



Presentación de casos clínicos

# Síndrome deleción de 22q11.2: a propósito de dos casos

## 22q11.2 deletion syndrome: About two cases

María Camila Gutiérrez-Vargas<sup>1</sup>, Henry Ostos-Alfonso<sup>2</sup>

1. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia, correo: [camilagvargas06@gmail.com](mailto:camilagvargas06@gmail.com) - <https://orcid.org/0000-0002-9816-8682>
2. Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia. Correo: [henryostos@yahoo.com](mailto:henryostos@yahoo.com) - <https://orcid.org/0009-0000-2045-0867>

**Para citar este artículo:** Vargas M, Ostos-Alfonso H. Síndrome deleción de 22q11.2: A propósito de dos casos. Duazary. 2023;20(3):224-230. <https://doi.org/10.21676/2389783X.5365>

Recibido en junio 26 de 2023

Aceptado en septiembre 15 de 2023

Publicado en línea en septiembre 25 de 2023

### RESUMEN

**Palabras clave:** El síndrome de deleción 22q11 es la microdeleción cromosómica más frecuente, con una prevalencia de 1 en 3 a 6000 nacidos vivos. Se presentarán dos casos femeninos pediátricos con microdeleción en 22q11.2 por hibridación genómica con pérdida de 2.54 Mb y 3 Mb cada uno. Caso 1: 12 años, con convulsiones, rasgos dismórficos, *Ostium secundum*. Caso 2: 11 años, alteración palatina, hiperlaxitud, hipocalcemia asintomática y deficiencia de vitamina D. Ambos comparten rasgos dismórficos, retraso global del neurodesarrollo y cariotipo normal. Este estudio evidencia rasgos claves del síndrome que permite optimizar el diagnóstico en futuros casos.

### ABSTRACT

**Keywords:** The 22q11 deletion syndrome is the most common chromosomal microdeletion, with a prevalence of 1 in 3 to 6000 live births. Two pediatric female cases with microdeletion in 22q11.2 will be presented by genomic hybridization with loss of 2.54 Mb and 3 Mb each. Case 1: 12 years old, with seizures, dysmorphic features, *Ostium secundum*. Case 2: 11 years old, palatal alteration, hypermobility, asymptomatic hypocalcemia, and vitamin D deficiency. Both share dysmorphic features, global neurodevelopmental delay, and normal karyotype. This study demonstrates key features of the syndrome that allows optimizing the diagnosis in future cases.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de deleción 22q11.2 o también conocido como síndrome de DiGeorge, es la microdeleción cromosómica más frecuente, con una prevalencia de 1 en 3 a 6000 nacidos vivos y aproximadamente 1 en 1000 fetos<sup>1,2</sup>. Usualmente, es de novo y el tamaño de la deleción varía entre 0,7 a 3 Mb, siendo frecuente las de 2,5 y 3Mb<sup>1</sup>. Previamente, se habían descrito diversos fenotipos que incluyen el síndrome velocardiofacial, el síndrome de anomalías conotruncuales faciales, síndrome de Opitz G/BBB y *Cayler* cardiofacial<sup>2</sup> con esta misma mutación. Sin embargo, hoy se conoce que son un mismo síndrome con una etiología común<sup>2</sup>.

Esta región cromosómica contiene varias duplicaciones segmentarias (LCR), 4 proximales (A-D) y 4 distales (E-H)<sup>1,3</sup>, que tienen alto grado de homología en su secuencia (>96%), describiéndose una región crítica de 3Mb que comprende LCR22A, LCR22B, LCR22C y LCR22D<sup>4</sup>. La deleción 22q11.2 se genera de la recombinación homóloga no alélica entre LCR22A y LCR22D en un 90% de los casos<sup>1</sup>. También se puede presentar deleciones a nivel proximal 5-10% y distales que son menos frecuentes<sup>5</sup>. Se conoce que, si bien de la cantidad de material genético eliminado no deriva la severidad ni el tipo de fenotipo, sí se ha descrito que las deleciones distales generan características menos penetrantes que la clásicamente descrita<sup>1,6</sup>.

