22q11.2 缺失综合征儿童健康管理：临床报告

Angela E. Scheuerle, MD, FAAP,[1] Timothy A. Geleske, MD, FAAP,[2] Nadia Merchant, MD, FAAP,[3] Paula C. Goldenberg, MD, FAAP,[4,5] and the Council on Genetics

[1]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; [2]Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; [3]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; [4]Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; and [5]Harvard Medical School, Boston Massachusetts

Drs Scheuerle, Geleske, Merchant, and Goldberg were directly involved in the planning, researching, and writing of this report, approved the final manuscript as submitted, and agree to be accountable for all aspects of the work. Drs. Geleske and Scheuerle were members of the Council on Genetics Executive Committee at the time this guidance was proposed.

22q11.2 缺失综合征 (22q11.2DS) 是最常见的染色体微缺失综合征，在 1 岁以下儿童中的估计发病率约为 1 / 4 000。新生儿和婴儿期的相关特征包括圆锥动脉干心脏缺陷、B 型主动脉弓离断 (IAA-B) 、腭裂、低钙血症 (可表现为癫痫发作)、喂养困难、发育迟缓和免疫系统异常。较大儿童、青少年及成人可能出现神经认知功能障碍和 (或) 言语障碍。患者中的精神疾病诊断率高于普通人群。新生儿筛查可能发现存在 SCID。染色体微阵列分析可确诊该遗传病。本文旨在为医疗保健提供者提供指导，帮助识别具有严重后遗症高风险的患者个体，以便在并发症发生前进行干预。

引　　言

22q11.2DS 在活产儿中的患病率约为 1 / 4 000，并且可能存在低估 [1]。直到 20 世纪 90 年代初，研究者确定该常见缺失是多种临床表现的原因 [2]，人们才认识到该综合征的全貌。22q11.2DS 的表型范围广泛，从体格正常仅表现为轻度智力障碍，到重度受累表现为先天性心脏缺陷、伴有其他严重畸形、胸腺及甲状旁腺异常、显著神经认知损害和精神疾病风险。因此，不同学者曾根据观察到的部分特征对该病症进行不同命名：DiGeorge 综合征、腭心面综合征、圆锥动脉干异常面容综合征、常染色体显性 Opitz G / BBB 综合征、Cayler 心面综合征等 [3]。现统一采用更准确规范的名称为 22q11.2DS。患者支持组织网站为 22q.org，相对应的多学科联合诊疗机构称为“22q 诊所”。

DiGeorge 综合征这一术语在不同专业机构和医院中存在使用差异。专家建议仅将 DiGeorge 综合征诊断限于具有该病症临床表现但细胞遗传学检测正常的患者 [4]。

诊　　断

新生儿期

临床表现取决于表型严重程度。法洛四联症或永存动脉干等严重先天性心脏病 (SCHD) 可通过产前超声发现，或因心脏杂音或循环衰竭在出生后不久确诊。典型心血管异常 —— B 型主动脉弓离断 (IAA-B) 可能在动脉导管关闭前无症状。常规的复杂先天性

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
苏州大学附属儿童医院 苏州大学

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

心脏病 (CCHD) 床旁筛查可识别此类无症状新生儿。无论何种表现，新生儿期发现圆锥动脉干心脏缺陷或 IAA-B 均需进行 22q11.2 缺失检测。对于任何圆锥动脉干心脏缺陷患儿，尤其合并其他畸形或 22q11.2DS 特征者，建议进行遗传咨询。

目前，美国 50 个州、哥伦比亚特区及波多黎各均开展针对 SCID 和严重 T 淋巴细胞减少相关疾病的新生儿筛查 [5]（译者注：中国大陆目前未广泛开展该项筛查）。该筛查通过检测 T 细胞受体 excision circle (TREC) 实现，这些环状 DNA 片段是 T 淋巴细胞在成熟分化过程中释放的。虽然 TREC 筛查旨在识别 SCID，但也能提示包括 22q11.2DS 在内的多种伴严重 T 淋巴细胞减少的综合征。

22q11.2DS 可表现为多种结构畸形和功能异常，包括腭裂、椎体异常、喉气管食管异常、胸腺发育不全或发育不良、上下消化道畸形、泌尿生殖系统异常、甲状旁腺功能减退或低钙血症、喂养困难、腭咽闭合不全 (VPI)、语言发育迟缓及全面发育迟缓。某些表现组合可能不会立即提示特定诊断，但需引起医疗关注，并启动遗传学评估。

婴儿期与儿童期

身体和免疫功能健康的 22q11.2DS 儿童最可能的表现是发育迟缓和生长障碍或身材矮小 [6]。这类非典型表现的患儿更有可能经历漫长的诊断过程。身材矮小与喂养问题无关，并且仅在少数情况下可归因于生长激素异常。总体而言，发育迟缓（尤其是言语或构音障碍）可能是儿童期最显著的临床表现。患儿可存在各种神经认知问题，并且约 20% 的患儿表现为孤独症谱系障碍 (ASD) [4,7]。

青春期

2010 年前出生的儿童未接受过包含 SCID 或 TREC 的新生儿筛查，因此可能会出现原因不明的反复的常见感染。该群体同样存在智力障碍和言语问题。同时，精神疾病（特别是精神病、精神分裂症和抑郁症）风险有所增加。约 25% 的患儿确诊精神分裂症，60% 的成年患者存在不同程度的精神障碍 [4]。虽不常见，但青春期女孩可出现子宫阴道积血等生殖器异常表现 [8]。

遗传检测与咨询

22q11.2 区域包含 8 个低拷贝重复序列 (LCR)，按线性顺序标记为 A ～ H（图 1）。这些序列通过同源重组导致减数分裂异常，从而引起 2 个 LCR 之间 DNA 片段的缺失或重复。

约 85% 的患儿最常见的基因型为 LCR A ～ D 区间 2.54 兆碱基 (Mb) 的复发性缺失（注：1 Mb = 100 万碱基对），该缺失区域包含约 40 个基因 [4]。其余患儿存在可明确界定的 A ～ B、A ～ C、B ～ D 或 C ～ D 区间缺失。约 5% 的患儿存在一个较小的 1.5 Mb 缺失，该缺失嵌套于常见缺失区内。估计 7% 的患儿存在重叠或相邻的小片段缺失。该区域还存在对应的重复变异，重复患儿的临床特征与缺失患儿相似。

产前筛查

目前广泛采用母血游离 DNA 进行无创产前筛查 (noninvasive prenatal screening，NIPS)，部分实验室将 22q11.2DS 纳入检测范围。需注意该方法仅为筛查手段，其阳性预测值约为 50% (95% CI：28.9 ～ 75.6) [9]。若 NIPS 提示 22q11.2DS 风险增高，需通过羊膜穿刺术

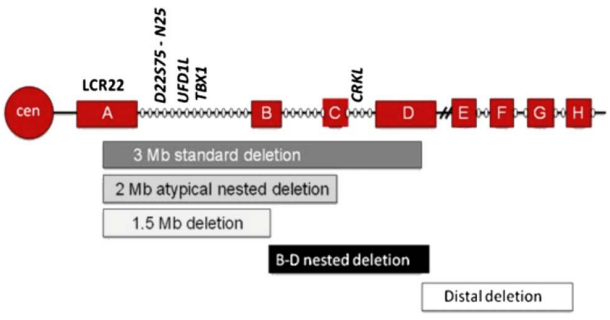


图 1　22q11.2 区域（经许可，转载自 McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. GeneReviews. University of Washington; 1993–2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/）

