Guía práctica para el seguimiento y tratamiento médico de adultos con síndrome de deleción 22q11.2

Versión en castellano:

La traducción de esta guía al castellano ha sido posible a la contribución de la Asociación 22q Andalucía, Associació Catalana de la síndrome 22q, Asociación 22q Madrid y a la Asociación Valenciana 22q.

Traducción: Cosmos, S.L.

Supervisión de la traducción: Sixto García-Miñaúr, Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM),Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Guía práctica para el seguimiento y tratamiento médico de adultos con síndrome de deleción 22q11.2

Wai Lun Alan Fung, MD, ScD,[1,2,3,4] Nancy J. Butcher, MSc,[2,5] Gregory Costain, PhD,[2,5] Danielle M. Andrade, MD, MSc,[1,6] Erik Boot, MD, PhD,[1,2,3,4,7] Eva W.C. Chow, MD, FRCPC,[2,4] Brian Chung, MRCPCH, MBBS,[8] Cheryl Cytrynbaum, MS, CGC,[9] Hanna Faghfoury, MD,[10] Leona Fishman, MD, FRCPC,[9] Sixto García-Miñaúr, MD,[11] Susan George, MD, FRCPC,[1,12,13] Anthony E. Lang, MD, FRCPC,[6,14] Gabriela Repetto, MD,[15] Andrea Shugar, MS, CGC,[9] Candice Silversides, MD, FRCPC,[1,16,17] Ann Swillen, PhD,[18,19] Therese van Amelsvoort, MD, PhD,[20]Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC,[21,22,23] and Anne S. Bassett, MD, FRCPC[1,2,3,4,5,12,17]

[1]The Dalglish Family Hearts and Minds Clinic for 22q11.2 Deletion Syndrome, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada [2]Clinical Genetics Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada [3]Department of Psychiatry and Toronto General Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada [4]Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [5]Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [6]Division of Neurology, Toronto Western Hospital, Krembil Neurosciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [7]Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands [8]Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China [9]Division of Clinical and Metabolic Genetics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada [10]The Fred A. Litwin and Family Centre in Genetic Medicine, University Health Network and Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada [11]Institute of Medical and Molecular Genetics, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, Madrid, Spain [12]Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada [13]Department of Pharmacology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [14]The Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada [15]Center for Genetics and Genomics, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile [16]Division of Obstetric Medicine, Medical Disorders of Pregnancy Program, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada [17]Division of Cardiology, Department of Medicine, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada [18]Center for Human Genetics, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Flanders, Belgium [19]Department of Human Genetics, University of Leuven(KU Leuven), Leuven, Flanders, Belgium [20]Department of Psychiatry and Psychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands [21]Division of Human Genetics, 22q and You Center, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA [22]Clinical Genetics Center, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA [23]Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

La versión publicada definitiva del editor de este artículo está disponible en Genet Med

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526275/

(Traducción supervisada por Sixto García-Miñaúr, coautor del artículo)

Resumen

El síndrome de deleción 22q11.2 (SD22.q11.2) es el síndrome de microdeleción más frecuente en los seres humanos, y se calcula que afecta a 1 de cada 2.000 nacimientos. Entre las manifestaciones principales de esta alteración multiorgánica se encuentran las anomalías congénitas, el retraso en el desarrollo psicomotor y diversos trastornos médicos y psiquiátricos de aparición precoz o tardía. Los avances en la atención pediátrica conllevan un aumento de la población de adultos con SD22q11.2. Con la información proporcionada por un equipo internacional multidisciplinar de expertos y una revisión extensa de la literatura científica disponible sobre pacientes adultos, presentamos la primera guía orientada a la atención de los aspectos neuropsiquiátricos, endocrinológicos, cardiovasculares, reproductivos, psicosociales y genéticos, así como de otros problemas que pueden afectar a los adultos con SD22q11.2. Nuestra propuesta consiste en una serie de estrategias prácticas para el reconocimiento, la evaluación, el seguimiento y el tratamiento de las comorbilidades asociadas.

Palabras clave: deleción 22q11.2, guía para la práctica clínica, síndrome de DiGeorge, tratamiento, síndrome velocardiofacial

En la actualidad, es habitual que las personas con síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2) (OMIM 188400/192430), el síndrome de microdeleción más frecuente en seres humanos[1–4] sobrevivan hasta la edad adulta[2]. Aparte de las manifestaciones congénitas y las relacionadas con el desarrollo psicomotor ya conocidas[12], aumenta progresivamente el número de problemas médicos reconocidos como componentes importantes del SD22q11.2. El carácter multiorgánico y la carga de comorbilidades asociada suponen que se pueden encontrar pacientes adultos con SD22q11.2 en prácticamente cualquier consulta médica[1]. Las deleciones del cromosoma 22q11.2 son inexistentes en amplias poblaciones de controles sanos, lo que implica una gran penetración colectiva de al menos uno de los rasgos fenotipícos principales[5]. El número creciente de niños afectados que llegan a la edad adulta, así como el desarrollo y la incorporación de nuevas pruebas prenatales no invasivas para la detección de deleciones 22q11.2 han desencadenado una demanda de información acerca de los problemas que pueden surgir a largo plazo. Las guías existentes para la práctica clínica en SD22q11.2 se centran principalmente en niños[1]. Por lo tanto, presentamos la primera guía orientada a la atención de los aspectos neuropsiquiátricos, endocrinológicos, cardiovasculares, reproductivos, psicosociales y genéticos, así como de otros problemas que pueden afectar a los adultos con SD22q11.2. La revisión exhaustiva de la literatura científica disponible acerca de pacientes adultos se complementó con la experiencia colectiva de profesionales de distintas disciplinas que atienden a más de 500 adultos con SD22q11.2.

MÉTODOS

Las pautas incluidas en esta guía se elaboraron en dos etapas. En primer lugar, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible. El 16 de julio de 2013 se realizaron búsquedas en las bases de datos EMBASE (1947 hasta la semana 28 de 2013), MEDLINE (1946 hasta el 16 de julio de 2013) y PsycINFO (1806 hasta la segunda semana de julio de 2013), con la interfaz de OVID y el criterio de búsqueda "[(deleción 22q* adj3) O (velocardiofacial O velocardio-facial O velo-cardiofacial O velo-cardio-facial O VCFS) O (síndrome de DiGeorge) O (síndrome de anomalía facial conotruncal)] Y adulto". La búsqueda se limitó a la documentación relativa a seres humanos, y se obtuvieron 1.785 artículos potencialmente relevantes (entre los que se encontraban artículos de prensa, actas de conferencias, capítulos de libros, y libros completos). Una selección inicial por títulos permitió eliminar 718 duplicados y 392 artículos no relacionados, con lo que quedaron 675 artículos. La búsqueda de los resúmenes permitió excluir 176 artículos más. La búsqueda manual realizada en los 499 artículos restantes supuso la eliminación de 261 que no incluían información relativa a los problemas de pacientes adultos con SD22q11.2. Diez de los artículos potencialmente interesantes no se hallaban disponibles (nueve casos clínicos y una serie de casos que incluía tres pacientes). La búsqueda se repitió el 8 de julio de 2014 y permitió encontrar 25 artículos más, lo que dio lugar a un total definitivo de 253.

A continuación, se elaboró un borrador de documento consensuado por un grupo de médicos e investigadores de Toronto (Canadá) con distintas experiencias en el tratamiento de problemas de pacientes adultos con SD22q11.2. El manuscrito resultante se envió a siete médicos/investigadores de Asia, Europa, Latinoamérica y Estados Unidos con experiencia en la asistencia médica y/o en la investigación en adultos con SD22q11.2 para obtener información adicional. Todos los autores cumplían al menos uno de los siguientes criterios: (i) experiencia clínica significativa con pacientes adultos con SD22q11.2 (definida como la atención a un mínimo de 10 pacientes adultos con SD22q11.2, en cuanto a consulta y seguimiento) y (ii) experiencia significativa en la investigación en adultos con SD22q11.2 (en función de sus publicaciones revisadas por pares). Los resultados de la búsqueda realizada en la literatura científica sirvieron como hilo conductor de las conversaciones y respaldaron las recomendaciones consensuadas y basadas en la evidencia científica en la medida de lo posible. No obstante, la literatura científica disponible sobre esta alteración compleja en adultos es relativamente escasa, sobre todo en cuanto a los problemas para su tratamiento. Por lo tanto, en lo que se refiere a pautas generales para la práctica clínica en casos de SD22q11.2[1], prácticamente todas las evidencias son de nivel III o IV (es decir: estudios descriptivos, series de casos y opiniones de expertos). Así que, por nuestra parte, no clasificamos oficialmente las recomendaciones individuales que aquí se presentan.

