

稿件字数： 2578 个单词

表格数量： 3 图表数量： 1

治疗 22q11.2 缺失综合征患者的临床实践指南及典型个案病例

*Anne S. Bassett, 医学博士^{a,b,c}; *Donna M. McDonald-McGinn, 科学硕士; 认证遗传咨询师、^d Koen Devriendt, 医学博士^h; Maria Cristina Digilio, 医学博士^g; Paula Goldenberg, 医学博士、社会工作硕士^e; Alex Habel, 医学博士^f; Bruno Marino, 医学博士ⁱ; Solveig Oskarsdottir, 医学博士、哲学博士^j; Nicole Philip, 医学博士^k; Kathleen Sullivan, 医学博士、哲学博士^d; Ann Swillen, 哲学博士^h; Jacob Vorstman, 医学博士、哲学博士^l

* 这两位作者对本手稿有同等贡献。

^a 加拿大多伦多市瘾癖与心理健康中心-临床遗传学研究项目

^b 加拿大安大略省多伦多成人先天性心脏病中心、多伦多彼德芒克心脏中心、大学健康网络附属多伦多全科医院

^c 加拿大安大略省多伦多市多伦多大学精神病学系

^d 美国宾夕法尼亚州费城宾夕法尼亚大学医学院, 费城儿童医院人类遗传学科

^e 美国俄亥俄州辛辛那提市辛辛那提儿童医院医学中心

^f 英国伦敦大奥蒙德街儿童医院

^g 意大利罗马小耶稣儿童医院医学遗传科

^h 比利时勒芬市勒芬大学

ⁱ 意大利罗马市罗马大学

^j 瑞典哥德堡市丝维娅皇后儿童医院

^k 法国马赛市提蒙大学医院

^l 荷兰乌得勒支大学医学中心

通讯作者: Donna M. McDonald-McGinn, The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA USA 19104 (美国费城市中心大道, 费城儿童医院), 电话: (215) 590-2920, 传真: (215) 590-3298, 电子邮件: mcginn@email.chop.edu

典型个案病例报告

多个专科医生目前正在跟诊一位患有染色体 22q11.2 缺失综合征 (22q11DS) 的 12 岁男童 (图 1)。这位男童由一位 31 岁的 G3P3 母亲足月后自然阴道分娩, 但有轻微羊水过多。男童出生时体重 3033 克, 家族史不详。一分钟时 Apgar 新生儿评分为 8 分, 5 分钟时为 9 分。除了哭声有些微弱以外, 婴儿初生检测并无特别之处, 之后即直接送入了健康婴儿室。不久之后发现有心脏杂音, 经心脏科会诊后孩子被转入当地一家三级医院, 确诊为法洛氏四联症。出生第三天病情稳定后出院。

出生后第五天开始出现抖动。送到当地急救室检查发现其总钙量为 4.7 mg/dL, 之后诊断为患有局部甲状旁腺功能减退症。此时, 进行咨询的遗传科医生建议进行染色体 22q11DS 诊断。几周后, 他们家接到用荧光原位杂交 (FISH) 确认诊断的电话。直到孩子 5 个月大时, 在三级医院进行综合性 22q11DS 计划的医院接受心脏修复时才了解关于诊断、预后、病因以及复发风险的其它信息。在此期间, 孩子有进食困难 (需要通过鼻胃管进行辅助进食)、鼻腔反流和胃食道反流等, 同时孩子的父母也在网上搜索有关诊断的可靠信息。

随后的显著异常和干预措施包括: 复发性中耳炎, 6 个月的时候进行双侧鼓膜切开置管术; 在识别肺动脉瓣狭窄和双侧胸腔积液后, 在 6 岁的时候接受血管成形术进行左侧脉动内支架置入; 严重 T 细胞功能障碍的慢性上呼吸道感染, 植入活病毒疫苗直至 7 岁; 腭咽闭合不全, 7 岁时进行咽瓣手术; 釉质发育不全和众多龋齿, 从 7 岁开始在全局心脏麻痹的情况下进行三次牙齿手术; 多节段颈椎和胸椎异常以及脊柱侧凸和上腰椎侧弯, 11 岁时进行置入生长棒手术并在 11 岁半和 12 岁时将生长棒延长; 术后低血

