

**ANTAGET:** 17. juli 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 7. december 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**TAKSIGELSE:** Vi takker Danish Colorectal Cancer Group for brug af DCCG-databasen til at indsamle data til studiet.

#### LITTERATUR

- Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-50.
- Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;236:759-66.
- Champault GG, Barrat C, Raselli R et al. Laparoscopic versus open surgery for colorectal carcinoma: a prospective clinical trial involving 157 cases with a mean follow-up of 5 years. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:88-95.
- Schwenk W, Bohm B, Muller JM. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 1998;12:1131-6.
- Stage JG, Schulze S, Moller P et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84:391-6.
- Weeks JC, Nelson H, Gelber S et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:321-8.
- Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187:46-54.
- Nelson H. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
- Vlug MS, Wind J, van der Zaag E et al. Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme. *Colorectal Dis* 2009;11:335-43.
- Tong DK, Law WL. Laparoscopic versus open right hemicolectomy for carcinoma of the colon. *JSL* 2007;11:76-80.
- Zheng MH, Feng B, Lu AG et al. Laparoscopic versus open right hemicolectomy with curative intent for colon carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:323-6.
- Andersen LP, Klein M, Gogenur I et al. Incisional hernia after open versus laparoscopic sigmoid resection. *Surg Endosc* 2008;22:2026-9.
- Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP et al. Does means of access affect the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after bowel resection? Laparoscopy versus laparotomy. *J Am Coll Surg* 2003;197:177-81.
- Dowson HM, Bong JJ, Lovell DP et al. Reduced adhesion formation following laparoscopic versus open colorectal surgery. *Br J Surg* 2008;95:909-14.
- Kehlet H, Buchler MW, Beart RW, Jr. et al. Care after colonic operation – is it evidence-based? Results from a multinational survey in Europe and the United States. *J Am Coll Surg* 2006;202:45-54.
- Leung KL, Meng WC, Lee JF et al. Laparoscopic-assisted resection of right-sided colonic carcinoma: a case-control study. *J Surg Oncol* 1999;71:97-100.
- Nelson H. Laparoscopic colectomy for colon cancer – a trial update. *Swiss Surg* 2001;7:248-51.
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.
- Bonjer HJ. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Dig Surg* 2000;17:617-22.
- Marra F, Steffen T, Kalak N et al. Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 19 marts, 2009 (E pub).

## 22q11-deletionssyndrom

Overlæge Charlotte Olesen, læge Peter Agergaard, audiologopæd Maria Boers, overlæge Stense Farholt, professor Carsten J. Heilman, specialtandlæge Lut Hvidkjær, overlæge Kurt Kristensen, 1. reservelæge Marlene B. Lauritsen, psykolog Jytte Lunding, overlæge Bent W. Nielsen, professor Flemming Skovby, overlæge Nana Thrane, læge Ida Vogel & professor John R. Østergaard

#### OVERSIGTSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Skejby, Børneafdelingen

#### RESUME

22q11-deletionssyndrom (22q11DS) forekommer hos 1/2.000-4.000 levendefødte og er således et af de hyppigst forekommende syndromer med kendt genetisk baggrund. Fænotypen er overordentlig variabel og omfatter anomalier af næsten alle organer og funktioner. I denne oversigtsartikel gennemgås historie, genetik og fænotypiske manifestationer, hvorefter der angives anbefalinger vedrørende undersøgelse, opfølgning og behandling af børn og unge med 22q11DS.

22q11-deletionssyndrom (22q11DS) forekommer hos 1/2.000-4.000 levendefødte og er således et af de hyppigst forekommende syndromer med kendt genetisk baggrund [1, 2]. Fænotypen er overordentlig variabel og omfatter anomalier af næsten alle organer og funktioner. Syndromet er beskrevet af og navngivet efter forskellige eksperter på baggrund af typiske manifestationer. I det følgende gennemgås historie, genetik og fænotypiske manifestationer, hvorefter der angives anbefalinger vedrørende un-

dersøgelse, opfølgning og behandling af børn og unge med 22q11DS.

#### SØGESTRATEGI

Der blev søgt i Medline Pubmed og Cochranedatabasen. Søgeord: *22q11 deletion-, DiGeorge-, Caylor-, Kanouchi-, Sphrintzen-, og Velo-cardio-facial syndrome*. Fra abstrakter valgte vi til gennemgang »klassiske« artikler, oversigtsartikler og nye originalarbejder inden for nedenstående områder. Vi har valgt at præsentere de nyeste og/eller største studier i denne oversigtsartikel.

#### HISTORIE

*Angelo DiGeorge* (pædiatrisk endokrinolog) beskrev i 1968 tre børn med letal T-celleimmundefekt og glandula parathyroidea-hypoplasi. Han tilskrev disse fund en abnorm udvikling af tredje og fjerde brankiebue, og denne samling af fund er kendt som *DiGeorges syndrom* [3]. Umiddelbart forinden beskrev *Glen Caylor* patienter med konotrunkale hjertemisdannelser og

varierende forekomst af særlige ansigtstræk, en konstellation han i 1969 betegnede *cardiofacial syndrome* (også kaldet *Caylers syndrom*). Den samme association blev af *Kanouchi et al* beskrevet som *conotruncal anomaly face syndrome* (også kaldet *Takaos syndrom*). På baggrund af en caseserie, der bestod af 12 børn, beskrev *Robert Shprintzen* i 1978 det *velokardiofaciale syndrom* som en konstellation af kongenitte hjertemisdannelser, nasal tale, ganeanomalier, karakteristiske ansigtstræk og indlæringsvanskeligheder. I en litteraturgennemgang fra 1978 betegnede *Michael Cohen* det velokardiofaciale syndrom som *Shprintzens syndrom*.

