



## REVIEW

## Herziene aanbevelingen voor de klinische praktijk bij volwassenen met het 22q11.2 deletiesyndroom

Erik Boot<sup>1,2,3,\*</sup> , Sólveig Óskarsdóttir<sup>4,5,\*</sup>, Joanne C.Y. Loo<sup>2</sup>, Terrence Blaine Crowley<sup>6</sup>, Ani Orchanian-Cheff<sup>7</sup>, Danielle M. Andrade<sup>8</sup>, Jill M. Arganbright<sup>9</sup>, René M. Castelein<sup>10</sup>, Christine Cserti-Gazdewich<sup>11</sup>, Steven de Reuver<sup>10</sup>, Ania M. Fiksinski<sup>3,12</sup>, Gunilla Klingberg<sup>13</sup>, Anthony E. Lang<sup>14</sup>, Maria R. Mascarenhas<sup>15,16</sup>, Edward M. Moss<sup>17</sup>, Beata Anna Nowakowska<sup>18</sup>, Erwin Oechslin<sup>19</sup>, Lisa Palmer<sup>2</sup>, Gabriela M. Repetto<sup>20</sup>, Nikolai Gil D. Reyes<sup>14</sup>, Maude Schneider<sup>21</sup>, Candice Silversides<sup>22</sup>, Kathleen E. Sullivan<sup>16,23</sup>, Ann Swillen<sup>24</sup>, Therese A.M.J. van Amelsvoort<sup>3</sup>, Jason P. Van Batavia<sup>25,26</sup>, Claudia Vingerhoets<sup>1,3</sup>, Donna M. McDonald-McGinn<sup>6,16,27,\*</sup> , Anne S. Bassett<sup>2,28,29,30,\*</sup>

## ARTIKEL INFO

*Geschiedenis van het artikel:*

Ontvangen 3 mei 2022

Ontvangen in herziene vorm

15 november 2022

Geaccepteerd voor publicatie 15

november 2022

Online beschikbaar 2 februari 2023

*Trefwoorden:*

Volwassenen

Veroudering

Klinische richtlijnen

DiGeorge syndroom

Behandeling

## ABSTRACT

Het doel van deze review was om de richtlijnen voor de ondersteuning en behandeling van volwassenen met 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS) te actualiseren. De 22q11.2 Society rekruteerde wereldwijd deskundige klinici om de oorspronkelijke richtlijnen te herzien in een stapsgewijs proces volgens best practices: (1) een systematisch literatuuronderzoek (1992-2021), (2) studie-selectie en synthese door klinische experts uit 8 landen, die samen 24 subspecialismen vertegenwoordigden en (3) formulering van consensusaanbevelingen op basis van de literatuur, mede gevormd door de resultaten van enquêtes onder patientvertegenwoordigers. Van de 2441 voor 22q11.2DS relevante publicaties die aanvankelijk werden geïdentificeerd werden er 2344 full-text beoordeeld, waarvan er 2318 voldeden aan de inclusiecriteria (klinisch relevant voor 22q11.2DS). Hiervan waren er 894 potentieel relevant voor volwassenen. Het wetenschappelijk bewijs blijft beperkt. De multidisciplinaire aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op huidige best practices voor dit zich ontwikkelende veld, waar mogelijk onderbouwd met beschikbare literatuur. De aanbevelingen bieden handvatten voor de herkenning, evaluatie, monitoring en behandeling van de vele later optredende en chronische 22q11.2DS-geassocieerde multisysteem morbiditeiten die relevant zijn voor volwassenen. De aanbevelingen gaan ook in op belangrijke aspecten van genetische counseling en psychosociale overwegingen voor het toenemende aantal volwassenen met deze complexe aandoening.

© 2023 De auteurs. Gepubliceerd door Elsevier Inc. namens het American College of Medical Genetics and Genomics. Dit is een open access artikel onder de CC BY licentie.

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\*Correspondentie en verzoeken om materiaal moeten worden gericht aan Erik Boot, Advisium, 's Heeren Loo Zorggroep, Berkenweg 11, 3818 LA Amersfoort, Nederland. *E-mailadres:* [erik.boot@sheerenloo.nl](mailto:erik.boot@sheerenloo.nl) OF Sólveig Óskarsdóttir, Department of Pediatric Rheumatology and Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, SE-416 85, Gothenburg, Sweden. *E-mailadres:* [solveig.oskarsdottir@vgregion.se](mailto:solveig.oskarsdottir@vgregion.se) OF Donna M. McDonald-McGinn, Division of Human Genetics, 22q and You Center, and Clinical Genetics Center, The Children's Hospital of Philadelphia and the Department of Pediatrics at the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, Pennsylvania 19104. *E-mailadres:* [mcdginn@chop.edu](mailto:mcdginn@chop.edu) OF Anne S. Bassett, The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, 585 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 2N2, Canada. *E-mailadres:* [anne.bassett@utoronto.ca](mailto:anne.bassett@utoronto.ca)

Affiliaties staan aan het einde van het document.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>

1098-3600/© 2023 De auteurs. Gepubliceerd door Elsevier Inc. namens het American College of Medical Genetics and Genomics. Dit is een open access artikel onder de CC BY licentie. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Inleiding

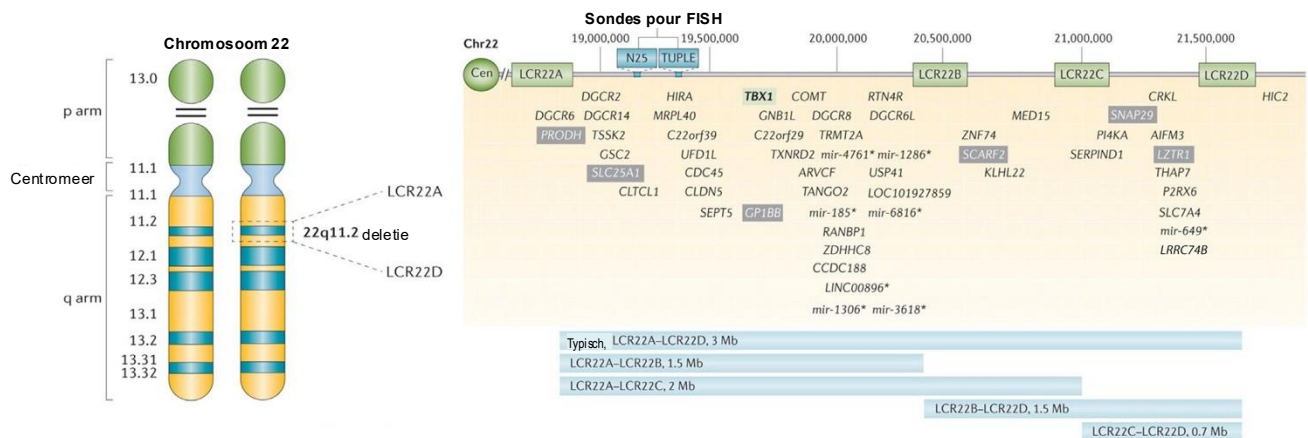
22q11.2 deletie syndroom (22q11.2DS) (OMIM #192430, #188400), [Figuur 1](#), het meest voorkomende microdeletie-syndroom bij mensen,<sup>1</sup> is een multisysteemaandoening die geassocieerd wordt met aangeboren en later optredende gezondheidsproblemen. De geschatte prevalentie van 1 op 2148 levendgeborenen (4,7 per 10.000) is gebaseerd op een recent bevolkingsonderzoek bij pasgeborenen.<sup>2</sup> Ondanks de prevalentie, aanzienlijke morbiditeit en beschikbaarheid van klinische testen blijft 22q11.2DS, voorheen bekend als DiGeorge syndroom of velo-cardio-faciaal syndroom, grotendeels onopgemerkt bij volwassenen door zowel zorgverleners als de maatschappij in het algemeen.

De eerste richtlijnen voor de klinische praktijk voor het omgaan met volwassenen met 22q11.2DS werden gepubliceerd in 2015.<sup>3</sup> Vervolgens is er veel nieuw onderzoek gedaan naar geassocieerde aandoeningen en functioneren. Met een groeiende volwassen populatie met 22q11.2DS, voornamelijk als gevolg van verbeterde detectie en klinische zorg voor kinderen, zijn bijgewerkte richtlijnen nodig. Met behulp van een systematische

review van de literatuur gepubliceerd tussen 1992-2021, hebben we de klinische praktijkrichtlijnen voor volwassenen met 22q11.2DS uit 2015 geactualiseerd. Volwassenen worden in deze studie gedefinieerd als 18 jaar en ouder, waarmee ze zowel jongvolwassenen die de overgang maken vanuit de kindertijd als ouderen.

## Materialen en methoden

De 22q11.2 Society heeft wereldwijd deskundige klinici geworven om de oorspronkelijke klinische richtlijnen voor volwassenen stapsgewijs te herzien. De volgende stappen werden doorlopen: (1) een systematisch literatuuronderzoek volgens best practices (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2020; [Aanvullende Figuur 1](#)),<sup>4</sup> begeleid door een methodoloog, (2) onderzoekselectie en -synthese door deze klinische experts uit 8 landen, die 24 subspecialismen bestrijken, en (3) opstellen van een multidisciplinair consensusdocument met behulp van de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) -kader.<sup>5</sup>



**Figuur 1 Chromosoom 22 ideogram en genen binnen de chromosoom 22q11.2 LCR22A tot LCR22D regio.** Links is een cytogenetische weergave van chromosoom 22 met de korte (p) en lange (q) armen en het centromeer, dat beide armen van elkaar scheidt. Chromosoom 22 is een acrocentrisch chromosoom, zoals aangegeven door de 2 horizontale lijnen in de p-arm. De terugkerende 22q11.2 deleties komen voor op de lange arm van 1 van de 2 chromosomen, weergegeven door stippellijnen in de 22q11.2 band. De positie van de 2 low-copy repeats (LCR's) op 22q11.2 (LCR22A en LCR22D), die aan weerszijden van de typische 2,5 tot 3 Mb deletie liggen, zijn aangegeven. Rechts is een schematische weergave van de 2,5 tot 3 Mb chromosoom 22q11.2 regio die meestal mist bij 22q11.2 deletie syndroom, inclusief de 4 LCR's die deze regio omvatten (LCR22A, LCR22B, LCR22C en LCR22D). De geschatte coördinaten zijn gebaseerd op het referentiegenoom GRCh37. Veel voorkomende 22q11.2 deleties worden getoond, met de typische 2,5 tot 3 Mb deletie (LCR22A tot LCR22D) bovenaan en de geneste deleties, met hun respectievelijke deletiegrootte, eronder weergegeven. Elke weergegeven deletie wordt begrensd door een specifieke combinatie van 2 LCR's. Zeldzame deleties zonder betrokkenheid van LCR's zijn niet weergegeven. Gangbare commerciële probes voor FISH zijn aangegeven (N25 en TUPLE). De eiwitcoderende en geselecteerde niet-coderende (\*) genen zijn aangegeven in relatie tot hun relatieve positie op chromosoom 22 (Chr22). T-box 1 (*TBX1*; groene kader) is gemarkeerd als het meest onderzochte gen binnen de 22q11.2 regio. Pathogene varianten in dit gen leiden tot conotruncal hartafwijkingen in diersoorten en mensen. Een aantal bekende ziekteveroorzakende genen bij de mens die in deze regio liggen zijn aangegeven in grijze kaders. Deze omvatten proline dehydrogenase 1 (*PRODH*; geassocieerd met type I hyperprolinemie), solute carrier family 25 member 1 (*SLC25A1*; codeert voor het tricarboxylaat transporteiwit en wordt geassocieerd met gecombineerde D-2- en L-2-hydroxyglutaaracidurie), glycoproteïne Ib platelet beta subunit (*GP1BB*; geassocieerd met Bernard-Soulier syndroom), scavenger receptor klasse F member 2 (*SCARF2*; geassocieerd met het Van den Ende-Gupta syndroom), synaptosome associated protein 29 kDa (*SNAP29*; geassocieerd met cerebrale dysgenese, neuropathie, ichthyose en palmoplantaire keratodermie), en leucine-zipper-like transcription regulator 1 (*LZTR1*; geassocieerd met schwannomatose 2 en autosomaal recessief Noonan syndroom). Andere genen die geassocieerd zijn met autosomaal recessieve aandoeningen zijn cell division cycle 45 (*CDC45*; geassocieerd met craniosynostose, gespleten lip en/of gehemelte, gastro-intestinale en urogenitale aandoeningen, en Meier-Gorlin syndroom) en transport and Golgi organization 2 homolog (*TANGO2*; geassocieerd met metabole crises met encefalopathie, rhabdomyolyse, hartritmestoornissen, neurodegeneratie en plotselinge dood). FISH, fluorescentie in situ hybridisatie; Mb, megabase. (Afbeelding aangepast met toestemming van McDonald-McGinn e.a.<sup>4</sup>)

gebaseerd op de literatuur, best practices en mede vormgegeven door de resultaten van enquêtes onder patiëntenverenigingen, gevolgd door onafhankelijke goedkeuring.

Inclusiecriteria bestonden uit alle publicaties met relevantie voor de klinische zorg van individuen geboren met een 22q11.2 deletie waarbij de typische 22q11.2 deletie regio betrokken is (d.w.z., overlappend met de low-copy repeats (LCR's) LCR22A tot LCR22B regio en meestal overlappend met de LCR22A tot LCR22D regio; zie Genetica sectie en [Figuur 1](#)). Publicaties die betrekking hadden op andere condities, zoals distale 22q11.2 deleties of die beperkt waren tot prenatale kwesties, werden uitgesloten. Gezien het beperkte aantal systematische studies in de 22q11.2DS literatuur, bijvoorbeeld gerandomiseerde gecontroleerde studies, werd een kwalitatieve synthese van het bewijs uitgevoerd door een multidisciplinair panel van klinische experts, met beoordeling van alle publicaties die beschikbaar waren via de systematische zoekactie.