REVISIÓN Y GUÍA PRÁCTICA

Los fenotipos asociados al SD22q11.2 son muy variables en cuanto a su número y gravedad, incluso dentro de una misma familia y entre gemelos monocigóticos[6]. Esta variabilidad contribuyó a la denominación y definición históricas de los que en un principio se consideraron síndromes clínicos distintos (por ejemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial) antes del descubrimiento de una deleción subyacente y común a todos ellos de la región cromosómica 22q11.2. La información disponible acerca del fenotipo y la evolución natural del SD22q11.2 en adultos hace referencia principalmente a problemas de orden neuropsiquiátrico, endocrinológico, cardiovascular, reproductivo y psicosocial.

A pesar del aumento del número de adultos con SD22q11.2 diagnosticados durante la infancia gracias a las pruebas genéticas específicas solicitadas tras el reconocimiento de las manifestaciones clásicas del síndrome, la gran variabilidad fenotípica del SD22q11.2 no deja de suponer un desafío diagnóstico para los médicos. Muchos de los pacientes adultos que aparecen en la literatura científica y más conocidos para los genetistas fueron diagnosticados después de haber tenido un hijo con la misma alteración[6]. Otros se han identificado como resultado de estudios realizados en poblaciones de riesgo[5]. Numerosos casos incluidos en publicaciones especializadas dan testimonio del escaso conocimiento por parte de la comunidad médica del SD22q11.2 y de su amplio espectro fenotípico. Este es el motivo por el que muchos adultos con deleción 22q11.2, en especial los que no padecen anomalías congénitas habituales o los que nacieron antes de que se dispusiera de pruebas para la confirmación del diagnóstico, siguen aún sin diagnosticar[7]. Se trata del mayor obstáculo para entender el espectro total de la enfermedad, así como su evolución y consecuencias, de manera que se pueda facilitar la mejor atención dirigida y especializada que garantice una mejor gestión de los síntomas, la calidad de vida y el funcionamiento general de estas personas. Los datos disponibles indican que, con toda probabilidad, los problemas asociados al SD22q11.2 responden de manera similar a las estrategias de manejo y a los tratamientos habituales, ya sean quirúrgicos o médicos, que las formas aisladas e idiopáticas de dichas enfermedades. Cabe destacar que el carácter multiorgánico de las manifestaciones asociadas al SD22q11.2 y los posibles efectos secundarios del tratamiento son de interés para todos los médicos, independientemente de su especialidad. Estos problemas se resumen en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

Recomendaciones	Proceso inicial en el momento del diagnóstico o en la primera evaluación de un paciente adulto procedente de atención pediátrica		Seguimiento anual o bianual como paciente adulto	
	Completo	**Si procede**	**Completo**	**Si procede**
Evaluaciones genéticas/generales y manejo				
Consulta con genetista o médicos con experiencia en SD22q11.2	X		X	
Asesoramiento genético[a]	X		X	
Pruebas genéticas	X[b]			
Planificación familiar y asesoramiento prenatal		X		X
Otras evaluaciones clínicas				
Historial médico exhaustivo	X			
Revisión multiorgánica	X		X	
Evaluación psiquiátrica[c]	X			X
Evaluación cognitiva y de capacidad intelectual	X			X
Evaluación neurológica		X		X
Evaluación oftalmológica		X		X
Evaluación ortopédica		X		X
Antecedentes familiares	X		X	
Evaluación física (incluye higiene y cuidado personal)	X		X	
Evaluación de IMC/crecimiento/alimentación	X		X	
Otras pruebas complementarias				
Análisis de laboratorio pertinentes para SD22q11.2[d]	X		X	
Electrocardiografía		X		X[e]
Electrocardiografía transtorácica		X (Si no se ha realizado previamente)		X[e]
Ecografía abdominal[f]		X		X
Electroencefalografía		X		X
Otras cuestiones generales de salud				
Asesoramiento sobre anticonceptivos y prácticas sexuales seguras	X		X	
Asesoramiento sobre seguridad en Internet	X		X	
Evaluación dental	X			X
Evaluación auditiva	X			X
Otros[g]	X			X

IMC, índice de masa corporal; SD22q11.2, síndrome de deleción 22q11.2.
[a]Descrito en el texto.
[b]Probando, descendientes y progenitores (si no es posible, hermanos).
[c]Además del seguimiento de los posibles cambios (Tabla 2), incluye evaluación sobre, p.ej., consumo de sustancias, juego y conductas de riesgo.
[d]Algunos ejemplos: hemograma completo (HC) y diferencial, análisis de electrolitos, hormona tiroidea, calcio ionizado con pH corregido, magnesio, hormona paratiroidea, creatinina, función hepática (sobre todo, alanina aminotransferasa), perfil lipídico, glucosa y HbA1c. Valore evaluar el HC y los niveles de calcio en el pre y el posoperatorio, así como de manera periódica durante el embarazo.
[e]Sobre todo en personas con una cardiopatía congénita importante.
[f]Sobre todo en relación con la agenesia renal.
[g]Incluye asesoramiento/formación por especialistas de empleo, trabajo adaptado y ubicación y apoyo individualizados, asesoramiento nutricional y para la práctica de ejercicio, evaluación de las habilidades cotidianas y gestión financiera.

Adaptado de las ref. 1, 9 y 16.

Tabla 1. Recomendaciones para las evaluaciones periódicas y el seguimiento del estado de pacientes adultos con SD22q11.2.

Nueva aparición o exacerbación de problemas

Pensamiento	**Emociones**
• Pérdida de memoria, concentración o atención • Obsesiones • Aumento de discurso irracional o ideas repetitivas • Malinterpretación de los motivos y motivos de otras personas • Desconfianza • Amenazas de suicidio • Delirios y alucinaciones (percepción alterada de la realidad, p.ej., creer que el teléfono está pinchado, oír voces, amigos imaginarios)	• Aumento de ansiedad, preocupación, nerviosismo, miedo • Irritabilidad, enfado, hostilidad, resentimiento • Aumento de la tristeza, llanto • Aumento de la apatía, falta de interés en el disfrute de la vida • Sonreír o reír sin motivo aparente • Cambios de humor repentinos —de feliz a triste y a enfadado sin motivo aparente • Hipersusceptibilidad a la crítica/insultos recibidos (sentimientos heridos)
Conducta	**Físico/somático**
• Evitar a la gente, aislamiento social (incluso de la familia) • Aumento de conducta impulsiva o arranques emocionales • Agitación (p.ej., gritos, nerviosismo, agresividad) • Comportamiento poco habitual/extraño o autolesiones • Dejadez en el aseo personal (p.ej., higiene, ropa, aspecto) • Deterioro en la práctica de actividades domésticas, en situaciones sociales, en el colegio o el trabajo	• Alteraciones de la duración del sueño (mucho menor o mucho mayor) • Alteraciones de las fases del sueño • Alteraciones del nivel de energía (p.ej., aumento de la fatiga) • Alteraciones del apetito o el peso • Aumento de trastornos motores (p.ej., temblores, tics) • Aumento de síntomas físicos (p.ej., trastornos gastrointestinales)
Diagnóstico diferencial/posibles factores de confusión o exacerbación	
• Endocrinológicos (p.ej., alteración de la función tiroidea, hipocalcemia) u otros procesos (p.ej., infección, apnea del sueño, ingesta excesiva de agua/bebidas con gas, enfermedad de Parkinson, demencia de reciente aparición) que pueden causar, por ejemplo, trastornos metabólicos o hipoxia • Consumo de sustancias (p.ej., cafeína, alcohol, drogas como la marihuana) • Relacionados con el tratamiento (efectos secundarios de la medicación o tratamiento insuficiente, p. ej., derivados de un mal o inadecuado cumplimiento) • Alteraciones del entorno físico (p. ej., cuidadores, compañeros de vivienda, espacio vital) • Deficiencias auditivas o de otros sentidos	

Adaptado de las ref. 19 y 27.