Efter påvisning af deletion af 22q11 ved alle disse syndromer, foreslog *Wilson et al* i 1993 betegnelsen CATCH22 (*conotruncal heart defect, abnormal face, T-cell deficiency, clefting and hypocalcaemia*) som fællesbetegnelse. Grundet associationen med termen »catch-22« fra *Joseph Hellers* roman fra 1961 af samme navn – der idiomatisk anvendes for situationer, som ikke kan vindes – blev betegnelsen CATCH22 imidlertid afvist. Den nu anvendte betegnelse for det brede spektrum af fænotypiske manifestationer som følge af 22q11-deletion er »22q11DS« [4, 5].

## GENETIK

Der er oftest (hos op til 90%) tale om nyopstået deletion. Såfremt en af forældrene har 22q11DS, er gentagesrisikoen 50% (autosomal dominant arvegang).

Deletion i 22q11.2 blev første gang påvist ved fluorescens in situ-hybridisering (FISH) i 1992 af *Scambler et al* [6]. I årene herefter blev det klart, at alle de oven for nævnte betegnelser ikke repræsenterede forskellige diagnoser, men derimod forskellige kliniske manifestationer af et og samme syndrom.

Sensitiviteten er højere ved *multiplex ligation dependent probe amplification* (MLPA) end ved FISH, da man med MLPA også kan påvise mindre deletioner. Deletionens størrelse er ca. tre millioner basepar (MB) hos ~90% af patienterne, hos den resterende del blot 1,5 MB. Hos ganske få skyldes 22q11DS mutationer i genet *TBX1*, et af de ca. 35 gener, der er involveret i den klassiske deletion [7]. Fænotypen er ikke relateret til størrelsen af deletionen. Man har ikke fundet specifikke geno-fænotyper relationer. Der er mistanke om, at ændringer i genet *TBX1* er ansvarlige for hjertemisdannelserne [8], og COMT-genet synes at være involveret i de psykiske/psykiatriske problemstillinger.

## FÆNOTYPE

Der er beskrevet mere end 180 kliniske fund i forbindelse med syndromet. Der er ingen patognomoniske eller obligatoriske fund. Udviklingsdefekter fra tredje



## FORKORTELSER

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom
ADHD = <i>attention deficit hyperactivity disorder</i>
ASD = atrieseptumdefekt
ASF = autismespektrumforstyrrelser
CATCH22 = <i>conotruncal heart defect, abnormal face, T-cell deficiency, clefting and hypocalcaemia</i>
CO = coarctatio aorta
DEXA = <i>dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DORV = dobbelt <i>outlet right</i> -ventrikel
FISH = fluorescens-in situ-hybridisering
HC = hypokalcaemi
HPT = hypoparathyroidisme
IAA = afbrudt aortabue
ID = immundefekt
KKA = kongenitte kardiovaskulære anomalier
MBL = mannanbindende lektin
MFR = vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde
MLPA = <i>multiplex ligation dependent probe amplification</i>
PA = pulmonal atresi
PA-VSD = pulmonal atresi m. ventrikelseptumdefekt
PM-VSD = <i>posterior malalignment</i> -ventrikelseptumdefekt
SCID = <i>severe combined immuno deficiency</i>
SD = standardafvigelse
TA = truncus arteriosus
TAC = truncus arteriosus communis
TGA = transposition af de store arterier
TOF = Fallots tetralogi
TOF-PA = Fallots tetralogi med pulmonal atresi
TOF-PS = Fallots tetralogi med pulmonal stenose
VPI = velofaryngeal insufficiens
VR = vaskulær ring
VSD = ventrikelseptumdefekt

og fjerde brankiebue er særligt karakteristiske. I det følgende gennemgås strukturelle og funktionelle anomalier associeret med 22q11DS.

## Kardiologi

Kongenitte kardiovaskulære anomalier (KKA), særligt de konotrunkale misdannelser, forekommer hos 49-86% og er således blandt de hyppigst forekommende strukturelle anomalier ved 22q11DS [4] (**Tabel 1A**). Da studierne overvejende er baseret på selekterede patientpopulationer, er den reelle forekomst af KKA ved syndromet formentlig lavere.

22q11-deletion udgør den næsthypigste genetiske årsag til KKA [2]. 22q11DS forekommer særlig hyppigt blandt patienter med afbrudt aortabue (op til 89%) (**Tabel 1B**). Endvidere er forekomsten af 22q11DS hyppig blandt patienter med truncus arteriosus (20-41%) og Fallots tetralogi (11-35%). Blandt patienter med ventrikelseptumdefekt har 2-67% 22q11DS. Derimod synes transposition af de store arterier og *double outlet right ventricle* i mindre grad at være associeret med 22q11DS.

TABEL 1A

Kardiovaskulære aspekter ved 22q11DS. Forekomst og specifikation af kongenitte kardiovaskulære anomalier blandt personer med 22q11DS. Tabellen omfatter studier, der inkluderer mere end 100 patienter med syndromet.

Reference	Land	Studiepopulation og -periode	n	Procentuel andel med KKA i populationen; procentuel andel med 22q11DS for specifikke KKA
<i>Ryan et al</i>	6 europæiske lande	23 europæiske centre; Spørgeskema vedr. kliniske manifestationer af 22q11DS	558	75; TOF (20), VSD (17), IAA (17), PA-VSD (12), TA (11)
<i>Matsuoka et al</i>	Japan	Inklusion er ikke nærmere defineret (1998-2007)	180	86; TOF (74), VSD (16), DORV (2), TA (1)
<i>McDonald-McGinn et al</i>	Pennsylvania	Kohorte. Børn med 22q11DS fra The Children's Hospital of Philadelphia (1982-1999)	250	78; TOF (22), IAA (15), VSD (13), TA (7), VR (5), ASD (3)
<i>Vantrappen et al</i>	Belgien	Kohorte. Børn med 22q11DS fra Leuven Universitets Hospital (1994-1999)	130	49; resultater for specifikke KKA'er er ikke angivet
<i>Park et al</i>	Korea	Retrospektivt journalstudie. Spørgeskema vedr. KKA hos personer med 22q11DS fra 10 koreanske kardiologiske centre (1997-2004)	222	86; TOF (63), VSD (21), IAA (5), DORV (4), ASD (4), TA (2)

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom; ASD = atriaseptumdefekt; DORV = dobbelt *outlet right*-ventrikel; IAA = afbrudt aortabue; KKA = kongenitte kardiovaskulære anomalier; PA-VSD = pulmonal atresi m. ventrikelseptumdefekt; TA = truncus arteriosus; TOF = Fallots tetralogi; VR = vaskulær ring; VSD = ventrikelseptumdefekt.

