

**DIAGNOSI E FOLLOW-UP DI ADOLESCENTI E ADULTI
CON SINDROME DA DELEZIONE DEL CROMOSOMA 22Q11.2**

Prof. Bruno Marino Coordinatore Comitato Scientifico Aidel22

Dott.ssa Marta Unolt

La “Sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2” (del22) è un’ entità nosologica che comprende un gruppo eterogeneo di quadri sindromici (tabella 1), che condividono la stessa patogenesi genetica: una microdelezione a livello della regione 11.2 (vicino al centromero) del braccio lungo (q) di uno dei cromosomi 22 omologhi.

La del22 è una delle sindromi genetiche più frequenti, con una incidenza che varia da 1:4000-6000 nati vivi.

Tabella 1. SINDROMI ASSOCIATE ALLA DELEZIONE 22q11

DiGeorge Syndrome	Ipo/A – plasia del timo Ipo/A – plasia delle paratiroidi Cardiopatia congenita Dismorfie facciali
Velo-Cardio-Facial Syndrome (Shprintzen Syndrome)	Anomalie del palato Cardiopatia congenita Dismorfie facciali
Cono-truncal Anomaly Face Syndrome (Takao Syndrome)	Cardiopatia conotruncale Dismorfie facciali
Opitz G/BBB Syndrome (Sindrome della linea mediana)	Ipertelorismo oculare Palatoschisi Ipospadi Anomalie laringee
Cayler Cardiofacial Syndrome (Asymmetric crying face)	Asimmetria della bocca durante il pianto (per aplasia del muscolo orbicolare) Cardiopatia congenita Dismorfie facciali

La del22 riconosce un meccanismo di trasmissione autosomica dominante: il paziente portatore ha un rischio di ricorrenza per tale patologia del 50%, ad ogni concepimento. Tuttavia essa insorge nell’80% circa dei casi “de novo” nel prodotto del concepimento di una coppia di genitori sani. La frequenza dei

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

casi in cui, invece, viene ereditata da uno dei genitori è riportata variabilmente tra il 6 e il 28%; il cromosoma deuto è prevalentemente di origine materna. È importante sottolineare che è stata documentata una grande eterogeneità intrafamiliarità del fenotipo clinico: nei casi familiari i genitori affetti, tipicamente, presentano un fenotipo più sfumato, tanto che alcuni rimangono non diagnosticati fino a quando non viene posta la diagnosi su un figlio. Ne deriva l'importanza di eseguire l'analisi genetica in entrambi i genitori del paziente affetto, indipendentemente dal loro fenotipo: l'identificazione dell'eventuale stato di portatore, infatti, è indispensabile per un corretto consiglio genetico alla famiglia

Le manifestazioni cliniche più frequenti della sindrome sono rappresentate da: cardiopatia congenita, difetto immunitario, ritardo del linguaggio e dell'apprendimento, anomalie del palato, ipocalcemia e dismorfie facciali. Tuttavia il fenotipo clinico della del22 è molto eterogeneo (tabella 2).

Tabella 2. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA SINDROME DEL22

Dismorfismi facciali	> 90%
Cardiopatia congenita (prevalentemente difetti tronco-conali)	77%
Difetto immunitario	77%
Ritardo del linguaggio e dell'apprendimento	65-85%
Ipocalcemia	49%
Anomalie del palato	42%
Disturbi psichiatrici	30-50%
Anomalie/disturbi gastrointestinali	30%
Anomalie urogenitali	36%
Anomalie ortopediche	17-19%
Anomalie endocrinologiche	10-20%
Altro (anomalie oculari, ematologiche, ecc)	

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi è relativamente semplice: il sospetto diagnostico nasce in seguito alla valutazione del fenotipo clinico; si pone, quindi, l'indicazione all'analisi citogenetica FISH, che dimostra la delezione nella banda 22q11.2, confermando la diagnosi clinica. Un dubbio diagnostico compare quando in un paziente, con un fenotipo tipico della sindrome, l'analisi FISH non rileva alcuna delezione (5-10%). Questi pazienti potrebbero essere portatori di una delle delezioni atipiche, di

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

mutazioni puntiformi (es. a livello di TBX1) o di microdelezioni a livello del braccio lungo del cromosoma 22 – troppo piccole per essere identificate con la FISH. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato una microduplicazione della stessa regione cromosomica in pazienti con manifestazioni cliniche simili alla sindrome. Attualmente, un'altra metodica molecolare, MLPA, permette di identificare più facilmente le microdelezioni e le delezioni atipiche non identificate dalla FISH.

