importance, mais doivent être pondérées par rapport à la prévalence de la population de patients et à l'intensité des symptômes/conditions. ORL, oreille, nez et gorge.

^aLa génétique comprend la génétique et le conseil génétique. ^bPalais et cranio-facial comprend l'odontologie.

de nombreux pays. Bien que certaines recommandations soient valables pour tous, la prise en charge doit être ciblée pour s'adapter à l'individu et à sa (ses) pathologie(s). En outre, les différences locales en matière de soins de santé, d'éducation, de systèmes sociaux et autres doivent être prises en compte. La coordination des soins, impliquant des généralistes et des spécialistes issus d'un large éventail de services nécessaires, est importante pour contribuer à réduire le fardeau des patients et de leurs familles.

Depuis la publication des premiers guides pratiques pour la prise en charge des patients atteints de 22q11.2DS en 2011,¹⁴ nos connaissances et notre compréhension de nombreuses caractéristiques associées ont progressé et, récemment, des guides de sous-spécialité ont été élaborés pour les troubles du langage et les considérations prénatales.^{24,264} La recherche essentiellement observationnelle a fourni de nouvelles données sur les caractéristiques physiques, telles que le risque de

développer une scoliose, et sur les phénotypes développementaux, cognitifs et psychiatriques qui constituent une préoccupation majeure pour les parents tout au long de la période pédiatrique et au-delà. Les recherches portant sur l'évolution de l'expression du 22q11.2DS à tous les âges et stades du développement et sur les effets interdépendants des caractéristiques physiques, neuropsychiatriques et développementales renforcent la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire dans une perspective holistique.

Il reste cependant de nombreuses lacunes dans notre connaissance et notre compréhension de ce trouble multisystémique. Le manque de niveau de preuve élevé limite la force des recommandations. Il est nécessaire de faire des études bien conçues pour évaluer les recommandations contenues dans ces recommandations,

déterminer si les personnes présentant des délétions atypiques 22q11.2 ont des différences phénotypiques, contribuer davantage au problème de la prédiction de l'évolution et évaluer les modalités de traitement actuelles et nouvelles. De telles études renforceront nos recommandations futures afin que nous puissions nous rapprocher de notre objectif principal qui est d'optimiser la santé, le fonctionnement et la qualité de vie des enfants atteints du 22q11.2DS. L'absence d'études systématiques et de données probantes de haut niveau de preuve sur le 22q11.2DS a rendu impossible la réalisation d'une analyse systématique rigoureuse. Ainsi, ces recommandations pédiatriques multidisciplinaires, ainsi que les recommandations complémentaires pour les adultes²⁶⁵ représentent des déclarations consensuelles de bonnes pratiques pour ce domaine en évolution, y compris des conseils actualisés pour l'évaluation, la surveillance et la prise en charge des nombreuses morbidités physiques, cognitives, comportementales et psychiatriques associées au 22q11.2DS, tout en abordant d'importantes questions de conseil génétique et d'ordre psychosocial. Comme pour notre publication initiale, ces recommandations nécessiteront une mise à jour, proposée pour les cinq prochaines années, au fur et à mesure que de nouvelles informations seront disponibles.

Financement

Aucun financement n'a été reçu pour ce travail. La traduction française de ce document a été soutenue par une subvention du programme « Subvention de planification et de dissémination - Programme d'appui communautaire des instituts » des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). La subvention a été accordée à A.S.B.

Informations sur l'auteur

Conceptualisation: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; La curation des données: 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.; Analyse formelle: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Financement Acquisition: D.M.M.-M.; Enquête: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Méthodologie: E.B., S.Ó., T.B.C., A.S.B., D.M.M.-M.; Administration du projet: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Ressources: S.Ó., E.B., T.B.C., J.C.Y.L., A.O.-C., A.S.B., D.M.M.-M.; Supervision: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Validation: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Visualisation: S.Ó., E.B., A.S.B., D.M.M.-M.; Rédaction - version originale: 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.; Rédaction - révision et édition: 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.

Déclaration d'éthique

Aucune approbation éthique n'a été obtenue car les données récupérées et analysées provenaient d'études précédentes publiées pour lesquelles le consentement éclairé avait été obtenu par les chercheurs principaux.

Remerciements

Les auteurs remercient la 22q11.2 Society (<http://www.22qsociety.org>) pour le soutien et l'appui qu'elle leur a apportés dans le cadre de ce travail. Les auteurs remercient également Lauren A. Lairson pour son soutien administratif. Les auteurs remercient également Eo Trueblood pour avoir créé l'illustration du patient pédiatrique. A.S.B. est titulaire de la chaire Dalglish sur le syndrome de délétion 22q11.2 à l'University Health Network et à l'Université de Toronto.

Traduction en français

DeepL Free Translator <https://www.deepl.com/en/translator>

Joanne C. Y. Loo, Ph.D. – Education and Communication Officer, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

Nicole Philip, M.D. – Professor of Medical Genetics, Marseille, France

Conflict d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Informations complémentaires

La version en ligne de cet article (<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>) contient du matériel supplémentaire, qui est disponible pour les utilisateurs autorisés.

Auteurs

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^{15,18}, 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. Lamber^{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. Solt³⁵, 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. Bassett^{4,11,12,40,*} , Donna M. McDonald-McGinn^{6,15,41,*} 

Affiliations (Non traduit)

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 P ôle 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

Références (Non traduit)

- 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. Caylor 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/gtc.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, Arulselman A, Schott A, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: cancer predisposition, platelet abnormalities and cytope-nias. *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 poly-articular 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. Gotthelf 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, Gotthelf 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, Babiarz 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, Doñmez M, Oñ Kayabey, Amk 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/jtc.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, Óskarsdóttir S, So'derpalm 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. Otolologic and audiological 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. Moraleda-Cibria'n 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/archoto.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, Perryman 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. Otolologic and audiological 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. Óskarsdóttir 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, Casar 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. Sclerokernea 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, Óskarsdóttir S, Friman V, Bohman E, Carlén A. Caries-related saliva properties in individuals with 22q11 deletion syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod*. 2007;103(4):497-504. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.09.018>
 158. Klingberg G, Óskarsdóttir S, Johannesson EL, Noreén 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, Klocperk 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, Boksaczanin 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. Zweifelhofer NMJ, Bercovitz RS, Weik LA, et al. Hemizygosity for the gene encoding glycoprotein I 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, Schlotter 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 anomalad/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. Veerapandiyar 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, Andriushchyk 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 22q11DS: 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, Dwiell 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>