TABEL 1B

Kardiovaskulære aspekter ved 22q11DS. Forekomst af 22q11DS blandt personer med kongenitte kardiovaskulære anomalier. Tabellen omfatter studier, der inkluderer mere end 100 patienter med kongenitte kardiovaskulære anomalier.

Reference	Land	Studiepopulation og -periode	n	Antal personer med 22q11-deletion blandt personer med KKA (% af n); procentuel andel med 22q11DS for specifikke KKA
<i>Devriendt et al</i>	Belgien	Prospektiv analyse af patienter med TOF (123) og TA (6)	140	18 (13); resultater for specifikke KKA er ikke angivet
<i>Goodship et al</i>	UK	Populationsbaseret (n = 69.129). Identifikation af KKA (eksklusive mindre VSD) via kardiologiske afdelinger i Newcastle (1994-1995)	478 <sup>1</sup>	5 (3); IAA (50), PA-VSD (20), VSD (6), TOF (0)
<i>Goldmuntz et al</i>	Pennsylvania	Konsekutiv inklusion af børn med diagnoserne: IAA, TA, TOF, TGA, DORV, PM-VSD samt TGA henvist perioden 1991-1996	251	45 (18); IAA (50), TA (35), PM-VSD (33), TOF (16), DORV (5), TGA (0)
<i>Iserin et al</i>	Frankrig	Konsekutiv inklusion af børn < 30 dage med diagnoserne: TA, IAA, TOF, PA-VSD og VSD	104	50 (48); IAA (89), VSD (67), TA (41), TOF (35)
<i>Frohn-Mulder et al</i>	Holland	Populationsbaseret. Udvalgte <i>outflow tract</i> -malformationer og konotrunkale defekter	170	22 (13); IAA (60), ASA (25), TA (20), TOF (11), PA-VSD (11), DORV (0), TGA (0)
<i>Maeda et al</i>	Japan	<i>Department of pediatrics, Keio University School of Medicine</i> ; konsekutiv vurdering af børn og voksne med TOF	212	28 (13)
<i>Chung et al</i>	Taiwan	Børn m. konotrunkale KKA (center 1996-1997). TOF-PS (70), TOF-PA (18), VSD (65), DAP (25), ASD (22), TA (14), IAA (1)	252	19 (8); TOF-PA (33), TOF-PS (17), VSD (2)
<i>Anaclerio et al</i>	Italien	Multicenterstudie. Konsekutiv inklusion af børn (< 60 dage gamle) med KKA henvist til operation	350	27 (8); resultater for specifikke KKA er ikke angivet
<i>Katzman et al</i>	USA	Obduktionsmateriale fra patienter med KKA; TOF, VSD, CO, TA, IAA og DORV	189	16 (8); VSD (70), TOF (12), IAA type A (7) type B (23), TA (24), CO (32), DORV (49)
<i>Ziolkowska et al</i>	Polen	Konsekutiv inklusion af børn med KKA: TOF (126), TGA (54), PA-VSD (18), TAC (15), IAA type B (1)	214	15 (7); TOF/PA-VSD (8), TAC (1), TGA (0)

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom; ASD = atriaseptumdefekt; CO = coarctatio aorta; DORV = dobbelt *outlet right*-ventrikel; IAA = afbrudt aortabue; KKA = kongenitte kardiovaskulære anomalier; PA-VSD = pulmonal atresi m. ventrikelseptumdefekt; PM-VSD = *posterior malalignment*-ventrikelseptumdefekt; TA = truncus arteriosus; TAC = truncus arteriosus communis; TGA = transposition af de store arterier; TOF = Fallots tetralogi; TOF-PA = Fallots tetralogi med pulmonal atresi; TOF-PS = Fallots tetralogi med pulmonal stenose; VSD = ventrikelseptumdefekt.

1) Fluorescerende in situ-hybridisering-analyse var foretaget hos 170 af de 478 personer med KKA. Selektionen er ufuldstændigt beskrevet.

## Endokrinologi

### Hypoparathyroidisme

Hypoparathyroidisme (HPT) som følge af a-, eller hypoplasi af glandula parathyroideae med ledsagende kronisk eller intermitterende hypokalcæmi forekommer hos op til 60% (Tabel 2). Hypokalcæmiske kramper i neonatalperioden er en velkendt, men dog sjælden manifestation af 22q11DS [3]. Ved aplasi af glandula parathyroidea er der persisterende hypokalcæmi. Ved hypoplasi af glandula parathyroidea kan parathyroideahormonreserverne være tilstrækkelige til at imødegå hypokalcæmi [9, 10]. Recidiv eller debut af latent HPT kan forekomme senere i livet. Endvidere kan latent HPT forløbe asymptomatisk. Disse patienter er i risiko for at udvikle komplikationer til kronisk hypokalcæmi [9, 10].

### Væksthæmning

Lav vækst ses hyppigt ved 22q11DS [11-13]. Formentlig er det især væksthastigheden i barndommen, der er nedsat, da 30% af børnene, men kun 10% af de voksne, var vækstreterarderede i et followupstudie af 120 børn med 22q11DS [11]. Effekten af væksthormonbehandling ved 22q11DS er ikke belyst.

### Hypo- og hypertyroidisme

Medfødte sygdomme af glandula thyroidea er forventelige, eftersom både follikelceller og C-celler i glandula thyroidea delvist derivatives fra cellerne i fjerde og femte brankiebue [10]. Thyroideasygdomme (særligt hypothyreose) er kun rapporteret sporadisk ved 22q11DS [9, 10].

