

稿件字數： 5250 個單詞

表格數量： 3 圖表數量： 1 (請參閱[英語原版](#))

治療 22q11.2 缺失綜合症患者的臨床實踐指南及典型個案病例

*Anne S. Bassett, 醫學博士 a,b,c; *Donna M. McDonald-McGinn, 科學碩士; 認證遺傳諮詢師、 d Koen Devriendt, 醫學博士 h; Maria Cristina Digilio, 醫學博士 g; Paula Goldenberg, 醫學博士、社會工作碩士 e; Alex Habel, 醫學博士 f; Bruno Marino, 醫學博士 i; Solveig Oskarsdottir, 醫學博士、哲學博士 j; Nicole Philip, 醫學博士 k; Kathleen Sullivan, 醫學博士、哲學博士 d; Ann Swillen, 哲學博士 h; Jacob Vorstman, 醫學博士、哲學博士 l

* 這兩位作者對本手稿有同等貢獻。

a 加拿大多倫多市癮癮與精神健康中心 -臨床遺傳學研究專案

b 加拿大安大略省多倫多成人先天性心臟病中心、多倫多彼德芒克心臟中心、大學健康網路附屬多倫多全科醫院

c 加拿大安大略省多倫多市多倫多大學精神病學系

d 美國賓夕法尼亞州費城賓夕法尼亞大學醫學院, 費城兒童醫院人類遺傳學科

e 美國俄亥俄州辛辛那提市辛辛那提兒童醫院醫學中心

f 英國倫敦大奧蒙德街兒童醫院

g 義大利羅馬小耶穌兒童醫院醫學遺傳科

h 比利時勒芬市勒芬大學

i 義大利羅馬市羅馬大學

j 瑞典哥德堡市絲維婭皇后兒童醫院

k 法國馬賽市提蒙大學醫院

l 荷蘭烏德勒支大學醫學中心

通訊作者: Donna M. McDonald-McGinn , The Children's Hospital of Philadelphia, 34th and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA USA 19104 (美國費城市中心大道, 費城兒童醫院), 電話: (215) 590-2920, 傳真: (215) 590-3298, 電子郵件: mcginn@email.chop.edu

典型個案病例報告

多個專科醫生目前正在跟診一位患有染色體 22q11.2 缺失綜合症(22q11DS)的12歲男童 (請參閱 [英語原版](#)之圖 1)。這位男童由一位 31 歲的G3P3 母親足月後自然陰道分娩，但有輕微羊水過多。男童出生時體重3033克，家族史不詳。一分鐘時Apgar 新生兒評分為 8 分，5 分鐘時為 9 分。除了哭聲有些微弱以外，嬰兒初生檢測並無特別之處，之後即直接送入了健康嬰兒室。不久之後發現有心臟雜音，經心臟科會診後孩子被轉入當地一家三級醫院，確診為法洛氏四聯症。出生第三天病情穩定後出院。

他出生後第五天開始出現抖動，送到當地急救室檢查發現其總鈣量為 4.7 mg/dL，之後診斷為患有局部甲狀旁腺功能減退症。此時，進行諮詢的遺傳科醫生建議進行染色體 22q11DS 診斷。幾週後，他們家接到用螢光原位雜交 (FISH) 確認診斷的電話。直到孩子 5 個月大時，在三級醫院接受心臟修復時才瞭解關於 22q11DS 的診斷、預後、病因以及復發風險的其它資訊。在此期間，孩子有進食困難 (需要通過鼻胃管進行輔助進食)、鼻腔反流和胃食道反流等，同時孩子的父母也在網上搜索有關診斷的可靠資訊。

隨後的顯著異常和干預措施包括：復發性中耳炎，6 個月的時候進行雙側鼓膜切開置管術；在識別肺動脈瓣狹窄和雙側胸腔積液後，在 6 歲的時候接受血管成形術及左側脈動內支架置入；嚴重 T 細胞功能障礙的慢性上呼吸道感染，所以直至 7 歲才能注射活病毒疫苗；齶咽閉合不全，7 歲時進行咽瓣手術；釉質發育不全和眾多齲齒，從 7 歲開始在全部心臟麻痺的情況下進行三次牙齒手術；多節段頸椎和胸椎異常以及脊柱側凸和上腰椎側彎，11 歲時進行置入生長棒手術並在 11 歲半和 12 歲時將生長棒延長；術後低血鈣；身材矮小；便秘；持久性特發性血小板減少。相關陰性結果包括腎臟超聲波和父母 22q11.2 缺失研究結果。