获得胎儿细胞进行直接细胞遗传学检测或开展出生后新生儿检测予以确认。对于具有相关表型的胎儿或婴儿，NIPS 阴性不能排除诊断可能性。

染色体微阵列分析

现行染色体微阵列技术可检出患者的所有缺失变异类型，是首选的检测方法[10]。该技术不仅能够识别其他方法未覆盖区域的缺失，还可检测 22q11.2 区域的复杂重排，同时诊断相应重复综合征，并诊断或排除其他拷贝数变异。染色体微阵列已得到广泛的应用，可通过绒毛取样或羊膜穿刺进行产前检测，也可采用血液或口腔黏膜样本进行产后检测（译者注：目前国内的全外显子测序已经可以稳定地检出 22q11.2 的各种类型缺失，同时还可以进行鉴别诊断。在临床怀疑度不够高或者需要鉴别诊断时，可直接选择全外显子测序）。

荧光原位杂交 (FISH)

22q11.2DS FISH 检测针对 LCR A 远端 DNA 序列（图 1），可检出 90% ～ 92% 的缺失病例，但通常无法识别重复变异。在先证者确诊后，若缺失区域位于 FISH 探针覆盖范围内，该技术可用于父母及其他家族成员的检测。

需要注意的是，22q11.2DS 的 FISH 探针有一个昵称，即 DiGeorge 探针，实验室在报告中经常使用这一名称，但这一名称不应被解读为患儿具有 DiGeorge 综合征的表型，也不能因此就诊断为 DiGeorge 综合征，而非 22q11.2DS。

检测冗余性

若通过绒毛或羊水样本实现产前确诊，则无需进行任何产后检测。同理，FISH 与微阵列检测存在冗余，2 者若同时开展，不符合成本效益原则，因为微阵列检测已足够且为首选。

染色体核型分析

常规染色体分析不足以诊断 22q11.2DS。若要通过光学显微镜观察到缺失情况，该缺失片段的大小必须达到 4 ～ 5 Mb，而标准的 22q11.2DS 缺失区域仅约该尺寸的一半，故常规核型分析无法检出。

家族检测与遗传咨询

22q11.2DS 患者中，绝大多数（＞ 90%）为家族中首个发现的个体，该缺失发生于受精前的卵子或精子形成过程。一些临床表型正常的父母可能希望通过检测来确认自身情况；在大多数家庭中，可通过 FISH 进行检测确认。若父母双方均未检出缺失，儿科医师应告知其再生育患儿的风险为 1%。

约 10% 的患儿的染色体缺失遗传自受累父母。通过互动和常规评估，或许能观察到父母是否患病，但需要注意的是，其表型可能非常轻微。由于症状轻微且没有结构性异常，患病父母可能未曾直接接受过医疗关注。深入询问可能会发现，父母在上学时需要辅助支持、因腭咽功能不全接受过腭部手术，或是患有抑郁症。家庭中的其他孩子若表现出疑似 22q11.2DS 的特征，也应进行相关检测。

22q11.2DS 属于常染色体显性遗传病。携带缺失的个体每次生育均有 50% 的遗传风险，与其自身临床表现严重程度无关。儿科医师应向携带缺失的父母说明每次妊娠的再发风险为 50%，并需告知所有患儿父母其子女未来生育的遗传风险。需特别强调该病在家族中的表型异质性，即轻度受累父母可能生育重症患儿。

诊断与确诊性检测及遗传咨询要点总结

- 22q11.2DS 是最常见的染色体微缺失综合征，1 岁以下儿童发病率约为 1 / 4 000
- 不同年龄段的临床表现各异：新生儿和婴儿大多通过 SCID 新生儿筛查异常或结构畸形确诊；较大儿童、青少年及成人则多因神经认知障碍和言语问题而确诊
- 即使没有结构畸形，22q11.2DS 新生儿也可能在州级新生儿筛查中出现 SCID 阳性结果
- 所有圆锥动脉干心脏畸形或 IAA-B 患儿均应进行染

色体微阵列分析以排除 22q11.2DS

- 产前诊断首选羊水样本染色体微阵列分析，产后可采用血液或口腔黏膜样本检测
- 其他家庭成员可通过 FISH 进行检测（前提是已确定的缺失区域能被该方法检出）
- 当双亲均未携带缺失时，再生育患儿的风险估计为 1%
- 22q11.2DS 患者每次生育均有 50% 的遗传风险（不分子代性别），需对受累父母进行相关遗传咨询

免疫学表现与管理

22q11.2DS 的免疫学特征包括胸腺异常和免疫缺陷。胸腺可能先天缺失或因心脏手术而切除，但即使胸腺完整的患者也可能表现免疫缺陷。典型表现为轻度 T 细胞数量减少及免疫球蛋白 (Ig) A 和 IgM 水平降低。在大多数患儿中，最明显的缺陷会在 2 岁前改善，但会有较大儿童持续存在低水平 IgA 或 IgM 及其他免疫缺陷。缺失的基因型 – 表型存在一定的相关性。最常见的缺失（即涉及 LCRA 和 LCRB 之间基因组片段，并且导致 TBX1 基因 1 个拷贝缺失的缺失类型）的患者，其 CD3 和 CD4T 淋巴细胞计数显著低于存在嵌套缺失或远端缺失的患者（图 1）[4]。

初步评估

SCID 新生儿筛查阳性者除进行相关随访检测外，应推荐加做染色体微阵列分析以评估 22q11.2DS [11]。新生儿或婴儿确诊后，在完成全面评估前，应按免疫缺陷患儿进行管理：减少感染暴露、接种流感疫苗、给予呼吸道合胞病毒 (RSV) 预防措施、禁用所有减毒活疫苗、使用巨细胞病毒 (CMV) 阴性辐照血制品 [12]。根据美国儿科学会 (AAP) 指南，8 ～ 19 月龄的较大儿童可考虑追加 RSV 预防治疗 [13]。

确诊时，应进行全血细胞计数及分类检测。若绝对淋巴细胞计数降低，需评估 T 或 B 淋巴细胞亚群并酌情转诊免疫科。更详细的免疫学评估（如需要）应包括流式细胞术、破伤风抗体检测（以评估血清转化的存在及强度）及 T 淋巴细胞功能检测 [1,14]。

反复感染

T 淋巴细胞免疫缺陷通常不会增加寄生虫感染风险，多数患儿无需接受针对性免疫治疗，但抗体功能障碍可能影响对细菌或病毒感染的应答能力 [15]。所有年龄的 22q11.2DS 患者都有多种解剖和生理倾向，容易发生上呼吸道和下呼吸道感染，常见于反复或持续性中耳炎、鼻窦炎和肺炎。病原体多为社区常见菌，应按标准方案处理。对严重影响体重增长或合并结构畸形的严重感染者，可转诊免疫科考虑使用预防性抗生素、静脉免疫球蛋白或胸腺移植等强化治疗 [4]。

疫苗接种注意事项

与其他潜在免疫缺陷患儿相同，确诊淋巴细胞异常的婴儿未经免疫科评估前禁止接种减毒活疫苗 [1,10]。若婴儿期发现免疫异常但无临床症状，在接种减毒活疫苗前应重复免疫评估（包括流式细胞术、破伤风 IgG 检测和 T 淋巴细胞功能评估）。针对麻疹 - 腮腺炎 - 风疹及水痘疫苗的评估标准建议：(1) CD4 ≥ 400 个细胞 / mm^3；(2) CD8 ≥ 200 个细胞 / mm^3；(3) 第 3 剂疫苗接种 3 周后破伤风 IgG 达到保护水平；(4) $CD45RA^+CD3^+$ / 4^+% ＞ $CD45RO^+CD3^+$ / 4^+%。满足全部 4 项标准者可考虑接种减毒活疫苗 [10]。

