

Conteo de palabras del manuscrito: 2578 palabras

Cantidad de tablas: 3 Cantidad de figuras: 1

**Lineamientos prácticos para la administración de pacientes con el Síndrome de supresión
del cromosoma 22q11.2 y un caso ilustrativo**

*Anne S. Bassett, MD,^{a,b,c} *Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC,^d Koen Devriendt, MD,^h
Maria Cristina Digilio, MD,^g Paula Goldenberg, MD, MSW,^e Alex Habel, MD,^f Bruno Marino,
MD,ⁱ Solveig Oskarsdottir, MD, PhD,^j Nicole Philip, MD,^k Kathleen Sullivan, MD, PhD,^d Ann
Swillen, PhD,^h Jacob Vorstman, MD, PhD^l

* Estos dos autores contribuyeron de forma equitativa con el manuscrito.

^a Clinical Genetics Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto Ontario, Canadá

^b Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network/ Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá

^c Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá

^d Division of Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania

^e Cincinnati Children's Hospital and Medical Center, Cincinnati, Ohio

^f Great Ormond Street Hospital for Sick Children, Londres, Reino Unido

^g Department of Medical Genetics, Bambino Gesù Hospital, Roma, Italia

^h University of Leuven, Lovaina, Bélgica

ⁱ University La Sapienza, Roma, Italia

^j Queen Silvia Children's Hospital, Gotemburgo, Suecia

^k Hospital de la Timone, Marsella, Francia

^l University Medical Centre, Utrecht, Holanda

Autor corresponsal: Donna M. McDonald-McGinn, The Children's Hospital of Philadelphia,

34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA USA 19104, teléfono: (215) 590-2920, fax:

(215) 590-3298, correo electrónico: mcginn@email.chop.edu

INFORME DE UN CASO ILUSTRATIVO

Un niño de doce años se encuentra en seguimiento realizado por diversos subespecialistas debido al síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2 (Figura 1). El niño nació por parto natural, con un peso de 3033 gramos, hijo de una madre G3P3 (con 3 embarazos y 3 partos) de 31 años de edad luego un embarazo a término cuya única complicación se produjo por un leve cuadro de polihidramnios. El historial familiar no es significativo para el caso. Las puntuaciones de Apgar fueron de 8 al minuto y de 9 a los cinco minutos. A excepción de un llanto leve, el examen inicial del bebé no arrojó ningún resultado significativo y se lo trasladó a la sala de Neonatología para bebés sanos. Al poco tiempo se detectó un soplo cardíaco, se consultó a la unidad de cardiología y el niño fue transferido a una unidad local de cuidados terciarios con un diagnóstico de tetralogía de Fallot. Una vez estable, le dieron el alta a los tres días de vida.

A los cinco días presentó movimientos espasmódicos. Al llegar a sala de urgencias local, su calcio total era de 4,7 y fue diagnosticado con hipoparatiroidismo parcial. En ese momento, un consultor especialista en genética sugirió un diagnóstico de síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2. Semanas más tarde, la familia recibió una llamada telefónica que confirmaba el diagnóstico obtenido mediante la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés). No se brindó más información respecto del diagnóstico, pronóstico, etiología ni riesgo de recurrencia hasta los cinco meses de edad, cuando el niño fue sometido a una reparación cardíaca en un tercer hospital que contaba con un programa integral para personas con síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2. Mientras tanto, el niño presentaba dificultades para alimentarse, lo cual lo llevó a requerir tubos complementarios de alimentación nasogástrica, y a presentar regurgitación nasal y reflujo gastroesofágico. Los padres continuaban buscando información confiable en Internet sobre el diagnóstico de su hijo.

Las posteriores anomalías e intervenciones significativas incluyeron: otitis media recurrente con miringotomía bilateral con colocación de tubos a los 6 meses de edad; angioplastia con colocación de un stent en la arteria pulmonar izquierda luego de identificarse estenosis con derrames pleurales en la mencionada arteria a los 6 años de edad; infecciones crónicas de la vía respiratoria superior con una importante disfunción de las células T que requirió la aplicación de vacunas virales vivas hasta los 7 años de edad; insuficiencia velofaríngea que derivó en cirugía del colgajo faríngeo a los 7 años de edad; hipoplasia del esmalte dentario y numerosas caries que dieron como resultado tres procedimientos odontológicos diferentes bajo anestesia general a partir de los 7 años de edad; múltiples anomalías de las vértebras cervicales y torácicas con escoliosis torácica con curva hacia la izquierda (levoconvexa) y dextroscoliosis lumbar superior con colocación de una varilla de crecimiento a los 11 años de edad y posteriores extensiones de la varilla a los 11 años y medio y a los 12; hipocalcemia posoperatoria; baja estatura; estreñimiento y trombocitopenia idiopática persistente. Los resultados negativos pertinentes incluyeron un ultrasonido renal normal y estudios de supresión del cromosoma 22q11.2 en los padres.