體檢時，他的身高和重量一直略低於 5%，但並無激素缺乏症的證據。頭圍屬於參考範圍內的 25%。生理缺陷包括：前髮際低、眼皮浮腫、顴骨扁平、形狀正常但耳部突起且耳垂粘連、鼻部輕微歪斜、鼻尖圓鈍肥大、鼻翼發育不全、歪嘴哭面容、上嘴唇薄、小頷輕微畸形、骶骨酒窩、並且有第二和第三個腳趾頭並趾。

成長發育遲緩，11個月才能坐立，18個月才會行走。特別是說話嚴重延遲，因為他從未牙牙學語，他在3歲的時候才講了他人生的第一個單詞，直到7歲時才能講整句話。儘管如此，他在理解語言和手語溝通方面具有相對優勢。現已相當熟練，並可以在資源教室與7年級的其
他孩子一同學習。此外，他很友善，但有時又表現得焦慮和固持化(perseverations)。最後，儘管經歷了多項健康、學業和社交方面的困難，但他積極參與輔助體育，而且還是一位狂熱的摔跤迷，並享受旅行。但是，隨著慢慢成年，一直支援他的父母、兄弟姐妹以及整個大家庭越來越擔心他的長期治療效果和轉變。

該男孩的複雜病程證明，一份能協助全科及專科醫生和專家照顧 22q11DS 病人的實用性及多系統的臨床實踐指南是需要的。雖然仍未得到廣泛認識，但檢測需求(包括產前檢查)在不斷增加。此外，由於表型範圍變化相當大，患者可在任何年齡段時表現出此症。因此，這份由國際專家小組研發的指南提出了可用於22q11DS病人的整個壽命最佳實用建議，並針對兒童成長期間不斷變化的問題。

背景

儘管臨床上仍未得到廣泛認識，22q11DS 是最常見的微缺失綜合症 (MIM#188400/#192430)，估計 4000 個活胎中就有 1 個患有此症。¹⁻³但由於22q11DS的表現度在不同患者有差異，實際的發病率可能更高⁴。相比之下，1200 個新生兒中就可發現 1 個患有唐氏綜合症。⁵ 22q11DS 是繼唐氏綜合症之後導致發育延遲和主要先天性心臟病的第二大常見因素，約有 2.4% 的個體患有發育性殘疾，⁶並且約 10-15% 的父母患有法洛四聯症。^{7,8} 22q11.2 缺失在大多患者中確定為迪喬治綜合症、軟齶-心-面綜合症和異常面容綜合症⁹⁻¹⁴ 屬常染色體顯性遺傳OpitzG / BBB 綜合症和 Cayler 心面綜合症。^{15,16} 儘管這些相關疾病的名單看起來複雜，但是可以理解的是，診斷最初由臨床醫生根據他們的專業領域進行描述。隨著FISH的廣泛應用，缺失症患者被統稱為染色體病因學中的22q11.2DS。

使臨床醫生進行 22q11.2 缺失研究的臨床特徵可能會隨著患者年齡而有所變化，但是他們一般會有以下兩種或更多典型表現：發育性殘疾和/或學習失能，¹⁷⁻¹⁹ 心臟錐幹畸形、上齶缺陷、鼻反流、和 /或發音障礙、行為問題和/或精神疾病^{20,21}、免疫缺陷、低血鈣症和典型面部特徵 (請參閱[英語原版](#)之圖 1)。²³⁻²⁶ 但是，由於22q11.2 缺失的表現度在不同患者中有重大的差異，如果患者未有典型表現時，可能就會出現漏診。^{134,35}這變化較大的差異也可能使22q11.2缺失在被檢測診斷為其它臨床綜合症 (如戈爾登哈) 的患者的身上發現。⁴ 因此，要識別22q11DS，特別是在少年和兒童時，需要特別留意。²³⁻²⁵ 而男性和女性兒童受影響程度相同。²⁶