推荐接种灭活疫苗和流感疫苗。婴儿 COVID-19 疫苗接种应遵循美国疾病预防控制中心 (CDC) 针对免疫缺陷或免疫正常个体的推荐方案 [16]。其他疫苗类型，按 AAP 推荐计划接种 [17]。

自身免疫性疾病

22q11.2DS 患者发生自身免疫性疾病（特别是幼年特发性关节炎）的风险是普通人群的 20 倍，特发性血小板减少性紫癜的发病率是普通人群的 200 倍 [12]。伴自身免疫性疾病的患者可能持续存在 T 淋巴细胞减少和 IgA 缺乏。其他相关自身免疫性疾病包括：格雷夫斯病（甲状腺功能亢进）、甲状腺功能减退、白

癜风、溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少、再生障碍性贫血和乳糜泻[12]。

免疫学表现总结与建议

- 需明确：SCID 新生儿筛查阳性结果可能提示包括 22q11.2DS 在内的多种 T 淋巴细胞减少症
- 确诊 22q11.2DS 后，在完成全面免疫评估前，应推定患儿存在免疫缺陷，具体措施包括：
  - 减少感染暴露
  - 暂缓接种减毒活疫苗
  - 接种流感疫苗及其他适龄灭活疫苗
  - 实施 RSV 预防
  - 必需输血时使用 CMV 阴性辐照血制品
- 确诊 22q11.2DS 时，应进行全血细胞计数检测以评估绝对淋巴细胞计数
- 建议转诊至免疫科进行进一步的评估和治疗管理
- 需明确 22q11.2DS 患儿存在易致感染的解剖结构和功能缺陷，即使未合并免疫缺陷
- 社区获得性感染应采用标准药物方案进行治疗
- 应警惕 22q11.2DS 患儿自身免疫性疾病风险增高，特别是幼年特发性关节炎和特发性血小板减少性紫癜

心血管系统表现与管理

22q11.2DS 是继唐氏综合征 (21- 三体综合征）后导致先天性心脏病 (CHD) 合并神经认知障碍的第 2 大常见遗传病因[3]。反过来讲，22q11.2DS 患儿在 CHD 新生儿中同样占据相当高的比例[18,19]。在将 SCID 纳入新生儿筛查前，心脏畸形是促使这类患儿就诊的最主要原因。虽然 60% ～ 80% 的 22q11.2DS 患儿存在心脏畸形，但实际患病率因诊断年龄而异[14]。初诊时，70% ～ 80% 的新生儿和婴儿存在显著的心脏缺陷，而 2 岁以上患儿的这一比例降至 30%[5,14]。

圆锥动脉干心脏畸形

圆锥动脉干心脏畸形（累及大动脉和心脏流出道）是 22q11.2DS 最常见的先天性心脏畸形，也是导致患儿死亡的主要原因[3,20]。IAA-B 几乎仅见于 22q11.2DS，遇到该畸形应首先考虑此诊断。IAA-B 的特征是主动脉在左颈总动脉与左锁骨下动脉之间中断。其他常见的心脏畸形包括法洛四联症、永存动脉干、房室通道和大动脉转位[3,5,14,21]。

22q11.2DS 导致的主动脉弓异常可以有多种类型：颈位主动脉弓、伴或不伴血管环的双主动脉弓、右位主动脉弓以及锁骨下动脉异常起源（包括迷走锁骨下动脉和孤立性锁骨下动脉）[13,14,22]。肺动脉可表现为离断、发育不良或狭窄，可能伴大型主肺侧支[3,12,13,15]。半月瓣可出现二叶畸形、严重发育不良、关闭不全或狭窄[18]。需注意的是，虽然 22q11.2DS 与圆锥动脉干畸形密切相关，但任何类型的心脏畸形均可能发生，若合并其他特征性表现，均应考虑该诊断。

心脏管理

心脏畸形的诊疗遵循标准方案，但合并畸形可能增加解剖结构和手术治疗的复杂性[3,17]。手术时机与技术的选择取决于心脏表型，需个体化制定。动脉导管依赖型病变通常在出生后数日内矫治[17]。肺动脉发育不良或离断者可能需要分期手术，先行姑息性手术，再择期根治[17]。

总体而言，接受手术治疗的 22q11.2DS 心脏病患者，其死亡率与未合并该综合征的同类心脏畸形患者相当，但前者的围术期管理难度更高，术后病程也更为复杂[3,14,16,17]。可能的影响因素包括：免疫功能低下、肺血管反应性、低钙血症、支气管软化或痉挛、喉蹼存在及气道出血倾向[17]。需监测血钙水平并及时补充。术前若未明确免疫缺陷状态，应按存在免疫功能不全处理，考虑预防性使用抗生素及输注 CMV 阴性辐照血制品[1,17,23]。

SCHD 术后患儿需终身随访心脏后遗症。合并心脏畸形的 22q11.2DS 患儿至成年期仍面临较高风险，包括残留瓣膜病变、流出道梗阻、心室功能障碍、心律失常、心力衰竭、主动脉根部扩张及细菌性心内膜炎等[3,24-26]。儿科医师每次接诊时，均应评估心

脏状况，包括准确测量血压。

鉴于 22q11.2DS 与 CHD 的高度关联，建议对任何年龄（包括胎儿期）的 IAA-B、法洛四联症、永存动脉干或圆锥间隔缺损以及孤立性主动脉弓变异（如血管环）患儿进行染色体微阵列分析 [27]。对于因非心脏表现确诊的较大婴儿和儿童，推荐心脏评估以发现非紫绀型病变和孤立性主动脉弓变异 [5]。

心血管系统表现总结

- 对任何年龄出现以下情况的患儿均应进行 22q11.2DS 诊断检测：IAA-B、永存动脉干、法洛四联症、合并主动脉弓异常的室间隔缺损、孤立性主动脉弓异常，或任何伴有 22q11.2DS 其他特征的先天性心脏畸形
- 对确诊或疑似 22q11.2DS 的新生儿，需立即进行心脏评估（包括超声心动图检查）
- 基于非心脏症状体征确诊的较大婴儿及儿童也应接受心脏评估
- 接受心脏手术的 22q11.2DS 患儿，无论是否确诊免疫缺陷，均应按免疫功能不全处理，管理措施包括：
  - 预防性抗生素使用
  - CMV 阴性辐照血制品输注
- 所有患儿无论有无低钙血症病史，均存在围术期低钙风险，住院期间需监测术前术后血钙水平并及时补充
- 心脏术后患儿每次初级保健就诊时，均应进行终身心脏监测（包括准确血压测量），以评估残留并发症风险

内分泌系统表现与管理

低钙血症与甲状旁腺功能减退

作为 DiGeorge 于 1965 年提出的核心特征 [28]，由甲状旁腺功能减退导致的低钙血症在 22q11.2DS 患者中的发生率为 17% ～ 60%，新生儿期最为常见 [4]。儿童期多呈一过性，但成人期可能加重。终身低钙血症发生率可达 80.4% [23,29,30]，病因是甲状旁腺发育不全或不良 [31]。

低钙血症和甲状旁腺功能减退的临床表现严重程度各异。基础甲状旁腺激素 (PTH) 水平尚可，但不足以应对代谢需求增加（如手术或发热），可表现为应激性一过性甲状旁腺功能减退。这种一过性异常可能持续终身，故需定期检测血钙和 PTH（表 1）[22]。

应指导家长和患者识别低钙症状，按表 1 频率监测血钙和心脏病，或急性病患儿应增加检测频次 [32]。低钙血症可表现为新发癫痫发作、疲劳、易激惹、感觉异常、肌痉挛、手颤、震颤、强直或 QT 间期延长等。