Forekomsten af otorhinolaryngeale problemer såsom forskellige former for ganespalte, velofaryngeal insufficiens uden spaltning af ganen (VPI), otitis media, hørenedsættelse, tale- og sprogvanskeligheder er høj blandt personer med 22q11DS.

### Otorhinolaryngologi

Forekomsten af otorhinolaryngeale problemer såsom forskellige former for ganespalte, velofaryngeal insufficiens uden spaltning af ganen (VPI), otitis media, hørenedsættelse, tale- og sprogvanskeligheder er høj blandt personer med 22q11DS.

### Gane

Ganeanomalier forekommer hos op til 69% af personerne med 22q11DS [12, 13]. Submukøs eller isoleret ganespalte forekommer hos 14-32% [12-14]. Læbespalte med/uden ganespalte forekommer hos op til 6%. Hos spædbarnet giver et utilstrækkeligt ganelukke ofte symptomer i form af spisevanskeligheder (problemer med at danne undertryk i munden). Et utilstrækkeligt ganelukke kan også forårsage taleproblemer, nasal regurgitation og øget risiko for recidiverende otitis media. Forekomst af 22q11DS blandt patienter med diagnosen VPI er blandt andet belyst af *Boorman et al* [15]. I dette studie undersøgte man 50 patienter med diagnosen VPI og fandt 18 (36%) med 22q11DS. Forekomst af 22q11DS blandt patienter med læbespalte med/uden ganespalte er ca. 2%.



TABEL 2

Forekomst af hypokalcæmi blandt personer med 22q11DS for hvem der forelå oplysninger om serumcalcium.

Reference	Land	Studiepopulation	n	Antal personer med HC (% af n); oplysninger
<i>Donald-McGinn et al</i>	Pennsylvania	Kohorte. 250 børn med 22q11DS fulgt på <i>The Children's Hospital of Philadelphia</i>	158	77 (49); heraf udviklede to først HC i skolealderen
<i>Ryan et al</i>	6 europæiske lande	23 europæiske centre; spørgeskema vedr. kliniske manifestationer af 558 personer med 22q11DS	340	203 (60); kramper hos 108 (31%), for hvilke HC var årsagen hos 42 (39%)
<i>Botto et al</i>	Georgia	Populationsbaseret. Blandt 255.849 børn født i Atlanta fandt man 43 med 22q11-deletion	43	9 (21); thymusaplasi hos 12 (28%)
<i>Taylor et al</i>	UK	Kohorte. I alt 61 personer med 22q11DS identificeret vha. registre (medicinsk genetik, kardiologi og endokrinologi)	27	8 (30); dysæstesi 24%, muskelsvaghed 18%, irritabilitet 24%, muskel- kramper/spasmer 27% og kramper 9%
<i>Brauner et al</i>	Frankrig	Tværsnitstudie af 39 børn med 22q11DS fulgt på børnehospital i Paris	39	16 (41); lavt PTH ift. til S-Ca hos 8 (20%). 15 (39%) havde haft kramper. I alt fandt man abnorm parathyroidea-funktion hos 27 (69%)
<i>Jin-Ho-Choi et al</i>	Korea	Ikke defineret	61	20 (33); hypokalcæmisk tetani med lavt PTH hos 8 ud af de 20 med HC. Kramper hos 8 (13%)
<i>Hiéronimus et al</i>	Frankrig	Kohorte. 19 børn med 22q11DS identificeret via afdeling for medicinsk genetik (Nice)	16	6 (56); heraf 3 med stridor eller kramper i neonatalperioden

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom; HC = hypokalcæmi; PTH = hypoparathyroideahormon; S-Ca = serumcalcium.



#### *Øre, næse og hals*

Anomalier af det ydre øre, præaurikulære *pits* eller *tags* er hyppige fund, og ørerne er ofte påfaldende små. Næseroden kan være prominente, *cavum nasi* smal, næsetippen bulbøs evt. bifid og nostrillerne hypoplastiske og anteverterede [1]. Laryngotrakeale og øsofageale abnormiteter forekommer, og inspiratorisk stridor ses som følge af vaskulær ring, laryngomalaci og laryngeal strengdannelse [12, 16].

Kronisk otitis media og kronisk sinuitis forekommer hyppigt [12, 15, 16]. Uni- eller bilateral konduktiv hørenedsættelse af størrelsesordenen 25-35 dB forekommer hos omkring 40% [12].

#### *Tænder og bid*

Børn med 22q11DS har ofte dårlig emalje, mange kariogene bakterier, nedsat spyttsekretion samt dårlig mundmotorik. Der er en øget forekomst af agenesi af et eller flere blivende tandanlæg. Vertikal kæbevækst og ansigtsmuskulaturens hypotoni medfører en øget risiko for dårlige bidforhold.

#### *Sprog og tale*

Et kendt problem er forsinket sprogudvikling. Ofte er det ekspressive sprog mere forsinket end forventet ud fra barnets kognitive profil.

Som en følge af VPI høres ofte udtaleproblemer i form af hypernasalitet samt problemer med udtalen af visse konsonanter [17, 18].

#### **Neurologi**

##### *Udvikling*

Der er store individuelle forskelle i børnenes udvikling. Enkelte børn udvikler sig normalt på alle om-

råder. En stor del af børnene (70-90%) har imidlertid udviklingshæmning af forskellig sværhedsgrad. De motoriske milepæle nås senere end normalt, således opnås selvstændig gangfunktion omkring 18-24-måneders-alderen. Den kognitive udvikling er ofte kun påvirket i mild grad (IQ 55-69), men der ses indlæringsproblemer hos 82-100% af personerne med 22q11DS [19, 20]. De hyppigste problemer er forsinket sproglig udvikling og nedsat hukommelsesspændvidde [21, 22]. Forekomsten af nonverbale indlæringsvanskeligheder understreger vigtigheden af tidlig intervention i forhold til kognitiv og adfærdsmæssig udvikling og rådgivning af forældrene [12].