Un'altra alternativa diagnostica è rappresentata dalla CGH microarrays. L'enorme vantaggio è che essa consente di effettuare analisi di espressione genica su scala genomica, per cui contemporaneamente e con la stessa sensibilità vengono analizzate delezioni tipiche, atipiche e degli altri cromosomi. L'uso di questa tecnica ha portato il dato che il 10-15% delle delezioni sono atipiche.

Talvolta, tuttavia, il fenotipo clinico non trova una spiegazione citogenetica. In questi casi potrebbero essere chiamati in causa fattori ambientali, come l'esposizione a teratogeni. È un problema di notevole rilevanza clinica, perché di queste forme non può essere stimato il rischio di ricorrenza.

La diagnosi prenatale è possibile effettuando la FISH o CGH arrays su colture di amniociti o villi coriali.

Una volta posta la diagnosi, prenatale o postnatale, di del22 il management del paziente non potrà prescindere da questo dato ed andrà modificato ed il più possibile, personalizzato. Innanzitutto, l'attenzione del medico in questi casi non potrà essere rivolta al solo problema che ha portato il paziente a chiedere la sua assistenza, ma dovrà tenere conto delle patologie associate, che potranno influenzare le sue scelte in termini di tempi di attesa, di mezzi diagnostici, di tecniche terapeutiche e di programma di follow-up; un altro punto importante è rappresentato dal fatto che la prevenzione primaria e secondaria di determinate problematiche rappresenta tuttora uno dei mezzi più potenti a nostra disposizione (es. l'antibiotico profilassi); infine, non va dimenticata l'importanza della collaborazione interdisciplinare tra gli specialisti, fondamentale per offrire un adeguato supporto al paziente sindromico ed alla sua famiglia.

Il tipo e i tempi dell'approccio terapeutico variano, soprattutto, in base al fenotipo ed all'età del singolo paziente. La sindrome presenta, infatti, un carattere dinamico, per cui ogni età presenta delle problematiche diverse. Secondo questa logica i pazienti possono essere divisi in due grandi gruppi in base all'età nella quale viene posta la diagnosi. Un primo gruppo comprende quei pazienti nei quali la diagnosi viene posta precocemente, entro il secondo anno di vita, per lo più a causa di patologie malformative gravi (es. cardiopatia congenita, palatoschisi), che necessitano di un intervento tempestivo spesso di tipo chirurgico (es. cardiocirurgia, chirurgia gastrointestinale, urologica, plastica o otorinolaringoiatrica). Altre manifestazioni che portano alla diagnosi in questa fascia d'età sono l'ipocalcemia neonatale e l'immunodeficit, eventualmente associato al rilievo – durante l'intervento cardochirurgico – di un'ipoplasia/aplasia del timo. Si tratta, comunque, di problematiche mediche

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

importanti, che vanno trattate tempestivamente e che vanno considerate nella valutazione del rischio chirurgico.

Il secondo gruppo di pazienti arriva alla diagnosi negli anni successivi al secondo anno di vita, a causa di problematiche diverse che colpiscono tipicamente alcune fasi dello sviluppo. Nell'età scolare si slatentizzano problemi quali ritardo psicomotorio, difficoltà della fonazione e la predisposizione a contrarre infezioni ricorrenti; può aiutare a formulare il sospetto diagnostico una storia di problematiche dell'alimentazione. Nell'adolescenza e nell'età, invece, il sospetto di una del22 sorge soprattutto a causa dell'esordio di patologie psichiatriche tipiche o per la nascita di un figlio affetto.

Grazie al miglioramento delle tecniche cardiocirurgiche sempre più pazienti con del22 raggiungono l'età adulta, ma ad oggi, i dati della letteratura circa la storia naturale della sindrome in età adolescenziale-adulta e circa il follow-up post-chirurgico a lungo termine di questi pazienti sono pochi. Le raccomandazioni per la gestione degli adolescenti-adulti con del22 sono basate su casistiche di pochi pazienti. Ma poiché si stanno conducendo molti studi e sta sempre più crescendo la coorte degli adulti con diagnosi di questa sindrome, in futuro saranno sicuramente disponibili ulteriori raccomandazioni più mirate e dettagliate, da seguire nella cura di tali pazienti.