低钙血症或相关症状需进一步检查：血钙、白蛋白、磷、镁、PTH、维生素 D 及尿钙与肌酐比值。甲状旁腺功能减退表现为低钙、高磷伴 PTH 不适当降低。需注意维生素 D 可能独立于甲状旁腺功能异常。建议出生后第 1 年，每 3 ～ 6 个月检测血钙，之后每年检测至成年。由于代谢需求增加时易出现一过性甲状旁腺功能减退，因此术前、术后及重症期间均需评估血钙 [1]。

症状性低钙及低钙性癫痫初始治疗包括静脉补钙联合口服骨化三醇和钙剂。静脉补钙需缓慢输注，以避免心功能损害和渗出性坏死。无症状或慢性低钙血症采用口服骨化三醇和钙剂治疗。合并低镁血症者需补镁 [25]。

应强调从婴儿期至成年期保证足量维生素 D 和钙摄入。一过性或持续性甲状旁腺功能减退患儿需根据标准方案使用骨化三醇（联用或不联用钙剂）维持治疗 [27]。治疗目标是维持血钙在正常低限，以避免补钙导致的高尿钙和肾结石。对于需进行补充的患者，每 3 ～ 4 个月监测血钙时，同步检测尿钙与肌酐比值，必要时行肾脏超声。合并肾发育不良等结构异常者需减少钙剂用量。确诊时如有钙代谢异常，即应转诊儿科内分泌或肾脏专科 [27]。

骨质减少或骨质疏松

低钙血症及其他合并症可导致骨质减少或骨质疏松 [25]。应强调维生素 D 补充、年龄适配的钙摄入

表 1　22q11.2DS 健康管理指南摘要

时间节点	确诊时任何年龄	接种减毒活疫苗前	婴儿期（0 ～ 12 月龄）	幼儿期（1 ～ 5 岁）	学龄期（6 ～ 11 岁）	青春期（12 ～ 18 岁）	成人期（＞ 18 岁）	备注
所有患者								
实验室检查								
染色体微阵列分析	×		×					
血钙总量	×		每 3 ～ 6 个月	每年	每年	每年	每年	(1) 若血钙偏低，需复查，并检测 PTH、血磷、血镁、白蛋白、肌酐、维生素 D (25-OH-D) 及尿钙或肌酐比值 (2) 手术前后需监测血钙和 PTH (3) 接受钙剂或骨化三醇治疗者，无论血钙水平如何，每 3 ～ 4 个月需检测血钙及随机尿钙与肌酐比值。
PTH	×		×	每年	每年	每年	每年	血钙偏低时，需补充检测
促甲状腺激素 (TSH) 及游离 T4	×		×	每年	每年	每年	每年	生长速度下降时，需检测
全血细胞计数及分类	×		×	每年	每年	每年	每年	
流式细胞术（淋巴细胞表型）		×	×					淋巴细胞绝对值降低需转诊免疫科。在免疫功能确认或恢复正常前，需使用辐照血制品。接种减毒活疫苗前，需评估免疫功能
T 细胞功能检测		×	×					
破伤风及 b 型流感嗜血杆菌免疫球蛋白		×	×					
转诊或诊断评估								
心脏科（超声心动图、心电图）	×		×					按心脏科建议随访
遗传科	×		×			成年患者按需咨询	成人患者按需咨询	提供遗传咨询，必要时对家族成员进行检测
听力检查	×		×	×	×	按需	按需	
肾脏超声	×		×					
腭功能评估	×		×（喂养、鼻反流）	×（发声或语言质量）	×（发声或语言质量）	×（发声或语言质量）	×（发声或语言质量）	
发育评估或康复治疗	×		×	×	学业表现	学业表现		1 岁前进行言语或语言及运动评估，并及时转介康复治疗
眼科			按需	3 岁前屈光检查	按需	按需		
脊柱 X 线			评估椎体异常	4 岁后颈椎 6 位片		临床检查提示侧弯时评估		4 岁骨化后或需气管插管或颈部过伸操作或接触性运动前，拍摄正侧位、过伸位、张口位及颅底位片

表 1　22q11.2DS 健康管理指南摘要（续）

长期监测					
生长发育评估	生长速度及体重与身长比值	生长速度及体重与身长比值	生长速度及体重与身长比值		使用 22q11.2 缺失专用生长曲线，线性生长减缓需进行内分泌评估
喂养评估	×	按需	按需	按需	
口腔科		每半年	每半年	每半年	评估并处理釉质发育不全及龋齿
精神科 / 心理科		评估行为、情绪及思维变化	评估行为、情绪及思维变化	增加风险评估（成瘾或危险行为）	增加风险评估成瘾或危险行为）
按需转诊					
妇科			×	×	月经管理及避孕咨询：女性生殖道畸形是本综合征的已知表现，青春期发育正常但闭经者需排查解剖异常（及妊娠）
血液科	适应证：异常出血或瘀斑				
肾脏科	适应证：原发或继发肾功能异常或肾性高血压				
神经科	适应证：癫痫或脊髓压迫症状				
风湿科	适应证：关节炎症状（肢体疼痛、僵硬或肿胀）或疑似其他自身免疫病				

及体育锻炼对骨骼健康的重要性。

甲状腺异常

22q11.2DS 患者终身可能发生甲状腺功能异常，约 20% 出现甲状腺功能减退，5% 出现甲状腺功能亢进 [1]。包括先天性甲减、自身免疫性甲减（桥本甲状腺炎）及甲亢 (Graves 病)，需按标准方案进行替代或抗甲状腺治疗 [27]。所有患者需检测基线期甲状腺素 T4 和 TSH，之后每年监测 TSH[1]。

内分泌系统管理建议总结

- 出现低钙症状，需紧急评估甲状旁腺功能，检测总钙、离子钙、PTH、血磷、维生素 D 及血镁
- 婴儿期每 3 ～ 6 个月检测血钙，之后每 1 ～ 2 年检测
- 术前、术后及重症期间必须检测血钙
- 症状性低钙血症急性期需静脉补钙联合口服钙剂和骨化三醇
- 长期管理目标为维持血钙在正常低限以避免高尿钙并发症
- 补钙需同步检测尿钙与肌酐比值
- 基线肾脏超声检查，补钙治疗期间定期复查
- 每年筛查甲状腺功能异常，并按指征治疗
- 使用 22q11.2DS 专用生长曲线监测生长参数（见后文生长管理部分）

颅面部表现与管理

腭部异常

22q11.2DS 是综合征性腭异常最常见的病因，约 2 / 3 ～ 3 / 4 的患者存在腭部问题 [3,4,19,33]，包括结构异常（显性或隐性腭裂、腭咽比例失调）、功能异常（腭咽肌张力低下）或 2 者兼有 [26,34,35]。唇腭裂治疗原则与普通患儿相同，需转诊至耳鼻喉科、颅面整形外科或口腔颌面外科进行早期矫治，以改善喂养、言语功能并降低中耳炎或鼻窦炎发生率 [3]。

最常见表现为腭肌无力伴或不伴隐性腭裂导致

VPI[19]。婴儿期表现为持续或反复鼻反流，言语发育期出现鼻音过重和鼻腔漏气。至少半数学龄患儿存在言语或语言发育迟缓[36]。应转诊至言语病理科评估，以鉴别需手术干预的结构异常[37]。

在 4 ～ 6 岁言语发育较完善后，可制定个体化手术方案[19,38]。VPI 手术目标为改善鼻音过重、鼻腔漏气及辅音发音障碍[39]。术前需通过鼻咽内镜或视频荧光造影评估结构异常[19,33,40]。