El fenotipo es variable y las principales manifestaciones clínicas incluyen alteraciones cardíacas 49-83%, endocrinas 60%, palatinas 69-100%, renales 36-37%, oftalmológicas 7-70%, neurológicas 85, dentales 2.5%, esqueléticas 17-19%, psiquiátricas o conductuales 9-50%, del habla 79-84%, retraso en el desarrollo 45-75%, inmunodeficiencia 77%<sup>7</sup>. El 4% fallecen de forma prematura con un promedio de edad de 3-4 meses, asociado principalmente a los defectos cardíacos<sup>1,2,8,9</sup>. Es por ello, que con este estudio se buscó, describir dos casos del síndrome de deleción de 22q11.2 con diagnóstico molecular y características fenotípicas clásicas y otras no tan frecuentes como trastornos endocrinológicos sin convulsiones y malformación cardíaca como la comunicación interauricular tipo Ostium secundum.

## CASOS CLÍNICOS

1. Paciente femenina de 12 años, bajo protección para menores del estado con madre sustituta e imposibilidad de conocer antecedentes familiares, perinatales y personales. Consulta a servicio de genética por facies anormales. Presenta retraso global del neurodesarrollo moderado con coeficiente intelectual muy bajo (51 puntos), actualmente en cuarto grado con dificultad en el rendimiento escolar. En la consulta más reciente evidencia peso de 52 kg (+0,63 DS), talla de 149 cm (-0,86 DS), perímetro cefálico de 54 cm (+0,36 DS), normocéfala, frente ancha, hipertelorismo, epicanto, ojos pequeños, nariz con puente alto ancho, nariz larga respingada, filtro largo, dentadura normal, paladar normal, úvula bífida, ensanchamiento de parte inferior de la cara “querubín”, mamilas Tanner I, genitales infantiles, escoliosis, pies planos, retraso mental, tono y fuerza normal, reflejos ++/+++ . Revisión sin alteraciones a nivel cardiorácico, abdominal y genitourinario. Se realizó radiografía de cara con aumento de tamaño de mandíbula y maxilar superior con tendencia a amontonamiento dental, radiografía de huesos largos normal, radiografía de columna con escoliosis. Ecocardiograma a los 11 años con CIA tipo Ostium secundum pequeña. Estudios moleculares con cariotipo normal 46 XX [25], hibridación genómica comparativa con microdeleción en brazo largo de cromosoma 22 banda 11.21 (arr22q11.21(1864050-21463730)x1) con pérdida de 2,54 Mb que compromete más de 78 genes entre ellos USP18, GGT3P, DGCR6, PRODH y otros 62 más. En seguimiento por endocrinología pediátrica quien descarta hipoparatiroidismo con calcio y fosforo normal. Valoración por inmunología descartando inmunodeficiencia con recuento de CD3: 1625, CD4: 924, CD8: 632, relación CD4/CD8: 1,46 sin lesiones dérmicas activas. En manejo para síndrome convulsivo con ácido valproico sin nuevos episodios.

2. Paciente femenina de 11 años, bajo protección para menores del estado, con madre sustituta e imposibilidad de conocer antecedentes familiares, perinatales y personales. Escasos antecedentes familiares con padres con gran diferencia de edad. Hitos del neurodesarrollo con marcha a los 24 meses, bisílabos 3 años, control de esfínteres a los 30 meses, lenguaje a los 4 años. Ecocardiograma a los 8 años normal, nuevo a los 10 años con insuficiencia valvular pulmonar leve. Hibridación genómica con

microdelección en brazo largo del cromosoma 22 en bandas 11.21 con pérdida de 3 Mb (arr22q11.21(18648855-21,800,471)x1) y cariotipo normal 46 XX [25]. Carpograma con edad ósea acorde a cronológica. En seguimiento por endocrinología pediátrica por hipocalcemia asintomática y deficiencia de vitamina D, con control de calcio y hormona paratiroidea normal, descartando hipoparatiroidismo. De igual manera, continua en controles por talla baja y velocidad de crecimiento lenta. Neurología pediátrica considera retardo global en el desarrollo y trastorno de habilidad escolar. Hallazgos al examen físico con talla de 134 cm (-2,47 SD), peso de 30 kg (-1,65 DS), perímetro cefálico de 52 cm (-1,51 DS), normocéfala, cráneo normal, epicanto bilateral, hendiduras palpebrales hacia arriba, hipoplasia malar, puente nasal bajo, nariz delgada y respingada, alteración en la dentadura, paladar submembranoso que transilumina, hiperlaxitud, cubitus valgus, dedos largos y delgados, voz nasal, cognitivo inadecuado para la edad, obedece órdenes, actividades de independencia, no se amarra los cordones, come y duerme sola, arma frases con dislalias, motor y sensitivo conservado. Revisión cardiotorácica, genitourinaria y abdominal sin alteraciones.