ASSISTENZA NEGLI ADOLESCENTI E NEGLI ADULTI

L'adolescenza è un periodo di transizione molto difficile della fase dello sviluppo di ogni giovane e, in particolare, per gli adolescenti con disturbi dell'apprendimento, disordini psichiatrici o malattie croniche. In quest'epoca il rischio della perdita del paziente al follow-up è massimo. I pediatri devono preparare le famiglie al passaggio verso l'età adulta, incoraggiando e modulando desideri e speranze. Vi è inoltre la problematica del passaggio di consegne tra il pediatra che ha seguito il paziente nell'infanzia e il medico di base che lo seguirà in età adulta. È anche necessario, però, che il giovane e la sua famiglia si rendano il più possibile autonomi e indipendenti rispetto alle strutture sanitarie. Queste fasi sono molto delicate e devono essere gestite dalle famiglie e dai medici con molto equilibrio.

Inquadramento diagnostico

Al momento della prima visita tutti i pazienti adolescenti-adulti con sospetta sindrome del22 vengono sottoposti a un attento esame clinico-dismorfologico, ad una valutazione auxologica (peso, lunghezza/altezza, circonferenza cranica), valutazione psichiatrica e eventuale visita neurologica per valutare il grado di sviluppo psico-motorio e il rischio di problematiche psichiatriche, visita cardiologica con ECG e ecocardiografia color-Doppler per valutare la presenza di eventuali cardiopatie congenite. Gli esami di laboratorio comprendono una prima valutazione con emocromo e esami immunologici di primo livello (sottopopolazioni linfocitarie, immunoglobuline), funzionalità epatica e renale e esami endocrinologici di primo

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

livello (funzionalità tiroidea, ormone della crescita), esame delle urine. In seguito è necessario eseguire un RX del torace e un'ecografia dell'addome per rilevare malformazioni degli organi interni toraco-addominali (polmone, reni e vie urinarie, fegato, milza, annessi). Inoltre è necessario eseguire una valutazione oculistica e otorinolaringoiatrica con esame audio-impedenzometrico. In base al quadro clinico del paziente possono risultare utili una valutazione ortopedica con eventuale RX scheletro, una visita dermatologica e una valutazione odontoiatrica. Nella maggioranza dei casi è importante approfondire la diagnostica neuropsichiatrica con una risonanza magnetica cerebrale.

Una volta accertata la diagnosi ed effettuate le indagini genetiche, al termine di questo iter diagnostico viene eseguita una consulenza genetica, al fine di comunicare i risultati dei test genetici, programmare il piano assistenziale e il follow up e garantire alla famiglia un corretto e dettagliato counseling relativamente al rischio di ricorrenza familiare. In seguito, questi pazienti vengono inseriti in un protocollo di follow-up che necessita di un approccio multidisciplinare mirato al riconoscimento precoce di eventuali nuovi sintomi e alla gestione di ogni singolo organo e apparato coinvolto nella sindrome con un approccio terapeutico adeguato. Ai pazienti e alle loro famiglie viene, inoltre, garantito un eventuale supporto psicologico.

Follow-up

I medici che seguono questi pazienti in età adolescenziale-adulta, nelle successive valutazioni clinico-strumentali, devono effettuare periodicamente le seguenti indagini:

- Valutazione dei parametri auxologici (compreso il body mass index); particolare attenzione al rischio di obesità.
- Analisi di laboratorio: emocromo, metabolismo del calcio, TSH, fT4, funzionalità epatica e renale, profilo glicemico e lipidico.
- ECG e visita cardiologica, anche nei pazienti senza cardiopatia congenita.
- Studio della colonna vertebrale e dell'età ossea.

- Screening visivo e uditivo
- Valutazione dei rapporti con la famiglia e con i coetanei; valutazione andamento scolastico/dell'inserimento nel mondo del lavoro e interessi esterni
- Screening psichiatrico in presenza dei genitori: valutazione di cambiamenti nel carattere o nell'umore, isolamento, etc
- Screening psichiatrico in assenza dei genitori: affrontare temi come alcool, sigarette, droghe e attività sessuale; fare inoltre domande riguardo l'umore, fenomeni allucinatori, illusioni e ansia. Inviare allo psichiatra pazienti con fenomeni di allucinazione, di illusioni o con altri disturbi

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

psichiatrici. I pazienti con fenomeni allucinatori e illusori sono molto più frequenti rispetto al quelli effettivamente inquadrati come psicotici

- Visita ginecologica /androgica; consulenza circa la teorica possibilità di sviluppare infezioni da HIV e HPV
- Vaccinazioni (richiamo DTPa , vaccino anti-influenzale)

Vengono inoltre periodicamente richieste consulenze specialistiche e esami strumentali in base al coinvolgimento dei diversi organi (il cardiologo, il neurologo, l'immuno-reumtologo, il gastroenterologo, l'endocrinologo, l'ortopedico, l'urologo, il dermatologo, l'odontoiatra).