22q11.2 微缺失综合征患者的 VPI 治疗及手术方案与非综合征性腭裂合并 VPI 者相似，但此类患者治疗难度通常更高，表现为手术效果较差、修正手术率较高以及术后语音恢复效果欠佳[19,41–44]。需要特别注意的是，解剖结构的机械性改善并不等同于语音或语言应用能力的提升[38]，仅约 1 / 3 的患者在术后能达到正常语音水平。其他先天性与获得性解剖异常也可能影响患者的言语发育[1,45]。

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA)

OSA 可由上呼吸道畸形、喉软化、肌张力低下及反复感染等引起[1,46]。需注意腺样体扁桃体切除可能加重鼻腔漏气而恶化言语功能。若言语训练和手术干预后问题持续，需转诊至耳鼻喉科或颅面整形外科作进一步评估。

慢性或分泌性中耳炎

患者可存在从外耳轻微畸形到真性小耳畸形或无耳症等不同程度的耳部结构异常。由于免疫缺陷、反复上呼吸道感染及腭异常导致的咽鼓管功能障碍，该综合征患者中耳炎和慢性鼻窦炎发生率显著增加[38,47]。多数患者需考虑接受鼓膜置管术。鼻咽反流可导致置管后持续耳漏，以及较大儿童和青少年会出现急慢性鼻窦炎[19,48]。

听力损失

约 2 / 3 的患者存在传导性、感音神经性或混合性听力损失[43]。传导性耳聋最常见，多与腭异常和反复中耳炎相关[49]。感音神经性和混合性耳聋可能与耳蜗发育不良有关，也有听骨链损伤的报道[45,50]。应根据患者具体情况采用标准干预方案。

颅面部管理建议总结

- 诊断时及婴儿期 (0 ～ 1 岁) 评估鼻反流，幼儿期 (1 ～ 5 岁) 评估鼻音过重和发音质量，异常者转诊耳鼻喉科或颅面整形外科
- 腭裂患者需由专业团队进行评估管理
- 诊断时、婴儿期 (0 ～ 1 岁)、学龄前 (0 ～ 5 岁)、儿童后期 (6 ～ 11 岁) 及青少年期按需进行正规听力评估，无法配合行为测听者需行脑干诱发电位检测 (注：除非采用全麻下听觉脑干反应检测，否则新生儿听力筛查结果不可靠)
- 听力损失患者应评估助听器需求，并通过早期干预机构、学区或私人机构获取服务
- 诊断时或首次发现言语迟缓时，应进行言语评估，并按指征转介进行持续治疗
- 手术干预前需全面评估头颈部解剖结构

胃肠道问题与生长问题

胃肠道表现

58% ～ 65% 的 22q11.2DS 患者存在胃肠道问题[26,51]，常见表现包括吞咽困难、腹痛、胃食管反流、食管动力障碍及慢性便秘。

约 30% 的患者存在吞咽困难，其前兆可追溯至妊娠期羊水过多。多达 14% 的胎儿存在胃肠道超声异常表现，包括疑似气管食管瘘[52]。改良钡餐造影显示，咽食管动力障碍是吞咽困难的主要原因[53]。因此需重点评估喂养状况，必要时行改良钡餐等检查。5% ～ 16% 的患者需通过鼻胃管或胃造瘘管进行肠内营养，其中 95% 可在 4.5 岁前实现完全经口喂养[26]。对于喂养时持续呛咳、反复肺部感染或呼吸窘迫或气道高反应性患者，需考虑误吸可能[26]。血管环或先天性膈疝也可导致喂养困难[26]。

35% 的患者受慢性便秘困扰，乳糜泻发病率高于普通人群。肠旋转不良、先天性巨结肠及肛门闭

锁等肠道结构异常更为常见[26]。成人患者中 19.2% 发生胆石症，其中 12.8% 需在 27.5 岁（中位年龄）行胆囊切除术[54]。

生长发育与肥胖

22q11.2DS 患者在婴幼儿期常见身材矮小和体重增长不良，尤其是合并 CHD、喂养困难、反复感染或肠道畸形者[55]。生长受限通常非生长激素缺乏所致，但亦有发生。重要的一点是排查甲状腺疾病对线性生长的影响。患者最终身高多处于父母平均身高的低值范围[51,56]，建议使用 22q11.2 微缺失综合征专用生长曲线 (0 ～ 20 岁）监测发育状况[57]（免费获取：https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35485)。

相反，22q11.2DS 成人患者的肥胖率可高达 35%。由于肥胖往往始于儿童期，识别相关风险因素至关重要。22q11.2DS 患者存在身材矮小的遗传倾向。临床实践中常过分关注婴儿期的体重增长，而忽视线性生长监测，这可能成为后期肥胖的风险因素。因此，必须定期监测体重与身长与身高的比例，并通过饮食和运动倡导健康生活方式[1]。对于部分患者，可考虑医学体重管理、药物治疗或手术治疗[58]。

胃肠道与生长管理建议总结

- 需系统评估婴幼儿喂养状况，对存在吞咽困难者建议行改良钡餐造影等进一步检查
- 对喂养时持续呛咳、反复肺部感染或呼吸窘迫或气道高反应性患者应进行误吸评估
- 吞咽困难、慢性便秘及胃食管反流在该人群中较为常见
- 应使用 22q11.2 微缺失综合征专用生长曲线，密切监测婴儿期、儿童期及青春期的体重、身高、身高别体重及生长速度
- 根据身高别体重调整热量摄入，避免单纯以体重作为生长评估指标（因患者普遍存在矮小倾向）

神经发育表现与管理

所有 22q11.2DS 患者均存在不同程度的神经功能损害，其临床表现谱广泛，轻者可仅为可控的学习障碍。婴儿期主要表现为癫痫发作或全身性肌张力低下，后者可影响喂养、言语及运动里程碑的达成。

惊厥

新生儿惊厥多由低钙血症诱发，通常可通过电解质纠正治疗缓解。钙性惊厥可发生于任何年龄，甚至见于无钙代谢异常或惊厥病史的患者。因此，对任何以惊厥起病的 22q11.2DS 患者，应立即评估血钙水平。

早期研究显示，7% 的 22q11.2DS 患者存在无明显诱因的惊厥，其中超过预期比例符合全面性癫痫的诊断标准[59]。惊厥类型及诱发因素与普通人群相似，从最严重的全面性强直 - 阵挛发作到失神发作或局灶性意识障碍发作均可出现。惊厥可能表现为意识模糊、记忆丧失或反复或固定的幻觉，对于基线神经认知障碍患者，可能漏诊癫痫发作[22]。儿科医生应对任何出现急性神经功能变化的 22q11.2DS 患者进行惊厥评估或转诊神经科，即使缺乏典型临床表现。

脑畸形（如皮质发育不良、多小脑回、室管膜下异位）可能增加惊厥风险。功能 MRI 显示脑体积减少伴白质丢失[4]。新发非低钙性惊厥患者应完善 MRI 及脑电图 (EEG) 以明确发作类型及病因。现有研究表明，常规抗癫痫治疗有效[22]。

发育迟缓与智力障碍

22q11.2DS 患儿可出现影响任何发育领域的延迟[6]。平均独走年龄为 18 月龄，精细运动发育延迟常见。根据不同研究，发育指数及智商 (IQ) 多为 60 ～ 80。一项针对学龄前儿童语言发育的研究（采用 WPPSI-R) 显示，全量表 IQ 均值为 78±12（操作 IQ 为 78±12，言语 IQ 为 81±13)。语言能力方面，20% 处于正常范围，46% 和 34% 分别存在轻度和显著延迟[4]。如其他章节所述，言语及语言发育迟缓可能与口面部解剖结构异常、听力损失、神经认知障碍