Es de resaltar, que este estudio cuenta con el acta de aprobación No. 03-09 del 23 de marzo del 2023, del Comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

## DISCUSIÓN

El síndrome de delección 22q11 fue descrito por primera vez en 1965 por Angelo DiGeorge<sup>2</sup>. Es la microdelección más frecuente y la más asociada a defectos cardíacos congénitos<sup>1</sup>. Afecta por igual ambos sexos, el tamaño de la delección suelen ser entre 2.4 a 3 Mb, lo cual concuerda con los pacientes que presentaron delecciones de 2.5 y 3 Mb respectivamente el C1 y el C2. En el 90- 95% de los casos son delecciones de novo, con progenitores no afectados, baja recurrencia entre hermanos y un riesgo de transmisión a sus hijos del 50% siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante<sup>10</sup>. Como ambos casos se encontraban bajo custodia del estado, fue imposible realizar estudios genéticos en sus progenitores, pero se brindó asesoría genética a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de transmisión.

Este segmento cromosómico contiene aproximadamente 50 genes relacionados con la morfogénesis de órganos y tejidos. Entre ellos, el más estudiado es el gen *BTX1*, siendo el gen más asociado con los defectos cardíacos; ya que, está involucrado en la formación de los arcos faríngeos caudales y se expresa en el endodermo faríngeo embrionario participando en la alineación del tracto de salida y en la tabicación cardíaca<sup>2</sup>. Otros genes involucrados en la patogénesis son *UFD1L*, *COMT*, *CRKL* y *DGCR*, todos ubicados en la región crítica descrita<sup>2</sup>. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de este síndrome van a resultar de las alteraciones en las estructuras que derivan de los arcos faríngeos durante la embriogénesis, como el timo, la glándula paratiroidea, el arco aórtico, el tracto de salida cardíaco y la zona craneofacial.

Estos casos presentan manifestaciones clínicas clásicas asociadas con este síndrome (Ver tabla 1). Dentro de las características faciales relacionadas con esta mutación, encontramos a nivel ocular externo hipertelorismo, hendiduras palpebrales hacia arriba descritas en un 11%, además de ojos pequeños<sup>11,12</sup> y frente ancha<sup>10</sup>. Las características nasales fueron nariz ancha o delgada, larga, respingada, puente nasal alto o bajo, filtro largo, hipoplasia malar que se puede presentar en un 27%<sup>12</sup> y alteraciones en la dentadura en un 2,5% de los casos<sup>7</sup>. A nivel del paladar, la voz hipernasal y la alteración palatina del C2 sugieren la presencia de insuficiencia velofaríngea, la cual está presente en el 52% de los casos<sup>12</sup>. Dado que, la incompetencia en el cierre del paladar blando y de las paredes faríngeas durante el habla, genera voz hipernasal<sup>7,8,12</sup>. Por otro lado, C1 presentó úvula bífida descrita hasta en el 5% de los casos<sup>1,12</sup>. Es de anotar, que las malformaciones palatinas son más frecuentes en mujeres, como ambas pacientes<sup>13</sup>, además pueden estar presentes hasta el 21,8% de los casos, de acuerdo con un estudio de cohorte en 100 pacientes pediátricos en Finlandia durante el 2004 al 2018<sup>14</sup>. Es de destacar, que no se encontró información relacionada sobre este síndrome y el ensanchamiento de la parte inferior de la cara tipo “querubín” que presentó el primer paciente.