Durante los exámenes físicos, su altura y peso se encontraban constantemente justo por debajo del 5to percentil sin evidencia de deficiencia de la hormona de crecimiento. La circunferencia de su cabeza presenta un valor normal del 25 %. Las características dismórficas incluyen: línea del cabello anterior baja; ojos encapotados; malaras planos; orejas de forma normal pero protuberantes con lóbulos pegados al rostro; nariz levemente desviada con punta nasal protuberante e hipoplasia de las alas nasales; síndromes de facies del llanto asimétrico con labio superior fino; micrognacia leve; un hoyuelo sacral y sindactilia de 2-3 tejidos blandos en los dedos de los pies.

En cuanto al desarrollo se refiere, el niño presentó leves retrasos para lograr hitos motrices: logró sentarse a los 11 meses y caminar a los 18 meses. Sin embargo, demostró retrasos significativos en la producción del lenguaje ya que nunca balbuceó, dijo sus primeras palabras a los 3 años de edad y logró desarrollar completamente el habla conversacional recién a los 7 años de edad. No obstante, presentaba algunos puntos fuertes en el lenguaje receptivo y se comunicaba de forma apropiada mediante el uso de lengua de señas. Ahora que es un niño más versado, se encuentra en 7mo grado con el apoyo del salón de recursos (para educación especial). Asimismo, es un niño afable pero demuestra ansiedad y perseverancia. Finalmente, a pesar de diversos desafíos médicos, académicos y sociales, participa en atletismo asistido, es un fanático entusiasta de la lucha libre y disfruta viajar. Sus padres, hermanos y familiares, quienes lo han respaldado en todo momento, continúan preocupados por su desarrollo a largo plazo y la transición de la atención médica a medida que se acerca a la adultez.

Según quedó demostrado por el difícil tratamiento que ha tenido que atravesar este niño, los lineamientos multisistémicos prácticos son necesarios para brindar asistencia al médico de cabecera y a los especialistas en la atención de pacientes con el Síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2 (22q11DS). Si bien aún no es lo suficientemente reconocida, la detección, incluida la que se realiza en el entorno prenatal, se encuentra en aumento. Asimismo, el espectro fenotípico es altamente variable y los pacientes pueden presentar el síndrome a cualquier edad. Por lo tanto, los lineamientos iniciales desarrollados por un panel internacional de expertos presentan recomendaciones sobre las mejores prácticas disponibles en la actualidad para todo el ciclo de vida con un énfasis principal en las cuestiones variables que se presentan durante el desarrollo de la niñez.

ANTECEDENTES

Si bien no es muy reconocido en los entornos clínicos, el Síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2 (22q11DS) es el síndrome de microsupresión más común (MIM N.º 188400/N.º 192430) con una preponderancia aproximada de 1 cada 4000 nacimientos vivos.¹⁻³ Sin embargo, la ocurrencia actual puede ser mayor según la expresividad variable.⁴ En comparación, el síndrome de Down se presenta en 1 de cada 1200 recién nacidos.⁵ La supresión del cromosoma 22q11.2 es la segunda causa más común de retraso en el desarrollo y de cardiopatía congénita grave luego del síndrome de Down, y afecta aproximadamente al 2,4 % de las personas con discapacidades de desarrollo⁶ y entre un 10 y 15 % de los pacientes con tetralogía de Fallot.^{7,8} Las supresiones del cromosoma 22q11.2 se han identificado en la gran mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial y síndrome de anomalía facial conotruncal⁹⁻¹⁴, así como también en un subconjunto con síndrome de Opitz G/BBB con transmisión autosómica dominante y síndrome cardiofacial de Cayler.^{15,16} Si bien esta lista de trastornos asociados puede parecer algo desconcertante, es comprensible debido a que los diagnósticos fueron originalmente descriptos por clínicos concentrados en sus áreas de interés particulares. Sin embargo, luego del uso generalizado de hibridación fluorescente in situ (FISH), se comenzó a referirse de forma colectiva a los pacientes con supresión en virtud de su etiología cromosómica: el síndrome de supresión del cromosoma 22q11.2.