钙；身材矮小；便秘；持久性特发性血小板减少。相关阴性结果包括肾脏超声波和父母 22q11.2 缺失研究结果正常。

体检时，他的身高和重量一直略低 5%，但并无激素缺乏症的证据。头围属于参考范围内的 25%。生理缺陷包括：前发际低、眼皮浮肿、颧骨扁平、形状正常但耳部突起且耳垂粘连、鼻部轻微歪斜、鼻尖圆钝肥大、鼻翼发育不全、歪嘴哭面容、上嘴唇薄、下颌轻微畸形、骶骨酒窝并且有第二和第三个脚趾头并趾。

成长发育迟缓，11 个月才能坐立，18 个月才会行走。特别是说话严重延迟，因为他从未呀呀学语，他在 3 岁的时候才讲了他人生的第一个单词，直到 7 岁时才能讲整句话。尽管如此，他在理解语言和手语沟通方面具有相对优势。现已相当熟练，并可以在资源室帮助下与 7 年级的其他孩子一同学习。此外，他很友善，但有时又表现得焦虑和固执化(perseverations)。最后，尽管经历了多项健康、学业和社交方面的困难，但他积极参与辅助体育，而且还是一位狂热的摔跤迷，并享受旅行。随着慢慢成年，一直支持他的父母、兄弟姐妹以及整个大家庭还是越来越担心他的长期治疗效果和转变。

该男孩的复杂病程表明，一份能协助的全科及专科医生和专家照顾 22q11DS 病人的实用性及多系统的临床实践指南是需要的。虽然仍未得到广泛认识，但产前检查中的检测需求也在不断增加。此外，由于表型范围变化相当大，患者可在任何年龄段时表现出此症。因此，这份由国际专家小组研发的指南提出了目前可用于整个生命期限间的 22q11DS 病人的最佳实用建议，此份指南的重点是儿童成长期间不断变化的问题。

背景

尽管临床上仍未得到广泛认识，22q11DS 是最常见的微缺失综合征(MIM #188400/#192430)，估计 4000 个活胎中就有 1 个患有此症。¹⁻³但由于 22q11DS 的表达存在差异较大,实际的发病率可能更高⁴。相比之下，1200 个新生儿中就可发现 1 个患有唐氏症。⁵ 22q11DS 是继唐氏症之后影响发育延迟和主要先天性心脏病的第二大常见因素，约有 2.4% 的个体患有发育性残疾，⁶并且约 10-15% 的父母患有法洛四联症。^{7,8} 22q11.2 缺失在大多患者中确定为迪乔治综合征、软腭-心-面综合征和异常面容综合征⁹⁻¹⁴ 属常染色体显性遗传 OpitzG / BBB 综合征和 Cayler 心面综合征。^{15,16} 尽管这些相关疾病的名单看起来复杂，但是可以理解的是，诊断最初由临床医生根据他们的专业领域进行描述。随着 FISH 的广泛应用，缺失症患者被统称为染色体病因学中的 22q11DS。

帮助临床医生进行 22q11.2 缺失研究的临床特征可能会随着患者年龄而有所变化。但是他们一般会有以下两种或更多典型表现：发育性残疾和/或学习失能，¹⁷⁻¹⁹ 心脏锥干畸形、上颌缺陷、鼻反流、和/或发音障碍、行为问题和/或精神疾病^{20,21}、免疫缺陷、低血钙症和典型面部特征（图 1）。²³⁻²⁶ 但是，如果表达的差异较大，特别是未有典型表现时，可能就会出现漏诊。^{134,35} 这变化较大的差异也可能使 22q11.2 缺失被检测诊断为其它临床综合征（如戈尔登哈）的患者的身上发现。⁴ 因此，要识别 22q11DS，特别是在少年和儿童时，需要特别留意。²³⁻²⁵ 而男性和女性儿童受影响程度相同。²⁶

22q11.2 半合子缺失（如，仅在一对染色体的一条染色体上）通常因为太小而无法单独通过标准染色体显带技术识别细胞遗传学研究。自 1992 年以来，在常见缺失区域内使用探针如 N25 或 TUPLE1 的 FISH 研究使临床实验室可以识别患者是否患有 22q11.2