Tabla 2. Cambios en los signos y síntomas desde el momento basal que pueden sugerir la existencia de una enfermedad psiquiátrica tratable.

Recomendación general	Detalles
Hablar sobre las opciones de embarazo	• Con los dos miembros de la pareja, así como con los familiares y profesionales sanitarios, si procede
Garantizar que se ofrece asesoramiento genético	• A los dos miembros de la pareja, así como a tutores/cuidadores, si procede • Comentar (i) el riesgo de recurrencia (50% de posibilidades de tener un hijo con SD22q11.2), (ii) la variabilidad intrafamiliar imprevisible de la expresión, (iii) el posible impacto de procesos patológicos de la madre y sus tratamientos correspondientes sobre la salud materno-fetal, y (iv) las dificultades de cuidar a de un niño con (o sin) SD22q11.2
Controlar las enfermedades endocrinas conocidas y de nueva aparición	• Controlar y tratar cuanto antes la diabetes gestacional • Investigaciones clínicas habituales en el SD22q11.2, p. ej., TSH, calcio ionizado (Tabla 1) • Suplementos de calcio y vitamina D
Optimizar la atención psiquiátrica para la madre y el feto, así como de la pareja, si es preciso	• Confirmar que la medicación es segura (p.ej. consultando el sitio web http://www.motherrisk.org) y necesaria y modificar el tratamiento solo según proceda • Controlar los signos del estado de ánimo pre y posparto y los trastornos psicóticos
Diagnóstico genético de deleción 22q11.2 en el feto	• Pruebas prenatales habituales mediante FISH, MLPA o microarrays en muestra de biopsia de vellosidad corial (a partir de las 10-12 semanas de gestación) o en líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis (a partir de las 15-18 semanas de gestación) • El diagnóstico genético preimplantación y las técnicas de reproducción asistida se podrían utilizar en casos determinados • Las pruebas genéticas prenatales no invasivas son una tecnología en alza
Evaluar posibles anomalías fetales	• Ecografías de alta resolución para detectar polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino y anomalías del paladar, renales y de otro tipo (a partir de las 18-22 semanas de gestación) • Ecocardiograma fetal (18-22 semanas de gestación)
Ofrecer y reforzar las recomendaciones generales	• Seguir un buen régimen de nutrición y actividad física • Suplementos de ácido fólico/vitaminas previos a la concepción • Evitar el consumo de tabaco, alcohol y drogas • Evitar los teratógenos conocidos (p. ej., ácido retinoico)
Valorar dar a luz en un centro especializado o con experiencia en la atención a neonatos con SD22q11.2 y las complicaciones obstétricas asociadas	• Se debería asimismo hacer un seguimiento de las mujeres con cardiopatías congénitas significativas por parte de sus cardiólogos

FISH, hibridación fluorescente in situ; MLPA, amplificación múltiple con sondas dependientes de ligamiento; SD22q11.2, síndrome de deleción 22q11.2; TSH, hormona de estimulación tiroidea.

Adaptado de las ref. 19 y 70.

Tabla 3. Recomendaciones generales para la asistencia prenatal y perinatal de adultos con SD22q11.2.

Enfoque tradicional de asesoramiento genético	Características habituales de los pacientes con SD22q11.2	Estrategia de asesoramiento genético alternativa para pacientes con SD22q11.2
Asumir un nivel de inteligencia medio	Dificultades de aprendizaje y alteraciones cognitivas generalizadas pero extremadamente variables	Invertir tiempo en entender el nivel específico de funcionamiento cognitivo y práctico, así como de cualquier discapacidad de aprendizaje concreta Realizar pruebas neurocognitivas o consultar los resultados de pruebas existentes
Comentar la probabilidad y el riesgo	Dificultad para entender conceptos abstractos	Minimizar el análisis de probabilidades y riesgo
Uso mínimo de material visual (gráficos, ilustraciones, etc.)	La memoria visual puede ser una fortaleza relativa en comparación con la memoria auditiva	Utilizar diagramas simples y soporte visuales para ilustrar todos los puntos principales Entregar documentación
Utilizar analogías para ilustrar conceptos	Dificultad para generalizar de una situación a otra	Minimizar el uso de analogías para ilustrar conceptos
Una única sesión de asesoramiento genético	Disfunción de la atención y otras alteraciones cognitivas	Garantizar la repetición frecuente y el refuerzo de la información a lo largo de múltiples sesiones de asesoramiento genético Entregar al paciente y a sus cuidadores un resumen por escrito
Neutralidad (asesoramiento no dirigido)	Espera que le digan qué debe hacer	En función de los sentimientos y la actitud del paciente, resumir, reformular y verificar la decisión del paciente
Planificar de antemano para maximizar las opciones de pruebas prenatales	Funciona en base al “aquí y ahora”	Con el permiso del paciente, implicar a personas de su sistema de apoyo para concertar citas, realizar recordatorios y revisar/reforzar la información tratada durante el asesoramiento genético
Identificar las estrategias empleadas anteriormente en la toma de decisiones por el paciente	Poca o ninguna experiencia en la toma de decisiones complejas	Estimular los sentimientos y las actitudes del paciente referentes a las decisiones actuales
Debatir de manera abierta los problemas psicosociales (p. ej., capacidades, reacción ante situaciones de estrés y nivel de responsabilidad, miedos y preocupaciones, capacidad de sugestión)	Negación de los problemas de aprendizaje o sociales	Usar un lenguaje sin juicios de valor para provocar la narración Utilizar las palabras preferidas por el paciente para referirse a su discapacidad, aunque no sean técnicamente correctas
Confidencialidad, autonomía del paciente	Funciona como parte de un “sistema” que con frecuencia incluye a familiares y profesionales	Reconocer que muchas tareas de asesoramiento genético se pueden realizar con la implicación de personas de su sistema de apoyo personal, sistema de apoyo del paciente
Utilizar cartas y literatura científica para pacientes como complemento al asesoramiento en la consulta	Capacidad de lectura limitada	Con autorización, implicar a una persona de apoyo para revisar la carta resumen con el paciente Utilizar diagramas visuales/documentación

SD22q11.2, síndrome de deleción 22q11.2.

Adaptado de la ref. 74.

Tabla 4. Estrategias de asesoramiento genético de adultos con SD22q11.2 con discapacidad intelectual o enfermedades psicóticas.

Manifestaciones neuropsiquiátricas en jóvenes y adultos hasta mediana edad

Las enfermedades neuropsiquiátricas (i) constituyen el grupo más amplio de problemas médicos de aparición tardía en el SD22q11.2[8–13], (ii) generalmente representan un gran motivo de preocupación para los pacientes y sus familias a causa de su gravedad y del estigma social asociado[14,15], (iii) suponen una mayor probabilidad de que los pacientes adolescentes y adultos soliciten y precisen de nuevo atención médica, y de que su actividad diaria se vea afectada[15,16], y (iv) presentan problemas de manejo[11,17,18].

Esquizofrenia

Existe una asociación bien conocida entre el SD22q11.2 y la esquizofrenia[19,20].Aproximadamente uno de cada cuatro o cinco adultos con SD22q11.2 desarrollará esta enfermedad mental, generalmente al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta[8,10]. Las personas con SD22q11.2 tienen un riesgo 20 veces mayor de padecer esquizofrenia[10,19].La esquizofrenia asociada al SD22q11.2 es indistinguible de la esquizofrenia de la población general en cuanto a los síntomas iniciales, la edad de aparición, el cuadro clínico y el perfil cognitivo. Se diferencia únicamente en que los pacientes presentan un coeficiente de inteligencia medio más bajo[8,10,19,21-25]. Como sucede con otros problemas médicos asociados al SD22q11.2, se aconseja el tratamiento habitual; es decir, conforme a las guías para la práctica clínica en esquizofrenia, incluido el uso de antipsicóticos[1]. Los pacientes pueden beneficiarse de una pauta posológica escalonada y progresiva de antipsicóticos y de estrategias de tratamiento profiláctico (p.ej., anticonvulsivos) que contribuyan a paliar el riesgo de efectos secundarios asociados, principalmente en lo que respecta a las crisis convulsivas durante el tratamiento con clozapina[26].