##### *Andre neurologiske manifestationer*

Neuroanatomiske deformiteter som cerebellar hypoplasia, hypofysære forandringer, polymikrogyri, megacisterna magna og neuralrørdefekter er associeret til 22q11DS [12, 23]. Der er en øget forekomst af især ataksi og epilepsi [12, 24]. I en stor amerikansk undersøgelse fra 2004 havde 27 ud af 383 (7%) med genetisk verificeret 22q11DS haft et eller flere krampeanfald, der ikke kunne forklares som følge af hjerteoperation og/eller præmaturitet og som ikke var relateret til hypokalcæmi [24]. Der var en relativ stor forekomst af primær generaliseret epilepsi, hvilket af forfatterne blev tolket som en indikation på, at epilepsi er en primær manifestation af den genetiske sygdom og ikke en følge af andre 22q11DS-relaterede defekter.

##### **Psykatri**

Ved 22q11DS er forekomsten af psykiatriske lidelser høj. I barndommen ses især autismespektrumforstyrrelser (ASF) og *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD). Fra omkring 11-års alderen beskrives også angst og depression, hvilket har været korreleret til hormonelle forandringer i puberteten, men der kan også være tale om belastningsbetingede depressive symptomer. I sen ungdoms- og voksenalderen tilkommer psykiatriske lidelser såsom skizofreni, men også bipolar affektiv sindslidelse. Børn, unge og voksne med 22q11DS har i nogle tilfælde en høj grad af irritabilitet og oppositionel (trodsig) adfærd samt ekstreme vredesudbrud, hvilket kan være tegn på komorbid psykiatrisk lidelse [23].

Foruden en del kasuistiske beskrivelser af personer med både ASF og 22q11DS er der også lavet systematiske undersøgelser med anvendelse af standardiserede diagnostiske instrumenter. Prævalensen af ASF blandt 22q11DS-patienter varierer fra 20-50% [25, 26], mens forekomsten af 22q11DS i autismepopulationer ikke er fundet forøget [27].

Enkelte mindre studier har belyst forekomsten af ADHD (20-44%) [25].

Det er estimeret, at omkring 10-30% udvikler skizofreni [28-30] med en gennemsnitlig debutalder på 25 år. *Papolos et al* fandt 64% med et spektrum af bipolare affektive sindslidelser, mens *Murphy et al* [30] fandt 12% med depression, hvilket understøtter, at yderligere undersøgelser er nødvendige for at undersøge sammenhængen mellem 22q11DS og de affektive sindslidelser.

### Immunologi

Thymusaplasi var en del af *Angelo DiGeorges* originale beskrivelse af 22q11DS-patienter [3]. Disse patienter havde alvorlig immundefekt, kroniske svampeinfektioner, bronkitis og otitis media [3]. Formentlig har kun omkring 1% af alle med 22q11DS total thymusaplasi og dermed ingen modne T-celler. Hos disse patienter har der med vekslende held været forsøgt behandling i form af transplantation af thymusvæv eller stamcelletransplantation.

### Immundefekt

Hovedparten af personerne med 22q11DS har thymushypoplasi. Der er ingen korrelation mellem T-cellekoncentration, graden af immundefekt og andre manifestationer ved 22q11DS. Nedsat antal T-celler (CD3+, CD4+) ses hos 75-80%, og nedsat T-cellefunktion og -proliferation bidrager yderligere til immundefekten [31, 32]. Endvidere er den humorale immunitet afficeret, særligt er øget forekomst af selektiv immunoglobulin A-mangel beskrevet (2-30% versus 0,2% i befolkningen generelt) [31, 32]. I overensstemmelse med disse fund ses øget infektionstendens, særligt kroniske luftvejsinfektioner og mellemørebetændelse [4, 33].

### Autoimmunsygdomme

Incidensen af autoimmune sygdomme såsom juvenil reumatoid arthritis og idopatisk trombocytopenisk purpura er øget ved 22q11DS [31].

### Nefro-/urologi

Ligesom hjertet udvikles urogenitalsystemet fra mesodermen i 4.-8. gestationsuge. Ved afvigelser i udviklingen af nefroblastemet og i dannelsen af ureterknoppen kan der opstå variationer i nyrenes antal, størrelse og struktur.

Blandt personer med 22q11DS forekommer urologiske anomalier hos 31-38% vs. 0,5% i befolkningen generelt [13, 34]. Hyppigst ses manglende, dysmorfe eller multicystiske nyrer, obstruktive forandringer, vesikouretral reflux, nefrokalcinose og dobbeltanlæg. Endvidere har 6-8% af mænd med



### FAKTABOKS

22q11-deletionssyndrom forekommer hos 1/2.000-4.000 levendefødte børn og er således det hyppigste syndrom med kendt genetisk baggrund.

Den genetiske læsion er bemærkelsesværdig ensartet. Hos 90% er der tale om en tre millioner basepar (MB) stor deletion i 22q11.2. En mindre deletion (1,5 MB) i dette område forekommer hos ca. 10%. Deletionens størrelse er ikke relateret til de kliniske manifestationer.

Syndromet er karakteriseret ved overordentlig stor fænotypisk variabilitet.

Blandt de hyppigste manifestationer er kongenitte kardiovaskulære anomalier (særligt konotrunkale misdannelser), velofaryngeal insufficiens, udviklingsforsinkelse, immundefekt og hypokalcæmi (evt. intermitterende).

Blandt de sjældne manifestationer er hypokalcæmiske krampes i neonatalperioden og fatal immundefekt. Disse manifestationer beskrev *DiGeorge* i 1968 – deraf syndromets første navn *DiGeorges* syndrom.

Tidlig diagnose er vigtig, dels med henblik på at imødegå de mangfoldige komplikationer, som er beskrevet ovenfor, dels for at kunne yde den bedst mulige støtte og vejledning til personen med 22q11-deletions-syndrom og dennes familie.

22q11DS nondescenderede testes [13] sammenlignet med ca. 1-2% af befolkningen.