Las características clínicas que llevan a un clínico a realizar estudios de detección de la supresión del cromosoma 22q11.2 pueden variar conforme a la edad del paciente. Sin embargo, comúnmente incluyen dos o más de los siguientes hallazgos clásicos: discapacidades de desarrollo y/o aprendizaje,¹⁷⁻¹⁹ anomalías cardíacas conotruncales, defectos palatinos, regurgitación nasal y/o habla hipernasal, problemas de conducta y/o enfermedades

psiquiátricas,²⁰⁻²¹ inmunodeficiencia, hipocalcemia y características faciales distintivas (Figura 1).²³⁻²⁶ Sin embargo, dada la significativa variabilidad de expresión, especialmente en ausencia de hallazgos clásicos, puede fallar el diagnóstico.^{19,20,34} Esta expresión variable también implica que las supresiones del cromosoma 22q11.2 pueden detectarse en pacientes previamente diagnosticados con otros síndromes clínicos, tales como Goldenhar, por ejemplo.⁴ La identificación del síndrome 22q11DS, especialmente en adolescentes y adultos, por lo general requiere un índice de sospecha mejorado.²³⁻²⁵ El síndrome afecta a hombres y mujeres por igual.²⁶

La supresión hemicigota en el cromosoma 22q11.2 (es decir, solo en uno de los cromosomas del par) es casi siempre demasiado pequeña como para ser identificada mediante estudios citogenéticos utilizando solamente técnicas de bandeo cromosómico. Desde 1992, los estudios por FISH, utilizando pruebas tales como N25 o TUPLE1 dentro de la región más comúnmente suprimida, han permitido a los laboratorios clínicos identificar a pacientes con supresiones submicroscópicas del cromosoma 22q11.2. La mayoría de los pacientes (~85 %) cuentan con una supresión importante (~3 Mb) la cual abarca aproximadamente 45 genes funcionales, mientras que el resto de los pacientes presentan supresiones atípicas o «anidadas» más pequeñas, por lo general dentro de la región de supresión de 3 Mb.²⁷⁻²⁸ La técnica FISH está limitada a una única secuencia objetivo dentro de la región de supresión próxima al 22q11.2. Algunas supresiones «atípicas» no incluyen la región que contiene pruebas FISH generalmente utilizadas para los análisis clínicos;²⁹ por lo tanto, los pacientes analizados únicamente a través de este método permanecerían sin ser detectados. Técnicas más sofisticadas que pueden detectar supresiones del cromosoma 22q11.2 de cualquier tamaño, tales como una hibridación genómica comparativa de alta resolución (HGC), microarrays de genoma completo y amplificación

múltiple dependiente de sonda (MLPA, por sus siglas en inglés), eventualmente reemplazarán a los estudios FISH en la mayoría de los laboratorios.³⁰

En términos etiológicos, la ocurrencia de las supresiones del cromosoma 22q11.2 se relaciona con la arquitectura genómica de la región cromosómica 22q11.2. Las secuencias de duplicaciones segmentales (SD, por sus siglas en inglés) con alta homología entre sí convierten a esta región en especialmente susceptible a reorganizaciones debido a entrecruzamientos meióticos y, por lo tanto, a recombinaciones intercromosómicas anormales (recombinación homóloga no alélica).³¹ Estas secuencias de SD rodean las supresiones comunes del cromosoma 22q11.2 y definen los puntos comunes de ruptura. Sin embargo, los puntos de ruptura que no están rodeados por las SD pueden incluir otros elementos y mecanismos de repetición que aún no se han definido.^{32,33}

Se ha descubierto que la mayoría (>90 %) de las supresiones del cromosoma 22q11.2 surge como eventos *de novo* (espontáneos), es decir, sin que ninguno de los padres esté afectados.^{4,28} Sin embargo, en hasta un 10 % de las personas, se identifica una supresión del cromosoma 22q11.2 en uno de los padres, de forma aproximadamente equivalente en madres y padres.^{28,34} Por lo tanto, en base a la significativa variabilidad de expresión, así como también al mosaicismo somático (la supresión se presenta únicamente en un subconjunto de tejidos; por ejemplo, en los linfocitos),³⁹ los análisis de los padres se recomiendan para todos los pacientes, con el debido seguimiento y asesoramiento genético en caso de identificar una supresión.⁴