El elevado riesgo de padecer una enfermedad psicótica con SD22q11.2 ha suscitado muchas preguntas acerca de la prevención, los signos iniciales, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Es fundamental explicar y hacer comprender que la esquizofrenia es enfermedad crónica, pero tratable y manejable. Para ello puede resultar útil situar la enfermedad en el mismo contexto que otras enfermedades crónicas, como la diabetes tipo 2. La rapidez en acudir a expertos que contribuyan al diagnóstico precoz y al tratamiento eficaz de la enfermedad también puede mejorar su pronóstico[19]. Para ello conviene conocer mejor y familiarizarse con los signos iniciales que pueden anunciar la existencia de una enfermedad psiquiátrica tratable, lo que también sirve para que las familias se sientan más seguras (Tabla 2). No existe ningún tipo de prevención demostrada para las enfermedades psicóticas. Sin embargo, sí se puede hacer una serie de recomendaciones lógicas, como evitar el consumo de drogas (en especial el consumo precoz de marihuana), y adoptar hábitos generales saludables de por vida, como una alimentación sana y la práctica de ejercicio físico y mental[27]. En la actualidad se están llevando a cabo diversos proyectos de investigación con el fin identificar factores predictivos de futuras enfermedades psicóticas en el SD22q11.2[25,28–30]. Mientras tanto, se debe atender y abordar cualquier inquietud, concepto equivocado, así como el estigma social relacionado con la enfermedad mental[14,15,31].

Otros trastornos psiquiátricos y manifestaciones neuroconductuales

Otros trastornos psiquiátricos de carácter no psicótico y tratables resultan en conjunto más frecuentes que la esquizofrenia en el SD22q11.2, y en algunos casos su incidencia resulta incluso mayor que las tasas más elevadas de dichos trastornos en la población general[8–10,13]. El trastorno de ansiedad resulta especialmente frecuente en adultos con SD22q11.2, en ocasiones arrastrado desde la infancia y en otras de aparición tardía[10]. Se ha de destacar que, si bien algunas veces puede aparecer el trastorno bipolar en el SD22q11.2, su prevalencia es similar a la de la población general, del mismo modo que otros trastornos como la depresión grave y los derivados del consumo de drogas[8,9,13,32]. El trastorno del espectro autista y, en ocasiones, el trastorno de déficit de atención que aparecen durante la infancia, siguen siendo manifestaciones importantes en la edad adulta[13,33], si bien no guardan relación aparente con la aparición más tardía de esquizofrenia[33].

En cuanto al diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos, las mayores dificultades se encuentran en la minoría de pacientes adultos con discapacidad intelectual moderada o grave[12,17], debido a factores añadidos como, por ejemplo, la dificultad para comunicarse, que puede entorpecer el reconocimiento o la evaluación de la respuesta al tratamiento bajo los parámetros habituales. En la mayoría de los casos, estas dificultades se

resuelven con la atención por especialistas con experiencia en este tipo de situaciones. Los arrebatos emocionales o de genio, descritos en pacientes con SD22q11.2, pueden indicar la existencia de un trastorno de ansiedad o de enfermedad psicótica no tratada o insuficientemente tratada, y existen numerosos factores físicos que pueden contribuir a su aparición[1,19]. El diagnóstico precoz y la rápida puesta en marcha de las medidas habituales para un manejo eficaz por parte de médicos especialistas resultan fundamentales en todas las enfermedades psiquiátricas. A ello contribuye un seguimiento cercano para detectar cualquier alteración de la actividad mental o emocional, del estado físico y del comportamiento y funcionamiento general (Tabla 2). Asimismo, resulta fundamental conocer una serie de aspectos como el nivel intelectual del paciente, su capacidad de sugestión y, lo que es más importante, su estado de salud y nivel de funcionamiento general habitual, de base, que sirva como referencia para poder valorar y detectar posibles cambios.

Funcionamiento cognitivo y adaptativo

La mayoría de los pacientes con SD22q11.2 poseen un coeficiente intelectual en el límite de la normalidad (70-84), y entre un 30-40% tienen una discapacidad intelectual leve (coeficiente intelectual: 55-69)[21,23,28,34]. La existencia de discapacidad intelectual grave es muy poco frecuente[9,23,35], pero es posible que el SD22q11.2 no se haya identificado totalmente en este subgrupo[12]. Una minoría de pacientes posee un coeficiente intelectual dentro del rango de la normalidad, si bien es posible que existan algunas dificultades para el aprendizaje, por ejemplo, en matemáticas[9,23,36]. Estas personas necesitarán ayuda en la etapa de educación superior y un lugar de trabajo adaptado. La mayoría de las personas afectadas con SD22q11.2 necesitan ayuda para entender y cumplimentar formularios (por ejemplo, para garantizar que reciban las ayudas correspondientes), manejar dinero y tomar decisiones personales y profesionales complejas. La existencia de una estructura y de una rutina contribuye por lo general a un funcionamiento óptimo en todos los ámbitos y ayuda a disminuir la ansiedad. El uso de recordatorios visuales ayuda a superar las dificultades para el aprendizaje verbal (auditivo) y a reducir la frustración, tanto de los cuidadores como de los propios pacientes.

Por otra parte, las deficiencias del lenguaje receptivo y de la comprensión pueden quedar enmascaradas por unas habilidades verbales relativamente buenas, a pesar de ciertas alteraciones en la calidad del habla. Junto con la tendencia a minimizar, ocultar o negar los problemas existentes, así como a las dificultades de interacción social en un primer encuentro, la recogida de información para el historial clínico puede resultar complicada. Estos problemas pueden mitigarse con paciencia, así como con la obtención de información adicional proporcionada por cuidadores que conozcan bien al paciente. Sin embargo, a menudo se requiere más tiempo y más exploraciones complementarias que con cualquier otro paciente. De manera similar, la capacidad cognitiva de los pacientes con SD22q11.2 para describir o comprender las distintas enfermedades que padecen y la necesidad de tratamiento para las mismas puede resultar insuficiente, sobre todo si existe discapacidad intelectual o enfermedad psicótica[16,23]. Las medidas habituales para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones médicas deben incluir explicaciones claras y minuciosas para el paciente –y para sus cuidadores– sobre las enfermedades que padecen y los tratamientos correspondientes. A menudo resulta útil proporcionar instrucciones sencillas por escrito y hacer un seguimiento de la toma de los medicamentos.

Las disfunciones cognitivas influyen sobre muchos ámbitos del funcionamiento general, como la comunicación, las habilidades cotidianas (sobre todo en el entorno laboral), y la gestión de la economía personal[16,23]. La existencia de un trastorno psiquiátrico grave, como la esquizofrenia, es un factor determinante del funcionamiento general[16,23]. Para un gran número de pacientes, la disponibilidad de oportunidades laborales subvencionadas o protegidas y la estrecha colaboración entre los equipos de asistencia social/emplazamiento laboral y médico facilitan la labor de encontrar y conservar el empleo adecuado. Los trabajos a tiempo parcial o los que ofrezcan mayores facilidades (por ejemplo, más descansos) resultan preferibles, especialmente si la enfermedad o el trastorno neuropsiquiátrico van acompañados de limitaciones como fatigabilidad y poca tolerancia al estrés. En un artículo reciente se describen con más detalle los relativos puntos fuertes del funcionamiento general de pacientes adultos y se incluye información de utilidad para orientar la formación y las expectativas laborales[16].

Las limitaciones en las habilidades sociales, de comprensión y operativas[16,21,23,37] hacen que las personas con SD22q11.2, incluso aquellas cuyo coeficiente intelectual se halla dentro de la normalidad, tengan más

dificultades para las relaciones sociales y para la toma de decisiones cotidianas. Es fácil que se vean envueltos en relaciones de amistad o sentimentales dañinas desde el punto de vista económico o emocional, sin que adviertan su carácter abusivo. La seguridad en Internet también se ha convertido en un gran problema (por ejemplo, a la hora de compartir fotos o cualquier otro tipo de información personal). La falta de conocimiento de sus propias limitaciones provoca que a menudo se establezcan objetivos poco realistas. No es fácil encontrar un equilibrio entre los deseos y las aspiraciones personales y el intento de evitar constantes desilusiones que puedan resultar desmotivadoras. Los familiares y profesionales al cuidado de pacientes con SD22q11.2 deben estar al tanto de estos posibles problemas para ofrecer la atención adecuada.