### Skeletale anomalier

Skeletale anomalier forekommer hos op til 19%. Der er oftest tale om vertebrale (sommerfugle-vertebrae) og kostale anomalier, hypoplastiske scapulae og sko-



TABEL 3

Arbejdsgruppens anbefalinger vedrørende undersøgelse for 22q11DS. Tabellen er modificeret efter *Tobias et al* [36].

A	B	C
Ved et af følgende	Ved to eller flere af følgende	Ved karakteristika fra kolonne B, samt mindst et af følgende
1) Kongenitte kardiovaskulære anomalier – Patienter med afbrudt aortabue, truncus arteriosus og Fallots tetralogi samt visse former for VSD (perimembranøs, malalignment og konoseptale hypoplasi) [37]	1) Karakteristiske faciale abnormiteter (se afsnittet Øre, næse og hals) 2) Nonkonotrunkale kongenitte kardiovaskulære anomalier 3) Indlæringsvanskeligheder, udviklingshæmning og/eller psykiatriske sygdomme 4) Velofaryngeal insufficiens 5) Hypokalcæmi 6) Immundefekt eller thymushypoplasi	1) Lange slanke fingre og hænder 2) Lav højde 3) Hypotoni 4) Nyremisdannelser 5) Familier anamnese med kongenitte kardiovaskulære anomalier

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom; KKA = kongenitte kardiovaskulære anomalier; VSD = ventrikelseptumdefekt.



TABEL 4

Anbefalinger til undersøgelse, opfølgning og behandling ved 22q11-deletionssyndrom (22q11DS) hos børn og unge. For hvert emne resumeres de hyppigste manifestationer, og der angives anbefalinger til undersøgelser når diagnosen 22q11DS stilles.

Neonatalperiode og tidlig barndom	4-18 år	Behandling
<b>Kardiologi: Kongenitte kardiovaskulære anomalier (særligt de konotrunkale) er hyppige</b>		
Ekkokardiografi		
Ved symptomer på vaskulær ring: MR-skanning af thorax		
Opfølgning iht. den specifikke diagnose		Behandling iht. den specifikke diagnose
<b>Endokrinologi: Hypoparathyroidisme med ledsagende kronisk eller intermitterende hypokalcaemi, og thyroideasygdomme forekommer ofte</b>		
kalciumhomøostase: Serumcalcium, fosfat, PTH, magnesium, Na, K, kreatinin, 25-OH-vitamin D og basiske fosfater		
Kalciumhomøostase én gang årligt, samt ved symptomer på hypokalcaemi, forud for kirurgi og ved graviditet		Hypokalcaemi: Kalcium/D-vitamin-tilskud.
Ved relevant symptomatologi undersøges for thyroidealidelser. Nedsat trivsel og træthed, kan være tegn på psykiatrisk sygdom		Samarbejde med pædiatrisk endokrinolog af hensyn til den øgede risiko for udvikling af renale calculi
		Thyroideasygdomme behandles efter vanlige retningslinjer
<b>Trivsel og vækst: Trivselsproblemer er hyppigt forekommende. Børn med 22q11ds afviger ofte fra højdekurven, men sluthøjden er næsten normal</b>		
Vurdering af trivsel iht. 22q11DS-specifikke vækstkurver [38]		
Væksten følges hyppigt. Ved højde < -2 SD undersøgelse for væksthormonmangel	Væksten følges årligt. Ved højde < -2 SD undersøgelse for væksthormonmangel	Væksthormonmangel behandles efter vanlige retningslinjer.
Spiseproblemer vurderes i samarbejde med pædiatrisk gastroenterolog mhp. hurtig diagnose af strukturelle abnormiteter		Strategi i forhold til spiseproblemer fastlægges. F.eks. overgang til skemad, behandling af gastroøsofageal reflux, kosttilskud og vejledning ved diætist
<b>Otorhinolaryngo- og odontologi: Høretab, otitis media, velofaryngeal insufficiens og odontologiske problemstillinger såsom emaljedysplasi og agenesi af tandanlæg er hyppigt forekommende</b>		
Vurdering ved øre/næse/halslæge inklusive høretest		
Henvisning til læbe-gane-spalte-afdeling (Århus/Hellerup) mhp. vurdering af ganeanomalier (indikation for operation), tandstatus og audiologopædisk behandling		
Gentag høretest min. én gang før skolestart samt én gang inden 18 år		Audiologopædisk behandling og rådgivning til forældrene vedr. sprogstimulation af barnet
Kontrol ved specialtandlæge min. én gang årligt		Ganeplastik
Følges regelmæssigt på læbe-gane-spalte-afdeling (henvis så tidligt som muligt)		Forebyggende tiltag: flour, lakering og instruktion vedr. kost
<b>Neurologi: Forsinket motorisk og sproglig udvikling samt kognitive vanskeligheder forekommer i varierende sværhedsgrad hos næsten alle. Der er beskrevet en bred vifte af neurologiske problemstillinger, hvorfor opfølgning i neuropædiatrisk regi (f.eks. hvert andet år) anbefales</b>		
Neurologisk undersøgelse		
Vurdering af motorisk, sproglig og kognitiv udvikling		
Fokus på sproglig og motorisk udvikling	Fokus på skoleplacering og behov for støtteforanstaltninger	Den sproglige udvikling støttes med tidlig henvisning til talepædagog (evt. tegn til tale)
Næsten alle børn med 22q11DS har forsinket sproglig udvikling. Forsinket motorisk udvikling og problemer som følge af hypotoni forekommer ofte.	Neuropsykologisk undersøgelse min. én gang før skolestart (PPR) Undersøgelsen gentages evt. senere mhp. at korrigere undervisningstilbud og støtteforanstaltninger	Den motoriske udvikling støttes med tidlig henvisning til fysio- og ergoterapi
Derfor anbefales tidlig talepædagogisk og evt. fysioterapeutisk indsats		Regelmæssige udviklingsvurderinger afklarer barnets indlæringsvanskeligheder og særlige behov, hvorved målrettet støtte af den kognitive udvikling kan iværksættes [39]
<b>Psykiatri: Forekomsten af psykiatriske lidelser er høj. Særligt ses autismespektrumforstyrrelser, ADHD, depression og skizofreni. Ved mistanke om psykiatriske lidelser anbefales derfor hurtig vurdering og behandling ved børne- og ungdomspsykiater eller voksenpsykiater afhængig af alder</b>		
Angst, sociale vanskeligheder, adfærdsforstyrrelse og tegn på psykiatriske lidelser vurderes		
Fokus på autismespektrumforstyrrelser og ADHD. Angst, sociale vanskeligheder og adfærdsforstyrrelser og tegn på psykiatriske lidelser vurderes årligt		
	Fra 11-års alderen endvidere fokus på udvikling af depression og i sen-ungdomsårene på psykiatriske lidelser såsom skizofreni, men også bipolære affektive sindslidelser	Tidlig diagnose og intervention i forhold til psykiatriske sygdomme bedrer langtidsprognosen for 22q11DS
		Medicinsk og miljøterapeutisk/pædagogisk behandling bør iværksættes hurtigt for at kompensere for de kognitive og psykiatriske symptomer
<b>Immunologi: Nedsat antal T-celler, nedsat T-cellefunktion og -proliferation samt afficeret humoral immunitet er hyppigt forekommende. Alvorlig klinisk betydende ID forekommer hos 1-5%</b>		
Immunologisk udredning: 1) Lymfocytmarkørundersøgelse, 2) Lymfocytproliferationstest, 3) Immunglobulinstatus (ved mistanke om humoral ID tillige IgG-subklasser), 4) MBL-genotype og koncentration, 5) Isohæmaglutinin titre, 6) Undersøgelserne bør endvidere suppleres med antistofmålinger mod difteri, tetanus, polio og Hib en måned efter 3. vaccination (ca. 12-måneders-alderen)		