Met behulp van het GRADE-kader werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs van hoge betrouwbaarheid was om individuele aanbevelingen formeel te classificeren, zowel met betrekking tot de kwaliteit van de beschikbare wetenschappelijke literatuur als de sterkte van de aanbevelingen.<sup>5</sup> Concept-aanbevelingen per subspecialisme/onderwerp werden geformuleerd op basis van kritische beoordeling van de literatuur, een afweging waarbij de verwachte voordelen van de interventie werden afgezet tegen mogelijke risico's en ongewenste effecten, en best practices van de betrokken experts (die elk tientallen tot honderden volwassen patiënten met 22q11.2DS hebben gezien), waarbij de input van de resultaten van de enquête onder patiëntenverenigingen werd meegenomen. Het herziene document werd vervolgens goedgekeurd voor indiening door 2 externe beoordelaars (een familielid van een volwassene met 22q11.2DS en een genetica expert), die geen van beide deel uitmaakten van het herzieningsproces van de richtlijnen. Een lijst met subspecialismen van het panel van deskundigen is te vinden in [Aanvullende Tabel 1](#).

[Aanvullende Methoden](#) bevatten meer details over de gebruikte methoden, waaronder de volledige zoekstrategie.

## Resultaten

De systematische literatuursch (1 januari 1992 tot 14 april 2021) identificeerde in eerste instantie 6018 publicaties die mogelijk gerelateerd waren aan 22q11.2DS over de gehele levensloop ([Aanvullende Figuur 1](#)). Na screening werden 3577 publicaties uitgesloten (de meeste waren duplicaten of hadden betrekking op andere aandoeningen) en 97 konden niet worden teruggevonden. Dit resulteerde in 2344 publicaties, waarvan er uiteindelijk 2318 voldeden aan de inclusiecriteria. Hiervan werden er 894 geacht mogelijk relevant te zijn voor volwassenen. Zie [Aanvullende Tabel 2](#) voor de lijst van de 2441 artikelen die werden opgezocht voor volledige inzage.

De resultaten van de enquête onder patiëntenvertegenwoordigers, ingevuld door acht 22q11.2DS patiëntenverenigingen, gevestigd in 7 landen op 3 continenten en 7624 families vertegenwoordigend, gaven prioriteit aan herziene richtlijnen om het bewustzijn onder zorgverleners en het publiek te verbeteren; toegang tot 22q11.2DS specifieke klinieken; goed geïnformeerde zorgverleners en uitgebreide zorg; en toegang tot genetische testen en genetische counseling.

De meest relevante subspecialismen van zorg werden, ongeacht leeftijd, gerangschikt in een top 5: cardiologie; hersenen en gedrag (psychiatrie, neurologie, vroege interventie, onderwijs); genetica (testen, counseling, reproductieve gezondheid); keel-, neus- en oor (chronische infecties, gehoor, gehemelte); en immunologie, reumatologie en hematologie-oncologie. Wat betreft kennisoverdracht gaven de respondenten aan behoefte te hebben aan richtlijnen die deelbaar, overdraagbaar en beschikbaar zijn via internet/sociale media.

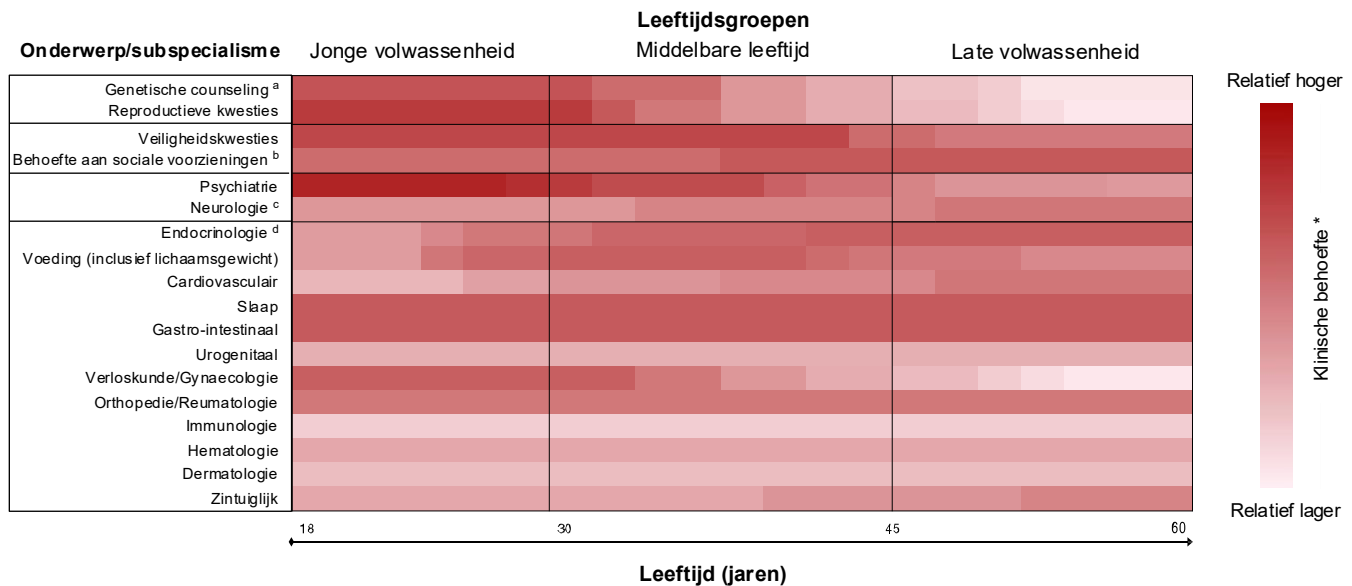
Het overgrote deel van de wetenschappelijke literatuur die relevant is voor de klinische zorg van volwassenen met 22q11.2DS bestond uit studies met een lage mate van bewijskracht,<sup>5</sup> met een zeer gering aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken, formele systematische reviews of meta-analyses. Rekening houdend met de huidige stand van het wetenschappelijke bewijs en de uitdagingen die inherent zijn aan 22q11.2DS, waaronder meerdere comorbiditeiten en een hoge interindividuele variabiliteit, zijn de aanbevelingen in deze bijgewerkte richtlijnen niet formeel beoordeeld op individuele basis.<sup>5</sup> In het algemeen moeten de aanbevelingen daarom als zwak (d.w.z. voorwaardelijk of geïndividualiseerd) worden beschouwd, waarbij in alle gevallen de nadruk ligt op de aanbevelingen met de minste nadelen en de hoogste potentiële baten voor patiënten met deze zeldzame aandoening, op basis van langdurige ervaring met patiënten met 22q11.2DS en hun families, die aansluiten bij de huidige best practices.<sup>5</sup>

## Aanbevelingen voor de klinische praktijk - Algemene aspecten

### Kort overzicht

Alle volwassenen met 22q11.2DS hebben follow-up nodig, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld. Er kunnen congenitale of vroege manifestaties van 22q11.2DS zijn met blijvende gevolgen, maar in vrijwel alle gevallen ontstaan later aandoeningen die klinische aandacht vereisen. Kennis over de grote variabiliteit in aantal en ernst van manifestaties en 22q11.2DS-gerelateerde risico's is essentieel. Periodieke controles kunnen medische aandoeningen aan het licht brengen die eerder onopgemerkt bleven, waardoor vroegtijdige behandeling mogelijk is, en moeten worden afgestemd op verschillende levensfasen. Het multisystemische karakter en complexe ontwikkelingsaspecten van 22q11.2DS vereisen een brede beschouwing van tekenen en symptomen ([Figuren 2](#) en [3](#)), waardoor bezoeken vaak veel tijd en inspanning vergen. Het hebben van een geïnteresseerde/geïnformeerde generalist die betrokken is bij de patiëntenzorg/follow-up/coördinatie is van meerwaarde.

In de meeste gevallen is een standaard aanpak/behandeling van toepassing voor de geassocieerde aandoeningen, zoals bij idiopathische vormen van elke aandoening, met vergelijkbare effectiviteit. Het belangrijkste voorbehoud is dat 22q11.2DS-gerelateerde comorbiditeit aandacht vereist van alle klinici, ongeacht hun subspecialisme, met een afweging van risico's en voordelen voor voorgestelde behandelingen. Herhaling en bekrachtiging van informatie, schriftelijke samenvattingen en het gebruik van eenvoudige schema's en visuele hulpmiddelen, kunnen nuttig zijn om belangrijke punten te illustreren.



**Figuur 2** Geschatte multidisciplinaire klinische behoefte over de tijd voor volwassenen met het 22q11.2 deletie syndroom. Lasagna-plot met de huidige schattingen van zowel het aandeel personen dat aandacht nodig heeft voor een specifiek onderwerp/subspecialisme als de ernst van de verschijnselen over de tijd. Lichtere tinten moeten niet worden geïnterpreteerd als onbelangrijk, maar worden beoordeeld in relatie tot de prevalentie binnen de patiëntenpopulatie en de intensiteit van de symptomen of aandoeningen. <sup>a</sup>Aandachtspunten voor genetische counseling en reproductieve kwesties zijn het geven van informatie over nieuwe klinische inzichten en, voor mannen, over reproductieve risico's, ongeacht leeftijd. <sup>b</sup>Welke voorzieningen nodig zijn, zal in de loop van de tijd voor het individu veranderen. <sup>c</sup>Neurologische manifestaties omvatten zowel epileptische aanvallen als bewegingsstoornissen, waaronder leeftijdsafhankelijk parkinsonisme. <sup>d</sup>Spectrum van endocrinologische manifestaties, waaronder chronische ziekten (bijvoorbeeld hypothyreoïdie en type 2 diabetes). \*De schattingen van de klinische behoefte kan per individu hoger of lager zijn dan de gepresenteerde schattingen.

Betrokkenheid van familieleden en/of verzorgers, die vaak een rol spelen op de naleving van de behandeling en de resultaten, is meestal essentieel.<sup>3</sup> Het is belangrijk dat zowel patiënten als hun familieleden en verzorgers afzonderlijk tijd krijgen met zorgverleners. Gepersonaliseerde medische informatiekaarten kunnen nuttig zijn.<sup>6</sup> Het algemene doel is een zo optimaal mogelijke gezondheid en functioneren gedurende het leven, met duidelijke coördinatie van de zorg.

[Figuur 3](#) toont de multisystemische kenmerken en [Tabel 1](#) een overzicht van aanbevelingen voor periodieke beoordelingen en gezondheidsmonitoring, in volgorde van hun klinische relevantie voor 22q11.2DS en de klinische aandacht die doorgaans vereist is.<sup>3,7</sup> Er moet rekening worden gehouden met internationale/lokale verschillen. Deze aanbevelingen zijn echter het meest relevant voor landen met een hoog inkomen en de bijbehorende middelen. We beginnen met algemene overkoepelende onderwerpen en bespreken dan individuele orgaansystemen, waarbij we deze ordenen naar klinische relevantie, zoals in [Figuur 3](#) en [Tabel 1](#).

### Genetische testen en aanverwante onderwerpen

Bij het 22q11.2DS ontbreken meerdere, naast elkaar gelegen, genen op de 22q11.2 locus. De meeste deleties treden de novo (spontaan) op en zijn niet gerelateerd aan de leeftijd van de moeder of de vader.<sup>8</sup> Ongeveer 5% tot 10% wordt geërfd van een ouder die zich mogelijk niet bewust is van de genetische diagnose, met klinische kenmerken variërend van karakteristiek tot relatief mild.<sup>9-12</sup> Mannen en vrouwen met een 22q11.2 deletie hebben 50% kans om de deletie bij elke zwangerschap door te geven.

Genetisch onderzoek moet worden aangeboden aan alle ouders van patiënten met de 22q11.2 deletie, ongeacht hun leeftijd.<sup>3,9-12</sup> Wanneer de deletie niet bij de ouders wordt vastgesteld, kan er toch sprake zijn van een licht verhoogd risico op herhaling door de mogelijkheid van kiembaanmozaïcisme.<sup>13,14</sup> Vermeld moet worden dat manifestaties bij een aangedane ouder niet voorspellend zijn voor de manifestaties bij hun aangedane kinderen en vice versa. Een genetische diagnose en genetisch advies kunnen op elke leeftijd nuttig zijn, onafhankelijk van reproductieve aspecten.<sup>3,15</sup>

Terugkerende 22q11.2 deleties ontstaan door niet-homologe allelische recombinatie (NAHR) tussen LCR's.<sup>16-18</sup> De meest voorkomende 22q11.2 deletie treedt op tussen LCR22A tot LCR22D (85%-90%). Bij deze deletie van ongeveer 2,5 tot 3 megabases (Mb) zijn meer dan 40 eiwitcoderende genen betrokken.<sup>1</sup> Kleinere geneste proximale 1,5 Mb (LCR22A tot LCR22B) en 2,0 Mb (LCR22A tot LCR22C) deleties zijn goed voor 5% tot 10% van de deleties.<sup>1,19</sup> Zeldzamere LCR22B tot LCR22D en LCR22C tot LCR22D geneste distale deleties lijken een overlappend fenotype te hebben.<sup>20</sup> Distale deleties voorbij LCR22D (waarbij andere LCR's betrokken zijn, LCR22E tot LCR22H, OMIM #611867) mogen niet verward worden met 22q11.2DS<sup>21</sup> en vallen niet onder deze herziene aanbevelingen voor de klinische praktijk.

Er zijn verschillende laboratoriumtechnieken beschikbaar om een 22q11.2 deletie vast te stellen of uit te sluiten, waaronder microarray analyse, die genoom-brede copy number variaties (CNV's) identificeert. De resultaten van een microarray geven informatie over de grootte van de 22q11.2 deletie en de aanwezigheid van bijkomende klinisch relevante genoom-brede CNV's.<sup>1</sup>

Twee andere algemeen beschikbare methoden vereisen een klinische verdenking: fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) en multiële ligatie-afhankelijke probe-amplificatie (MLPA). Standaard FISH-probes richten zich op de proximale LCR22A tot LCR22B regio en kunnen de grootte van de deletie niet bepalen, noch deleties buiten de proximale LCR22A tot LCR22B regio detecteren, bijvoorbeeld deleties van LCR22B tot LCR22D.<sup>1,19</sup> MLPA analyseert de regio LCR22A tot LCR22D met meerdere probes. Dit geeft informatie over de grootte van de deletie, maar niet over veranderingen buiten deze regio.<sup>22,23</sup> Behalve bij zeer zeldzame translocaties worden 22q11.2 deleties niet gedetecteerd met karyotypering.