微缺失。大多数患者 (~85%) 的缺失较大 (~3 Mb)，约包含 45 个功能基因，而其他余下的患者存在较小非典型或“嵌套”的缺失，一般在 3 Mb 范围之内。^{27,28} FISH 仅可检测邻近 22q11.2 缺失区域内的一个单独目标排序。一些“非典型”缺失不包括一般用于临床试验的包含 FISH 探极的区域，²⁹ 因此仅通过这些方法研究的患者将无法检测。可检测任何大小片段的 22q11.2 缺失的更复杂技术，如微阵列比较基因组杂交技术 (aCGH)、多重依赖结扎探极放大 (MLPA)，将最终取代大多实验室的 FISH 检测。³⁰

在病因学方面，22q11.2 缺失的发生与染色体 22q11.2 区域基因组结构有关。由于不平衡的染色体交叉和互换（非等位基因同源重组），彼此高同源性低重复 (LCR) 序列使这个区域特别容易进行重新排列。³¹ 这些 LCR 序列位于常规 22q11.2 缺失区域的侧面并确定常规断点。但是，LCR 不在侧面的断点，可能涉及其它有待确定的重复元素和机制。^{32,33}

大多数 22q11.2 缺失 (>90%) 为 *de novo* (自发) 事件，例如，父母均未受到影响。^{4,28} 但是，在高达 10% 的患者中，可在父母中识别到 22q11.2 缺失（母亲或父亲受影响程度相等）。^{28,34} 因此，基于表现差度，以及体细胞镶嵌性（缺失仅存于部分组织，如淋巴细胞），³⁹ 建议对所有父母进行检查，并且如果识别出缺失，则提供相应跟进和遗传咨询服务。⁴

关于死亡率，值得注意的是，不同于迪乔治综合征患者的早期报告，随着姑息性心脏修复和免疫缺陷的医疗治疗的改进，22q11DS 的婴儿死亡率现在相对较低 (~4%)。³⁴ 但是，与人口期望值相比，整体死亡率还是较高，特别是在成人中。⁴²

22q11DS 是典型的多系统综合征，其严重程度和病症复杂性在不同患者间的差异

甚大³⁵，甚至在相同家庭的受影响成员中也是如此。³⁴ 此外，一个特征的存在并不能预测任何其它特征的存在。而且，到目前为止，并无具有说服力的数据显示相关不同大小和22q11.2缺失程度的临床表现度的重大差异。^{4,28} 因此，虽然有一些针对所有患者的相关建议，但治疗必须适合个别患者、年龄或者发育阶段以及他们的相关特征、严重性以及治疗需求之间的特殊联系。如我们的典型个案病例报告中所示，在婴幼儿期，典型表现如喂养问题、感染、低血钙症和结构性心脏病和上腭异常，可能会伴随讲话、学习和/或发育问题出现。在学龄期，父母的关注点经常会转移到寻找适当教育支持，帮助培养人际关系和应对各种医疗问题如：不明确但限制肢体运动的腿疼、脊柱侧凸、自体免疫疾病、和有时因为激素缺乏症引起的身材矮小。复发性感染可能影响就学，孩子成长时可能需要二次心脏手术。青少年和年轻成年人可能会新发或复发癫痫和/或可治疗的精神疾病。在成年期，相当一部分人发现很难建立或维持雇佣和正常社会关系。此外，在整个生命期间，尤其如果跟22q11DS的潜在联系未得到明确，当新的与综合征相关的局部和的全身病症可能会出现时，会造成特别大的压力。³⁶

很明显，在任何年龄作出的22qDS的诊断都会对遗传咨询服务和患者治疗方面有显著的改变。^{4,25} 及早诊断为影响发病过程和优化治疗效果提供最佳时机。预期护理（Anticipatory care）包括探测和协调治疗相关病况。^{4,24,25} 显示标准治疗对相关问题有效（从先天性心脏异常到甲状腺疾病以及精神疾病等）。³⁷ 但是，在多系统性质的22q11DS的情况下，应当研究所有治疗策略。特别门诊或所谓的“卓越临床中心”，如我们的个案病例所示，可为父母和治疗医生提供支持，同时为访问同伴支持网络提供便利²³⁻²⁵。同样地，这类门诊可小心监测患者所面临的各种可能性和挑战，从而按需进行及时的治疗。由

于 22q11DS 的复杂性，若地理环境及经济上许可，我们提议所有 22q11DS 患者都在一个全面护理中心（comprehensive care center）接受定期检查。但是 22q11DS 专科诊所的数目有限。因此，本指南可协助全科医生治疗 22q11.2 缺失的患者。