22q11.2半合子缺失 (即是在一對染色體的一條染色體上) 通常因為缺失太小而無法單獨以細胞遺傳學的標準染色體顯帶技術識別出來。自1992年，在常見缺失區域內使用探極如N25 或 TUPLE1 的FISH 研究使臨床實驗室可以識別患者是否患有 22q11.2微缺失。大多數患者 (~85%) 的缺失較大 (~3 Mb)，約包含 45 個功能基因，而其他餘下的患者存在較小非典型或「嵌套」的缺失，一般在 3 Mb範圍之內。^{27,28} FISH僅可檢測鄰近22q11.2缺失區域內的一個單獨目標排序。一些「非典型」缺失不包括一般用於臨床試驗的包含 FISH探極的區域，²⁹因此僅通過這些方法研究的患者將未被發現。可檢測任何大小片段的 22q11.2 缺失的更複雜技術，如微陣列比較基因體雜交技術 (aCGH)、多重連接探極放大 (MLPA)，將最終取代大多實驗室的 FISH檢測。³⁰

在病因學方面，22q11.2 缺失的發生與染色體 22q11.2 區域基因組結構有關。由於不平衡的染色體交叉和互換（非等位基因同源重組），彼此高同源性低重複 (LCR) 序列使這個區域特別容易進行重新排列。³¹ 這些 LCR 序列位於常規 22q11.2 缺失區域的兩側，並確定常規中斷點。但是，LCR 不在側面的中斷點，可能涉及其它有待確定的重複元素和機制。^{32,33}

大多數 22q11.2 缺失 (>90%) 為 *de novo*（自發）事件，即父母均未受到影響。^{4,28} 但是，在高達 10% 的患者中，可在父母中識別到 22q11.2 缺失（母親和父親受影響的機會相等）。^{28,34} 因此，基於 22q11.2 缺失的表現度在不同患者中有重大的差異，以及體細胞鑲嵌性（缺失僅存於部分組織，如淋巴細胞），³⁹ 建議對所有父母進行檢查，並且如果識別出缺失，則提供相應跟進和遺傳諮詢服務。⁴

關於死亡率，值得注意的是，不同於迪喬治綜合症患者的早期報告，隨著緩和性心臟修復和免疫缺陷的醫療治療的改進，22q11DS 的嬰兒死亡率現在相對較低 (~4%)。³⁴ 但是，與人口期望值相比，整體死亡率還是較高，特別是在成人中。⁴²

22q11DS 是典型的多系統綜合症，其嚴重程度和病症複雜性在不同患者間的差異甚大³⁵，甚至在相同家庭中受影響的成員也是如此。³⁴ 此外，一個特徵的存在並不能預測任何其它特徵的存在。而且，到目前為止，並無具令人信服的資料顯示 22q11.2 缺失程度與臨床表現的重大差異有關連。^{4,28} 因此，雖然有一些針對所有患者的相關建議，但治療必須適合個別患者、年齡或者發育階段以及他們的相關特徵、嚴重性以及治療需求之間的特殊聯繫。如我們的典型個案病例報告中所示，在嬰幼兒期，典型表現如餵養問題、感染、低血鈣症和結構性心臟病和上齶異常，可能會伴隨講話、學習和/或發育問題出現。在學齡期，父母的關注點經常會轉移到尋找適當教育支援，培養人際關係和應對各種醫療問題如：不具體但限制肢體運動的腿疼、脊柱側凸、自體免疫疾病、和因為激素缺乏症引起的身材矮小。復發性感染可能影響就學，孩子成長時可能需要二次心臟手術。青少年和年輕成年人可能會有新發或復發癲癇和/或可治療的精神疾病。在成年期，一部分患者發現很難建立或維持僱傭和正常社會關係。此外，在整個生命期限間，尤其如果跟 22q11DS 的潛在聯繫未得到明確，當新的與綜合症相關的局部和的全身病症可能會出現時，會造成特別大的壓力。³⁶

很明顯，在任何年齡作出的 22q11DS 診斷都會對遺傳諮詢服務和患者治療方面有顯著的改變。4.25 及早診斷為影響發病過程和優化治療效果提供最佳時機。預期護理（Anticipatory care）包括探測和協調治療相關病況。4.24,25 證據顯示標準治療對相關問題有效（從先天性心臟異常到甲狀腺疾病以及精神疾病等），³⁷ 但是，在多系統性質的 22q11DS 的情況下，應當研究所有治療策略。特別門診或所謂的「卓越臨床中心」，如我們的個案病例所示，可為父母和治療醫生提供支援，並協助家庭加入同伴支援網路²³⁻²⁵。同樣地，這類門診可小心監測患者所面臨的各種可能性和挑戰，從而按需要進行及時的治療。由於 22q11DS 十分複雜，若地理環境及經濟上許可，我們提議所有 22q11DS 患者都在一個全面護理中心（comprehensive care center）接受定期檢查，但是 22q11DS 專科診所的數目有限。因此，本指南可協助全科醫生治療 22q11.2 缺失的患者。