Con respecto a la mortalidad, cabe destacar que, a diferencia de los informes tempranos de pacientes con síndrome de DiGeorge, con la reparación cardíaca paliativa y la administración médica de la inmunodeficiencia, la mortalidad infantil debido al síndrome 22q11DS es

relativamente baja en la actualidad (~4 %).³⁴ Sin embargo, en comparación a las expectativas basadas en la población, la mortalidad general es elevada, especialmente en adultos.⁴²

El síndrome 22q11DS es esencialmente un síndrome multisistémico con una significativa variabilidad en la gravedad y límite de expresión entre las personas,³⁵ incluso en miembros afectados dentro de la misma familia.³⁴ Asimismo, la presencia de una característica no predice la presencia de alguna otra característica. Además, a la fecha no existen datos convincentes que indiquen diferencias importantes en la expresión clínica relacionada con las variaciones del tamaño y el límite de las supresiones del cromosoma 22q11.2.^{4,28} Por lo tanto, si bien existen algunas recomendaciones que son relevantes para todos los pacientes, la administración debe enfocarse de forma tal que sea la más adecuada para el paciente, su edad o etapa de desarrollo y su conjunto particular de características asociadas, gravedad y necesidad de tratamiento. Por ejemplo, según lo demostrado en nuestro Informe de caso ilustrativo, durante la infancia y la preescolaridad, las características clásicas tales como cualquier combinación de problemas de alimentación, infección, hipocalcemia y anomalías estructurales cardíacas o palatinas, pueden estar acompañadas por dificultades en el habla, el aprendizaje y/o el desarrollo. Durante la edad escolar, las inquietudes de los padres generalmente se trasladan a un énfasis en hallar el apoyo educativo adecuado, ayudar a fomentar las relaciones con los pares y afrontar una variedad de cuestiones médicas tales como: dolores en las piernas no específicos pero que limitan las actividades; escoliosis; enfermedades autoinmunes y baja estatura, en algunos casos debido a una deficiencia en la hormona de crecimiento. Las infecciones recurrentes pueden afectar la asistencia a la escuela y, según observamos en nuestro Caso, pueden ser necesarios procedimientos cardíacos secundarios a medida que el niño crece. Los adolescentes y adultos jóvenes pueden experimentar nuevas apariciones o recurrencias de convulsiones y/o

enfermedades psiquiátricas tratables. Durante la adultez, una notable proporción de personas consideran las relaciones laborales y las relaciones sociales normales difíciles de establecer o sostener. Asimismo, durante el ciclo de vida pueden presentarse nuevas afecciones locales y sistémicas relacionadas con el síndrome, las cuales pueden ser especialmente estresantes en caso de no reconocerse el vínculo subyacente con el síndrome 22q11DS.

Claramente, el diagnóstico a cualquier edad modifica el asesoramiento genético y la administración del paciente de forma significativa.^{4,25} El diagnóstico temprano brinda la mejor oportunidad de afectar el curso de la enfermedad y optimizar los resultados. La atención anticipada incluye análisis para detectar afecciones asociadas y su administración coordinada.^{4,24,25} La evidencia disponible indica que los tratamientos estándar resultan efectivos para problemas relacionados, desde anomalías cardíacas congénitas hasta enfermedad de tiroides y enfermedades psiquiátricas.³⁷ Sin embargo, deben aplicarse todas las estrategias de administración debido a la naturaleza multisistémica del síndrome 22q11DS. Las clínicas de especialidad, también llamadas «Centros clínicos de excelencia», pueden, según observamos en nuestro Caso ilustrativo, brindar apoyo tanto a los padres como a los clínicos encargados del tratamiento y al mismo tiempo facilitar el acceso a las redes de apoyo de pares.²³⁻²⁵ Asimismo, estas clínicas están en condiciones de realizar una supervisión detallada de las posibilidades y desafíos que enfrenta el paciente, lo cual permite realizar las intervenciones oportunas que sean necesarias. Sin embargo, la disponibilidad generalizada de las clínicas para el tratamiento del síndrome 22q11DS es limitada. Por lo tanto, estos lineamientos están diseñados a fin de asistir al médico de cabecera en la atención del paciente con supresión del cromosoma 22q11.2.

MÉTODOS

Los lineamientos se han desarrollado en dos pasos. En primer lugar, se llevaron a cabo dos reuniones internacionales sobre el síndrome 22q11DS para lograr consenso: una en Marsella, Francia, en 2006 y otra en Utrecht, Holanda, en 2008. En estas reuniones, clínicos e investigadores con amplia experiencia (18 subespecialidades que representaban a más de 15 países) se reunieron en grupos de debate para analizar recomendaciones sobre las mejores prácticas en base a experiencias y datos.