Bij patiënten met atypische kenmerken moet de aanwezigheid van aanvullende relevante varianten worden overwogen. Deze zijn mogelijk niet zeldzaam bij 22q11.2DS<sup>24</sup> en omvatten genoom-brede CNV's, andere pathogene varianten<sup>25</sup> en varianten op het resterende allel van chromosoom 22 die leiden tot een autosomaal recessieve aandoening.<sup>19,26-36</sup> Een microarray onthult CNV's. Met exoom- of genoomsequencing kunnen andere typen varianten worden opgespoord.<sup>37</sup> Beperkingen van de meeste genetische testen omvatten de hoge kosten, beperkte beschikbaarheid en het gebrek aan vergoeding door zorgverzekeraars of gezondheidssystemen.

## Genetisch advies

Zowel volwassenen met 22q11.2DS als hun familieleden hebben op verschillende momenten in hun leven baat bij genetische counseling.<sup>3,7</sup> Artsen moeten geactualiseerde informatie geven, aangepast aan de levensfase en de presentatie van de persoon en het gezin. Een stapsgewijze aanpak waarin later optredende verschijnselen en hun behandeling worden besproken, en waarin ook de mogelijke stigma's rondom psychiatrische aandoeningen worden meegenomen, is nuttig.<sup>38,39</sup> Traditionele benaderingen van genetische counseling moeten worden aangepast om rekening te houden met leerproblemen en veel voorkomende neuropsychiatrische/andere medische problemen, bijvoorbeeld voor volwassenen die misschien extra hulp nodig hebben om de informatie te begrijpen.<sup>3,40,41</sup> Het betrekken van verzorgers en/of partners is vaak essentieel.

De perceptie van 22q11.2DS kan voor een aangedane ouder verschillen van die van ouders van een kind met een de novo 22q11.2 deletie.<sup>42</sup> Het kan een uitdaging zijn om uit te leggen aan aangedane volwassenen dat hun kind "op hen kan lijken", doordat het een 22q11.2 deletie heeft, en toch niet "op hen lijkt" door een andere klinische expressie.<sup>3</sup> Een illustratie die de bijdrage van een ander intact chromosoom 22 bij ouder en kind toont, kan nuttig zijn. Wanneer bij een ouder 22q11.2DS pas na de geboorte van een aangedaan kind wordt vastgesteld, is genetische counseling nodig die zich richt op de eigen diagnose. Daarbij moeten kenmerken en risico's van de ouder worden besproken, naast counseling over het kind, en moet behoefte aan extra ondersteuning worden beoordeeld.<sup>3,15,42,43</sup> Ook de beschikbare reproductieve mogelijkheden, waaronder prenatale diagnostiek en opties voor preconceptie, zoals pre-implantatie genetische diagnostiek in combinatie met in-vitrofertilisatie, moeten worden besproken met het oog op een mogelijke toekomstige zwangerschap.<sup>15</sup>

## Transitie naar volwassenenzorg

Transitieplanning vraagt om een tijdige en stapsgewijze aanpak, beginnend vanaf de puberteit en gericht op de diverse behoeften van het individu met 22q11.2DS.<sup>44,45</sup> Voortdurende controle van de mentale en lichamelijke gezondheid is essentieel en gecoördineerde multidisciplinaire zorg moet plaatsvinden in samenwerking met de huisarts en geïnteresseerde specialisten in de volwassenenzorg, waarbij de overdracht van zorg vanuit de kinderzorg wordt georganiseerd.<sup>46</sup> Andere fundamentele onderdelen van de transitie zijn onderwijs of beroepsopleiding, werk en huisvesting. Verzorgers en/of relevante instanties kunnen het vinden en behouden van werk en/of dagbesteding faciliteren, wat kan bijdragen aan structuur en dagritme, mentale en fysieke gezondheid en zelfwaardering. Optimale vormen van zelfstandig wonen ondersteunen maatschappelijke integratie en functionele autonomie, met behoud van de veiligheid. Een andere overweging is wettelijke vertegenwoordiging, bij voorkeur voor het 18<sup>e</sup> jaar.

## Veroudering en prognose

De levenslange ziektelast is aanzienlijk, met een gelijktijdig voorkomen van medische aandoeningen (multimorbiditeit)<sup>47</sup> die vergelijkbaar is met die van de algemene bevolking enkele tientallen jaren ouder.<sup>48,49</sup> Volwassenen met 22q11.2DS zijn op relatief jonge leeftijd kwetsbaarder voor leeftijdsgerelateerde aandoeningen zoals obesitas, diabetes type 2, de ziekte van Parkinson en gehoorverlies.<sup>50-55</sup> De levensverwachting voor volwassenen is gemiddeld lager dan die van niet-aangedane familieleden.<sup>56</sup> De overlevingskans tot de leeftijd van 45 jaar is ongeveer 95% voor mensen zonder een ernstige aangeboren hartaandoening (CHD) en 72% voor mensen met een CHD (bijv. tetralogie van Fallot, truncus arteriosus). In onderzoek werden er geen significante effecten van verstandelijke beperkingen of behandelde ernstige psychiatrische ziekten gevonden.<sup>56</sup> Sterfgevallen zijn voornamelijk te wijten aan cardiovasculaire oorzaken, zelfs in vergelijking met andere personen met CHD, en met verhoudingsgewijs meer plotse hartdood bij personen met 22q11.2DS.<sup>56-60</sup>

Meer onderzoek op oudere leeftijd is nodig om het natuurlijk beloop beter te in kaart te brengen. Tot nu toe hebben de meeste studies betrekking op volwassenen van gemiddeld midden 30 jaar.<sup>3</sup> Multimorbiditeit en de daarmee samenhangende polyfarmacie<sup>49</sup> onderstrepen de noodzaak van een holistische, proactieve, multisysteembenadering in plaats van een aanpak die alleen gericht is op vraaggestuurde zorg of op één orgaansysteem. Medicatie-evaluaties kunnen bijdragen aan goed en passend voorschrijven.<sup>61</sup> Toezicht en ondersteuning bij medicatie-inname zijn vaak vereist. Op elke leeftijd kunnen bepaalde patiënten en families mogelijk baat hebben bij ondersteuning in de palliatieve zorg. Langetermijnplanning, bijvoorbeeld naarmate ouders of primaire mantelzorgers ouder worden, kan inhouden dat broers, zussen, partners en/of organisaties en andere betrokkenen worden opgenomen in de zorgcirkel.

| Genetica                                         |                                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                  | Bijkomende klinisch relevante variant                              |
| Cognitief en adaptief functioneren               |                                                                    |
|                                                  | Verstandelijke beperkingen                                         |
|                                                  | Cognitieve achteruitgang                                           |
|                                                  | Beperkingen in adaptief functioneren                               |
|                                                  | Executieve functiestoornissen                                      |
| Psychiatrie                                      |                                                                    |
|                                                  | Angststoornissen                                                   |
|                                                  | Psychotische stoornissen, schizofrenie                             |
|                                                  | Autismespectrumstoornissen                                         |
|                                                  | Aanhoudende aandachtstekortstoornissen                             |
|                                                  | Middelenmisbruik                                                   |
|                                                  | Katatonie                                                          |
| Neurologie                                       |                                                                    |
|                                                  | Epileptische aanvallen, vaak secundair, terugkerend                |
|                                                  | Epilepsie                                                          |
|                                                  | Parkinsonisme, de ziekte van Parkinson met vroeg begin             |
|                                                  | Andere motorische stoornissen (bijv. dystonie, myoclonus)          |
|                                                  | Asymmetrisch gelaat/hemifaciale parese                             |
|                                                  | Witte-stof hyperintensiteiten op MRI                               |
| Endocrinologie en metabolisme                    |                                                                    |
|                                                  | Hypocalciëmie/hypoparathyreoïdie                                   |
|                                                  | Hypomagnesiëmie                                                    |
|                                                  | Schildklieraandoening, meestal hypothyreoïdie                      |
|                                                  | Obesitas                                                           |
|                                                  | Type 2 diabetes                                                    |
| Cardiologie/cardiovasculair en respiratoir       |                                                                    |
|                                                  | Aangeboren hartaandoening die opvolging vereist                    |
|                                                  | Hypertensie, hartritmestoornissen/hartfalen, aortawortel dilatatie |
|                                                  | Lymfoedeem                                                         |
|                                                  | Astma                                                              |
| Slaap                                            |                                                                    |
|                                                  | Verstoringen van het slaappatroon                                  |
|                                                  | Obstructieve slaapapneu                                            |
| Maag- en darmziekten                             |                                                                    |
|                                                  | Algemene GI-symptomen (bijv. obstipatie, dysfagie)                 |
|                                                  | Gastro-oesofageale refluxziekte                                    |
|                                                  | Cholelithiasis                                                     |
|                                                  | Leververvetting                                                    |
| Urogenitaal, gynaecologie                        |                                                                    |
|                                                  | Aangeboren afwijkingen, niercysten, nierfalen                      |
|                                                  | Menstruatiestoornissen (bijv. dysmenorroe)                         |
| Seksuele en reproductieve gezondheid/verloskunde |                                                                    |
|                                                  | Tekortschietende kennis over seksualiteit en voortplanting         |
|                                                  | Seksueel risicogedrag/soa's                                        |
|                                                  | Complicaties bij zwangerschap en bevalling                         |
| Algemene chirurgie                               |                                                                    |
|                                                  | Chirurgische complicaties (alle soorten)                           |
|                                                  | Hernia's, alle soorten                                             |
|                                                  | Sinus pilonidalis, spataderen                                      |
| Skelet                                           |                                                                    |
|                                                  | Scoliose in verschillende gradaties                                |
|                                                  | Patellaluxaties                                                    |
|                                                  | Klompvoet                                                          |
|                                                  | Artritis, reumatoïde en andere                                     |
|                                                  | Kleine afwijkingen aan wervels/ribben                              |
| Immunologie en aanverwante                       |                                                                    |
|                                                  | Auto-immuunziekte en atopie                                        |
|                                                  | Onvoldoende immuunrespons op vaccins                               |
|                                                  | Terugkerende infecties                                             |
| Hematologie en oncologie                         |                                                                    |
|                                                  | Lichte-matige trombocytopenie/milde cytopenieën                    |
|                                                  | Immuuntrombocytopenie (ITP)/hemolytische anemie                    |
|                                                  | Verstoorde hemostase (bijv. epistaxis, menorrhagie)                |
|                                                  | Anemie van chronische ziekte                                       |
|                                                  | Mogelijk verhoogd risico op kanker                                 |
| Stoornissen in de zintuiglijke functies          |                                                                    |
|                                                  | Refractiefwijkingen waarvoor een bril nodig is                     |
|                                                  | Gehoorverlies (vooral verlies van hoge frequenties)                |
|                                                  | Ernstige reukstoornissen                                           |
|                                                  | Kronkeligheid van netvliesvaten                                    |
| Gebit                                            |                                                                    |
|                                                  | Cariës                                                             |
|                                                  | Tandglazuur hypoplasie, lage speekselsecretie                      |
|                                                  | Malocclusie                                                        |
| Veroudering en prognose                          |                                                                    |
|                                                  | Multimorbiditeit en polyfarmacie                                   |
|                                                  | Verhoogd risico op vroegtijdige sterfte                            |
| Kleurcode                                        |                                                                    |
|                                                  | Veel voorkomend                                                    |
|                                                  | Minder vaak voorkomend                                             |
|                                                  | Zeldzaam, maar klinisch relevant                                   |
|                                                  | Vaak, maar vereist geen klinische aandacht                         |

**Figuur 3 Kenmerken en risico's bij volwassenen met 22q11.2 deletie syndroom.** Deze figuur toont de multisysteemkenmerken en relatieve risico's van deze kenmerken die samen hangen met 22q11.2 deletie syndroom bij volwassenen. De relatieve prevalentie van elk kenmerk wordt aangegeven met een vakje links van het genoemde kenmerk; kenmerken die het meest voorkomen hebben een donkerblauw vakje, minder vaak een middelmatig blauw vakje en zeldzaam maar klinisch relevant een lichtblauw vakje. Een wit vakje geeft kenmerken aan die mogelijk vaak voorkomen, maar geen klinische aandacht vereisen. *GI*, gastro-intestinaal; *MRI*, magnetische resonantiebeeldvorming; *soa*, seksueel overdraagbare aandoening.