方法

本指南分兩步制定：首先，針對此曾舉辦過兩次國際 22q11DS 共識會議，一次於 2006 年在法國馬賽市，一次於 2008 年在荷蘭烏特勒支舉行，在這兩次會議上，具有豐富經驗的醫師和研究人員（來自多過 15 個國家的 18 個專科代表）進行小組討論並基於經驗和資料，提出最佳的實用建議。

第二，系統性地回顧 239 份臨床相關出版物，盡量以科學證據達成共識建議³⁸，在此發現對於此複雜病情的文獻相對有限，特別是與治療相關的問題。因此，我們的瞭解在相對早期階段，幾乎所有 22q11DS 的證據均是第三級或第四級資料（描述性研究和/或專家意見）⁴³。所以，我們還未對提出的建議正式作出評級。

源於這兩個步驟的共識文件草案在 2010 年英國考文垂舉行的 22q11DS 國際會議上得到了改進，目標旨在超越國籍、保健系統的分別和分科專業偏見。與所有的臨床實踐指南一樣，這些初始建議將隨著更多資料的出現而不斷更新。而且，由於成本、不同實踐模式及其它原因，部分或許多臨床醫生不可能進行所有的研究或評估。就像大多數指南，在預期性護理等的成本效率上並未有可用資料，如治療 22q11DS 患者的低血鈣症以防止癲癇。然而，這些指

導方針雖然傾向於過於完整，但力求包含當前被視為治療22q11DS患者的最佳方式，從而讓護理者瞭解可能具有重大臨床意義的症狀。

指南總結

表 1介紹了多系統特徵，包括那些常見及罕見但可能對診斷和/或後續治療相當重要的特徵。25,35 表1 還提供了治療和涉及專業的概述。表 2列出了「診斷中」階段和之後發展階段的建議。表 3列出了醫生在治療患者期間可能遇到的注意事項。這些都是總體的一般原則。對全世界各地皆有實用性的建議被列為優先。

遺傳諮詢服務

22q11DS 的遺傳諮詢包括討論患病率、成因、檢測、各種病症、干預以及產前 / 孕前的選項，⁴特別是那些因為其孩子有更嚴重的22q11DS病症而被檢測的成年人：雖然他們自己本身只有輕微的臨床病症, 卻被發現患有缺失症³⁴。此外，體細胞鑲嵌性亦曾被報告。³⁹ 因此，雖然缺少明顯的臨床特徵，也應確保父母得到檢測, 以便提供相應復發風險諮詢服務。同樣地，患有 *de novo* 缺失症的孩子的父母若有生殖系鑲嵌的情況，其以後的孩子將有少量的復發風險。^{40,41} 一個較為罕見的情況是患者有22q11.2 缺失及另外一些可能產生混淆的診斷，如家族性單基因疾病或其它零星染色體異常。這樣會使 22q11.2 缺失的特徵評估以及遺傳諮詢服務複雜化。更為罕見的是，因為染色體不平衡易位而引起缺失¹⁰，而且這樣還會影響復發風險諮詢。因此，諮詢師有責任在提供諮詢服務之前排除易位的可能性。

22q11DS的患者，不論性別，與顯性常染色體遺傳患者相似，在每次懷孕有50%的機會生育一個受影響的孩子。不過根據綜合症的可變性，不可能預測後代臨床表現的範圍和嚴重程度。此類患者的產前診斷選擇包括：超聲和胎兒超聲心動圖(非侵入性但僅可檢測部份22q11DS 的先天性異常)、產前缺失檢測，如通過絨毛膜取樣或高精度的羊膜穿刺術。孕前選擇包括使用捐贈者配子(精子/卵子)或試管授精的胚胎植入前的基因診斷。⁴

諮詢服務包括提供關於常見和 /或可能在 22q11DS 患者不同成長階段出現的病狀的最新資訊

(表 1)。此外，應向患者、其家庭及醫生提供相關的治療策略、當地資源和支援的資訊。最理想的情況是，在生命的不同階段都接受遺傳諮詢服務，並向患者提供關於 22q11DS 的最新資訊並解答問題。這在青春期和成年期過渡期間特別重要，因為生殖問題和可治療的晚發病情，如精神疾病，是這時期較突出的特徵。 25

結論

總括來說，本指南提出了目前在各個整個生命階段間可用的最佳實用建議，並集中討論兒童期不斷變化的問題，如我們的典型個案病例報告所示。與所有指南一樣，這些建議需要隨著新資訊而不斷更新。

Reference

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.