TABEL 4 FORTSAT

Fokus på infektionstendens og vaccinationer Børn med lymfocytabnormiteter bør ikke vaccineres med levende vacciner. Hvis koncentrationen af CD4+ T-celler er > 0,4 mia./l og antistofniveauerne er normale kan MFR-vaccination gives uden risiko. Hos børn > 4 år kan pneumokokvaccination med den 23 valente polysakkarid-vaccine gennemføres med efterfølgende antistofmåling en måned efter vaccinationen Barnets immunstatus bør reevalueres i løbet af barndommen da ID ofte er forbigående	Profylaktisk behandling med antibiotika, immunglobulin eller transplantation af thymusvæv er sjældent nødvendig. Ved ID anbefales pneumokokvaccinationsforsøg (med måling af specifikke IgG-titre ca. 4 uger efter) inden der vaccineres med levende svækket virus Alvorlig klinisk betydende ID behandles som ved SCID
<b>Nefrourologi: Nyre og urinvejsmisdannelser forekommer hyppigt og giver øget risiko for urinvejsinfektioner</b> Ultralydsskanning af nyrer og urinveje mhp. misdannelser Opfølgning iht. den specifikke diagnose	Behandling iht. danske retningslinjer
<b>Bevægeapparatet: Øget forekomst af skeletale anomalier. Lægsmerter, hypotoni og osteopeni er beskrevet</b> Rtg. af thorax og columna mhp. kostale og torakovertebrale abnormiteter skal overvejes Fokus på udvikling af skoliose, lægsmerter (ætiologien er uafklaret, men hypotoni, hypokalcaemi, pes planus og <i>restless legs syndrome</i> er foreslået) og hypotoni Der bør foretages årlig klinisk undersøgelse af columna, samt dexa-skanning ved mistanke om osteopeni. Evt. henvisning til ortopædkirurg	Fysioterapi
<b>OFTALMOLOGI: Øget forekomst af bla. strabismus, ptose, astigmatisme og hyperopi</b> Øjenlægevurdering Øjenlægevurdering min. én gang før skolestart	Opfølgning og behandling iht. den specifikke diagnos
<b>GENETIK: Der er oftest tale om en nyopstået deletion. Hvis en af forældrene har deletionen er gentagelsesrisikoen 50% (autosomal dominant arvegang)</b> Familiemedlemmer bør tilbydes genetisk rådgivning	

22q11DS = 22q11-deletionssyndrom; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; dexa = dual-energy X-ray absorptiometry; HiB = Haemophilus influenzae type B; ID = immundefekt; Ig = immunglobulin; MBL = mannanbindende lektin; MFR = vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde; MR = magnetisk resonans; PPR = pædagogisk psykologisk rådgivning; PTH = hypoparathyroideahormon; SCID = severe combined immuno deficiency.)

liose. Endvidere er der beskrevet poly-/syndaktyli og pes equinovarus [12].

### Oftalmologi

Blandt de eksterne fund er hængende øjenlåg (41%), strabismus (18%), ptose (9%) og epikantus (3%) [12, 35].

Posteriort embryotoxon og snoede retinale kar findes hos henholdsvis 69% og 58% [12, 35]. Forekomsten af katarakt, astigmatisme, hyperopi, kolo-bom og amblyopi er højere end i baggrundsbe-folkningen.

### Hæmatologi

Selv om klinisk erkendelig blødningstendens ikke er noget generelt fund hos patienter med 22q11DS, er trombocytallet generelt lavere end i baggrundsbe-folkningen.

### Hvem skal undersøges for 22q11-deletionssyndrom?

I henhold til incidensestimaterne må vi forvente, at der i Danmark årligt fødes 15-30 børn med 22q11DS. Disse børn, deres familier og behandlere står over for et bredt spektrum af kliniske, evt. operative og udviklingsmæssige problemstillinger. Tidlig diagnose er vigtig, dels med henblik på at imødegå de mangfoldige komplikationer, som er beskrevet oven for, dels

for at kunne yde den bedst mulige støtte og vejledning til personen med 22q11DS og dennes familie.