## Cognitief en adaptief functioneren

Er is een aanzienlijke variabiliteit in het verstandelijk niveau bij volwassenen met 22q11.2DS. Het meest voorkomende totale IQ ligt in het grensgebied (70 tot 85).<sup>40,62</sup> Het TIQ van iemand met 22q11.2DS ligt gemiddeld 30 IQ-punten lager dan dat van de ouders,<sup>63</sup> met lagere verwachtingen voor

degenen met een overgeërfde deletie<sup>64</sup> en iets hoger voor degenen met een geneste LCR22A tot LCR22B deletie.<sup>65</sup>

Ongeacht het verstandelijk niveau kunnen er specifieke leer-/cognitieve stoornissen aanwezig zijn. Hoewel er vaak geen significante verschillen zijn tussen verbaal en per formaal IQ bij volwassenen met 22q11.2DS,<sup>62,66</sup>

**Tabel 1** Aanbevelingen voor periodieke controles en management bij volwassenen met het 22q11.2 deletie syndroom

| Beoordeling en behandeling                                                                                                                                                                                       | Bij diagnose/initiële beoordeling | Bij follow-up (elke 1-2 jaar) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Genetica</b>                                                                                                                                                                                                  |                                   |                               |
| Genetisch onderzoek bij ouders (FISH, MLPA of microarray) <sup>a</sup>                                                                                                                                           | ✓                                 |                               |
| Genetische counseling (inclusief herhalingsrisico, update van het beloop, management)                                                                                                                            | ✓                                 | ✓                             |
| Gezinsplanning, reproductieve en prenatale counseling                                                                                                                                                            | ✓                                 | ✓                             |
| Aanvullende genetische testen <sup>b</sup>                                                                                                                                                                       | Indien van toepassing             |                               |
| <b>Algemeen</b>                                                                                                                                                                                                  |                                   |                               |
| Betrek arts(en) met ervaring met 22q11.2DS <sup>c</sup>                                                                                                                                                          | ✓                                 | ✓                             |
| Uitgebreide anamnese (inclusief familiegeschiedenis), evaluatie per orgaansysteem en van medicatiegebruik                                                                                                        | ✓                                 | ✓                             |
| Beoordeling van behoefte aan/afstemming met specialist(en) die zorg verlenen                                                                                                                                     | ✓                                 | ✓                             |
| Evaluatie van eetgewoonten; dieet- en bewegingsadvies                                                                                                                                                            | ✓                                 | ✓                             |
| Slaaponderzoek (overweeg polysomnografie), adviezen slaaphygiëne                                                                                                                                                 | ✓                                 | ✓                             |
| Advies over vaccinaties en andere standaardmaatregelen ter preventie van gezondheidsproblemen                                                                                                                    | ✓                                 | ✓                             |
| Beoordeling van functioneren (inclusief hygiëne), zorg/ondersteuning (familie/gemeenschap/overheid), veiligheidskwesaties (bijv. financieel, internet)                                                           | ✓                                 | ✓                             |
| <b>Lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek</b>                                                                                                                                                             |                                   |                               |
| BMI, hartslag in rust, bloeddruk                                                                                                                                                                                 | ✓                                 | ✓                             |
| 22q11.2DS-relevante laboratoriumtesten <sup>d</sup>                                                                                                                                                              | ✓                                 | ✓                             |
| Echocardiogram                                                                                                                                                                                                   | ✓ <sup>e</sup>                    |                               |
| Echografie abdomen                                                                                                                                                                                               | ✓                                 |                               |
| Routinezorg/gehoor-, gezichts- en tandheelkundig onderzoek <sup>e</sup>                                                                                                                                          | ✓                                 | ✓                             |
| <b>Gerichte klinische beoordelingen<sup>f</sup></b>                                                                                                                                                              |                                   |                               |
| CZS -- psychiatrische, neurologische, neurocognitieve beoordelingen (inclusief voor angsten, psychosen, epileptische aanvallen, bewegingsstoornissen, formele testen van cognitief en adaptief functioneren/ADL) | ✓                                 | ✓                             |
| Aangeboren hart aandoeningen (ACHD) en cardiovasculair risico                                                                                                                                                    | ✓                                 | ✓                             |
| Endocrinologie                                                                                                                                                                                                   | ✓                                 | ✓                             |
| Urogenitale en gynaecologisch-verloskundige evaluatie (inclusief anticonceptie, zwangerschapsrisico's en counseling over veilige seks)                                                                           | ✓                                 | ✓                             |
| Hematologie, gastro-enterologie, orthopedie/reumatologie, longziekten, immunologie, KNO-, oogheelkunde en dermatologie                                                                                           | ✓                                 | ✓                             |

“✓<sup>e</sup>” geeft aan indien niet eerder uitgevoerd als volwassene of in recente jaren, en laagdrempelig bij late manifestaties van 22q11.2DS, zoals aortaworteldilatatie, galstenen, leververvetting en nefrocalcinose.

22q11.2DS, 22q11.2 deletie syndroom; ACHD, aangeboren hartziekte bij volwassenen; ADL, algemene dagelijkse levensverrichtingen; BMI, body mass index; CZS, centraal zenuwstelsel; FISH, fluorescentie in situ hybridisatie; MLPA, multiplexe ligatie-afhankelijke probe-amplificatie.

Aangepast van Fung e.a.<sup>3</sup> en Bassett e.a.<sup>7</sup>

<sup>a</sup>Keuze test afhankelijk van beschikbaarheid.

<sup>b</sup>Wanneer zeldzame recessieve aandoening geassocieerd met een gen in het 22q11.2 deletiegebied wordt vermoed of atypische fenotypische kenmerken worden waargenomen.

<sup>c</sup>Die meerdere volwassen patiënten met 22q11.2DS heeft/hebben gezien, zowel in consult als follow-up (indien mogelijk).

<sup>d</sup>Volledig bloedbeeld met leukocytdifferentiatie, schildklierstimulerend hormoon, (pH-gecorrigeerd geïoniseerd) calcium, magnesium, creatinine, lipidenprofiel, glucose en HbA1c; andere voorbeelden zijn bijschildklierhormoon, elektrolyten en leverfunctietesten (vooral alanine aminotransferase); controle van volledig bloedbeeld en calcium preoperatief en postoperatief, evenals regelmatig tijdens zwangerschap, wordt ook aanbevolen.

<sup>e</sup>Follow-up intervallen kunnen langer zijn.

<sup>f</sup>Verwijzing naar en samenwerking met (medisch) specialisten moet in individuele gevallen worden overwogen; met name bij complexe diagnostiek en/of behandeling, rekening houdend met de variabiliteit in ziektebeloop en verhoogde kans op comorbiditeit.

hebben velen relatief sterke verbale vaardigheden, waardoor er sprake kan zijn van een “verborgen beperking”. Executieve functies, zoals probleemoplossend vermogen, cognitieve flexibiliteit, werkgeheugen, concentratie en impulsinhibitie, kunnen in verschillende mate worden beïnvloed.<sup>67</sup> Het denken is vaak letterlijk of concreet, vooral rekenen is een uitdaging, en de sociale cognitie is vaak aangetast, met problemen bij het herkennen van emoties of sarcasme en het interpreteren van de bedoelingen en het gedrag van anderen (theory of mind).<sup>40,66-69</sup> Als gevolg van cognitieve stoornissen kan het sociaal oordeel en besluitvorming verminderd zijn. Sommigen zijn impulsief, emotioneel onvolwassen en/of hebben beperkt (zelf)inzicht, maar willen toch graag vriendschap. Deze factoren verhogen het risico op het meemaken van traumatische gebeurtenissen zoals financiële en/of seksuele uitbuiting, pesten/misbruik en veiligheidskwetsies, inclusief die met betrekking tot het internet.<sup>70,71</sup> De problemen kunnen worden verergerd door terughoudendheid en/of onvermogen om beperkingen te erkennen of te herkennen en/of om hulp te vragen.

Het niveau van adaptief functioneren varieert ook sterk.<sup>66,67,72</sup> Hogere IQ-scores, beter executief functioneren en afwezigheid van een psychotische stoornis hangen gemiddeld samen met beter adaptief functioneren.<sup>66,67</sup> Stress,<sup>73</sup> slaapstoornissen,<sup>74</sup> en vermoeidheid<sup>75</sup> kunnen het functioneren negatief beïnvloeden. Relatief sterke punten omvatten vaardigheden in het dagelijks leven, zoals huishoudelijke taken en aangepast werk dat is afgestemd op de persoon.<sup>66,67</sup> Meer dan 60% van de volwassenen is werkzaam in de reguliere arbeidsmarkt of heeft een betaalde baan via beschermt/begeleid werk.<sup>66,76</sup> De meesten hebben hulp nodig bij het invullen van formulieren, het beheren van geld en het nemen van complexe beslissingen op het gebied van leven en werk. Sommigen hebben meer basale hulp nodig, bijvoorbeeld hulp bij of aansturing voor persoonlijke hygiëne. Hoewel velen voldoen aan de criteria voor een verstandelijke beperking, zijn ernstige verstandelijke beperkingen relatief zeldzaam.<sup>77</sup>

Personen met 22q11.2DS kunnen meer stress ervaren en/of minder veerkracht hebben in het omgaan met dagelijkse stress, inclusief verandering, dan anderen.<sup>73,78-81</sup> De reactie op stressoren is echter niet altijd voorspelbaar.<sup>73,78-81</sup> Veel volwassenen met 22q11.2DS kunnen bijvoorbeeld beter dan verwacht omgaan met ingrijpende gebeurtenissen zoals een sterfgeval, vooral wanneer reguliere routines en ondersteuning blijven bestaan.

Beoordeling van cognitieve en adaptieve sterke en zwakke punten wordt aanbevolen, met name bij de overgang naar volwassenheid, waarbij in individuele gevallen meer gedetailleerde neurocognitieve beoordelingen nodig zijn. Dit is vaak essentieel om de behoefte aan ondersteuning en diensten aan te tonen en kan overschatting van capaciteiten helpen voorkomen. Uitleg aan verzorgers en anderen over realistische verwachtingen passend bij de mogelijkheden en verborgen beperkingen van de persoon kan stress verminderen en zo de resultaten verbeteren.<sup>66,67</sup> Herhaalde beoordelingen van cognitief- en adaptief functioneren worden aanbevolen wanneer veranderingen worden opgemerkt en/of nieuwe neuropsychiatrische aandoeningen (zoals schizofrenie, of M. Parkinson) ontstaan.<sup>77,82,83</sup>

Over het algemeen dragen structuur en dagelijkse routine, naast een adequate behandeling van comorbide ziekten, bij aan een optimaal algeheel functioneren. Relatieve sterktes in visueel ten opzichte van verbaal geheugen en in het dagelijks functioneren kunnen gebruikt worden om de onafhankelijkheid te optimaliseren en/of te behouden. Waar mogelijk moeten corrigerende en compenserende maatregelen worden genomen bij problemen.

Het is belangrijk dat familieleden, verzorgers/begeleiding en zorgprofessionals alert zijn op mogelijke problemen, zodat zij hier adequaat op kunnen inspelen met passende ondersteuning.<sup>3</sup> Voor een beter begrip kan het helpen om de patiënt te vragen te laten herhalen en/of hem/haar te schrijven/appen. Deeltijdwerk kan de voorkeur hebben en aanpassingen op de werkplek kunnen nodig zijn, bijvoorbeeld extra pauzes, kortere werktijden en/of herhaalde instructie. Aangezien patiënten symptomen vaak niet melden, zelfs niet als deze ernstig zijn, kan extra inspanning nodig zijn bij klinische beoordelingen.

## Aanbevelingen voor de klinische praktijk per orgaansysteem, met de nadruk op behandelbare gerelateerde aandoeningen

[Tabel 1](#) en [Figuur 3](#) geven nadere informatie die zowel betrekking heeft op de hierboven beschreven algemene behandelprincipes als op de volgende aanbevelingen, waarin behandelbare bijkomende aandoeningen systematisch per orgaansysteem worden beschreven.

### Psychiatrie

Psychiatrische aandoeningen vormen de grootste groep van aandoeningen die zich gedurende het leven kunnen ontwikkelen bij 22q11.2DS.<sup>48,84,85</sup> en worden door patiënten en hun naasten doorgaans als het meest ingrijpend ervaren vanwege stigma en gevolgen voor dagelijks functioneren en levenskwaliteit.<sup>66,81,86,87</sup> Bemoedigend is dat deze aandoeningen behandelbaar zijn, hoewel zij een uitdaging in de behandeling kunnen vormen en comorbiditeit vaak voorkomt.<sup>3,84,88-90</sup>

Angststoornissen komen het meest voor bij 22q11.2DS, met ongeveer 2 tot 3 keer de verwachte prevalentie ten opzichte van de algemene bevolking.<sup>84,91</sup> Psychotische stoornissen zoals schizofrenie zijn ook belangrijk gezien het 20-voudig verhoogde risico; ongeveer 1 op de 4 tot 5 volwassenen met 22q11.2DS ontwikkelt schizofrenie.<sup>48,84,85,92,93</sup> Autismspectrumstoornissen en sommige in de kindertijd gediagnosticeerde aandachtstekortstoornissen houden aan tot in de volwassenheid, en kunnen samengaan met andere psychiatrische stoornissen.<sup>84,91,94,95</sup> Ernstige depressie en bipolaire stoornis lijken een vergelijkbare prevalentie te hebben ten opzichte van de algemene bevolking.<sup>48,84,85</sup> Stoornissen in het gebruik van middelen komen mogelijk minder vaak voor,<sup>78,96</sup> maar blijven van belang in individuele gevallen (bijv. cannabis dat geassocieerd is met psychotische stoornissen, stemmingsstoornissen, hyperemesis en slecht functioneren).<sup>97</sup> Er is enig bewijs voor een verhoogd risico op katatonie, meestal in combinatie met een psychotische aandoening.<sup>88</sup>

Het is belangrijk om rekening te houden met leerproblemen/verstandelijke beperkingen en met factoren als suggestibiliteit, evenals met het onderkennen van comorbide lichamelijke aandoeningen, symptomen en behandelingen. Daarnaast verdienen toename van emotionele ontregelingen en woede-uitbarstingen, die vaak voorkomen bij 22q11.2DS, aandacht.<sup>3</sup> Deze vormen vaak een aanwijzing voor onbehandelde of onderbehandelde angst- of psychotische stoornissen. Andere aandoeningen (zoals epilepsie, obstructieve slaapapneus, astma, hypocalciëmie) en factoren zoals cafeïne-inname<sup>3</sup> en emotionele onrijpheid kunnen bijdragen, maar vormen zelden de enige oorzaak.<sup>98</sup>

Iemand met 22q11.2DS heeft vaak meer tijd en vertrouwen nodig in vergelijking met andere patiënten, wat lastig op te bouwen is tijdens een kort gesprek. Daarnaast kan het moeilijk zijn om klachten en veranderingen in functioneren onder woorden te brengen. Informatie van derden en inzicht in de context en omgevingsfactoren zijn van meerwaarde, evenals het afstemmen van verwachtingen van individuele mogelijkheden.<sup>3,66,67</sup> Het kan lastig zijn om psychiatrische stoornissen te diagnosticeren bij mensen met verstandelijke beperkingen, maar dit kan in de meeste gevallen worden ondervangen door extra aandacht bij het afnemen van de anamnese en door informatie van mensen die de patiënt goed kennen.<sup>77,99</sup>

Vroege herkenning, diagnostiek en tijdige start van behandeling zijn essentieel voor een effectieve aanpak. Inzicht in het normale/premorbide functioneren van de patiënt en het monitoren van veranderingen in emoties, denken, slaap, vermoeidheid en andere lichamelijke toestanden, gedrag en algeheel functioneren zijn cruciaal. Dit helpt bij het stellen van een diagnose en het vervolg van de behandeling en biedt aanknopingspunten voor doelen om de behandeling te evalueren.<sup>3,75,77,88</sup> Bij aandacht voor andere aandoeningen die samenhangen met 22q11.2DS moet men oppassen voor een eindeloze zoektocht naar lichamelijke oorzaken van behandelbare psychiatrische stoornissen.