Problemas para la gestión financiera y con otras habilidades

Desde el punto de vista legal, generalmente se entiende que las personas están capacitadas para tomar decisiones financieras, médicas y personales al alcanzar la mayoría de edad. Los adultos con un nivel intelectual bajo, limitaciones cognitivas determinadas o enfermedades psicóticas de inicio pueden ver limitadas sus competencias y, por regla general, resultan más vulnerables al abuso. Dada la limitación habitual para realizar operaciones aritméticas en el SD22q11.2[23,36], es necesario evaluar las habilidades de tipo financiero al inicio de la edad adulta y realizar el seguimiento correspondiente. Si procede, se deben tomar medidas para manejar las deficiencias identificadas para la gestión del dinero, o bien solicitar de manera oficial la incapacidad para la toma de decisiones financieras. Asimismo, resulta conveniente ofrecer formación y asesoramiento adicional en cuanto a compras y gestión del presupuesto personal, así como supervisar la gestión de las cuentas bancarias a los pacientes con habilidades financieras reducidas. En algunos casos, puede ser necesario disponer de un tutor legal u otorgar un poder notarial a algún familiar o cuidador para gestionar los asuntos financieros de un paciente adulto.

Como para cualquier otra persona, es conveniente que los pacientes con SD22q11.2 compartan con sus familiares su testamento vital y designen a un sustituto para la toma de decisiones o nombren a un responsable legal o médico en previsión de que se produzca cualquier incapacidad futura a causa de un accidente, una enfermedad o un trastorno psiquiátrico.

Crisis convulsivas

Las crisis convulsivas únicas o recurrentes son algo frecuente a lo largo de la vida. Pueden no tener una causa aparente o pueden, al contrario, estar relacionadas con factores identificables, en especial con la hipocalcemia[9,38]. La prevalencia de epilepsia a lo largo de la vida en pacientes con SD22q11.2 se estima entre el 5-7%[9,38], mucho más alta que en la población general (0,5-1,0%). Existen pocos datos sobre el tipo, la localización y la causa de las crisis convulsivas relacionadas con el SD22q11.2, sobre todo en adultos[39]. Pueden ser desencadenadas por factores como fiebre, hipoxia, intervenciones quirúrgicas y medicamentos (como los antipsicóticos)[26], hiperprolinemia e hipocalcemia. La hipocalcemia puede provocar crisis convulsivas a cualquier edad[40,41], incluso en pacientes sin antecedentes de hipocalcemia o crisis convulsivas, debido a la disfunción paratiroidea subyacente que forma parte del síndrome. Las crisis convulsivas por hipocalcemia desaparecen por regla general simplemente administrando los suplementos adecuados[1] y con un adecuado seguimiento, pero también puede ser recomendable la prescripción de tratamiento anticonvulsivo si las crisis continúan una vez normalizados los niveles de calcio ionizado[42].

Algunos pacientes experimentan crisis convulsivas tónico-clónicas que pueden ir o no acompañadas de sacudidas mioclónicas, lo que se define como epilepsia generalizada. Otras crisis convulsivas cursan con síntomas menores, como episodios breves de detención de la actividad, desconexión y pérdida de conciencia, que pueden ir o no acompañadas de automatismos. Este tipo de crisis convulsivas discognitivas o parciales complejas pueden interpretarse como confusión o pérdida de memoria, y pueden contribuir a que se infravalore la prevalencia real de las crisis convulsivas en el SD22q11.2. En pacientes adultos con SD22q11.2 y antecedentes que hagan sospechar posibles crisis convulsivas no hipocalcémicas, es recomendable realizar un electroencefalograma y un TAC o una resonancia magnética cerebral. En algunos casos, las crisis convulsivas pueden estar relacionadas con la presencia de malformaciones corticales, como polimicrogiria, heterotopia nodular periventricular o displasia cortical[39,40].

Los casos publicados sugieren que la respuesta al tratamiento habitual con anticonvulsivos parece normal[38,42], a pesar de que se dispone aún de poca información al respecto. Es necesario tomar las precauciones habituales en lo que se refiere a la conveniencia de administrar suplementos vitamínicos con un gran número de medicamentos anticonvulsivos.

Trastornos endocrinológicos

La hipocalcemia (ya sea manifiesta o subclínica/latente) es frecuente en la mayoría de los pacientes con SD22q11.2 y puede aparecer a cualquier edad, especialmente después de la pubertad[1,9,40,43,46]. El mayor estudio realizado en adultos demostró que un 80% padeció hipocalcemia en algún momento a lo largo de su vida y que, en la mayoría de los casos de hipocalcemia neonatal, este trastorno volvía a producirse más adelante[46]. Por regla general, la hipocalcemia en el SD22q11.2 se debe al hipoparatiroidismo[44,47]. Datos recientes sugieren asimismo que, en algunos casos, pueden existir hipotiroidismo e hipomagnesemia como manifestaciones asociadas[41].La hipocalcemia se asocia a fatiga, irritabilidad emocional, movilidad involuntaria anómala de cualquier tipo, crisis convulsivas y arritmias cardiacas (alteraciones electrocardiográficas como la prolongación del intervalo QT), y puede predisponer a la aparición de osteopenia/osteoporosis. El riesgo de hipocalcemia aumenta con la presencia de cualquier tipo de estrés biológico, como las intervenciones quirúrgicas, el parto o los procesos infecciosos. La hipocalcemia también puede agravarse por otros factores como el alcohol o las bebidas gaseosas carbonatadas, como los refrescos de cola.

Se recomienda la realización de análisis periódicos para comprobar los niveles de calcio ionizado con pH corregido, el magnesio, la hormona paratiroidea y los niveles de creatinina[1]. También se recomienda la administración de suplementos de calcio y de vitamina D en todos los adultos con SD22q11.2[1,9], así como de suplementos de magnesio en quienes padezcan hipomagnesemia[41]. El tratamiento con metabolitos de la vitamina D con actividad hormonal para los casos más graves de hipocalcemia debe consultarse con un endocrinólogo. Se debe valorar hacer un seguimiento selectivo de los niveles de calcio en periodos de especial vulnerabilidad, como, por ejemplo, durante el periodo perinatal, el que rodea a una intervención quirúrgica o durante una enfermedad grave. Se recomienda ser cauteloso y evitar la hipercorrección, que puede causar hipercalcemia yatrógena, cálculos renales e insuficiencia renal. Esto puede suceder de forma accidental, por ejemplo, al mejorar el cumplimiento terapéutico con calcitriol gracias al manejo adecuado de una enfermedad psiquiátrica.

Asimismo, se recomienda hacer un seguimiento médico periódico de la enfermedad tiroidea autoinmune[9,41,48]. Más de 1 de cada 4 adultos desarrolla hipotiroidismo[41], y 1 de cada 20 padece hipertiroidismo[9]. De un modo similar a lo que sucede con la hipocalcemia, los síntomas de enfermedad tiroidea se pueden confundir con los de una enfermedad psiquiátrica o de otro tipo[41]. Se debe comprobar la función tiroidea al menos una vez al año[1]. En caso de alteración, los tratamientos habituales resultan eficaces[41].

El 35% de las personas con SD22q11.2 padece obesidad[9], que a menudo se produce durante la infancia o la adolescencia[49], en ocasiones con un aumento rápido de peso. La obesidad y el tratamiento con antipsicóticos son factores conocidos que predisponen al desarrollo de diabetes de tipo 2, síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico, cuyas prevalencias en el SD22q11.2 se desconocen aún. Se recomienda seguir una dieta normal y hacer ejercicio, teniendo en cuenta la presencia de enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos asociados.

Inmunodeficiencia

La gravedad y la prevalencia de inmunodeficiencia en personas con SD22q11.2 son muy variables, aunque los casos de aplasia tímica total son muy poco frecuentes[50]. La inmunodeficiencia que se observa en la edad infantil persiste a veces en la edad adulta; por ejemplo, la escasa respuesta en la producción de anticuerpos específicos frente a determinadas vacunas[51]. No obstante, por regla general, los mayores problemas inmunológicos en adultos son los trastornos de tipo autoinmune[1]. Abarcan el abanico completo de posibilidades, como sucede con los trastornos endocrinológicos mencionados anteriormente. No se dispone aún de suficiente información sobre algunos otros trastornos, como la artritis, en adultos.