En segundo lugar, se llevó a cabo una revisión sistemática de 239 publicaciones clínicamente relevantes en un esfuerzo por respaldar las recomendaciones consensuadas con evidencia científica siempre que fuera posible³³, reconociendo que existe una literatura relativamente limitada para esta compleja enfermedad, en especial con respecto a las cuestiones de administración. Por consiguiente, en esta etapa relativamente temprana de nuestro conocimiento, casi toda la evidencia sobre el síndrome 22q11DS sería de Nivel III o IV (estudios descriptivos y/u opiniones de expertos). Por lo tanto, no hemos calificado formalmente las recomendaciones individuales presentadas.

En la reunión internacional sobre el síndrome 22q11DS realizada en Coventry, Inglaterra, en el año 2010, se confeccionó una primera versión de un documento consensuado como resultado de los dos pasos mencionados con el objetivo de trascender las nacionalidades, las diferencias en los sistemas de salud y las influencias de las subespecialidades. Al igual que todos los lineamientos clínicos prácticos, estas recomendaciones iniciales cambiarán con el transcurso del tiempo a medida que se recolecten más datos. Asimismo, es probable que algunos o varios clínicos no sean capaces de llevar a cabo todos los estudios o evaluaciones debido a los costos, patrones variables de práctica y otros motivos. Al igual que para la mayoría de los lineamientos,

no existen datos disponibles sobre la rentabilidad de la atención anticipada y de identificación, por ejemplo, el tratamiento de la hipocalcemia para evitar las convulsiones, en el síndrome 22q11.2DS. No obstante, estos lineamientos, si bien no pretenden ser completamente abarcativos, buscan incluir lo que se considera en forma colectiva como la mejor práctica actual, permitiéndole al encargado del cuidado del paciente estar al tanto de posibles asociaciones que puedan ser relevantes a nivel clínico.

RESUMEN DE LOS LINEAMIENTOS

Los lineamientos se encuentran resumidos en tres tablas principales. La Tabla 1 presenta las características multisistémicas que incluyen tanto los lineamientos que son comunes como los que son menos frecuentes pero que pueden ser significativos para el diagnóstico y/o administración del seguimiento.^{25,35} La Tabla 1 también presenta una descripción general de la administración y las especialidades comúnmente incluidas. La Tabla 2 está organizada con recomendaciones para la etapa de «elaboración del diagnóstico» y las posteriores etapas de desarrollo. La Tabla 3 presenta advertencias y consideraciones importantes que puede afrontar el clínico encargado del cuidado del paciente. Estos son principios rectores generales. Se otorgó prioridad a las recomendaciones prácticas para un público internacional.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético para el síndrome 22q11DS incluye un análisis sobre la prevalencia, etiología, detección, variabilidad, intervenciones y opciones prenatales/de preconcepción.⁴ Se ha demostrado que algunos adultos afectados por la enfermedad, especialmente aquellos en los que se detecta el síndrome a través de la afección más grave de sus

hijos, presentan la supresión a pesar de contar con mínimos hallazgos clínicos.³⁴ Asimismo, se han informado casos de mosaicismo somático.³⁹ Por lo tanto, a pesar de la ausencia de características clínicas evidentes, siempre se justifica el estudio de los padres a fin de brindar el debido asesoramiento respecto del riesgo de recurrencia. Asimismo, la ocurrencia de mosaicismo de línea germinal da como resultado un pequeño riesgo de recurrencia para los padres de niños que presentan supresiones *de novo*.^{40,41} Es muy poco frecuente que los pacientes presenten una supresión del cromosoma 22q11.2 y otro diagnóstico paralelo, tal como un trastorno familiar de un único gen u otras anomalías citogenéticas esporádicas. Esto puede complicar la evaluación de características atribuibles a la supresión del cromosoma 22q11.2, así como también el asesoramiento genético. Incluso más poco frecuente es que la supresión ocurra como resultado de una translocación cromosómica desequilibrada¹⁰, y esto también afecta el asesoramiento respecto del riesgo de recurrencia. Por lo tanto, le corresponde al prestador de servicios médicos excluir la posibilidad de una reorganización con anterioridad a brindar asesoramiento.