或多种因素共同作用有关。延迟涉及表达性和接受性语言，前者受累更显著。

学龄期及更大年龄患者的研究显示，神经认知功能呈现三分分布（各约 1 / 3 患者的 IQ 正常、轻度受损及显著受损），但患者也存在相对优势领域，如机械记忆任务（背诵、阅读解码、拼写）。执行功能障碍常见，并且可能因精神病性症状加重 [60]。22q11.2DS 患者在抽象记忆（言语工作记忆、视觉空间记忆）、数学及非语言加工方面表现更差 [4]。明确这些模式有助于制定个体化发育干预方案，临床医生应转诊至神经发育评估专科。

与唐氏综合征类似，躯体畸形程度与神经认知损害相关性较弱。需新生儿期手术纠治的 SCHD 或显著脑畸形患者的神经发育预后更差，但多数患者难以预测具体结局。

精神心理健康

22q11.2DS 患者普遍存在精神心理障碍。儿童及青少年常见行为问题、社交技能缺陷及校园欺凌风险 [61]。约 1 / 3 的患者存在焦虑障碍或注意力缺陷多动障碍 (ADHD)，部分患者共病 2 种疾病。焦虑可能损害注意力并误诊为 ADHD。ASD 可见于该群体，但与其他诊断存在显著重叠。例如，重复提问及刻板行为在 22q11.2DS 患者中常见 [62]，易被误诊为 ASD（实际可能并非如此）。临床医生需拓宽鉴别诊断思路，采用标准化评估工具（如家长访谈结合直接观察）评估 ASD (AAP 指南) [63]。

其他常见的精神障碍包括抑郁症（儿童期 2%，成人期 16%) 和双相障碍（成人约 4%)。儿童期精神病 (包括精神分裂症) 发病率 (2%) 虽低于成人患者，但显著高于普通人群 [64]。青少年至青年期的精神病风险升至 25% ～ 30% [50]，建议在基层医疗随访中常规筛查幻觉和妄想症状，早期干预可改善预后 [65]。

22q11.2DS 患者通常对标准治疗方案有良好的反应，包括认知行为疗法、针对 ASD 患者的应用行为分析 (ABA) 疗法，以及与普通人群相同的药物治疗方案。

神经发育表现管理建议

- 所有新发惊厥的 22q11.2DS 患者，无论年龄大小或既往钙代谢状况如何，均应检测总钙及离子钙浓度，并根据结果及时治疗
- 对于出现急性或短期意识水平改变及其他认知功能障碍的患者，应排查惊厥可能
- 除上述情况外，惊厥患者应接受标准脑部 MRI 及 EEG 检查。对于非低钙性惊厥，采用标准抗癫痫药物及抗惊厥治疗方案有效
- 肌张力低下几乎见于所有患者，并影响多个发育领域
- 总体而言，22q11.2DS 患者在具体思维和接受性语言方面功能优于抽象思维和表达性语言。神经心理或教育评估可明确患者的具体优势和弱势领域，从而制定个体化治疗方案
- 约 1 / 3 (36%) 的患儿存在焦虑障碍，应通过标准药物治疗或其他干预措施进行管理
- ASD 发病率高于普通人群，但需注意部分神经认知障碍特征可能被过度解读为 ASD，因此建议由专科进行专业评估
- 所有初级保健随访中均应筛查幻觉及妄想症状，任何相关主诉均需进一步排查

医疗照护体系

22q11.2DS 患者需要由具备综合管理能力的医疗照护体系 (Medical Home) [66] 提供全程照护，该体系应能处理患者可能存在的多种复杂健康问题。对每一位患者，都应根据其共病情况制定个体化的持续管理方案，并遵循最新临床指南。虽然这一理念与其他儿童健康管理无异，但医疗照护体系必须经过专业培训，以识别、应对和管理 22q11.2DS 患者的特殊需求。医疗照护体系通常由初级保健医生主导，但复杂疾病诊疗中心、遗传学专家或 22q 专科门诊若能提供综合性初级保健服务，也可作为替代选择。

医疗照护体系实施要点

- 开展 22q11.2DS 常见疾病的监测（包括定期实验室检查和影像学评估）
- 规范疫苗接种管理，特别注意活病毒疫苗的接种时机评估
- 为患者提供专科转诊服务，可采取个体专家会诊或多学科 22q 专科门诊形式
- 系统监测发育里程碑，对发育迟缓者及时转介评估及康复或特殊教育服务
- 每 2 ～ 3 年为学习障碍或智力障碍患者进行心理教育评估，直至 22 岁
- 在儿童保健随访中常规筛查焦虑、ADHD、抑郁和精神病性症状，低门槛转介治疗

向成年期过渡的管理

建议 22q11.2DS 青少年及其家长持续讨论疾病相关问题，使其充分了解自身医疗需求和风险。临床医生需特别关注青春期危险行为（包括性健康和性传播感染防护），对神经认知障碍患者更需提高警惕。部分患者可能出现青春期发育异常，但多数应遵循

表 2　支持组织与资源

美国地区	欧洲地区
国际 22q11.2DS 基金会 邮寄地址：PO Box 2269 Cinnaminson, NJ 08077 电话：877-739-1849（免费） 邮箱：info@22q.org 网站：www.22q.org	*Max Appeal* 地址：15 Meridian Avenue Stourbridge, West Midlands DY8 1049, United Kingdom 电话：0800 389 1049（免费） 邮箱：info@maxappeal.org.uk 网站：http://www.maxappeal.org.uk
22q 家庭基金会 地址：725 Clubhouse Drive Aptos, CA 95003 电话：831-200-4227 邮箱：info@22qfamilyfoundation.org 网站：22qfamilyfoundation.org	*欧洲免疫缺陷学会 (ESID) 注册中心* 联系人：Gerhard Kindle 博士 地址：University Medical Center Freiburg Centre of Chronic Immunodeficiency, Engesserstr. 4, 79106 Freiburg, Germany 电话：49-761-270-34450 邮箱：esid-registry@uniklinik-freiburg.de 网站：http://ESID.org/Working-Parties/Registry-Working-Party
美国国家医学图书馆遗传学家庭参考 22q11.2DS 专题	
NCBI 基因与疾病数据库 迪乔治综合征专题	
22 号染色体中心 联系人：Murney Rinholm 地址：7108 Partinwood Drive, Fuquay-Varina, NC 27526 电话：919-567-8167 邮箱：usinfo@c22c.org 网站：http://www.c22c.org	
染色体疾病互助组织 (CDO) 邮寄地址：PO Box 724, Boca Raton, FL 33429-0724 电话：561-395-4252（家庭援助专线） 邮箱：info@chromodisorder.org 网站：http://www.chromodisorder.org	

正常发育轨迹，任何偏离均需进一步评估。

所有患者都应了解每次妊娠传递致病变异的风险 (50%)，并根据意愿选择生育方案以降低遗传风险。社区支持资源（家庭支持团体等）及专业组织（表 2）可提供帮助。

儿科医生可在患者成年早期继续提供初级保健服务，但需制定系统的过渡计划，确保患儿能够顺利转入成人初级保健体系，并由成人专科医生继续提供符合医疗照护体系 (Medical Home) 标准的持续性管理。尤其需要注意 CHD 患者成人心血管专科随访的连续性。

对于需多专科协作管理的高需求患者，应采用渐进式过渡模式（而非一次性全面转介），除非当地设有专门针对 22q11.2DS 的成人内科或综合诊疗门诊。AAP 指南 [67] 为过渡期管理提供了专业建议，Got Transition 组织也发布了相关操作规范。