方法

该指南分两步制定：首先，针对此曾举办过两次国际 22q11DS 共识会议，一次于 2006 年在法国马赛市，一次于 2008 年在荷兰乌特勒支举行，在这两次会议上，具有丰富经验的医师和研究人员（代表 18 个专科来自 15 个国家）进行小组讨论并基于经验和数据，提出最佳的实用建议。

第二，系统性的回顾 239 份临床相关出版物，以支持共识建议，提供可能的科学依据³⁸，识别出此复杂病情的相对有限的文献，特别是与治疗相关的问题。因此，在我们了解的相对早期阶段，几乎所有 22q11DS 的证据均是第三级或第四级资料（描述性研究和/或专家意见）⁴³。所以，我们还未对提出的建议正式做出评级。

起源于这两个步骤的共识文件草案在 2010 年英国考文垂的 22q11DS 国际会议上得到精炼，目标旨在超越民族、保健系统的区别和分科专业偏见。与所有的临床实践指南一样，这些初始建议将随着更多数据的出现而不断更新。而且，由于成本、不同实践模式及其它原因，部分或许多临床医生不可能进行所有的研究或评估。就像大多数指南，在确定和预期性护理等的成本效率上并未有可用数据，如治疗 22 去 1DS 患者的低血钙症以防止癫痫。而且，本指南可能过于完整，力求包含当前被视为治疗 22q11DS 患者的最佳方式，从而让护理者了解可能具有重大临床意义的症状。

指南总结

表 1 介绍了多系统特征，包括那些常见及罕见但可能对诊断和/或后续治疗相当重要的特征。^{25,35} 表 1 还提供了治疗和涉及专业的概述。表 2 列出了“诊断中”阶段和之后开发阶段的建议。表 3 列出了医生在治疗患者期间可能遇到的注意事项。这些是总体一般原则。对全世界各地皆有实用性的建议被列为优先。

遗传咨询服务

22q11DS 的遗传咨询包括患病率、成因、检测、各种病症、干预以及产前/孕前的选项。⁴ 虽然他们只有轻微的临床病症，有一些受影响的成年人，特别是那些因为其孩子有更严重的 22q11Ds 病症而被检测出的成年人，经检测发现患有缺失征³⁴。此外，体细胞镶嵌性亦曾被报告。³⁹ 因此，虽然缺少明显的临床特征，也应保证父母方面的研究以便提供相应复发风险咨询服务。同样地，患有 *de novo* 缺失征的孩子的父母若有种系镶嵌的情况，其以后的孩子将有小量的复发风险较小。^{40,41} 一个较为罕见的情况是患者有 22q11.2 缺失及另外一些可能产生混淆的诊断，如家庭单基因紊乱或其它零星染色体异常。这样会使 22q11.2 缺失的特征评估以及遗传咨询服务复杂化。更为罕见的是，因为染色体不平衡易位而引起缺失¹⁰，而且这样还会影响复发风险咨询。因此，咨询师有责任在提供咨询服务之前排除重新排列的可能性。

22q11Ds 的患者，不论性别，与显性常染色体遗传患者相似，在每次怀孕有 50% 的机会生育一个受影响的孩子。虽然根据综合征的可变性，不可能预测后代临床表现的范围和严重程度。此类患者的产前诊断选择包括：超声和胎儿超声心动图，非侵入性但仅可

检测一些伴有 22q11DS 的先天性异常，和/或缺失检测，如通过绒毛膜取样或高精度的羊膜穿刺术。孕前选择包括捐献配子或试管授精的胚胎植入前的基因诊断。⁴

咨询服务包括关于相关的常见病状和/或可能在 22q11DS 不同研究阶段开发的最新信息（表 1） 此外，关于治疗策略、当地资源和支援的信息应向患者、其家庭及医生提供。

最理想的情况是，在生命的不同阶段重复基因咨询服务，并提供关于 22q11DS 的最新信息并解答问题。这在青春期和成年期过渡期间特别重要，因为生殖问题和可治疗的晚发病情，如精神疾病，是这时期较突出的特征。²⁵

结论

总括来说，本指南提出了目前在各个整个生命阶段间可用的最佳实用建议，并通过儿童期开发重点关注不断变化的问题，如我们的典型个案病例报告所示。与所有指南一样，这些建议需要随着新信息而不断更新。

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 anomaly 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. 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;64:1076-86.
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, Oechslin E, Harris L. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet*;46:324-30.