Zoals bij vrijwel alle 22q11.2DS-geassocieerde aandoeningen wordt aanbevolen om de standaard behandeling volgens de algemene klinische richtlijn voor de psychiatrische aandoening te volgen. Dit omvat medicamenteuze behandelingen, bijvoorbeeld antipsychotica en middelen tegen angst en depressie, met bewezen effectiviteit.<sup>100-103</sup> Het belangrijkste voorbehoud is dat er rekening moet worden gehouden met bestaande comorbiditeiten en risico's bij 22q11.2DS. Daarom zijn zorgvuldige monitoring en managementstrategieën voor te verwachten bijwerkingen nodig.<sup>54,55,104-106</sup> Vaak is een “start low, go slow” aanpak zinvol. Zo kan clozapine bij schizofrenie effectief worden toegepast, waarbij de verlaagde epilepsiedrempel bij 22q11.2DS kan worden ondervangen met deze aanpak en eventueel preventief gebruik van anti-epileptica.<sup>106</sup> Standaard medicamenteuze behandelingen zijn vaak ook nuttig, maar moeten mogelijk worden aangepast aan de specifieke behoeften van de patiënt.<sup>107</sup> Angst voor en stigma rond standaard psychiatrische behandelingen mogen aanbevolen en effectieve behandelingen niet in de weg staan.

## Neurologie

De belangrijkste neurologische manifestaties betreffen epileptische aanvallen en bewegingsstoornissen, waarbij bij 22q11.2DS een lagere drempel voor beide bestaat, zowel als gevolg van cerebrale disfunctie als secundair aan andere 22q11.2DS-geassocieerde aandoeningen en/of de behandeling daarvan.

Zowel eenmalige als terugkerende epileptische aanvallen komen vaak voor en kunnen van verschillende typen zijn, waaronder gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, typische of atypische absences, myoclonische aanvallen, of focale aanvallen met behouden of verminderd bewustzijn. Atonische, clonische en tonische aanvallen zijn zeldzaam.<sup>108-111</sup> Volwassenen met 22q11.2DS hebben een 4-voudig verhoogd risico op epilepsie.<sup>112</sup> Aanvallen die als acuut symptomatisch of uitgelokt worden beschouwd, kunnen secundair zijn aan hypocalciëmie,

hypomagnesiëmie, koorts, medicatie, enz.<sup>108,110-113</sup> Bij sommige patiënten kunnen aanvallen/epilepsie gepaard gaan met een cerebrovasculair incident (CVA) of misvormingen in de corticale ontwikkeling (bijv. polymicrogyrie, focale corticale dysplasie, periventriculaire nodulaire heterotopie en/of hippocampus malrotatie).<sup>110-112,114,115</sup> Witte stof hyperintensiteiten komen vaak voor, maar hebben geen duidelijke klinische relevantie.<sup>116</sup>

Volwassenen hebben daarnaast een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson, vooral met begin op jonge leeftijd.<sup>50,51</sup> De klinische en neuropathologische bevindingen en de respons op behandeling zijn grotendeels vergelijkbaar met die van idiopathische Parkinson.<sup>50,53</sup> Ook parkinsonisme dat niet aan de criteria voor de ziekte van Parkinson voldoet, dystonie en functionele neurologische stoornissen komen mogelijk vaker voor bij volwassenen met 22q11.2DS dan in de algemene bevolking.<sup>105,117,118</sup> Myoclonieën, motorische tics, rusteloze benen, houdings- en actietremor en door medicatie-geïnduceerde bewegingsstoornissen zijn ook gemeld.<sup>105,118-120</sup> Hypocalciëmie kan bewegingsstoornissen uitlokken of verergeren.<sup>121,122</sup>

Om een tijdige diagnose en behandeling te garanderen, moet periodieke neurologische evaluatie/beoordeling worden overwogen voor (epileptische) aanvallen en kardinale motorische kenmerken van de ziekte van Parkinson of andere bewegingsstoornissen, aangevuld met gestandaardiseerde beoordelingsschalen en aanvullende diagnostische onderzoeken.<sup>82,88</sup> Als er onzekerheid bestaat over de diagnose, kan dopaminerge beeldvorming (indien beschikbaar) helpen om een onderscheid te maken tussen door medicatie-geïnduceerd- en neurodegeneratief parkinsonisme.<sup>53,123</sup> De behandeling van epilepsie is afhankelijk van het aanvalstype en de bijkomende aandoeningen, net als bij idiopathische epilepsie. Samenwerking met een 22q11.2DS-expert, epileptoloog en/of bewegingsstoornis-neuroloog wordt aanbevolen.<sup>82,88</sup>

## Andere orgaansystemen, medische en chirurgische kwesties

### Endocrinologie en metabolisme

Endocrinopathieën die blijvende aandacht vereisen, vormen een belangrijk onderdeel van de multimorbiditeit die wordt gezien bij volwassenen met 22q11.2DS.<sup>49</sup>

Hypocalciëmie geassocieerd met relatieve of absolute hypoparathyreoïdie is een probleem bij de meeste patiënten en kan op elke leeftijd optreden of terugkomen, ook wanneer dit in de kindertijd ogenschijnlijk hersteld was.<sup>113,124</sup> Het risico is hoger bij lichamelijke stress, zoals chirurgie, een fractuur, letsel, bevalling of infectie. Soms spelen hypothyreoïdie en hypomagnesiëmie een rol.<sup>113</sup> Hypocalciëmie kan asymptomatisch zijn, maar ook gepaard gaan met vermoeidheid, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen van welke aard dan ook, of verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram. Onopgemerkte/onbehandelde hypocalciëmie kan ernstige gevolgen hebben, waaronder epileptische aanvallen, hartritme stoornissen en in zeldzame gevallen cardiomyopathie.<sup>112,125</sup> Op de lange termijn kan de botmineraaldichtheid lager worden,<sup>126</sup> met risico op osteopenie/osteoporose. Hypocalciëmie kan verergeren door alcohol of frisdrank, vooral cola.<sup>127</sup>

Regelmatige controles omvatten bepalingen van calcium, parathyroïdhormoon, magnesium, schildklierstimulerend hormoon en creatinine. Gerichte calciummonitoring moet worden overwogen op kwetsbare momenten, waaronder peri-operatief, perinataal, tijdens de zwangerschap en tijdens acute ziekte. Dagelijkse vitamine D-suppletie wordt aanbevolen voor alle volwassenen, soms in combinatie met calciumpuppletie. Behandeling met actieve vormen van vitamine D, bijvoorbeeld calcitriol, is meestal alleen nodig bij meer ernstige of moeilijk behandelbare gevallen, doorgaans in overleg met een endocrinoloog. Er moet worden opgepast voor overcorrectie, omdat dit kan leiden tot iatrogene hypercalciëmie, nierstenen en nierfalen. Dit kan onbedoeld gebeuren, bijvoorbeeld door uitdroging of veranderingen in de therapietrouw, en dient tijdig te worden herkend en gecorrigeerd.

Schildklieraandoeningen komen veel voor bij volwassenen. Bijna 1 op de 4 heeft behandeling nodig voor primaire hypothyreoïdie, waarbij het begin gemiddeld tientallen jaren eerder is, met een minder uitgesproken predominantie bij vrouwen vergeleken met de algemene populatie.<sup>49,113</sup> Nog eens 1 op de 20 heeft hyperthyreoïdie, waarbij na behandeling vaak secundaire hypothyreoïdie moet worden behandeld. Symptomen van schildklieraandoeningen kunnen worden verward met die van neuropsychiatrische en andere aandoeningen.<sup>113</sup> De schildklierfunctie moet jaarlijks worden beoordeeld. Standaardbehandelingen zijn effectief.

Predispositie voor obesitas lijkt deel uit te maken van 22q11.2DS, waarbij het begin vaak in de adolescentie of jongvolwassenheid ligt.<sup>54</sup> Ook geeft de 22q11.2 deletie een verhoogd risico op type 2 diabetes met een gemiddeld jonger (18 jaar) begin dan verwacht, zelfs als rekening wordt gehouden met bekende risicofactoren (bijv. familiegeschiedenis, etniciteit, medicatie, obesitas).<sup>55</sup> Daarom wordt aanbevolen om zo vroeg mogelijk aandacht te besteden aan gezonde voeding en lichaamsbeweging, zowel ter preventie als behandeling. Ook kunnen standaardbehandelingen zoals bloedsuikerverlagende middelen en statines nodig zijn. Over metabool syndroom, niet-alcoholische leververvetting en andere cardiometabole aandoeningen, waaronder hyperlipidemieën, is nog relatief weinig bekend bij 22q11.2DS.<sup>128</sup>

### Cardiovasculair en respiratoir

CHD is een chronische aandoening die regelmatige follow-up vereist in een CHD-centrum voor volwassenen.<sup>129,130</sup> De prevalentie bij volwassenen lijkt lager dan die bij kinderen met 22q11.2DS, wat waarschijnlijk te maken heeft met andere detectiestrategieën, maar een verhoogd sterfterisico, waaronder voortijdige plotse dood, kan ook een factor zijn.<sup>48,56,59,60,131,132</sup>

Een multidisciplinair team van specialisten beoordeelt of en wanneer katheterinterventies of operaties (zoals vervanging van een klep of conduit) nodig zijn. De behandeling van hartfalen en hartritme stoornissen gebeurt volgens de richtlijnen voor de specifieke CHD.<sup>129,130</sup> Ook zonder voorgeschiedenis van een CHD, hebben volwassenen periodieke controles nodig gericht op aortawortelverwijding,<sup>132-134</sup> cardiovasculaire risicofactoren (obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidemie)<sup>54,55,128</sup> en hypertensie. Bij het beoordelen van oedeem moet ook worden gedacht aan een aanleg bij 22q11.2DS voor spataderen en lymfoedeem.<sup>3,135</sup>

Astma kan persistenten of zich ontwikkelen als een klinisch probleem bij volwassenen met 22q11.2DS en kan een

behandelbare oorzaak zijn van afwijkende longfunctie bij CHD.<sup>136</sup> Ook dient obstructieve slaappneu (OSA) te worden overwogen.<sup>137</sup>

### Slaap

Slapeloosheid en verstoorde slaappatronen komen vaak voor bij volwassenen en kunnen verschillende oorzaken hebben, zoals gebrekkige slaaphygiëne, onbehandelde/onderbehandelde psychiatrische ziekten, OSA, rusteloze benen, stress en/of cafeïne.<sup>88,91,119,137-139</sup> Een slechte slaapkwaliteit kan het dagelijkse leven beïnvloeden door vermoeidheid, cognitieve stoornissen en/of een negatieve stemming.<sup>74,75,137,138</sup>

Bij de standaardcontrole moet aandacht worden besteed aan slaaphygiëne, -duur en -kwaliteit, waarbij formeel slaaponderzoek, d.w.z. polysomnografie, moet worden overwogen voor mensen met een (hetero-)anamnese die wijst op OSA en/of gerelateerde risicofactoren (bijv. gehemelteafwijkingen, obesitas). De aanpak bestaat uit standaard slaaphygiëne adviezen; hypnotica zijn zelden nodig.<sup>140</sup> Behandeling van onderliggende aandoeningen verbetert de slaap en vaak ook de lichamelijke en geestelijke gezondheid. Bij OSA kan behandeling met Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) extra aandacht vragen voor een goed passend masker, het omgaan met claustrofobie en het bevorderen van het gebruik.

### Gastro-enterologie

Veelvoorkomende maagdarmlaasten zijn obstipatie, dysfagie, snel kokhalzen/overgeven en gastro-oesofageale refluxziekte, met cholelithiasis en leververvetting bij een substantieel deel van de patiënten.<sup>48</sup> Voeding, supplementen, medicijnen en comorbide niet-gastro-intestinale aandoeningen, waaronder angst, schildklier-aandoeningen en de ziekte van Parkinson, kunnen bijdragen aan maagdarmlaasten of deze veroorzaken.<sup>3,48</sup> Bij de anamnese moet hier rekening mee worden gehouden, met blijvende aandacht voor obstipatie. Dieetmaatregelen vormen de basis van de behandeling. Bij patiënten die clozapine gebruiken wordt preventief laxantia geadviseerd.<sup>141</sup> Raadpleeg een apotheker voor alternatieven voor mensen die moeite hebben met het slikken van pillen. Galstenen en leververvetting kunnen worden opgespoord met een echografie van de buik.