Prevenzione

- Incoraggiare una vita sociale normale e relazioni con i coetanei
- Incoraggiare l'attività fisica quotidiana
- Discutere dei progetti futuri: inserimento nell'attività lavorativa e considerare la presenza di un tutore legale
- Discutere di sistemi anticoncezionali
- Discutere del rischio di contrarre HIV/HPV
- Discutere del significato della diagnosi di delezione 22q11.2
- Discutere della ricorrenza e della variabilità fenotipica con il giovane e con la famiglia; membri della stessa famiglia con delezione possono avere caratteristiche molto diverse
- Consulenza genetica riguardo il rischio di ricorrenza della sindrome nella progenie, in vista di possibili gravidanza.
- Facilitare il passaggio dalle cure del pediatra a quelle del medico di famiglia.

Le indagini cliniche e strumentali per la valutazione iniziale e per il follow-up di adolescenti e adulti con del22 sono riassunte nella tabella 3.

Tabella 3. VALUTAZIONE INIZIALE E FOLLOW-UP DEGLI ADOLESCENTI/ADULTI CON DEL22

	Valutazione iniziale	Follow-up (semestrale o annuale)
Valutazione clinica	Anamnesi completa (familiare, prenatale, fisiologica, patologica, chirurgica, psichiatrica), esame obiettivo, valutazione auxologica.	Anamnesi completa (familiare, prenatale, fisiologica, patologica, chirurgica, psichiatrica), esame obiettivo, valutazione auxologica.

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

Valutazione genetica	FISH per delezione 22q11.2, consulenza con il genetista e counselling genetico per il paziente; counselling ed indagine genetica per i genitori, i fratelli e la prole.	Aggiornamento counselling genetico e counselling prenatale, se necessario
Indagini raccomandate	Emocromo, metabolismo del calcio, funzionalità tiroidea, epatica, renale, profilo glicemico e lipidico. Esami immunologici di primo livello. ECG e visita cardiologica. Visita psichiatrica.	Emocromo, metabolismo del calcio, funzionalità tiroidea, epatica, renale, profilo glicemico e lipidico. ECG e visita cardiologica. Visita psichiatrica. Altre indagini in base alla storia clinica e all'esame obiettivo.
Indagini Consigliate	Ecografia addominale, ecocardiogramma, RX torace, RMN cerebrale, RX colonna vertebrale, visiti ORL e esame audiologico, visita oculistica, EEG. Visita ginecologica/andrologica.	Prove di funzionalità respiratoria. ECG Holter. Prova da sforzo cardiopolmonare.
Indagini da eseguire in base al quadro clinico	Consulenza neurologica, immunoreumatologica, gastroenterologica, endocrinologica, ortopedica, urologica, dermatologica, odontoiatrica, dietologica.	Indagini e consulenze mirate.

Focus sull'assessment e sul follow-up neuropsichiatrico

Data la variabilità degli aspetti fenotipici neuropsichiatrici della del22, l'intervento specialistico neuropsichiatrico deve necessariamente articolarsi su diversi livelli. In primo luogo, la valutazione e la gestione del fenotipo cognitivo-comportamentale (caratterizzato da anomalie motorie, cognitive, di linguaggio e sociali). D'altra parte, soprattutto in una popolazione adolescenziale ed adulta, risulta fondamentale anche una linea d'intervento specificatamente mirata alla prevenzione ed al trattamento delle manifestazioni neuropsichiatriche tardive, il cui esordio spesso si colloca proprio nella fase di transizione alla prima età adulta. Tali manifestazioni possono presentarsi con modalità del tutto

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

indipendenti dal livello intellettuale di base, talvolta suggerendo per la prima volta la presenza della stessa condizione genetica rara fino ad allora misconosciuta.

In molti di questi casi il fenotipo neuropsichiatrico appare dominare il quadro clinico globale, motivando la necessità di un management clinico delle malattie genetiche rare nella fascia tardo-adolescenziale e della prima età adulta che, accanto agli aspetti internistici, risulta orientato al rischio potenziale ed al trattamento di disturbi psichiatrici, compresa la psicosi.