Manifestaciones cardiovasculares

Las anomalías cardiacas congénitas son frecuentes en pacientes diagnosticados con SD22q11.2 en la infancia[2] y suponen una enfermedad crónica que requiere un seguimiento continuado y periódico en la edad adulta. Aunque los primeros estudios mostraron la presencia de una cardiopatía congénita importante en la mayoría de los pacientes con SD22q11.2[40,52], su prevalencia real parece estar en torno al 40%[9,53], si se tienen en cuenta los casos diagnosticados fuera de las consultas de cardiología. La realización de ecocardiografías durante la adolescencia o la edad adulta puede detectar la existencia de dilatación de la raíz aórtica o de otras anomalías cardiacas menos importantes en un número reducido de pacientes[54].

Las malformaciones cardiacas congénitas graves más frecuentes que requieren atención continuada en adultos con SD22q11.2 son las anomalías conotruncales, en especial la tetralogía de Fallot. En los países desarrollados, lo más habitual es que los adultos con tetralogía de Fallot se hayan sometido a cirugía cardiaca durante la infancia. Una proporción considerable de estos adultos necesita intervenciones quirúrgicas adicionales, como la sustitución de la válvula pulmonar en casos de insuficiencia pulmonar residual[55,56]. Entre los factores cardiacos determinantes del resultado de la cirugía se encuentran la presencia de lesiones valvulares residuales (insuficiencia u obstrucción residual)[57], la función sistólica de los ventrículos derecho e izquierdo[58], y la propensión del paciente a padecer arritmias[57]. La presencia de otras anomalías asociadas, como la atresia pulmonar, el ventrículo derecho de doble salida, la comunicación auriculoventricular y la estenosis de las ramas de la arteria pulmonar, contribuye a un resultado adverso tardío[59], y son más frecuentes en pacientes con SD22q11.2 que en otros pacientes con anomalías cardiacas congénitas. La estrategia de manejo depende del tipo de anomalía y se describe con detalle en otras publicaciones[55,56]. Otras malformaciones cardiacas congénitas asociadas al SD22q11.2 incluyen otras anomalías conotruncales (por ejemplo, la interrupción del arco aórtico), la estenosis pulmonar, los defectos del tabique auriculoventricular (por ejemplo, la comunicación auriculoventricular o la persistencia del conducto arterioso), los anillos vasculares, las anomalías de cavidades izquierdas y otras anomalías del cayado aórtico. En cualquiera de estos casos puede estar justificado hacer un seguimiento continuado[55,56].

Salud sexual y problemas reproductivos con SD22q11.2

Aunque sus posibilidades de reproducción se ven mermadas[60], las relaciones de pareja, la actividad sexual y el embarazo son aspectos importantes de la vida adulta en muchas personas con SD22q11.2. Es recomendable una educación sexual adecuada y adaptada al nivel de desarrollo o cognitivo, así como una atención sistemática a la salud reproductiva: asesoramiento sobre métodos anticonceptivos para hombres y mujeres, citologías vaginales y detección de infecciones de transmisión sexual, si procede.

La tabla 3 muestra algunas recomendaciones generales para el manejo de embarazos en los que un miembro de la pareja padezca SD22q11.2. Muchas de las manifestaciones más frecuentes del SD22q11.2, tales como las enfermedades endocrinológicas, cardiacas y psiquiátricas, suponen un riesgo para la madre y el feto durante el embarazo y el puerperio. Una serie aún no publicada de gestaciones de mujeres con SD22q11.2 demuestra que son frecuentes las complicaciones durante el embarazo, la muerte fetal espontánea (abortos/mortinatos), la prematuridad y el bajo peso (A.S.B., datos inéditos). Por otro lado, existe la evidencia de un mayor riesgo de complicaciones fetales/neonatales en las gestaciones de fetos con deleción 22q11.2[61,62], lo que justifica una atención prenatal de alto riesgo. Y es particularmente necesaria una educación específica sobre el embarazo y los métodos anticonceptivos en mujeres con anomalía cardiaca congénita, ya que en estos casos los embarazos se asocian con un mayor riesgo de complicaciones, tanto para la madre como para el feto/recién nacido[56,63].

En algunos casos, la inmadurez y la falta de habilidades para la toma de decisiones aumentan la posibilidad de entablar relaciones sexuales de alto riesgo[60]. Resulta útil disponer de recursos y guías sobre sexualidad y educación sexual para adultos con discapacidad intelectual u otros síndromes genéticos como trisomía 21 para asesorar a personas con SD22q11.2. Cabe destacar que el número de hijos de mujeres con SD22q11.2 que no padecen esquizofrenia ni discapacidad intelectual, con independencia de que existan o no anomalías cardiacas, es similar al de sus hermanas sanas; es decir, tienen una capacidad reproductiva normal[60].

Consecuencias en adultos de edad avanzada

Se dispone de escasa información sobre de las consecuencias a largo plazo y en personas con SD22q11.2 de grupos de edades más avanzadas; la mayoría de los estudios se refieren a personas con una media de edad en la treintena. La proporción considerable de pacientes que sobreviven hasta mediana edad representa nuevos problemas para la atención sanitaria a enfermos crónicos. A medida que avanza la edad de los padres de la cohorte actual de adultos con SD22q11.2, estos deberán enfrentarse a las complejidades de manejar a sus hijos adultos en casa o en cualquier otro lugar, lo que representa un estrés económico, físico y emocional significativo. Para abordar estas situaciones es recomendable una estrecha colaboración entre las familias y las agencias profesionales correspondientes, como trabajadores sociales y terapeutas ocupacionales. Los cónyuges, hermanos y otros familiares también cumplen una función importante[6,15,64].

Aparición precoz de enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas

Existen cada vez más pruebas de que el SD22q11.2 se asocia con un mayor riesgo de aparición precoz (antes de los 50 años de edad) de la enfermedad de Parkinson[65–67]. Un estudio reciente demostró una frecuencia de enfermedad de Parkinson significativamente superior a la de la población general: el 5,9% de 68 pacientes entre los 36 y los 64 años de edad fueron diagnosticados con enfermedad de Parkinson[67]. Todos ellos presentaban una aparición temprana de síntomas del sistema nervioso motor, así como una sintomatología, evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento características. Así pues, se debe valorar la realización de evaluaciones neurológicas periódicas para detectar signos de enfermedad de Parkinson, sobre todo en adultos con alteraciones del funcionamiento del sistema nervioso motor. El tratamiento con antipsicóticos atípicos con menores efectos secundarios extrapiramidales –por ejemplo, clozapina y quetiapina– puede resultar más conveniente en pacientes con enfermedad de Parkinson y esquizofrenia[67]. Se debe realizar un seguimiento adecuado de los niveles de calcio, ya que la hipocalcemia puede inducir o agravar los temblores existentes[67]. La realización de una resonancia magnética, según la disponibilidad y criterio del especialista, puede ayudar a distinguir la enfermedad de Parkinson de los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos[66,67]. Hasta el momento existen pocos estudios sobre otros trastornos neurodegenerativos en el SD22q11.2. Las personas con discapacidad intelectual grave y enfermedad psicótica pueden llegar a desarrollar algún tipo de demencia[12].

Mortalidad prematura con SD22q11.2

Las personas con SD22q11.2 que superan la infancia parecen tener un mayor riesgo de muerte prematura en la edad adulta, si bien esta mortalidad no se puede atribuir a un único factor identificable. En un estudio con 102 adultos con SD22q11.2 (media de edad: 33,6 años), las tasas de supervivencia superados los 40 y los 50 años fueron del 89,9% y el 73,9%, respectivamente[68]. La media de edad de la muerte en 12 personas fue de 41,5 años (intervalo: 18,1–68,6 años), y las causas resultaron ser muerte súbita (la más frecuente), insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular (ictus), suicidio y complicaciones postoperatorias[68]. Es necesario realizar más estudios con los datos imprescindibles de la autopsia para conocer la esperanza de vida y establecer el mecanismo responsable de la muerte súbita y el papel que juegan los problemas médicos asociados.