对于智力障碍患者，儿科医生应建议父母或法定监护人在必要时考虑持续监护安排。监护等级包括完全监护、医疗代理权、财务监管、集体家庭辅助独立生活等模式。社工服务可协助确定最适合特定家庭的方案。该计划需在患者 18 岁生日前完成制定，讨论内容应包括设立遗嘱、特殊需求信托基金，以及指定候补法定监护人。建议父母或监护人在 22q11.2DS 患儿年满 18 岁（或更早）时申请补充保障收入 (SSI) 补助，并联系发育障碍服务机构，安排职业培训及日间康复或辅助独立生活等支持性环境。

对于接受中等教育或就业的高功能患者，神经心理学评估可帮助家庭获取合理便利措施。患者及监护人可主动申请大学或工作场所的残障服务支持。

25% ～ 33% 的 22q11.2DS 成年患者会出现精神健康问题，尤其是精神病性症状及精神分裂症 [60]。青春期至成年早期为精神病发作的高风险期。若患者未接受精神科管理，建议儿科医生在其 21 岁转诊至成人科医生前，安排神经心理学评估。

成年过渡期的总结与建议

- 应告知 22q11.2DS 患者，其每次生育子女的患病风险均为 50%，且子女的临床表现可能与父母不同（可能会更严重）。需制定渐进式（而非同步）的转诊计划，逐步将患者过渡至成人专科医疗
- 若患者尚未接受精神科管理，应在转诊前完成神经心理学评估
- 建议父母或监护人在患者 18 岁前完成持续性监护安排的制定（如适用）
- 临床医生应与父母或监护人讨论设立遗嘱、信托基金及指定候补监护人的必要性
- 临床医生应使父母或监护人了解可通过州卫生部门、SSI 及发育障碍服务机构获取资源，并告知其可能存在的本地成人照护支持。

其他注意事项

22q11.2DS 患者发生其他内脏畸形的风险虽低但有所增加，可能需要进行监测或干预。此外，该区域基因（尤其是 TANGO2）的单等位基因缺失可能使隐性遗传病显性化，需进行额外管理。

泌尿生殖系统异常

少数 22q11.2DS 患者存在泌尿生殖道结构异常 [26]，确诊时需对所有患者进行肾脏超声检查。多数异常位于泌尿系统，包括肾积水、多囊性肾发育不良及肾缺如（出生时单侧肾缺如可能继发于多囊性肾发育不良的早期退化）。男性更常见生殖器异常，隐睾和尿道下裂各占男性患者的 4% [4]。女性生殖道畸形可能直至青春期因原发性闭经或子宫阴道积血才被发现 [7]。

斜视与屈光不正

22q11.2DS 患者的斜视和屈光不正风险与普通人群无差异，按标准方案处理即可。眼睑及眼球异常发生率较高，但多数无需干预。已有白内障及眼缺损的相关报道 [4]。

脊柱异常

脊柱侧弯在 22q11.2DS 患者中相对常见，但荟萃分析显示其患病率差异极大 (0.6% ～ 60%)，难以判断是否高于普通人群。更需关注的是颈椎异常，尤其是第 1 颈椎 (寰椎) 后弓未闭合及第 2 颈椎 (枢椎) 畸形。一项屈伸位 X 线研究显示，56% 的患者存在颈椎节段性活动过度 [4]。目前虽无统一建议，但推荐在幼年期或需气管插管操作或接触性体育运动前进行颈椎屈伸位 X 线检查。

血小板减少症

在 22q11.2 基因座内包含 GP1BB 基因，该基因编码血小板受体的关键组分，该受体负责结合血管性血友病因子 (von Willebrand factor)，其正常功能是促进并介导血小板与受损内皮细胞的黏附 [68]。研究表明，GP1BB 基因单等位基因缺失可导致 22q11.2DS 患者出现巨血小板减少症 (macrothrombocytopenia) 及出血风险增加。值得注意的是，部分患者即使无异常出血或瘀斑病史，仍可能存在血小板减少。

若 GP1BB 基因双等位基因功能丧失，则会引起 Bernard-Soulier 综合征 (BSS)，这是一种常染色体隐性遗传的终身出血性疾病，通常在新生儿期发病。患者表现为巨血小板减少及出血时间延长。对于临床表现符合 BSS 的 22q11.2DS 患者，必须对另一等位基因进行致病性变异检测 [64]。

肿瘤易感性

22q11.2DS 患者可罹患血液系统或实体肿瘤，所有癌症的总体患病率约 6%，但无特定癌症类型倾向。白血病与巨血小板减少症无关 [64]。

代谢性脑病与心律失常

若 22q11.2DS 患者出现代谢危象、心律失常、横纹肌溶解或非低钙性癫痫发作，应转诊至遗传科评估是否合并 TANGO2 相关代谢性脑病及心律失常。该病为常染色体隐性遗传，由 TANGO2 双等位基因功能缺陷所致。22q11.2DS 患者通常已缺失 1 个等位基因，若另一个等位基因亦失活，则会在典型表型的基础上叠加此病症。更多信息参见 Miyake 等的研究 [69]。

(王红英 译　王学谦 校)

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

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(2):332–9.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2011.02.039

2 Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. Am J Hum Genet. 1992;50(5):924–933. PubMed

3 McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015;1(1):15071. PubMed doi: 10.1038/nrdp.2015.71

4 McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, ed. GeneReviews. University of Washington; 2020:1993–2021.

5 The Screening, Technology And Research in Genetics (STAR-G) Project. SCID (Severe Combined Immunodeficiency). Accessed May 28, 2025. https://www.newbornscreening.info/scid-severecombined-immunodeficiency/

6 Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al; Italian Network for Primary Immunodeficiencies. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr. 2014;164(6):1475–80.e2. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.056

7 Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169(2):172–181. PubMed doi: 10.1002/ajmg.c.31435

8 Scheuerle A. Teenager with uterine didelphys, absent kidney and 22q11.2 deletion. Am J Med Genet A. 2008;146A(6):800–801. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.32224

9 Dar P, Jacobsson B, Clifton R, et al. Cell-free DNA screening for prenatal detection of 22q11.2 deletion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(1)79e1–79e11. PubMed doi: 10.1016/j.ajog.2022.01.002

10 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86(5):749–764. PubMed doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006

11 American College of Medical Genetics. Newborn Screening ACT sheet: Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and Condition Associated with T Cell Lymphopenia. Accessed December 8, 2023. https://www.acmg.net/PDFLibrary/SCID.pdf

12 Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. Eur J Pediatr. 2014;173(6):757–765. PubMed doi: 10.1007/s00431-013-2240-z

13 American Academy of Pediatrics. AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children. Red Book Online. Accessed April 22, 2025. https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/AAP-Recommendations-for-the-Prevention-of-RSV

14 Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, et al. Clinical practice guidelines for the immunological management of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and other defects in thymic development. J Clin Immunol. 2023;43(2):247–270. PubMed doi: 10.1007/s10875-022-01418-y

15 Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Clin Diagn Lab Immunol. 1999;6(6):906–911. PubMed doi: 10.1128/CDLI.6.6.906-911.1999

16 Centers for Disease Control and Prevention. 2024–2025 COVID-19 Vaccination Guidance for People 6 Months of Age and Older. Accessed May 28, 2025. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/covid-19-immunization-schedule-ages-6months-older.pdf

17 American Academy of Pediatrics. Immunization schedules. In: Red Book Online. Accessed December 8, 2023. https://publications.aap.org/redbook/pages/Immunization-Schedules