**Tabla 1.** Comparación entre el fenotipo del síndrome de DiGeorge y los casos.

	<b>C1</b> <b>Femenino</b> <b>12 años</b>	<b>C2</b> <b>Femenino</b> <b>11 años</b>
<b>Características craneofaciales</b>		
Normocéfalo	+	+
Frente ancha	+	-
Hipertelorismo	+	-
Epicanto bilateral	+	-
Ojos pequeños	+	-
hendiduras palpebrales hacia arriba	-	+
Hipoplasia malar	-	+
Nariz ancha	+	-
Nariz delgada	-	+
Nariz larga	+	-
Nariz respingada	+	+
Filtro largo	+	
Puente nasal alto	+	-
Puente nasal bajo	-	+
Alteraciones en la dentadura	-	+
Alteraciones en el paladar	-	+
		<b>Paladar submembranoso translumina</b>
Úvula bífida	+	-
Facie “querubín”	+	-
Voz nasal	-	+
Desarrollo		
Discapacidad intelectual	+	+
Trastorno del habla	+	+
Trastorno escolar	+	+
Alteraciones del desarrollo genital	-	-
Alteraciones por sistemas		
Alteraciones cardíacas	+	+
	<b>CIA tipo Ostium secundum</b>	<b>Insuficiencia valvular pulmonar leve</b>
	<b>pequeña</b>	
<b>Alteraciones neurológicas</b>	+	-
	<b>Convulsión</b>	
Alteraciones oftalmológicas	-	-
Alteraciones auditivas	-	-
Alteraciones gastrointestinales	-	-
Alteraciones renales	-	-
Trastornos psiquiátricos	-	-
Alteraciones endocrinológicas		
Hipocalcemia	-	+
Hipoparatiroidismo	-	-
Déficit de vitamina D	-	+
Alteraciones óseas		
Escoliosis	+	-
Retraso óseo	-	-
cubitus valgus	-	+
Alteraciones extremidades		
Hiperlaxitud	-	+
Dedos largos y delgados	-	+
Alteraciones inmunológicas		
Inmunodeficiencia	-	-

\*DS: Desviación estándar.

Con relación al desarrollo neurológico, ambas pacientes presentaron retraso global del neurodesarrollo, en C1 se registró coeficiente intelectual muy bajo de 51 puntos, este se encuentra

por debajo del coeficiente promedio que se ha descrito para estos casos de 70 puntos; sin embargo, en otros estudios dos tercios de los casos registraron puntajes de 55 a 85 puntos<sup>7,10</sup>, aunque también en una

serie de casos se reportó un FSIQ inferior a 69 en el 28%<sup>1</sup>. Los trastornos del habla son frecuentes e incluyen problemas de articulación y del lenguaje. En un estudio con población pediátrica con síndrome de DiGeorge en Estados Unidos encontraron que el 82,4% cumplían 1 de 4 criterios para trastornos motores del habla<sup>15</sup> como se evidencia en ambas pacientes que cursaron tanto con trastorno del habla como del lenguaje. En C2 se describen dislalias y una adquisición de lenguaje a los 48 meses, muy por debajo de lo descrito para este síndrome, donde se reporta un promedio de bisílabos a los 19 meses y uso de frases simples a una mediana de edad de 34,5 meses<sup>12</sup>. Siguiendo con los hitos del desarrollo, C2 presenta un retraso de 8 meses en sentarse comparado con otros estudios descritos<sup>12</sup>. Todo lo anterior genera trastornos escolares con un bajo rendimiento académico, en especial en las destrezas matemáticas<sup>7,10,16,17</sup> y requerirá educación especial, implementación de terapias físicas y de lenguaje<sup>17</sup>, como ocurre en ambas pacientes que están en terapias, pero desafortunadamente, no cuentan con educación acorde para ellas.

Una de las comorbilidades más asociadas y la principal causa de muerte de la delección de 22q11.2 son las malformaciones cardíacas, siendo las tres presentaciones más frecuentes, los defectos septales ventriculares (62%), el arco aórtico derecho (52%) y la tetralogía de Fallot (21%)<sup>3,10,12</sup>. Sin embargo, pese a que los defectos cardíacos están presentes hasta en un 83% de los casos<sup>10</sup> ambos pacientes no presentaron ninguno de estos defectos. Por el contrario, en el primer caso se reportó comunicación interauricular tipo Ostium secundum pequeña, la cual no se ha descrito en delecciones de 22q11.2, pero sí se ha reportado como anomalía extra-cardíaca asociada a mutaciones cromosómicas en un 25% de los casos de acuerdo con un estudio de cohorte retrospectivo de mujeres embarazadas con cardiopatía fetal en Corea del sur entre enero de 2005 y abril de 2018<sup>18</sup>. A comparación del segundo caso que presenta insuficiencia de la válvula pulmonar leve sin repercusión hemodinámica (Tabla 1).