### Urogenitaal, obstetrie en gynaecologie, en seksuele gezondheid

Hoewel urogenitale verschijnselen congenitale aandoeningen kunnen omvatten (bijv. hydronefrose, niercysten, agenese van de nieren, phimosis, hypospadie, afwezige baarmoeder),<sup>142-144</sup> worden deze of secundaire problemen soms pas op volwassen leeftijd ontdekt. Patiënten die behandeld worden met calciumpuppletie en/of calcitriol hebben een verhoogd risico op iatrogene nefrocalcinose en/of verminderde glomerulaire filtratie. De gegevens zijn beperkt, maar andere nierziekten lijken zeldzaam te zijn; diabetes zou het risico kunnen verhogen. Gynaecologische problemen omvatten dysmenorroe en ovariumcysten. Obstetrische risico's zijn verhoogd gezien frequente comorbiditeiten, waaronder leerstoornissen; aangedane foetussen duiden op een zwangerschap met een hoog risico.<sup>3,145</sup>

Intieme relaties, seksuele activiteit en overwegingen rondom zwangerschap zijn belangrijk voor veel mensen met 22q11.2DS.<sup>3,71</sup> Hoewel er weinig bewijs is voor onvruchtbaarheid,<sup>1</sup> is de reproductieve fitheid enigszins verminderd bij mannen,

mensen met ernstige CHD's en nog meer voor mensen met ernstige verstandelijke beperkingen of psychotische aandoeningen.<sup>146,147</sup> Zwangerschapsverlies vormt een belangrijk gezondheidsprobleem.<sup>147</sup> De kennis hierover kan beperkt zijn, net als over seksuele gezondheid in het algemeen en genetische risico's voor het nageslacht.<sup>21,147</sup> Ongeplande zwangerschappen of seksueel overdraagbare aandoeningen, die verband kunnen houden met uitbuiting, kunnen reeds bestaande medische en sociale omstandigheden verergeren.<sup>71,145</sup> Voor sommige getroffen ouders is er een verhoogde kans op betrokkenheid van jeugdbescherming.<sup>71,145</sup>

Een zorgvuldige anamnese kan veranderingen in onder meer mictie- en menstruatiepatroon aan het licht brengen. Een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek, aangevuld met een buik-/bekkenecho, kunnen behandelbare afwijkingen opsporen.

Routinematige evaluaties om de wensen, behoeften en zorgen van mensen met betrekking tot seksuele en reproductieve gezondheid vast te stellen worden aanbevolen.<sup>71</sup> Daarbij kan ook rekening worden gehouden met de mening en zorgen van partners en/of verzorgers. Voorlichting, begeleiding en behandeling die aansluiten bij het ontwikkelingsniveau en culturele achtergrond moeten worden aangeboden, waaronder zorg voor seksueel overdraagbare aandoeningen, bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker en preventieve maatregelen zoals HPV-vaccinatie voor beide seksen.<sup>71</sup> Opties voor anticonceptie moeten met alle patiënten worden besproken. Foliumzuursupplementen vóór de conceptie en, zoals hierboven beschreven, genetische counseling zijn standaard voor mensen die een zwangerschap overwegen.<sup>71</sup> Monitoring van 22q11.2DS-geassocieerde aandoeningen vóór de conceptie, tijdens de zwangerschap, bevalling en de periode na de bevalling zal helpen om risico's beter in kaart te brengen en mogelijke complicaties te voorkomen.<sup>3,7,15,145</sup> CHD vereist speciale aandacht.<sup>129,130,148,149</sup> Foetussen met 22q11.2DS hebben een verhoogd risico op groeiproblemen tijdens de zwangerschap (te klein voor de zwangerschapsduur bij de geboorte) en andere aandoeningen, zoals polyhydramnios, ongeacht of de ouders zelf 22q11.2DS hebben;<sup>2,145,150</sup> daarom zijn specialistische zorg en bevalling in een tertiaire centrum aangewezen.<sup>15</sup>

### Algemene chirurgie

Hernia's, alle soorten cysten, sinus pilonidalis en spataderen zijn chirurgische problemen die worden gezien bij volwassenen.<sup>3,48</sup> Er is in het algemeen een iets verhoogd risico op chirurgische complicaties bij 22q11.2DS, waaronder bloedingen, infecties, toevallen, atelectase en moeilijke intubatie.<sup>3,7,151,152</sup>

Zorgvuldige behandeling met aandacht voor comorbide aandoeningen en anatomische varianten<sup>153,154</sup> zal verhoogde risico's beperken en ongerustheid verminderen. Aanbevolen wordt om rondom een operatie bloedbeeld met leukocytdifferentiatie en de calciumwaarden goed te monitoren.<sup>3,113</sup> Voor intubatie kan soms kleiner materiaal nodig zijn en in zeldzame gevallen is aandacht voor afwijkingen van de nekwerfvelkolom vereist.

### Skelet

Klinisch relevante manifestaties zijn scoliose,<sup>48,155,156</sup> terugkerende patellaluxaties,<sup>48</sup> musculoskeletale pijn, persisterende juveniele idiopathische artritis en later ontstane vormen van artritis (bijv. psoriatisch, osteoartritis),<sup>157,158</sup> klompvoeten,<sup>159,160</sup> hamertenen en andere voetafwijkingen. Terugkerende pijn in de ledematen kan verband houden met platvoeten, vitamine D-tekort of mogelijk

mitochondriale disfunctie.<sup>161</sup> Daarnaast zijn er meldingen van inspanningsintolerantie en een verminderde botmassa.<sup>126</sup>

Routinematig anamnese en lichamelijk onderzoek, bijvoorbeeld naar scoliose (vroeg volwassenheid) en gewrichtsafwijkingen, worden aanbevolen, waarbij radiografische screening wordt afgewogen tegen stralenbelasting. Standaardbehandeling voor individuele aandoeningen wordt aanbevolen. Ernstige scoliose of terugkerende patellaluxaties kunnen een brace of chirurgische behandeling vereisen.<sup>48,162,163</sup> Werkbeperkingen en aanpassingen kunnen aangewezen zijn.

### Immunologische en gerelateerde aandoeningen

Auto-immuunziekten en atopie komen vaak voor of kunnen ontstaan op volwassen leeftijd.<sup>3</sup> Deze kunnen van invloed zijn op de frequentie van infecties, maar terugkerende infecties zijn over het algemeen minder ernstig bij volwassenen dan bij kinderen met 22q11.2DS.<sup>164</sup> Bij een kleine groep blijft een verminderde afweer bestaan, vaak door problemen met antistoffen.<sup>164,165</sup> Het volledige spectrum van auto-immuunziekten en infectierisico's op latere leeftijd vereist nog verder systematisch onderzoek.

Waakzaamheid voor en behandeling van auto-immuunziekten is aangewezen, inclusief routinematige screening op schildklier-aandoeningen.<sup>3,113</sup> Immunologische evaluatie wordt alleen aanbevolen voor patiënten met terugkerende (IgG-, IgA- of IgM-gerelateerde) of opportunistische (T-cel-gerelateerde) infecties en/of ernstige atopie, met als doel om risico's te identificeren die actieve medische interventie vereisen. Een minderheid van de patiënten heeft immunoglobuline substitutietherapie nodig.<sup>164</sup> Standaardvaccinaties (COVID-19 en influenza) worden aanbevolen, al kan de respons verminderd zijn.<sup>166</sup> Tabel 2 bevat aanvullende behandeladviezen.

### Hematologie en oncologie

Gemiddeld zijn de trombocytenaantallen lager bij 22q11.2DS.<sup>167-171</sup> Trombocytopenie, macrotrombocyten en verminderde kwaliteit van de bloedplaatjes, evenals anemie en leukopenie komen vaak voor, maar zijn meestal mild. Immun trombocytopenie,<sup>164</sup> Bernard-Soulier syndroom en auto-immuun hemolytische anemie zijn zeldzaam maar kunnen ernstig zijn.<sup>172</sup> Bij sommige patiënten is er een verhoogde bloedingsneiging.<sup>169-172</sup> Er zijn aanwijzingen voor een licht verhoogd risico op maligniteiten.<sup>173-176</sup>

Bij een anamnese suggestief voor een verhoogde bloedingsneiging kan diagnostiek naar de trombocytenfunctie worden overwogen. Gespecialiseerde immunologische testen voor terugkerende en/of ernstige immuun cytopenie, bijvoorbeeld immuun trombocytopenie, en immunosuppressiva om deze te behandelen, kunnen nodig zijn.<sup>172,177</sup> Clinici moeten alert zijn op maligniteiten en ervoor zorgen dat routinematige preventieve maatregelen worden toegepast.

### Dermatologie

Huidaandoeningen worden vaak gezien bij volwassenen met 22q11.2DS en kunnen verband houden met auto-immuunziekten (bijv. psoriasis, vitiligo), acne en seborroisch eczeem/dermatitis.<sup>48</sup> Standaardbehandelingen zijn geïndiceerd.

**Tabel 2** Do's and Do not's

| Onderwerp                         | Do's                                                                                                                                                                                     | Do not's                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genetica                          | Controleer het verslag van de genetische test op details: specifieke regio, grootte, <sup>1</sup> en eventuele andere klinisch relevante varianten (indien van toepassing) <sup>24</sup> | Klinische bevindingen die atypisch zijn voor de 22q11.2 deletie negeren (bijv. zeer ernstige verstandelijke beperking) <sup>1,24</sup>        |
| Communicatie                      | Gebruik concrete niet-oordelende taal en schriftelijke samenvattingen op een positieve toon <sup>3,7,41,71</sup>                                                                         | Aanvullende informatie van derden negeren <sup>3</sup>                                                                                        |
| Multimorbiditeit                  | Stel 1 behandelaar aan voor de coördinatie van medische en gezondheidsgerelateerde zorg <sup>45</sup>                                                                                    | Verwachten dat de volwassene met 22q11.2DS alle klachten rapporteert zonder gerichte vragen of aanvullende informatie van derden <sup>3</sup> |
| Zwangerschap en postpartumperiode | Houd rekening met mogelijke verergering van pre-existente medische en sociale problemen <sup>71,113</sup>                                                                                | Nalaten door te verwijzen naar gespecialiseerde gezondheidszorg en beschikbare ondersteunende sociale voorzieningen <sup>15,71</sup>          |
| Chirurgische ingrepen             | Controleer calcium en bloedbeeld perioperatief <sup>3,113</sup>                                                                                                                          | Anatomische varianten negeren <sup>153,154</sup>                                                                                              |
| Algeheel functioneren             | Houd rekening met verschillen in functioneren tussen cognitieve, adaptieve en emotionele ontwikkeling <sup>66,67</sup>                                                                   | Een intelligentietest als een statische constante of volledig beeld van de capaciteiten van de persoon beschouwen <sup>66,77,83</sup>         |
| Slaap                             | Overweeg formeel slaaponderzoek (d.w.z. polysomnografie voor obstructieve slaapapneu) <sup>137</sup>                                                                                     | Uitgaan van een normaal slaappatroon als de patiënt gaan klachten aangeeft <sup>3,137</sup>                                                   |
| Neurologie                        | Overweeg het gebruik van gestandaardiseerde klinische beoordelingsschalen (bijv. MDS-UPDRS), video-opnamen en/of EEG <sup>3,53,112</sup>                                                 | Parkinsonisme toeschrijven aan antipsychotica zonder controle op mogelijke progressie in de tijd <sup>50,53</sup>                             |
| Antipsychoticagebruik             | Overweeg bij het voorschrijven van clozapine een gelijktijdig anti-epilepticum om het verhoogde risico op insulsten te verminderen <sup>106</sup>                                        | Nalaten van beoordeling op risico's op metabole en motorische bijwerkingen en hierop gerichte aanpak <sup>50,53-55</sup>                      |
| Endocrinologie                    | Sterk aanbevelen/voorschrijven van vitamine D om het risico op hypocalciëmie/insulsten te verminderen <sup>3,112,113</sup>                                                               | Uitgaan van normale endocrinologische functies bij afwezigheid van klachten <sup>3</sup>                                                      |
| Hematologie                       | Houd rekening met vaak klinisch irrelevante milde trombocytopenie <sup>3,167,168</sup>                                                                                                   | Een voorgeschiedenis van chronische bloedingen negeren die patiënten kunnen bagatelliseren, bijv. aambeien, laesies <sup>3</sup>              |
| Immunologie                       | Patiënten met terugkerende/opportunistische infecties doorverwijzen naar een immunoloog <sup>164,165</sup>                                                                               | Overbodige testen aanvragen voor patiënten zonder symptomen <sup>164</sup>                                                                    |
| Vaccinaties                       | Advies geven over het belang van vaccins en toediening faciliteren <sup>166</sup>                                                                                                        | Aanbevelingen geven die alleen relevant zijn voor baby's <sup>166</sup>                                                                       |

Deze tabel geeft een aantal tips voor de aanpak in de vorm van “Do's” en “Do not's” voor 13 onderwerpen die relevant zijn voor de zorg aan volwassenen met het 22q11.2 deletie syndroom.

22q11.2DS, 22q11.2 deletie syndroom, EEG, elektro-encefalogram; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

## Zintuigstoornissen

Gehoerverlies komt vaak voor,<sup>48,178</sup> met name verlies van hoge tonen, en kan geleidings- en/of perceptief van aard zijn. De klinisch meest relevante oogafwijkingen zijn persisterend strabisme en refractiefafwijkingen, vooral hypermetropie (verziendheid) en astigmatisme. Andere bevindingen (zoals tortueuze retinale vaten, embryotoxon posterior) hebben geen klinische consequenties.<sup>48,179,180</sup> Reukstoornissen kunnen de detectie van giftige dampen, rook en bedorven voedsel belemmeren en het genot van voedsel beïnvloeden.<sup>119,123</sup> Hoewel zintuigstoornissen toenemen met de leeftijd in de algemene bevolking, ontbreken systematische gegevens over 22q11.2DS op latere volwassen leeftijd.

Laagdrempelig formeel testen van zintuiglijke functies moet overwogen worden, vooral met betrekking tot horen en zien, gezien hun belang voor sociale interacties en communicatie. Patiënten en hun familie/verzorgers moeten worden geïnformeerd over de impact van zintuigstoornissen.