Der er ingen patognomoniske eller obligatoriske fund ved 22q11DS. På baggrund af ovenstående gennemgang af de fænotypiske manifestationer anbefaler arbejdsgruppen for 22q11DS, at misdannelser og kombinationer af symptomer eller fund som anført (Tabel 3) giver anledning til undersøgelse for 22q11DS.

### Behandling og opfølgning

De mange fænotypiske manifestationer repræsenterer et kontinuum af den samme genetiske sygdom og kræver den samme genetiske rådgivning og medicinske opfølgning. Når diagnosen stilles, bør personer med 22q11DS tilbydes opfølgning og behandling ved fagpersoner med specielt kendskab til syndromet. Arbejdsgruppens anbefalinger for opfølgning og behandling af børn og unge med 22q11DS er resumeret i Tabel 4.

I henhold til Sundhedsstyrelsens Redegørelse »Sjældne handicap. Den fremtidige tiltælling af indsatsen i sygehusvæsenet« varetages behandling af sjældne sygdomme/handicap ved henholdsvis Rigshospitalet (Rigshospitalets Klinik for Sjældne Handicap) og Århus Universitetshospital (Center for Sjældne Sygdomme) [40]. Disse to centre koordine-



rer patientforløbsprogrammer og behandlingsprotokoller for en række sjældne sygdomme, hvor mange forskellige organer og derved også mange specialer er involverede. Personer med 22q11DS kan henvises til disse centre. Endvidere kan arbejdsgruppen og 22q11-foreningen kontaktes for yderligere informationer vedrørende henvisning til relevante fagpersoner.

**KORRESPONDANCE:** Charlotte Olesen, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N.

E-mail: Charlotte.Olesen@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 1. februar 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 9. november 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**ARBEJDSGRUPPEN FOR 22Q11-DELETIONSSYNDROM:** Arbejdsgruppen blev etableret i 2005 med henblik på at etablere et formaliseret fagligt netværk, udarbejde et referenceprogram til undersøgelse og behandling samt at etablere et dansk selskab for 22q11-deletionssyndrom.

Fuld referenceliste kan fås hos forfatterne.

#### LITTERATUR

- Sphrintzen RJ. I: Cassidy SB, Allanson J, eds. Management of genetic syndromes. 2 ed. New York: Wiley, 2004:615-32.
- Goodship J, Cross I, Liling J et al. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. Arch Dis Child 1998;79:348-51.
- DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. Birth Def Orig Art Ser 1968;1:116-21.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet 2007;370:1443-52.
- Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. Hum Mol Genet 2000;9:2421-6.
- Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. Lancet 1992;339:1138-9.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet 2003;362:1366-73.
- Lindsay EA, Vitelli F, Su H et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. Nature 2001;410:97-101.
- Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Mavrou A. Endocrine manifestations in DiGeorge and other microdeletion syndromes related to 22q11.2. Hormones (Athens) 2005;4:200-9.
- Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med 2001;3:19-22.
- Goldberg R, Motzkin B, Marion R et al. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. Am J Med Genet 1993;45:313-9.
- Donald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. Genet Couns 1999;10:11-24.
- 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.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. Pediatrics 2003;112:101-7.
- Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. Lancet 2001;357:774.
- Dyce O, Donald-McGinn D, Kirschner RE et al. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1408-12.
- Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. Genet Med 2001;3:67-71.
- Kummer AW, Lee L, Stutz LS et al. The prevalence of apraxia characteristics in patients with velocardiofacial syndrome as compared with other cleft populations. Cleft Palate Craniofac J 2007;44:175-81.
- 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;5:230-41.
- Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P et al. Children with a 22q11 deletion versus children with a speech-language impairment and learning disability: behavior during primary school age. Genet Couns 2001;12:309-17.
- Majerus S, Van der LM, Braissand V et al. Verbal short-term memory in individuals with chromosome 22q11.2 deletion: specific deficit in serial order retention capacities? Am J Ment Retard 2007;112:79-93.
- Ousley O, Rockers K, Dell ML et al. A review of neurocognitive and behavioral profiles associated with 22q11 deletion syndrome: implications for clinical evaluation and treatment. Curr Psychiatry Rep 2007;9:148-58.
- Swillen A, Devriendt K, Legius E et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. Genet Couns 1999;10:79-88.
- Kao A, Mariani J, Donald-McGinn DM et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet A 2004;129:29-34.
- Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2006;45:1104-13.
- Antshel KM, Aneja A, Strunge L et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). J Autism Dev Disord 2007;37:1776-86.
- Ogilvie CM, Moore J, Daker M et al. Chromosome 22q11 deletions are not found in autistic patients identified using strict diagnostic criteria. IMGSAC. International Molecular Genetics Study of Autism Consortium. Am J Med Genet 2000;96:15-7.
- Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ et al. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. Am J Med Genet 1992;42:141-2.
- Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. J Nerv Ment Dis 1994;182:476-8.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. Arch Gen Psychiatry 1999;56:940-5.
- Jawad AF, Donald-McGinn DM, Zackai E et al. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). J Pediatr 2001;139:715-23.
- Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:505-12.
- Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. Eur J Pediatr 2005;164:146-53.
- Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. J Urol 2002;168:2564-5.
- Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC et al. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. J AAPOS 2007;11:179-82.
- Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML et al. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. Arch Dis Child 1999;81:513-4.
- Pierpont ME, Basson CT, Benson DW et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007;115:3015-38.
- Shprintzen RJ. Growth, weight gain and feedings. I: Golding-kushner KH, red. Velo-cardio-facial Syndrome. 1 ed. Plural Publishing, 2009:227-57.
- Cutler-Landsman D. Educational interventions and evaluation of effective practices. I: Shprintzen R, red. Educating Children With Velo Cardio Facial Syndrome. 1. ed. Genetics and Communication Disorders Series Oxfordshire, San Diego: Plural Publishing, 2007:113-215.
- Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende organisation af undersøgelse. Sjældne handicap. Den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i sygehusvæsenet. København: Sundhedsstyrelsen 2001;9-18.