表 1: 22q11.2 染色體缺失綜合症的多系統特徵

一般特徵 1	相關年齡組			挑選出的較罕見特徵 2	處理方法		涉及的一般專科 (家庭醫學科、兒科、普通內科、放射科除外)
	胎兒	嬰兒至兒童	青少年至成人		標準3	特別考慮或注意	
普通遺傳學 • 生理缺陷 (>90% 的病例) 4 • 多重性先天異常 • 學習障礙/智能缺陷/發育遲緩 (90%) • 羊水過多 (16%)	✓	✓	✓	胎兒流產或嬰兒死亡	✓	遺傳諮詢 藥物治療	醫學遺傳科 婦產科
心血管系統 (錐幹/其他) • 任何人 (包括未成年人) (50-75%) • 需要手術 (30-40%)	✓	✓	✓	血管環 主動脈根部擴張 心律失常	✓	超聲波心動圖 用於嬰兒手術的輻照血液製品 鈣水平	心血管外科 心臟科
上齶及相關(75%) • 發音障礙/哭泣障礙和/或鼻腔反流 (>90%) • 齶咽閉合不全, 黏膜下齶裂 (常見齶裂/罕見齶裂) • 慢性中耳炎和/或分泌性中耳炎 • 感音神經性聽力損失和/或傳導性聽力損失 (30-50%)	✓	✓	✓	喉蹼 氣管-食管瘻 食管閉鎖 副耳瘻孔/耳前瘻孔7 小耳症/無耳 7	✓	言語治療 齶部手術	言語病理科 整形外科/唇齶裂醫療小組 耳鼻喉科 聽力科
免疫相關系統5 • 復發性感染 (35%-40%) • T 細胞水平偏低和/或功能受損 • 自身免疫疾病		✓	✓	IgA 缺乏症 嚴重免疫缺陷 (0.5-1%)	✓	接種流感疫苗 用於嬰兒的特殊方案 5	免疫科 風濕科 耳鼻喉科 過敏科 呼吸科
內分泌系統 • 低血鈣症和/或甲狀旁腺功能減退 (>60%) • 甲狀旁腺功能減退 (20%), 甲狀腺機能亢進 (5%) • 肥胖症 (35%, 成人)		✓	✓	生長激素缺乏症 2 型糖尿病	✓	補充維生素 D 和鈣6 生長激素食譜/運動諮詢	內分泌科 營養科
胃腸系統 • 胃-食道反流 • 動力障礙/吞嚥困難 (35%) • 便秘 • 膽石病 (20%) • 臍/腹股溝疝	✓	✓	✓	吸入 肛門閉鎖 腸旋轉不良 先天性巨結腸 膈疝	✓	胃管餵食 (胃造口術, 胃底折疊術)	胃腸科 普通外科 餵食醫療小組 呼吸科
泌尿生殖系統 • 泌尿道結構異常 (31%) • 排尿障礙 (11%) • 單側腎臟發育不全 (10%) • 多囊性發育不良腎 (10%)	✓	✓	✓	回波腎/腎發育不良 重複腎 腎積水 尿道下裂 隱睾症 無子宮 腎鈣質沉著症	✓	超聲波移植	泌尿科 腎臟科 婦科 放射科