L'iter diagnostico-terapeutico comprende una valutazione neuropsicologica, psicopatologica e del funzionamento e un assessment neurologico

Per la valutazione neuropsicologica vengono utilizzati, variabilmente in base al giudizio clinico, i seguenti strumenti:

- ✓ valutazione dell'intelligenza non verbale: Raven Test SPM (standard progressive matrices)
- ✓ valutazione complessiva delle capacità cognitive: Wechsler Adult Intelligent Scale (edizione attualmente in uso: WAIS-R; prossimo utilizzo della versione più recente: WAIS-IV); batteria della Measurement of Treatment Effects on Cognition in Schizophrenia (MATRICS)
- ✓ attenzione selettiva: Stroop Test
- ✓ funzioni esecutive: Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
- ✓ abilità visuo-spaziali: Visual-Motor Integration Test (VMI)
- ✓ valutazione di empatia, cognizione e abilità sociali, riconoscimento delle emozioni: EYES Test; Ekman Test; The Awareness of Social Inference Test (TASIT)

La valutazione psicopatologica si avvale dei seguenti strumenti:

- ✓ diagnosi e valutazione della personalità: Structured Clinical Interview for DSM Disorders I e II (SCID I e II); [Minnesota Multiphasic Personality Inventory](#) (MMPI-II); Shedler and Westen Assessment Procedure (SWAP-200)
- ✓ valutazione dei sintomi psicotici positivi, negativi e psicopatologici generali, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia
- ✓ valutazione della transizione verso la schizofrenia: Comprehensive Assessment for At-Risk Mental State (CAARMS); Structured Interview and Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS)

Per la valutazione del funzionamento è previsto l'utilizzo di:

- ✓ Global Assessment of Functioning (GAF)
- ✓ Specific Level Of Functioning Assessment And Physical Health Inventory (SLOF)

Con l'ausilio della consulenza specialistica neurologica, i pazienti vengono sottoposti ad esame obiettivo neurologico, nell'ambito del quale viene effettuata anche la valutazione dei Neurological Soft Signs (mediante l'uso della Neurological Evaluation Scale) e individuazione della lateralità (mediante Edinburgh Scale).

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

Le indagini strumentali prevedono l'utilizzo di Video-EEG. In casi selezionati in base al giudizio clinico, sono condotti anche studi di neuro-imaging strutturale e funzionale, mediante RMN.

Il follow-up di questi pazienti prevede regolari colloqui clinici per valutare il decorso della patologia psichiatrica e controllo della eventuale terapia psicofarmacologica, unitamente agli approfondimenti testologici. La frequenza delle visite psichiatriche varia in funzione delle necessità cliniche, avendo generalmente una cadenza mensile o bimensile.

La rivalutazione regolare dei pazienti senza una diagnosi psichiatrica conclamata, ma considerati ad alto rischio psicopatologico data la loro condizione genetica, ha come obiettivo l'individuazione precoce della possibile insorgenza di sintomi prodromici al fine di impostare un intervento preventivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, et al. (2007) *Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion)*, J of Aut and Develop Disord; 37:1776–1786;
2. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen RJ, Higgins AM, Dhmoon A, et al (2006) *ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome*, J of Am Acad of Child and Adolesc Psych; 45:596–603;
3. Baker K, Chaddock C a, Baldeweg T, Skuse D (2011) *Neuroanatomy in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: comparison to an IQ-matched group*, NeuroImage; 55(2):491-9;
4. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R (2003) *The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome*, Am J Psychiatry; 160:1580-1586;
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al (2005) *Clinical features of 78 adults with, 22q11 deletion syndrome*, Am J Med Genet A; 138(4):307-313;
6. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslin E, Harris L, Silversides C (2009) *Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome*, J Med Genet; 46:324Y330;
7. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al (2011) *Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome*, The J of Ped; 159(2):332-339;
8. Botto, LD, May K et al (2003) *A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population*, Pediatrics; 112(1): 101-7;
9. Bretelle F, Beyer L et al (2010) *Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome*, Eur J Med Genet; 53(6): 367-370;
10. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al (2014) *Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome*, J Pediatr; 164(6):1475-1480;
11. Carotti A, Digilio MC et al (2008) *Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome*, Dev Disabil Res Rev; 14(1): 35-42;
12. Devriendt K, Fryns J-P, Mortier G (1998) *The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome*, J Med Genet; 35: 789-790;
13. Digilio MC, Marino B, Dallapiccola B (1997) *Familial Deletions of Chromosome 22q11* Am J Med Genet; 96:95-96;
14. Digilio MC, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B (2001) *Auxological evaluation in patients with DiGeorge/Velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome)*, Genet in Med; 3(1):30-33;