Bij veel volwassenen is regelmatige verwijdering van oorsmeer nodig, en hoortoestellen kunnen helpen bij gehoorverlies. De meeste mensen hebben een bril nodig.<sup>179</sup>

## Tandheelkunde

Tandglazuurdefecten en een verminderde speekselsecretie komen vaak voor<sup>181-185</sup> en kunnen samen met een slechte mondhygiëne, ongezonde voeding en een verminderde motoriek bijdragen aan tandcariës. Angst voor de tandarts komt veel voor. Een slechte mondverzorging heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en verhoogt het risico op infectieuze endocarditis bij mensen met een ernstig CHD.<sup>186,187</sup>

Regelmatige tandzorg wordt aanbevolen, net als standaardbehandeling van malocclusie. Periodieke evaluatie van de speekselsecretie kan nuttig zijn. Cariëspreventie, inclusief hulp bij mondhygiëne en het gebruik van fluoride, is belangrijk.<sup>181-183</sup> Standaard richtlijnen voor antibioticaprofylaxe ter preventie van infectieuze endocarditis zijn van toepassing.<sup>186,187</sup>

## Conclusie

Sinds de publicatie van de eerste klinische praktijkrichtlijnen voor volwassenen met 22q11.2DS<sup>3</sup> heeft onderzoek de veranderende expressie en complexe zorg die nodig is in alle levensfasen bij 22q11.2DS verder onderstreept. (Tabellen 1 en 2 en Figuren 2 en 3). Naast eerder geassocieerde aandoeningen hebben recente onderzoeken associaties met endocrinopathieën en neurologische aandoeningen aangetoond en/of bevestigd die proactieve aandacht vereisen en waarmee rekening moet worden gehouden bij het opvolgen van patiënten met 22q11.2DS.

De beperkingen die inherent zijn aan de aard van deze complexe aandoening en het ontbreken van studies die voldoen aan formele criteria voor bewijs van hoge kwaliteit, d.w.z., gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken versus observationele studies, beperkten de mogelijkheid om te voldoen aan alle eisen van een systematische herbeoordeling van de 2318 artikelen, waaronder de 894 met betrekking tot volwassenen. De variabiliteit en multisysteem complexiteit van 22q11.2DS verhogen het risico op bias (bijv. selectiebias) voor alle typen onderzoeken.<sup>5</sup> De aanbevelingen zijn het meest relevant voor landen met hogere inkomens. Deze factoren beperken samen de algehele bewijskracht van de aanbevelingen. Dit werd deels gecompenseerd door de conservatieve benadering van de aanbevelingen door het panel van experts, de focus op het optimaliseren van potentiële voordelen en het minimaliseren van risico's en ongewenste effecten, en het vermijden van een te prescriptieve benadering in dit relatief vroege stadium van het veld. De nadruk ligt op klinisch oordeel op maat van de individuele patiënt en situatie in de context van het waarderen van de multisysteem en evoluerende kenmerken van 22q11.2DS.

Het belangrijkste is dat de volwassen 22q11.2DS populatie nog steeds onvoldoende bestudeerd is. Er is dringend behoefte aan gegevens over het natuurlijk beloop van 22q11.2DS, met name studies van oudere patiënten en prospectief onderzoek. Dergelijk onderzoek met inachtneming van multi-systemische complexiteit en selectiebias, kan systematische behandelstudies ondersteunen, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, inclusief vroege interventies, evenals studies naar ziektelast en langetermijnplanning. Deze informatie is ook essentieel voor toekomstige wereldwijde review/herziening van richtlijnen voor 22q11.2DS, gepland over 5 jaar, naast subspecialisme-specifieke richtlijnen die gepland zijn voor de nabije toekomst.<sup>15,188</sup> Dit alles wordt bevorderd door zowel patiënten als hun familie en verzorgers actief te betrekken. Meer kennis kan de expertise van zorgverleners vergroten, zowel binnen als buiten 22q11.2DS-specifieke klinieken, en het bewustzijn over 22q11.2DS vergroten, wat bijdraagt aan betere integrale zorg voor alle patiënten.

## Dankbetuigingen/ erkenningen

De auteurs bedanken The 22q11.2 Society (<http://www.22qsociety.org>) voor de steun bij dit werk, evenals de inspiratie van patiënten met 22q11.2DS, hun verzorgers en klinici.

A.S.B. bekleedt de Dalglish-leerstoel voor 22q11.2 deletie syndroom aan University Health Network en de Universiteit van Toronto.

## Financiering

Voor dit werk is geen financiering ontvangen.

## Informatie over de auteurs

Conceptualisering: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; Datacuratie: E.B., D.M.A., J.M.A., R.M.C., T.B.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., S.Ó., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V., D.M.M.-M., A.S.B.; Formele analyse: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Onderzoek: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Methodologie: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Projectadministratie: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Verzameling van onderzoeksbronnen en materialen: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., J.C.Y.L., T.B.C., A.O.-C.; Supervisie: E.B., S.Ó., D.M.M.-M., A.S.B.; Validatie: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó.; Visualisatie: E.B., S.Ó., T.B.C., D.M.M.-M., A.S.B.; Schrijven van de eerste versie: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.; Schrijven - beoordelen en redigeren: E.B., A.S.B., D.M.M.-M., S.Ó., T.B.C., D.M.A., J.M.A., R.M.C., C.C.-G., S.d.R., A.M.F., G.K., A.E.L., J.C.Y.L., M.R.M., E.M.M., B.A.N., E.O., A.O.-C., L.P., G.M.R., N.G.D.R., M.S., C.S., K.E.S., A.S., T.A.M.J.v.A., J.P.V.B., C.V.

## Vertaling naar het Nederlands

Initiële vertaling met DeepL v24.1.x

(<https://www.deepl.com/en/translator>) naar het Nederlands door Joanne C.Y. Loo. Inhoudelijke controle en correcties door Erik Boot, gebruikmakend van ChatGPT-5.3-mini model (<https://chatgpt.com/>). Laatste correcties en beoordeling door Claudia Vingerhoets en Erik Boot.

## Belangenconflict

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Aanvullende informatie

De online versie van dit artikel <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012> bevat aanvullend materiaal, dat beschikbaar is voor geautoriseerde gebruikers.

## Affiliations (Niet vertaald)

<sup>1</sup>Advisium, 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort, The Netherlands; <sup>2</sup>The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Neuro- psychology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Pediatric Rheumatology and

Immunology, Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; <sup>6</sup>22q and You Center, Clinical Genetics Center, and Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>7</sup>Library and Information Services, and The Institute of Education Research (TIER), University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>8</sup>Adult Genetic Epilepsy Program, Toronto Western Hospital and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>Division of Otolaryngology, Children's Mercy Hospital and University of Missouri Kansas City School of Medicine, Kansas City, MO; <sup>10</sup>Department of Orthopedic Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; <sup>11</sup>Hematology and Transfusion Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>12</sup>Department of Pediatric Psychology, University Medical Centre, Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht, The Netherlands; <sup>13</sup>Faculty of Odontology, Malmö University, Malmö, Sweden; <sup>14</sup>The Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease and the Morton and Gloria Shulman Movement Disorders, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; <sup>15</sup>Division of Gastroenterology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>16</sup>Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; <sup>17</sup>Bryn Mawr, PA; <sup>18</sup>Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland; <sup>19</sup>Toronto Adult Congenital Heart Disease Program, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>20</sup>Rare Diseases Program, Institute for Sciences and Innovation in Medicine, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile; <sup>21</sup>Clinical Psychology Unit for Intellectual and Developmental Disabilities, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>22</sup>Toronto ACHD Program, Mount Sinai and Toronto General Hospitals, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>23</sup>Division of Allergy and Immunology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>24</sup>Center for Human Genetics, University Hospital UZ Leuven, Department of Human Genetics, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>25</sup>Department of Surgery, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; <sup>26</sup>Division of Urology and 22q and You Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; <sup>27</sup>Department of Human Biology and Medical Genetics, Sapienza University, Rome, Italy; <sup>28</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>29</sup>Clinical Genetics Research Program and Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada; <sup>30</sup>Department of Mental Health and Division of Cardiology, Department of Medicine, and Toronto General Hospital

Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

## Referenties (Niet vertaald)

- 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>
- 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>
- Fung WLA, 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(3):439-447. Published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2013;92(4):637. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.018>
- 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>
- Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014;57(4):157-162. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.008>
- 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. <http://europepmc.org/article/med/10191424>
- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003;63(4):308-313. <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00049.x>
- 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. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980123\)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980123)75:3<288::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L)
- 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>
- Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, et al. Prenatal screening and diagnostic considerations for 22q11.2 microdeletions. *Genes*. 2023;14:160. <https://doi.org/10.3390/genes14010160>
- 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>

17. 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>
18. 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>
19. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vemmesch 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>
20. Bumside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet Genome Res.* 2015;146(2):89-99. <http://doi.org/10.1159/000438708>
21. 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>
22. 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>
23. 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>
24. 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>
25. Bassett AS, Lowther C, Merico D, et al. Rare genome-wide copy number variation and expression of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2017;174(11):1054-1063. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121417>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. Souto Filho JTD, Ribeiro HAdA, 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>
30. Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb mutation and 22q11.2 deletion. *Pediatr Int.* 2013;55(4):434-437. <http://doi.org/10.1111/ped.12105>
31. 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)
32. 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>
33. 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>
34. 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>
35. 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. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0137-y>
36. 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>
37. Dumaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461524. <http://doi.org/10.1155/2015/461524>
38. Martin N, Mikhaelian M, Cytrynbaum C, et al. 22q11.2 deletion syndrome: attitudes towards disclosing the risk of psychiatric illness. *J Genet Couns.* 2012;21(6):825-834. <http://doi.org/10.1007/s10897-012-9517-7>
39. Hart SJ, Schoch K, Shashi V, Callanan N. Communication of psychiatric risk in 22q11.2 deletion syndrome: a pilot project. *J Genet Couns.* 2016;25(1):6-17. <http://doi.org/10.1007/s10897-015-9910-0>
40. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):270-278. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2006.04.007>
41. Finucane B. Genetic counseling for women with intellectual disabilities. In: Leroy BS, Veach PM, Bartels DM, eds. *Genetic Counseling Practice: Advanced Concepts and Skills*. Wiley-Blackwell; 2010:281-303.
42. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):367-370. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.07.008>
43. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74. <http://doi.org/10.1002/ddrr.10>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. Bamett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
48. Bassett AS, Chow EWC, 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>
49. Malecki SL, Van Mil S, Graffi J, et al. A genetic model for multimorbidity in young adults. *Genet Med.* 2020;22(1):132-141. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0603-1>
50. Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN, et al. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1359-1366. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3646>
51. Mok KY, Sheerin U, Simo'n-Sánchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):585-596. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00071-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00071-5)
52. 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>
53. Boot E, Butcher NJ, Udow S, et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018;90(23):e2059-e2067. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005660>

54. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2017;19(2):204-208. <http://doi.org/10.1038/gim.2016.98>
55. Van L, Heung T, Malecki SL, et al. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. *EClinicalmedicine*. 2020;26:100528. <http://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100528>
56. Van L, Heung T, Graffi J, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2019;21(10):2328-2335. <http://doi.org/10.1038/s41436-019-0509-y>
57. 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>
58. 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>
59. Kauw D, Woudstra OI, van Engelen K, et al. 22q11.2 deletion syndrome is associated with increased mortality in adults with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Int J Cardiol*. 2020;306:56-60. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.064>
60. van Mil S, Heung T, Malecki S, et al. Impact of a 22q11.2 microdeletion on adult all-cause mortality in tetralogy of Fallot patients. *Can J Cardiol*. 2020;36(7):1091-1097. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.019>
61. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009235. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009235>
62. van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res*. 2004;70(2-3):223-232. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2003.10.004>
63. Fiksinski AM, Heung T, Corral M, et al. Within-family influences on dimensional neurobehavioral traits in a high-risk genetic model. *Psychol Med*. 2022;52:3184-3192. <http://doi.org/10.1017/S0033291720005279>
64. Gothelf D, Aviram-Goldring A, Burg M, et al. Cognition, psychosocial adjustment and coping in familial cases of velocardiofacial syndrome. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(11):1495-1501. <http://doi.org/10.1007/s00702-007-0766-9>
65. Zhao Y, Guo T, Fiksinski A, et al. Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2172-2181. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40359>
66. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012;14(10):836-843. <http://doi.org/10.1038/gim.2012.66>
67. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Lee YJ, et al. Neurocognition and adaptive functioning in a genetic high risk model of schizophrenia. *Psychol Med*. 2019;49(6):1047-1054. <http://doi.org/10.1017/S0033291718001824>
68. Frascarelli M, Padovani G, Buzzanca A, et al. Social cognition deficit and genetic vulnerability to schizophrenia in 22q11 deletion syndrome. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2020;56(1):107-113. <http://doi.org/10.4415/ANN.20.01.15>
69. Accinni T, Buzzanca A, Frascarelli M, et al. Social cognition impairments in 22q11.2DS individuals with and without psychosis: A comparison study with a large population of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Open*. 2021;3(1):1-10. <http://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab049>
70. 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>
71. Palmer LD, Heung T, Corral M, Boot E, Brooks SG, Bassett AS. Sexual knowledge and behaviour in 22q11.2 deletion syndrome, a complex care condition. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2022;35(4):966-975. <http://doi.org/10.1111/jar.12927>
72. Dewulf D, Noens I, Swillen A. Adaptive skills, cognitive functioning and behavioural problems in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. Article in Dutch. *Tijdschr Psychiatr*. 2013;55(5):369-374. <https://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/en/artikelen/article/50-9754-Adaptieve-vaardigheden-cognitief-functioneren-en-gedragproblemen-bij-adolescenten-met-het-22q11-2-deletiesyndroom>
73. Armando M, Sandini C, Chambaz M, Schaer M, Schneider M, Eliez S. Coping strategies mediate the effect of stressful life events on schizotypal traits and psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl\_2):S525-S535. <http://doi.org/10.1093/schbul/sby025>
74. Yimmiya ET, Mekori-Domachevsky E, Weinberger R, Taler M, Carmel M, Gothelf D. Exploring the potential association among sleep disturbances, cognitive impairments, and immune activation in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):461-468. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61424>
75. Vergaen 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>
76. 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>
77. Evers LJM, van Amelsvoort TAMJ, Candel MJJM, Boer H, Engelen JJM, Curfs LMG. Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(10):915-925. <http://doi.org/10.1111/jir.12117>
78. Tang SX, Moore TM, Calkins ME, et al. The psychosis spectrum in 22q11.2 deletion syndrome Is comparable to that of nondeleted youths. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):17-25. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.034>
79. Schneider M, Vaessen T, van Duin EDA, et al. Affective and psychotic reactivity to daily-life stress in adults with 22q11DS: a study using the experience sampling method. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):30. <http://doi.org/10.1186/s11689-020-09333-2>
80. van Duin EDA, Vaessen T, Kasanova Z, et al. Lower cortisol levels and attenuated cortisol reactivity to daily-life stressors in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;106:85-94. <http://doi.org/10.1016/j.psneuen.2019.03.023>
81. Van de Woestyne K, Vandensande A, Vansteelandt K, Maes B, Vergaen E, Swillen A. Resilience and quality of life in young adults with a 22q11.2 deletion syndrome: a patient's perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(12):1885-1894. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01822-6>
82. Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 deletion syndrome-associated Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;6(1):11-16. <http://doi.org/10.1002/mdc3.12687>
83. Vorstman JAS, 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>
84. 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>
85. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940-945. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.940>
86. Karas DJ, Costain G, Chow EWC, Bassett AS. Perceived burden and neuropsychiatric morbidities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2014;58(2):198-210. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01639.x>
87. Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: the experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: an exploratory study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2355-2360. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32466>
88. Butcher NJ, Boot E, Lang AE, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: an overview and case series.

- Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2146–2159. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.38708>
89. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med*. 2014;44(6):1267–1277. <http://doi.org/10.1017/S0033291713001669>
  90. Yi JJ, Calkins ME, Tang SX, et al. Impact of psychiatric comorbidity and cognitive deficit on function in 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):e1262–e1270. <http://doi.org/10.4088/JCP.14m09197>
  91. Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2010;167(8):998. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101463>
  92. Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1580–1586. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1580>
  93. Vangkilde A, Olsen L, Høeffding LK, et al. Schizophrenia spectrum disorders in a Danish 22q11.2 deletion syndrome cohort compared to the total Danish population—A nationwide register study. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):824–831. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbv195>
  94. 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>
  95. 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>
  96. Vingerhoets C, van Oudenaren MJF, Bloemen OJN, et al. Low prevalence of substance use in people with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2019;215(5):661–667. <http://doi.org/10.1192/bjp.2018.258>
  97. Sorkhou M, Bedder RH, George TP. The behavioral sequelae of cannabis use in healthy people: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2021;12:630247. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2021.630247>
  98. Sappok T, Budczies J, Bölte S, Dziobek I, Dosen A, Diefenbacher A. Emotional development in adults with autism and intellectual disabilities: a retrospective, clinical analysis. *PLoS One*. 2013;8(9), e74036. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074036>
  99. Ferrell RB, Wolinsky EJ, Kauffman CI, Flashman LA, McAllister TW. Neuropsychiatric syndromes in adults with intellectual disability: issues in assessment and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(5):380–390. <http://doi.org/10.1007/s11920-004-0025-9>
  100. Dori N, Green T, Weizman A, Gothelf D. The effectiveness and safety of antipsychotic and antidepressant medications in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(1):83–90. <http://doi.org/10.1089/cap.2014.0075>
  101. Mosheva M, Korotkin L, Gur RE, Weizman A, Gothelf D. Effectiveness and side effects of psychopharmacotherapy in individuals with 22q11.2 deletion syndrome with comorbid psychiatric disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(8):1035–1048. <http://doi.org/10.1007/s00787-019-01326-4>
  102. Maeder J, Mancini V, Sandini C, et al. Selective effects of methylphenidate on attention and inhibition in 22q11.2 deletion syndrome: results from a clinical trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(3):215–225. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyab057>
  103. Basel D, Mosheva M, Maeder J, et al. Stimulant treatment effectiveness, safety and risk for psychosis in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(9):1367–1375. <http://doi.org/10.1007/s00787-021-01780-z>
  104. de Boer J, Boot E, van Gils L, van Amelsvoort T, Zinkstok J. Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2019;179(11):2292–2306. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61324>
  105. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TAMJ, 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>
  106. Butcher NJ, Fung WLA, Fitzpatrick L, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2015;206(6):484–491. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.151837>
  107. Buijs PC, Bassett AS, Gold DA, Boot E. Cognitive behavioral therapy in 22q11.2 deletion syndrome: a case study of two young adults with an anxiety disorder. *J Intellect Disabil*. 2021;25(4):695–704. <http://doi.org/10.1177/1744629520942374>
  108. 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>
  109. de Kovel CGF, Trucks H, Helbig I, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133(1):23–32. <http://doi.org/10.1093/brain/awp262>
  110. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2004;129A(1):29–34. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.30133>
  111. Kim EH, Yum MS, Lee BH, et al. Epilepsy and other neuropsychiatric manifestations in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):85–92. Published correction appears in *J Clin Neurol*. 2016;12(2):251. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.85>
  112. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1095–1101. <http://doi.org/10.1111/epi.13748>
  113. 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>
  114. Rezazadeh A, Bercovici E, Kiehl TR, et al. Periventricular nodular heterotopia in 22q11.2 deletion and frontal lobe migration. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(11):1314–1322. <http://doi.org/10.1002/actn.3.641>
  115. Andrade DM, Krings T, Chow EWC, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(5):652–656. <http://doi.org/10.1017/s0317167100014876>
  116. Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain*. 2006;129(5):1218–1228. <http://doi.org/10.1093/brain/awl066>
  117. Boot E, Mentzel TQ, Palmer LD, et al. Age-related parkinsonian signs in microdeletion 22q11.2. *Mov Disord*. 2020;35(7):1239–1245. <http://doi.org/10.1002/mds.28080>
  118. Kontoangelos K, Maillis A, Maltezou M, Tsiros S, Papageorgiou CC. Acute dystonia in a patient with 22q11.2 deletion syndrome. *Ment Illn*. 2015;7(2):5902. <http://doi.org/10.4081/mi.2015.5902>
  119. Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *NeuroReport*. 2017;28(11):677–681. <http://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000815>
  120. Van Iseghem V, McGovern E, Apartis E, et al. Subcortical myoclonus and associated dystonia in 22q11.2 deletion syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10. <http://doi.org/10.7916/tohm.v0.729>
  121. Hu ZX, Lu XD, Lou DN, et al. A case report of a Chinese patient with 22q11.2 deletion accompanied with EOPD, severe dystonia and hypocalcemia. *Clin Park Relat Disord*. 2019;1:72–73. <http://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.07.002>
  122. Moreira F, Brás A, Lopes JR, Januário C. Parkinson's disease with hypocalcaemia: adult presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018, bcr2017223751. <http://doi.org/10.1136/bcr-2017-223751>
  123. Butcher NJ, Marras C, Pondal M, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain*. 2017;140(5):1371–1383. <http://doi.org/10.1093/brain/awx053>
  124. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):345–352. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-1206>

125. Jamieson A, Smith CJ. Dilated cardiomyopathy: a preventable presentation of DiGeorge syndrome. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(4):273-275. <http://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.404>
126. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, et al. Bone density and metabolism in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del22q11). *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):329-337. <http://doi.org/10.1530/EJE-10-0167>
127. Guamotta V, Riela S, Massaro M, et al. The daily consumption of cola can determine hypocalcemia: a case report of postsurgical hypoparathyroidism-related hypocalcemia refractory to supplemental therapy with high doses of oral calcium. *Front Endocrinol, Lausanne.* 2017;8:7. <http://doi.org/10.3389/fendo.2017.00007>
128. Blagojevic C, Heung T, Malecki S, et al. Hypertriglyceridemia in young adults with a 22q11.2 microdeletion. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(1):91-99. <http://doi.org/10.1530/EJE-21-1104>
129. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139(14):e698-e800. Published correction appears in *Circulation.* 2019;139(14):e833-e834. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
130. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
131. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(5):324-330. <http://doi.org/10.1136/jmg.2008.063800>
132. 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>
133. 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>
134. 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>
135. Unolt M, Barry J, Digilio MC, et al. Primary lymphedema and other lymphatic anomalies are associated with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018;61(7):411-415. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.02.006>
136. Blagojevic C, Heung T, van Mil S, et al. Abnormal spirometry in adults with 22q11.2 microdeletion and congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis.* 2021;3:100085. <http://doi.org/10.1016/j.ijechd.2021.100085>
137. Mauro J, Diaz M, Córdova T, et al. Analysis of REM sleep without atonia in 22q11.2 deletion syndrome determined by domiciliary polysomnography: a cross sectional study. *Sleep.* 2022;45(2):zsab300. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab300>
138. 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>
139. Dufoumet B, Nguyen K, Charles P, et al. Parkinson's disease associated with 22q11.2 deletion: clinical characteristics and response to treatment. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(6):406-410. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.021>
140. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706-716. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.193>
141. Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: a diagnostic accuracy study. *Schizophr Res.* 2020;220:179-186. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.032>
142. 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>
143. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, et al. Genetic drivers of kidney defects in the DiGeorge syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(8):742-754. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609009>
144. Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, et al. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(17):2016-2018. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31736>
145. Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive health issues for adults with a common genomic disorder: 22q11.2 deletion syndrome. *J Genet Couns.* 2015;24(5):810-821. <http://doi.org/10.1007/s10897-014-9811-7>
146. Costain G, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet.* 2011;48(12):819-824. <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100440>
147. Palmer LD, McManus Z, Heung T, et al. Reproductive outcomes in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2126. <http://doi.org/10.3390/genes13112126>
148. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-3241. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
149. Windram J, Grewal J, Bottega N, et al. Canadian Cardiovascular Society: clinical practice update on cardiovascular management of the pregnant patient. *Can J Cardiol.* 2021;37(12):1886-1901. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.06.021>
150. Van L, Butcher NJ, Costain G, Ogura L, Chow EWC, 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>
151. Nissen TE, Zaniletti I, Collins RT II, et al. Comparison of post-operative, in-hospital outcomes after complete repair of tetralogy of Fallot between 22q11.2 deletion syndrome and trisomy 21. *Pediatr Cardiol.* 2022;43(2):290-300. <http://doi.org/10.1007/s00246-021-02683-1>
152. McGovern PE, Crowley TB, Zackai EH, Burrows E, McDonald-McGinn DM, Nance ML. Surgical insights and management in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(6):899-905. <http://doi.org/10.1007/s00383-022-05>
153. 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>
154. Stransky C, Basta M, McDonald-McGinn DM, et al. Perioperative risk factors in patients with 22q11.2 deletion syndrome requiring surgery for velopharyngeal dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(2):183-191. <http://doi.org/10.1597/13-206>
155. 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>
156. de Reuver S, Homans JF, Scholte 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>
157. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2326-2334. <https://www.jrheum.org.mt.idm.oclc.org/content/28/10/2326.long>
158. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomaly/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):430-436. <http://doi.org/10.1002/art.1780400307>
159. Oskarsdóttir 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>
160. Poirier 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>

161. Napoli E, Tassone F, Wong S, et al. Mitochondrial citrate transporter-dependent metabolic signature in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Biol Chem.* 2015;290(38):23240-23253. <http://doi.org/10.1074/jbc.M115.672360>
162. 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>
163. Morava E, Lacassie Y, King A, Illes T, Marble M. Scoliosis in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2002;22(6):780-783. [https://www.researchgate.net/publication/11054752\\_Scoliosis\\_in\\_Velo-Cardio-Facial\\_Syndrome](https://www.researchgate.net/publication/11054752_Scoliosis_in_Velo-Cardio-Facial_Syndrome)
164. 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>
165. 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>
166. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, et al. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol.* 2011;31(6):927-935. <http://doi.org/10.1007/s10875-011-9569-8>
167. Lazier K, Chow EW, AbdelMalik P, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS. Low platelet count in a 22q11 deletion syndrome subtype of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;50(3):177-180. [http://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00159-6](http://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00159-6)
168. Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genet Med.* 2003;5(2):113-119. <http://doi.org/10.1097/01.GIM.0000056828.03164.30>
169. Pachtman SL, Deng K, Nanda D. Thrombocytopenia and postpartum hemorrhage in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:2920375. <http://doi.org/10.1155/2016/2920375>
170. Gokturk B, Guner SN, Kara R, et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):166-173. <http://doi.org/10.12932/AP0604.34.2.2016>
171. Liang HPH, Morel-Kopp MC, Curtin J, et al. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velocardiofacial syndrome (VCFS) patients. *Thromb Haemost.* 2007;98(6):1298-1308. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH07-05-0350>
172. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2014;100(5):494-497. <http://doi.org/10.1007/s12185-014-1648-1>
173. Soares DC, Dantas AG, Matta MC, et al. Lymphoproliferative disorder with polyautoimmunity and hypogammaglobulinemia: an unusual presentation of 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol.* 2020;220:108590. <http://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108590>
174. Itoh S, Ohno T, Kakizaki S, Ichinohasama R. Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma cells having chromosome 22q11.2 deletion: an autopsy report of DiGeorge syndrome. *Hum Pathol.* 2011;42(12):2037-2041. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.03.014>
175. Veerapandian A, Chinn IK, Schoch K, Maloney KA, Shashi V. Reactive lymphoid hyperplasia in association with 22q11.2 deletion syndrome and a BRCA2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2011;54(1):63-66. <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.09.004>
176. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):906-909. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
177. Vautier M, Georgin-Lavialle S, Hemine O, et al. Efficiency and good tolerance of rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura revealing a 22q11 deletion syndrome. Article in French. *Rev Med Interne.* 2016;37(11):766-770. <http://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.008>
178. Persson C, Friman V, Óskarsdóttir S, Jónsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3071-3079. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35589>
179. 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>
180. 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>
181. 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>
182. Klingberg G, Óskarsdóttir S, Johannesson EL, Noreén JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(1):14-23. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.0960-7439.2001.00317.x>
183. 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>
184. 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>
185. 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 Radiol Endod.* 2008;106(2):e46-e51. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.019>
186. 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
187. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European association of nuclear medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
188. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetic Med.* 2023;25:100338. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.006>