眼科 • 斜視 (15%) • 屈光不正 • 角膜後胚胎環，視網膜血管扭曲 7		✓		鞏角膜 眼組織殘缺 上瞼下垂	✓	眼科檢查	眼科
骨骼系統 • 脊柱側凸 (45%; 6% 需要手術) • 頸椎異常/胸部蝴蝶椎 • 兒童先天性腿疼 • 骶骨竇道	✓	✓	✓	頸脊髓壓迫症 顱縫早閉 上/下肢軸前/後多指症	✓	X光檢查 矯正術	整形外科 神經外科 放射科 普通外科 手外科 理療科
血液病學/腫瘤學 • 血小板減少 (30%) • 脾腫大 (10%)		✓	✓	先天血小板減少症 巨大血小板病 自身免疫 嗜中性白血球減少症 白血病，淋巴瘤，肝母細胞 癌	✓	監控	
神經系統 • 復發性 (常為低鈣性) 癲癇 (40%，成人) • 無促因癲癇 (5%)		✓	✓	多小腦回 小腦畸形 神經管缺陷 腹型偏頭痛	✓	鈣水平，鎂水平 腦電圖 磁共振	神經科
生長和發育 • 發育不良 • 運動發育遲緩和/或言語遲緩 (>90%) • 學習障礙 (>90%)，智能缺陷 (~35%) • 身材矮小 (20%)	✓	✓	✓		✓	早期干預 手語 教育支持 職業諮詢	小兒發育科 言語病理科 職業治療科/理療科 神心理科 教育心理科
神經精神系統障礙 • 神經系統疾病 (60%，成人) • 兒童期疾病 (例如，注意力缺陷，自閉症譜系障礙) • 焦慮與抑鬱 • 精神分裂症和其他精神病 (>20%)		✓	✓		✓	監控 標準療法	精神科 小兒發育科
其他疾病 • 非傳染性呼吸系統疾病 (10-20%) • 皮脂溢或皮炎 (35%)，重度痤瘡 (25%) • 髕骨脫位 (10%) • 牙科疾病 - 牙釉質發育不全/慢性齲 (常見) • 靜脈曲張 (10%)		✓	✓		✓		呼吸科/肺病科/麻 醉科 皮膚科 風濕科 整形外科 牙科 血管外科

1 我們對於 22q11.2 染色體缺失綜合症 (22q11DS) 特徵概率的估計僅以終生患病率為準，並且因病例確定方法和患者年齡而異。22q11.2 染色體缺失綜合症的特徵包括 >1% 的患病率，這明顯高於普通人群中的估計值

2 22q11.2 染色體缺失綜合症中挑選出 (一定程度上為任意挑選) 的一系列較罕見特徵，強調了需要積極治療的病症

3 根據所涉及病症採取的標準監控、調查和管理

4 典型面部特徵包括長窄臉、顴骨扁平、眼皮浮腫、鼻尖圓鈍肥大的管形鼻、鼻翼發育不全、鼻塌陷或鼻橫紋、小嘴、小耳突的耳輪厚重褶皺和歪嘴哭面容

5 僅適用於嬰兒：將傳染性暴露最小化、一開始即保留活疫苗、對於鉅細胞病毒檢測呈陰性的嬰兒提供經輻照的血液產品、流感接種疫苗和呼吸道合胞病毒預防

- 6 所有患者均應當補充維生素 D，病史中記錄有低血鈣症和/或相對或絕對甲狀旁腺功能減退的患者可能要有服用規定的荷爾蒙形式，例如，骨化三醇，由內分泌學家監督
- 7 可能對診斷有重要作用

表 2. 22q11.2 染色體缺失綜合症的建議評估*

評估	診斷中	嬰兒期 (0-12 個月)	學前期 (1-5 周歲)	學齡期 (6-11 周歲)	青春期 (12-18 周歲)	成年期 (>18 周歲)
離子鈣, 甲狀旁腺激素1	●	●	●	●	●	●
促甲狀腺激素 (每年一次)	●		●	●	●	●
全血計數及分類項目檢查 (每年一次)	●	●	●	●	●	●
免疫學評估2	●	● 3	● 3			
眼科	●		●			
評估齶 4	●	●	●			
聽力	●	●	●			●
頸椎 (>4 歲)			● 5			
脊柱側凸檢查	●		●		●	
牙齒評估			●	●	●	●
腎臟超聲波	●					
心電圖	●					●
超聲波心動圖	●					
發育 6	●	●	●			
在校表現				●	●	
社會化/行使職能	●	●	●	●	●	●
精神/情緒/行為評估 7	●		●	●	●	●
各系統回顧	●	●	●	●	●	●
對於父母染色體缺失的研究	●					
遺傳諮詢 8	●				●	●

*我們於 2010 年提出這些建議，我們往往會犯過度包容的錯誤。本地的醫療實踐模式可能會有所不同

1 嬰兒期的鈣水平測試每 3-6 個月進行一次，兒童期每 5 年進行一次，之後每 1-2 年進行一次，甲狀腺檢查每年進行一次。術前和術後進行鈣檢查，孕期要定期進行鈣檢查