Las convulsiones están más relacionadas con alteraciones endocrinas, como la hipocalcemia, que se presenta en el 50% de los casos, y el hipoparatiroidismo<sup>7</sup>, siendo esto una diferencia con los pacientes; ya que, el C1 presenta convulsiones, pero no tiene alteraciones endocrinológicas, mientras que el segundo caso sí tuvo hipocalcemia, pero no presentó convulsiones. Describiéndose las convulsiones o síntomas similares en el 59,4% de los

portadores de la delección de 22q11 en un estudio de cohorte de casos y controles en Reino Unido con 108 pacientes pediátricos<sup>19</sup>. Es de resaltar que C2 presentó hipocalcemia asintomática con niveles normales en la actualidad, lo cual se correlaciona con lo descrito sobre la resolución espontánea de la hipocalcemia en los recién nacidos, con recurrencia esporádica<sup>1</sup>. Por lo cual se deben realizar controles de calcio periódicos, como los realizados en las valoraciones por endocrinología pediátrica en C2. El hipoparatiroidismo no se presentó en ninguno de los casos.

Otros trastornos endocrinológicos de C2 fue la baja talla y el déficit de vitamina D. Los niveles bajos de vitamina D se han reportado con esta mutación y con mayores niveles de ansiedad, depresión<sup>20</sup> y déficit de células T vírgenes y dendríticas<sup>21</sup>. Pese a que las alteraciones inmunes son frecuentes, en ambos casos no se reportó. Los recuentos de linfocitos de C1 fueron normales y en C2 no hubo reporte. Adicionalmente, en ninguno de los dos casos se encontró información de infecciones recurrentes que sean sugestivos de inmunodeficiencias. Las malformaciones esqueléticas no son tan frecuentes (36%); sin embargo, en C2 se encontró escoliosis que se presenta en el 48% de los casos conforme al estudio de cohorte realizado en Filadelfia en adolescentes, de los cuales el 73% presentaron patrones de curva de la escoliosis idiopática del adolescente<sup>22</sup>. La hiperlaxitud, la aracnodactilia y el *cubitus valgus* también hacen parte de este fenotipo<sup>23</sup>.

Dado lo anterior, la sospecha clínica es fundamental para la elección más adecuada de la técnica de diagnóstico molecular, que en el caso del síndrome de DiGeorge se realiza a través de la pérdida de material genético a nivel de 22q11 por medio de técnicas como la hibridación genómica comparativa, la cual se aplicó en ambos casos y permitió una detección en el rango diagnóstico usual entre los 0 a 14 años<sup>14</sup>. La importancia de la identificación precoz consiste en comprender la multimorbilidad del síndrome para poder detectar las comorbilidades de forma oportuna a través de un enfoque multidisciplinario; ya que, en esta entidad no existe un tratamiento con finalidad curativa sino preventiva, a través de valoraciones periódicas con estudios con enfoque multisistémico y terapias tanto físicas, ocupacionales, del lenguaje y el habla para fortalecer la funcionalidad del paciente como se ha realizado en ambos casos.

Por último, una de las limitantes en este estudio es la ausencia de información sobre los antecedentes debido a que los casos están bajo protección del estado; sin embargo, cuentan con información completa del seguimiento clínico, las valoraciones multidisciplinarias, los estudios de laboratorio y moleculares por lo cual representa una ventaja al analizar el abordaje diagnóstico en este síndrome. Además, si bien el desconocimiento de los progenitores no permite la realización de pruebas moleculares en estos, no impide brindar asesoría genética a los cuidadores designados y al paciente como se describió previamente.

### CONCLUSIÓN

El síndrome de deleción 22q11 tiene un fenotipo heterogéneo, sin embargo; existen características claves asociadas a la deleción que permiten identificarlo de forma oportuna como las descritas en este estudio.

### DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan cualquier tipo de financiación y/o apoyo durante la ejecución del trabajo o la redacción del manuscrito, y que no han incidido intereses o valores distintos a los que usualmente tiene la investigación.

### AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Primer autor:** Análisis, redacción del manuscrito y aprobación final.

**Segundo autor:** Análisis, redacción del manuscrito y aprobación final.

### REFERENCIAS

1. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical manifestations of 22q11.2 deletion syndrome. *Heart Fail Clin.* 2022; 18(1): 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.009>

2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1(1): 15071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>.
3. Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):64–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31774>.
4. Hou HT, Chen HX, Wang XL, Yuan C, Yang Q, Liu ZG, et al. Genetic characterisation of 22q11.2 variations and prevalence in patients with congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 2020; 105(4): 367–374. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316634>
5. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9(4): 489–501. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.4.489>
6. Rump P, de Leeuw N, van Essen AJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Veenstra-Knol HE, Swinkels MEM, et al. Central 22q11.2 deletions. *Am J Med Genet A.* 2014; 164(11): 2707–2723. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36711>
7. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunol Rev.* 2019; 287(1): 186–201. <https://doi.org/10.1111/imr.12701>
8. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine.* 2011; 90(1): 1–18. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>
9. Mathew MT, Antoniou A, Ramesh N, Hu M, Gaither J, Mouhlas D, et al. A decade's experience in pediatric chromosomal microarray reveals distinct characteristics across ordering specialties. *J Mol Diagn.*

- 2022; 24(9): 1031-1040.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.06.001>
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 Deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1-18.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
  11. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007; 11(2): 179–182  
<https://doi.org/10.1016/j.japos.2006.08.006>
  12. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, 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.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40637>
  13. Widdershoven JCC, Bowser M, Sheridan MB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Solot CB, et al. A candidate gene approach to identify modifiers of the palatal phenotype in 22q11.2 deletion syndrome patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77(1): 123–127.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.10.009>
  14. Wahrmann S, Kainulainen L, Kytö V, Lempainen J. Childhood manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: a finnish nationwide register-based cohort study. *Acta Paediatr*. 2023; 112(6): 1312–1318.  
<https://doi.org/10.1111/apa.16737>
  15. Baylis AL, Shriberg LD. Estimates of the prevalence of speech and motor speech disorders in youth with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Speech Lang Pathol*. 2019; 28(1): 53.  
[https://doi.org/10.1044/2018\\_AJSLP-18-0037](https://doi.org/10.1044/2018_AJSLP-18-0037)
  16. de Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15(1): 4–10.  
<https://doi.org/10.1002/ddrr.44>
  17. Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E, et al. Communication disorders in the 22q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord*. 2000; 33(3): 187–204.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(00\)00018-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(00)00018-6)
  18. Chang CS, Hong Y, Kim SY, Kim YM, Sung JH, Choi SJ, et al. Prevalence of associated extracardiac anomalies in prenatally diagnosed congenital heart diseases. *PLoS One*. 2021; 16(3).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248894>
  19. Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, Payne GC, Kerr MP, Linden DEJ, et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: Prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019; 60(5): 818. <https://doi.org/10.1111/epi.14722>
  20. Kelley L, Sanders AFP, Beaton EA. Vitamin D deficiency, behavioral atypicality, anxiety and depression in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Orig Health Dis*. 2016; 7(6): 616–625.  
<https://doi.org/10.1017/S2040174416000428>
  21. Legitimo A, Bertini V, Costagliola G, Baroncelli GI, Morganti R, Valetto A, et al. Vitamin D status and the immune assessment in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2020; 200(3): 272–286.  
<https://doi.org/10.1111/cei.13429>
  22. Homans JF, Baldew VGM, Brink RC, Kruyt MC, Schlösser TPC, Houben ML, et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. 2019; 104(1): 19–24.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-314779>
  23. Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, Driscoll DA, Elias ER, Russell BM, Irons M, Emanuel BS, Markowitz RI, Zackai EH. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997; 72(2): 210-215.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19971017\)72:2<210:AID-AJMG16>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19971017)72:2<210:AID-AJMG16>3.0.CO;2-Q)