18 Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020;184(1):64–72. PubMed doi: 10.1002/ajmg.c.31774

19 Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. Pediatr Cardiol. 2013;34(7):1687–1694. PubMed doi: 10.1007/s00246-013-0694-4

20 Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2014;4(11):e005041. PubMed doi: 10.1136/bmjopen-2014-005041

21 Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. Dev Disabil Res Rev. 2008;14(1):35–42. PubMed doi: 10.1002/ddrr.6

22 Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. Genet Med. 2001;3(1):45–48. PubMed doi: 10.1097/00125817-200101000-00010

23 McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Medicine (Baltimore). 2011;90(1):1–18. PubMed doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469

24 John AS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2009;149A(5):939–942. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.32770

25 Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. 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(23):e143–e263. PubMed doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.001

26 Fung WL, Butcher NJ, Costain G, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2015;17(8):599–609. PubMed doi: 10.1038/gim.2014.175

27 Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138(21):e653–e711. PubMed doi: 10.1161/CIR.0000000000000606

28 DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunity. J Pediatr. 1965;67(5):907–908. doi: 10.1016/S0022-3476(65)81796-6

29 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(2):190–196. PubMed doi: 10.1111/cen.12466

30 Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What is new with

22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. Am J Med Genet A. 2018;176(10):2058–2069. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.40637

31 Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2001;3(1):19–22. PubMed doi: 10.1097/00125817-200101000-00005

32 Garabédian M. Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion. Genet Couns. 1999;10(4):389–394. PubMed

33 Jackson O, Crowley TB, Sharkus R, et al. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2019;179(7):1184–1195. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.61152

34 McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. Genet Test. 1997;1(2):99–108. PubMed doi: 10.1089/gte.1997.1.99

35 Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, et al. Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(7):652–656. PubMed doi: 10.1001/archoto.2009.64

36 Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE, et al. Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. Genet Med. 2001;3(1):67–71. PubMed doi: 10.1097/00125817-200101000-00015

37 Naran S, Ford M, Losee JE. What's new in cleft palate and velopharyngeal dysfunction management? Plast Reconstr Surg. 2017;139(6):1343e–1355e. PubMed doi: 10.1097/PRS.0000000000003335

38 Kirschner RE, Baylis AL. Surgical considerations in 22Q11.2 deletion syndrome. Clin Plast Surg. 2014;41(2):271–282. PubMed doi: 10.1016/j.cps.2013.12.002

39 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):53–82. PubMed doi: 10.1044/2018_AJSLP-18-0037

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(10):798–804. PubMed doi: 10.1136/jmg.34.10.798

41 Failla S, You P, Rajakumar C, Dworschak-Stokan A, Doyle PC, Husein M. Characteristics of velopharyngeal dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome: a retrospective case-control study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;49(1):54. PubMed doi: 10.1186/s40463-020-00451-4

42 Widdershoven JC, Stubenitsky BM, Breugem CC, MinkvanderMolen AB. Outcome of velopharyngoplasty in patients with velocardiofacial syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(11):1159–1164. PubMed doi: 10.1001/archotol.134.11.1159

43 Kennedy WP, Mudd PA, Maguire MA, et al. 22q11.2 Deletion syndrome and obstructive sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(8):1360–1364. PubMed doi: 10.1016/j.ijporl.2014.05.031

44 Losken A, Williams JK, Burstein FD, Malick D, Riski JE. An outcome evaluation of sphincter pharyngoplasty for the management of velopharyngeal insufficiency. Plast Reconstr Surg. 2003;112(7):1755–1761. PubMed doi: 10.1097/01.PRS.0000090720.33554.8B

45 Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(12):1408–1412. PubMed doi: 10.1001/archotol.128.12.1408

46 Solot CB, Sell D, Mayne A, et al. Speech-language disorders in 22q11.2 deletion syndrome: best practices for diagnosis and management. Am J Speech Lang Pathol. 2019;28(3):984–999. PubMed doi: 10.1044/2019_AJSLP-16-0147

47 Verheij E, Kist AL, Mink van der Molen AB, et al. Otologic and audiologic findings in 22q11.2 deletion syndrome. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2017;274(2):765–771. PubMed doi: 10.1007/s00405-016-4365-y

48 Spruijt NE, Vorstman JA, Kon M, Mink van der Molen AB. Selfreported speech problems in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome: a cross-sectional cohort study. Arch Plast Surg. 2014;41(5):472–479. PubMed doi: 10.5999/aps.2014.41.5.472

49 Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11(di George/velocardiofacial syndrome). Br J Audiol. 1999;33(5):329–333. PubMed doi: 10.3109/03005369909090116

50 Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer HGXM. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: a literature review. Clin Otolaryngol. 2017;42(6):1319–1328. PubMed doi: 10.1111/coa.12874

51 Giardino G, Cirillo E, Maio F, et al. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. Scand J Gastroenterol. 2014;49(3):274–279. PubMed doi: 10.3109/00365521.2013.855814

52 Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, et al. Expanding the fetal phenotype: prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2018;176(8):1735–1741. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.38665

53 Eicher PS, McDonald-Mcginn DM, Fox CA, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. J Pediatr. 2000;137(2):158–164. PubMed doi: 10.1067/mpd.2000.105356

54 Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2005;138(4):307–313. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.30984

55 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(11):2682–2686. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.35525

56 Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, et al. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173(5):1301–1308. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.38175

57 Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A(11):2672–2681. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.35485

58 Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. Pediatrics. 2023;151(2):e2022060640. PubMed doi: 10.1542/peds.2022-060640

59 Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet A. 2004;129A(1):29–34. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.30133

60 Gur RE, McDonald-McGinn DM, Moore TM, et al. Psychosis spectrum features, neurocognition and functioning in a longitudinal study of youth with 22q11.2 deletion syndrome. Psychol Med. 2023;53(14):6763–6772. PubMed doi: 10.1017/S0033291723000259

61 Mayo D, Bolden KA, Simon TJ, Niendam TA. Bullying and psychosis: the impact of chronic traumatic stress on psychosis risk in 22q11.2 deletion syndrome - a uniquely vulnerable population. J Psychiatr Res. 2019;114:99–104. PubMed doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.011

62 Uljarevi ´c M, McCabe KL, Angkustsiri K, Simon TJ, Hardan AY. Interrelationship between cognitive control, anxiety and restricted and repetitive behaviors in children with 22q11.2 deletion syndrome. Autism Res. 2019;12(12):1737–1744. PubMed doi: 10.1002/aur.2194

63 Hyman SL, Levy SE, Myers SM, et al; COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. Pediatrics. 2020;145(1):e20193447. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-3447

64 Schneider M, Debbané 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(6):627–639. PubMed doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864

65 Albert N, Melau M, Jensen H, Hastrup LH, Hjorthøj C, Nordentoft M. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. NPJ Schizophr. 2017;3(1):34–41. PubMed doi: 10.1038/s41537-017-0034-4

66 American Academy of Pediatrics. National Resource Center for Patient/Family-Centered Medical Home. Medical Home. Accessed December 8, 2023. https://medicalhomeinfo.aap.org/Pages/default.aspx

67 White PH, Cooley WC; TRANSITIONS CLINICAL REPORT AUTHORING GROUP; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS; AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics. 2018;142(5):e20182587. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-2587

68 Lambert MP, Arulselvan A, Schott A, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. Am J Med Genet A. 2018;176(10):2121–2127. PubMed doi: 10.1002/ajmg.a.38474

69 Miyake CY, Burrage L, Glinton K, et al. TANGO2 deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. GeneReviews. University of Washington; 1993–2023. Accessed December 8, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476443//

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(2):e2025072717*】