2 除了全血技術檢查 (含分類項目檢查) 外，在新生兒中要進行流式細胞術檢查，年齡 9-12 個月嬰兒 (活疫苗之前) 進行流式細胞術、免疫球蛋白和 T 細胞功能檢查。專家在缺乏臨床特徵時擴大所需的免疫檢查上有意見分歧。

3 在注射活疫苗前評估免疫功能 (請參見腳註 2)

4 在嬰兒期：查看齶，評估進食問題和/或鼻腔反流；在兒童學步期：評估鼻音質量

5 頸椎拍片以檢測異常現象：前/後、側、擴展、張嘴、顛底視圖檢查。專家在例行 X 線檢查可取性上有意見分歧。有膈帶壓迫症狀表示要進行緊急轉到神經科。

6 運動發育遲緩和言語/語言遲緩很常見，對於任何遲緩，迅速轉診進行早期干預有助於獲得最優效果

7 對於行為狀態、情緒狀態及思維的變化要警覺，包括成人及青少年的幻想和錯覺，評估應包括高危行為 (性行為、酒精/藥物濫用等)

8 詳情請參見文本

表3： 22q11.2 染色體缺失綜合症患者的重要注意事項

特徵	建議處理方法
吸入性肺炎	可能需要抽吸或胸部物理療法作為預防措施；少食多餐可能有所幫助；需要頻繁地進行胃管餵食
自主神經功能失調	術前、術後和發生重大生物性壓力時（例如，傳染病、重大醫療危機）需要認真監測並提供必要的支持
較其他患者，患各種類型外科並發症的可能性提高（出血、肺不張、癲癇和困難插管）	術前、術後需要認真監測，包括離子鈣、氧含量；小型插管設備的可用性
腔體狹窄（例如，氣道、椎管、耳道狹窄）	可能需要更小尺寸的插管設備 需要定期進行耳沖洗，以最大限度地提高聽力
解剖異常（任何部位）	手術前進行準備調查和考慮
血管解剖異常	咽成形術前考慮磁共振血管造影
腺樣體切除術可能會使齶咽閉合不全惡化	考慮利弊
咽後壁介入治療可能引起睡眠呼吸暫停	考慮利弊
發生生物性壓力時對低血鈣症進行風險評估（例如，手術、感染、燒傷和圍產期評估）	監測離子鈣水平並考慮提高維生素 D 和/或鈣的治療劑量
低血鈣症的惡化因素（例如，酒精、汽水和胰腺炎）	最大限度地減少酒精和汽水的攝入量，要加倍注意胰腺炎；更加嚴密監測鈣水平
低血鈣症的治療可能引起腎鈣質沉著症	嚴密監測治療情況
癲癇素質	考慮肌陣攣、失神發作或全身性發作（伴有明顯的行為笨拙/絆跌），注意力不集中或摔倒；檢查低鈣血症和低鎂血症並確保適當的治療；考慮將抗痙攣藥作為其他藥物的輔助藥物，這些藥物往往可降低癲癇發生閾值（例如，氯氮平、治療精神病的其他藥物）
對咖啡因的敏感性	減少咖啡因的攝取量，尤其是可樂和/或“能量”飲料和咖啡的攝取量；考慮將其作為焦慮和/或煩躁和/或震顫的影響因素
發育遲緩在發育的各個方面很常見（結構性發育遲緩和功能性發育遲緩）	隨著時間的推移會導致成長放慢和能力改變，提供必要的支持可有助於減少挫折並最大限度地提高功能。使環境、社會和個人認知能力的期望和要求相匹配會最大限度地降低慢性應激和過度發育的風險。
對睡眠的需求增加	規律的睡眠時間、早睡和比同齡人有更多的睡眠時間有助於降低煩躁並增進學習和身體機能的運作
對結構、常規、確定性和統一性的需求增加	環境調整可增加穩定性，限制改變有助於減少焦慮和挫折感
便秘	考慮將言語患者和非言語患者作為激動和/或疼痛的誘因。常規化措施，包括水合作用、運動、纖維製品的攝取和大便常規檢查
形成各類囊腫的傾向	常規檢查
妊娠並發症	相關特徵和風險的個體生物性應激因子，例如，低血鈣症、成人先天性心臟病、精神疾病、癲癇素質和社會情境