Asesoramiento genético de adultos con SD22q11.2

El asesoramiento genético resulta un factor primordial en la atención y el seguimiento médico de todos los pacientes con SD22q11.2 y sus familiares en diferentes etapas de sus vidas, desde la adolescencia tardía hasta la edad adulta[1]. También es necesario revisar el asesoramiento genético con el paso del tiempo, ya que cada vez se conoce mejor el SD22q11.2. Aunque lo ideal es que sea un asesor genético cualificado o un genetista quien proporcione este asesoramiento, cualquier médico implicado en la atención continua de un adulto con SD22q11.2 está capacitados para reforzar la información recibida en las sesiones de asesoramiento genético, sobre todo en los aspectos relacionados con su especialidad médica.

En adultos diagnosticados durante la infancia, la situación ideal incluiría una intervención temprana para prevenir y tratar el retraso del desarrollo psicomotor y las dificultades para el aprendizaje[69], una atención médica anticipada que reduzca la morbilidad[9,19,41,70], y un asesoramiento genético con información actualizada

sobre aspectos básicos de genética y sobre los problemas médicos de aparición tardía. No obstante, el alcance del asesoramiento genético varía en función de la edad, ubicación y las manifestaciones de cada persona en el momento del diagnóstico y del seguimiento, así como de la experiencia del profesional que realice el asesoramiento. Es probable que los niños queden excluidos o no entiendan el asesoramiento genético. Asimismo, los adolescentes procedentes de atención pediátrica carecen a menudo de la madurez, curiosidad o preparación necesarias para apreciar en su totalidad el contenido y el mensaje del asesoramiento genético. Las personas diagnosticadas tras el nacimiento de un hijo con SD22q11.2 tienen una mayor probabilidad de presentar un cuadro clínico más leve[6,7,60,71,72]; aun así, es recomendable en estos casos ofrecer asesoramiento genético y realizar una revisión completa por sistemas con las pruebas indicadas habituales, que pueden revelar un problema médico no detectado con anterioridad (por ejemplo, hipocalcemia, anomalías renales, etc.)[2,73].

Debido a las ventajas de la detección y tratamiento precoz de las manifestaciones tardías del SD22q11.2, se debe informar a todos los adolescentes y adultos de las manifestaciones clínicas del síndrome. Puede que de antemano exista el temor a abrumar al paciente con una "avalancha de información" o la reticencia a tratar en profundidad el amplio espectro de fenotipos posibles, en especial el riesgo aumentado de padecer una enfermedad psicótica[14,31]. Puede ayudar un enfoque práctico a cargo de un profesional cualificado y con experiencia en este tipo de situaciones. El asesoramiento genético a adolescentes y jóvenes debe incluir sobre todo los temas relacionados con la transición de la atención pediátrica a la de adultos y con la toma de decisiones en aspectos reproductivos.

El asesoramiento genético básico tiene en cuenta el hecho de que una persona afectada tiene una probabilidad del 50% de tener un hijo afectado en cada gestación. A la vista de la variabilidad del síndrome, resulta imposible predecir el abanico y la gravedad del cuadro clínico que puede presentar el hijo de una persona afectada. El hecho de explicar a los adultos con SD22q11.2 que sus hijos pueden ser "como ellos" (es decir, tener deleción 22q11.2) y aun así no "como ellos" (es decir, tener un fenotipo distinto) resulta tarea complicada. Cabe destacar que la percepción que tiene un progenitor que haya vivido con el SD22q11.2 de la enfermedad difiere de la que pueda tener una pareja no afectada ante la noticia de un feto o recién nacido afectado[53]. Cuando se identifica a un adulto con SD22q11.2 tras el nacimiento de un hijo afectado, el progenitor necesita asesoramiento genético enfocado a su propio diagnóstico. Dicho asesoramiento incluye a menudo la necesidad de apoyo adicional para el manejo del hijo afectado[6,53,70].

El enfoque del asesoramiento genético tradicional debe modificarse para adaptarse a las dificultades de aprendizaje y otros trastornos neuropsiquiátricos frecuentes en adultos con SD22q11.2[1,23,74] (tabla 4). Finucane[74] presentó un modelo de diálogo sacado de una sesión de asesoramiento genético con un adulto con SD22q11.2 y discapacidad intelectual para ilustrar su técnica. Desde nuestra experiencia, la mayoría de los adultos con SD22q11.2 son capaces de entender conceptos sencillos sobre la genética de su enfermedad y se muestran satisfechos con el proceso de asesoramiento genético habitual, teniendo en cuenta que se deben hacer las modificaciones pertinentes sobre las técnicas tradicionales.

CONCLUSIONES

El uso generalizado de tecnologías diagnósticas de la totalidad del genoma, el descenso de la mortalidad infantil gracias a los avances en cirugía y atención pediátricas, la capacidad reproductiva y el riesgo de recurrencia del 50% en SD22q11.2 hacen prever un aumento de la población adulta con SD22q11.2 (diagnosticada o no)[60,70]. Se considera que el aumento de la detección del SD22q11.2 incrementará la demanda de asistencia sanitaria, sobre todo con la introducción de las pruebas prenatales no invasivas para la detección de síndromes de microdeleción como el SD22q11.2. Son necesarios estudios que evalúen el impacto en los recursos sanitarios del aumento previsible de la utilización de los servicios médicos y de los costes de la asistencia sanitaria por parte de adultos con SD22q11.2.

Es preciso disponer cuanto antes de más información sobre las consecuencias del SD22q11.2 en adultos, de cara a ofrecer el asesoramiento genético adecuado y a mejorar la planificación de servicios y la atención médica. Muchas enfermedades importantes de la población adulta general (por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunitarias crónicas y trastornos hematológicos) están insuficientemente estudiadas en el SD22q11.2. Existe poca evidencia que respalde un tratamiento específico de los problemas médicos asociados con el

SD22q11.2, y existen por el momento pocos centros especializados en adultos con SD22q11.2. Los problemas identificados en el presente documento en relación con el SD22q11.2 pueden resultar comunes, en general, a los de otros síndromes genéticos que afectan a múltiples órganos y sistemas en adultos, pero no dejan de suponer un desafío al enfoque pediátrico clásico de los servicios de genética clínica.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento por el apoyo recibido con este trabajo a *The 22q11.2 Society* (http://www.22qsociety.org), con especial mención de su presidente, Peter Scambler, por sus valiosos comentarios al manuscrito. Asimismo, desean dar las gracias a Benjamin Gould y Alina Guna por su colaboración en la búsqueda en la literatura científica, y a Monica Torsan por su ayuda en la preparación del manuscrito. El presente trabajo está subvencionado por los *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR) (MOP 97800, MOP 111238) y el programa *Canada Research Chairs* (A.S.B.), una beca de la *Dempster Family Foundation* de Canadá (W.L.A.F. y A.S.B.), una beca de posgrado *Frederick Banting and Charles Best* de los CIHR, el premio a la formación del *Brain Canada Mental Health* (N.J.B.), una beca de posgrado V*anier Canada* de los CIHR, una beca de medicina del *McLaughlin Centre* (G.C.) y una beca de investigación del *Dalglish Family Hearts and Minds Clinic* (E.B.). A.S.B. es titular de la cátedra *Dalglish Chair* del síndrome de deleción 22q11.2

Bibliografía

1. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11. 2 deletion syndrome. J Pediatr. 2011;159:332–339.e1. [PMC free article] [PubMed]
2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) Medicine (Baltimore) 2011;90:1–18.[PubMed]
3. Costain G, McDonald-McGinn DM, Bassett AS. Prenatal genetic testing with chromosomal microarray analysis identifies major risk variants for schizophrenia and other later-onset disorders. Am J Psychiatry. 2013;170:1498. [PMC free article] [PubMed]
4. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. Genet Med. 2011;13:777–784. [PMC free article] [PubMed]
5. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. Nat Genet. 2011;43:838–846. [PMC free article] [PubMed]
6. 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;3:23–29. [PubMed]
7. Vogels A, Schevenels S, Cayenberghs R, et al. Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome. Eur J Med Genet. 2014;57:157–162. [PubMed]
8. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:940–945. [PubMed]
9. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 seletion syndrome. Am J Med Genet A. 2005;138:307–313. [PMC free article] [PubMed]
10. 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;167:998. [PMC free article] [PubMed]
11. Philip N, Bassett A. Cognitive, behavioural and psychiatric phenotype in 22q11. 2 deletion syndrome. Behav Genet. 2011;41:403–412. [PMC free article] [PubMed]