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec:presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

15. Digilio MC, Angioni A et al (2003) *Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies*, Clin Genet; 63(4): 308-13;
16. Ensenauer, RE, Adeyinka A et al (2003) *Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients*, Am J Hum Genet 73(5): 1027-40;
17. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, Di Donato RM, Marino B. *Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected?*, Eur J Cardiothorac Surg;35:606–614;
18. Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P, Goldmuntz E, Clark BJ III, Driscoll DA, Jawad A, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Batshaw ML, Zackai EH (1999) *Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion*, Am J Med Genet;85:127-133;
19. Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, Kwon H, Eliez S, Reiss AL (2007) *Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome*, Am J Psychiatry; 164:663-669;
20. Kobrynski LJ and Sullivan KE (2007) *Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes*, The Lancet; 370:1443-52;
21. Lindsay EA (2001) *Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome*, Nature reviews. Genetics; 2(11):858-68;

22. Marino B, Mileto F, Digilio MC et al (2005) *Congenital cardiovascular disease and velocardio-facial sindrome*. In: Murphy KC, Scambler PJ, editors. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders. Cambridge UK: Cambridge University Press. P 47–82;
23. Marino B, Digilio MC et al (2001) *Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11*, Genet Med; 3(1): 45-8;
24. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan KE et al (1999) *The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients*, Genet Couns, 1999;10(1):11-24;
25. McDonald-McGinn DM, Zackai EH (2008) *Genetic counseling for the 22q11.2 deletion*, Dev Disabil Res Rev;14:69-74;
26. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE (2011) *Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)*; Medicine; 90(1):1-18;
27. McLean-Tooke A, Barge D et al (2008) *Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome*, J Allergy Clin Immunol; 122(2): 362-7, 367 e1-4;
28. Momma K (2010) *Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome* Am J Cardiol; 105(11): 1617-24;
29. Niklasson L, Gillberg C (2010) *The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals*, Res in Develop Disab; 31:185-194;
30. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A (2005) *Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome* European J Pediatric; 164:146-53;
31. Óskarsdóttir S, Vujic M et al (2004) *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden*, Arch Dis Child; 89(2): 148-51;
32. Óskarsdóttir, S., E. Holmberg, et al (2008) *Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome*, Acta Paediatr; 97(8): 1113-7;
33. Plebani A (2011) *Italian Primary Immunodeficiency Network (IPINET): a model for improving the clinical assistance to patients with primary immunodeficiencies (PIDs)*, IPINET Report, www.ipopi.org *Protocollo di studio della Delezione del cromosoma 22q11.2 – raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche*, (2005);
34. Repetto GM, Guzman ML et al (2009) *Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients*, Clin Genet; 76(5): 465-70;

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec:presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582

35. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al (1997) *Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study*, J Med Genet; 34(10):798-804;
36. Scambler PJ (2010) *22q11 deletion syndrome: a role for TBX1 in pharyngeal and cardiovascular development*, Ped card; 31(3):378-90;
37. Shprintzen RJ (2008) *Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 years of study*, Dev Disabil Res Rev; 14(1):3-10;
38. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, et al (1999) *The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): From infancy to adolescence*, Genet Couns; 10:79–88;
39. Tezenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, Levy A, Philip N. (1996) *Prevalence of 22q11 microdeletion*, J Med Genet; 33(8):719-719;
40. Vogels A, Schevenels S, Cayenbergs R, et al (2014) *Presenting symptoms in adults with the 22q11 deletion syndrome*, Eur J Med Genet; 57:157-162;

AIDEL 22 Associazione Italiana delezione del Cromosoma 22 ONLUS

Sede legale: c/o studio E. Trinca Vicolo degli Orti Portuensi, 34 – 00149 Roma

Sede operativa: Via dei Prati della Farnesina, 13 – 00135 Roma

Telefono e fax: 06 37514488 – web: www.aidel22.it

e-mail: segreteria@aidel22.it pec: presidente@pec.aidel22.it

C.F.: 97282430582