Las personas afectadas por el síndrome, independientemente del sexo, y de manera similar a los pacientes con una afección autosómica dominante, tienen un 50 % de probabilidad de tener un hijo afectado en cada embarazo. Sin embargo, teniendo en cuenta la variabilidad del síndrome, resulta imposible predecir el rango y la gravedad de las manifestaciones en la descendencia. Las opciones de diagnóstico prenatal para dichos pacientes incluyen: ecografía y ecocardiograma fetal, los cuales son procedimientos no invasivos pero que sirven para detectar únicamente algunas de las anomalías congénitas asociadas con el síndrome 22q11DS; y/o un análisis de detección prenatal de la supresión, como por ejemplo mediante una muestra de vellosidades coriónicas o una amniocentesis, ambos procedimientos altamente precisos. Las

opciones pregestacionales incluyen un diagnóstico de los gametos del donante o un diagnóstico genético previo a la implantación con fertilización in vitro.⁴

El asesoramiento incluye información actualizada respecto de las afecciones asociadas que se presentan comúnmente y/o son propensas a desarrollarse en las diferentes etapas de desarrollo del síndrome 22q11DS (Tabla 1). Asimismo, debe brindarse a los pacientes, a sus familias y a los clínicos la información sobre estrategias de administración, recursos locales y apoyos.

De forma ideal, el asesoramiento genético debe repetirse en cada etapa de la vida, con información actualizada sobre el síndrome 22q11DS y respuestas a las preguntas correspondientes. Esto es de especial importancia durante el paso hacia la adolescencia y la adultez cuando los problemas reproductivos y las afecciones tratables que aparezcan en forma tardía (por ejemplo, enfermedades psiquiátricas) son características prominentes.

CONCLUSIÓN

En resumen, estos lineamientos presentan recomendaciones para las mejores prácticas actualmente disponibles para todo el ciclo de vida con un énfasis principal en las cuestiones variables que se presentan durante el desarrollo de la niñez, según se muestra en nuestro Informe de caso ilustrativo. Al igual que todos los lineamientos, los que aquí presentamos deberán actualizarse a medida que se recopile nueva información.

References

1. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348-51.
2. Tezenas Du Montcel ST, Mendizabal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 1996;33:719.
3. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
4. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:69-74.
5. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:474-9.
6. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006;140A:2063-74.
7. Goldmuntz E, Driscoll DA, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993;30:807-12.
8. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:35-42.

9. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge Syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
10. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatrics* 1982;101:197-200.
11. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991;10:201-6.
12. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;30:813-7.
13. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993;30:822-4.
14. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994;53:285-9.
15. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K, et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995;59:103-3.
16. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of CATCH22 phenotype 1994;53:303-4.

17. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett, AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;87-270-8.
18. Antshel KM, Fremont W, Kates WR. The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: a developmental perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:43-51.
19. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:666-70.
20. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1060-8.
21. Fung WLA, McEvelly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett AS. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2010, in press.
22. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28-353-66.
23. Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-53.
24. Greenhalgh KL, Aligiania IA, Bromilow G, Cox H, Stait Y, Leech BJ, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003;88:523-4.
25. Kapadia R, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *Can Med Assoc J* 2008;178:391-3.

26. McDonald-McGinn DM, Kirschner RE, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
27. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:11-8.
28. Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, Chow EWC, Scherer SW. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:4045-53.
29. Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Digilio MC, Marino B, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet* 1999;7:903-9.
30. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
31. Edlmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;64:1076-86.
32. Shaikh T, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet* 2000;9:489-501.

33. Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. *J Med Genet* 2004;41:413-20.
34. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genet Med* 2001;3:23-9.
35. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;138:307-13.
36. Cohen E, Chow EWC, Weksberg R, Bassett AS. The phenotype of adults with the 22q11 Deletion Syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1999;86:359-65.
37. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:148-57.
38. Toriello HV, Goldenberg P. Evidence-based medicine and practice guidelines: application to genetics. *Am J Med Genet C* 2009;151C:235-40.
39. Consevage MW, Seip JR, Belchis DA, Davis AT, Baylen BG, Rogan PK. Association of a mosaic chromosomal 22q11 deletion with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1996;77:1023-5.
40. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998;73:103-6.

41. Sandrin-Garcia P, Macedo C, Martelli LR, Ramos ES, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, et al. Recurrent 22q11.2 deletion in a sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. *Clin Genet* 2002;61:380-3.
42. Bassett, AS, Chow EWC, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslein E, Harris L. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet*;46:324-30.

Figure Legend

Mild dysmorphic facial features of a boy aged 11 years with 22q11.2 Deletion Syndrome including a short forehead, hooded eyelids with upslanting palpebral fissures, malar flatness, and protuberant ears.