12. Evers LJ, van Amelsvoort TA, Candel MJ, Boer H, Engelen JJ, Curfs LM. Psychopathology in adults with 22q11 deletion syndrome and moderate and severe intellectual disability. J Intellect Disabil Res. 2014;58:915–925. [PubMed]
13. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al. International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. 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;171:627–639. [PMC free article][PubMed]
14. 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:2355–2360. [PubMed]
15. Karas DJ, Costain G, Chow EW, Bassett AS. Perceived burden and neuropsychiatric morbidities in adults with 22q11. 2 deletion syndrome. J Intellect Disabil Res. 2014;58:198–210. [PMC free article] [PubMed]
16. Butcher NJ, Chow EW, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11. 2 deletion syndrome. Genet Med. 2012;14:836–843. [PMC free article][PubMed]
17. 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;6:380–390. [PubMed]
18. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11. 2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. Psychol Med. 2014;44:1267–1277. [PMC free article][PubMed]
19. Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11. 2 deletion syndrome. Curr Psychiatry Rep. 2008;10:148–157. [PMC free article] [PubMed]
20. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. Am J Psychiatry.2010;167:899–914. [PMC free article] [PubMed]
21. van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. Schizophr Res. 2004;70:223–232. [PubMed]
22. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. Am J Psychiatry. 2003;160:1580–1586. [PMC free article] [PubMed]
23. Chow EW, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. Schizophr Res. 2006;87:270–278. [PMC free article][PubMed]
24. Stoddard J, Niendam T, Hendren R, Carter C, Simon TJ. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. Schizophr Res.2010;118:118–121. [PMC free article] [PubMed]
25. Yuen T, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11. 2 deletion syndrome. Schizophr Res. 2013;151:221–225.[PubMed]
26. Butcher N, Fung WLA, Fitzpatrick L, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia: 22q11.2 deletions mediate side effect risk and dosage.Br J Psychiatry. in press. [PMC free article] [PubMed]
27. Bassett AS, Chow EWC, Hodgkinson KA. Genetics of schizophrenia and psychotic disorders. In: Smoller JW, Sheidley BR, Tsuang MT, editors. Psychiatric Genetics: Applications in Clinical Practice. American Psychiatric Publishing; Washington, DC: 2008. pp. 99–130.
28. Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010;49:333–344. [PMC free article] [PubMed]
29. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. Dev Disabil Res Rev. 2008;14:59–68. [PubMed]
30. Vorstman JA, Breetvelt E, Duijff SN, et al. A decline in verbal intelligence precedes the onset of psychosis in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. JAMA Psychiatry. in press.
31. Martin N, Mikhaelian M, Cytrynbaum C, et al. 22q11.2 deletion syndrome: attitudes towards disclosing the risk of psychiatric illness. J Genet Couns. 2012;21:825–834.[PMC free article] [PubMed]
32. Bassett AS, Marshall CR, Lionel AC, Chow EW, Scherer SW. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. Hum Mol Genet. 2008;17:4045–4053. [PMC free article] [PubMed]

33. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Thode KI, Chow EW, Bassett AS. Expression of autism spectrum and schizophrenia in patients with a 22q11.2 deletion. Schizophr Res. 2013;143:55–59. [PubMed]
34. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? Child Neuropsychol. 1999;5:230–241. [PubMed]
35. Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. Am J Med Genet. 2000;97:128–135. [PubMed]
36. De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquiere P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review. Dev Disabil Res Rev. 2009;15:4–10.[PubMed]
37. Henry JC, van Amelsvoort T, Morris RG, Owen MJ, Murphy DG, Murphy KC. An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS) Neuropsychologia. 2002;40:471–478. [PubMed]
38. 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:29–34.[PubMed]
39. Andrade DM, Krings T, Chow EW, Kiehl TR, Bassett AS. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11.2 microdeletion. Can J Neurol Sci. 2013;40:652–656.[PMC free article] [PubMed]
40. 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;34:798–804. [PMC free article] [PubMed]
41. Cheung EN, George SR, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2014;16:40–44. [PMC free article] [PubMed]
42. Gonzalez W, Bautista RE. Seizures and EEG findings in an adult patient with DiGeorge syndrome: a case report and review of the literature. Seizure. 2009;18:648–651. [PubMed]
43. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. Horm Res. 2005;63:294–299. [PubMed]
44. Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet. 1997;69:50–55.[PubMed]
45. Kar PS, Ogoe B, Poole R, Meeking D. Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and a review. J Clin Pathol. 2005;58:655–657.[PMC free article] [PubMed]
46. Cheung EN, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11·2 deletion syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81:190–196.[PMC free article] [PubMed]
47. Brauner R, Le Harivel de Gonneville A, Kindermans C, et al. Parathyroid function and growth in 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2003;142:504–508. [PubMed]
48. Kawame H, Adachi M, Tachibana K, et al. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. J Pediatr. 2001;139:892–895. [PubMed]
49. Guzman ML, Delgado I, Lay-Son G, Willans E, Puga A, Repetto GM. Growth in Chilean infants with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. Am J Med Genet A.2012;158A:2682–2686. [PubMed]
50. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. Cell Mol Life Sci.2012;69:17–27. [PubMed]
51. Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, et al. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Clin Immunol Immunopathol. 1998;86:141–146. [PubMed]
52. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet. 1998;103:70–80. [PubMed]
53. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. Eur J Med Genet. 2010;53:367–370. [PubMed]
54. 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:939–942.[PMC free article] [PubMed]
55. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society;

International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008;52:e143–e263. [PubMed]

56. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. Can J Cardiol. 2010;26:e80–e97. [PMC free article] [PubMed]

57. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu P. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? Heart. 2000;84:409–415. [PMC free article][PubMed]

58. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1675–1680. [PubMed]

59. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. Eur J Cardiothorac Surg.2009;35:156–164. discussion 164. [PubMed]

60. Costain G, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. J Med Genet.2011;48:819–824. [PubMed]

61. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A:2672–2681. [PubMed]

62. Besseau-Ayasse J, Violle-Poirsier C, Bazin A, et al. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11.2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes.Prenat Diagn. 2014;34:424–430. [PubMed]

63. Hatton R, Colman JM, Sermer M, Grewal J, Silversides CK. Cardiac risks and management of complications in pregnant women with congenital heart disease. Future Cardiol. 2012;8:315–327. [PubMed]

64. Costain G, Chow EW, Ray PN, Bassett AS. Caregiver and adult patient perspectives on the importance of a diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. J Intellect Disabil Res.2012;56:641–651. [PMC free article] [PubMed]

65. Krahn LE, Maraganore DM, Michels VV. Childhood-onset schizophrenia associated with parkinsonism in a patient with a microdeletion of chromosome 22. Mayo Clin Proc.1998;73:956–959. [PubMed]

66. Booij J, van Amelsvoort T, Boot E. Co-occurrence of early-onset Parkinson disease and 22q11.2 deletion syndrome: potential role for dopamine transporter imaging. Am J Med Genet A. 2010;152A:2937–2938. [PubMed]

67. Butcher N, Kiehl T, Hazrati L, et al. Individuals with 22q11.2 deletion syndrome are at increased risk of early-onset Parkinson disease: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. JAMA Neurol. 2013:1359–1366.[PMC free article] [PubMed]

68. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. J Med Genet. 2009;46:324–330. [PMC free article] [PubMed]

69. Gerdes M, Solot C, Wang PP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. Genet Med. 2001;3:40–44.[PubMed]

70. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. Dev Disabil Res Rev. 2008;14:69–74. [PubMed]

71. 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;10:3–9. [PubMed]

72. 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;63:308–313. [PubMed]

73. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, Proesmans W, Gewillig M. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. J Med Genet. 1996;33:349. [PMC free article][PubMed]

74. Finucane B. Genetic counseling for women with intellectual disabilities. In: LeRoy BS, Veach PM, Bartels DM, editors. Genetic Counseling Practice: Advanced Concepts and Skills.Wiley-Blackwell; Hoboken, NJ: 2010. pp. 281–303.