



Caracterización clínica de pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11 atendidos en Hospital de Bogotá, durante el periodo de 2010 a 2020.

Autores:

Andrea González Álvarez

Valentina Puth Reyes

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Pediatría

Bogotá - Colombia

2021

Caracterización clínica de pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11 atendidos
en Hospital de Bogotá, durante el periodo de 2010 a 2020.

Autores:

Andrea González Álvarez

Valentina Puth Reyes

Tutores

Miguel Alberto Ronderos

Ana María Pedraza

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Especialización en Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización clínica de pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11 atendidos en Hospital de Bogotá, durante el periodo de 2010 a 2020.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil y Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Serie de casos

Investigador principal: Andrea González Álvarez y Valentina Puth Reyes

Investigadores asociados: Miguel Alberto Ronderos, Claudia Maritza Stapper, Alberto Enrique García y Valentina Ríos

Asesor clínico o temático: Miguel Alberto Ronderos

Asesor metodológico: Ana María Pedraza

Agradecimientos:

A nuestros tutores y todo el equipo de cardiopatías congénitas de la función Cardioinfantil por su dedicación y colaboración con este proyecto de investigación.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	7
1.1 Planteamiento del problema	7
2. Marco Teórico.....	9
3. Pregunta de investigación.....	13
4.	13
Objetivos	13
4.2. Objetivos específicos	13
5. Metodología:	14
5.1 Tipo y diseño de estudio	14
5.2 Población:	14
5.3 Muestra:	14
5.4 Criterios de selección	14
5.5 Criterios de exclusión:.....	14
5.6 Variables.....	15
5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	16
5.8 Plan de análisis de datos:.....	17
5.8.1. Plan de manejo de datos.....	17
5.9 Alcances y límites de la investigación	17
6. Aspectos éticos.....	18
6.1 Uso de datos personales	18
6.2 Riesgo del proyecto	19
6.3 Vulnerabilidad de la población.....	19
6.4 Titularidad de los productos de investigación	19
7. Resultados.....	19
8. Discusión	22
9. Conclusiones	26
10. Administración del proyecto.....	26
11. Referencias Bibliográficas	27

Resumen:

El síndrome de delección 22q11 (22q11DS) es el segundo síndrome genético más común y la segunda causa de cardiopatía congénita en la infancia (1). El 90-95% de los casos se deben a microdeleciones de novo, con un riesgo de recurrencia del ~1%. El 22q11DS afecta múltiples sistemas que incluyen el sistema cardiaco, gastrointestinal e inmunológico, alteraciones faciales y dificultades en el aprendizaje (1-5). *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) es el método diagnóstico molecular, sin embargo, el diagnóstico clínico es importante al momento de abordar un paciente (3-6). En Colombia se desconoce la prevalencia de esta entidad y sus manifestaciones clínicas más frecuentes. El propósito de este estudio fue caracterizar clínicamente a los pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11. Se realizó un estudio de serie de casos que incluyó 46 pacientes con diagnóstico confirmado de 22q11DS, atendidos en la fundación Cardioinfantil entre 2010 y 2020. La mediana de edad fue 2 años y el 54.35% era de sexo femenino. El tipo de cardiopatía más frecuente fue la Tetralogía de Fallot (26.09%), seguido por alteraciones del arco aórtico y atresia pulmonar (15.22%). Asociado a esto, se encontraron alteraciones velopalatinas, del neurodesarrollo e inmunológicas en el 4.35%, 47.82% y 47.82% respectivamente. La mayoría (52.17%) tenían una única comorbilidad y de estas, las manifestaciones gastrointestinales fueron las más frecuentes (45.6%). Se concluye que el 22q11DS tiene diversas manifestaciones y fomentar la difusión de las características clínicas mas frecuentes podría influir positivamente en el diagnóstico y seguimiento oportuno.

Palabras clave: Síndrome de delección 22q11, síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, FISH, cardiopatías congénitas.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El síndrome de delección 22q11 (22q11DS) se caracteriza por la presencia de microdeleciones específicas de un segmento particular del brazo largo del cromosoma 22, lo que lleva a una delección de la región 22q11.2 (1). Este segmento específico es muy inestable y susceptible a múltiples mutaciones. 22q11DS se asocia con un amplio espectro de características fenotípicas heterogéneas que originalmente al agruparse se denominó “Síndrome de DiGeorge” descrita en 1965 por Angelo DiGeorge. Con el paso del tiempo se han descrito más características clínicas ligadas a la delección (2, 3). Se agregaron a los hallazgos descritos, las cardiopatías congénitas principalmente las relacionadas con defectos del tracto de salida y alteraciones del arco aórtico, concluyendo y confirmando las sospechas del origen etiológico que es la perturbación embriológica del desarrollo del tercer y cuarto arcos faríngeos (4).

Los genes localizados en la región 22q11 del brazo largo del cromosoma 22 afectan la morfogénesis temprana de los arcos faríngeos (tercero y cuarto), siendo así el corazón, el esqueleto, el cerebro y otros órganos los afectados que llevan a las características clínicas presentes en el síndrome. Dentro de la región de delección se han identificado hasta el momento diferentes genes, entre ellos el TBX1, que es el mayor contribuyente al fenotipo facial (1) y otras mutaciones puntuales en CHD7 (2).

Adicionalmente hasta el momento se ha documentado que la exposición prenatal a isotretinoína y la hiperglicemia materna durante la gestación, como únicos factores que aumentan la frecuencia de presentación de la delección (2).

Dentro de las manifestaciones clínicas identificadas en el 22q11DS se encuentra la ausencia congénita del timo y de la glándula paratiroides, como se mencionó anteriormente reportada por el Dr. Angelo M DiGeorge en 1965 con la triada clásica: inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo y posteriormente se asoció la cardiopatía congénita, sin embargo, con el paso de los años y avance en el conocimiento científico, se han incluido múltiples anormalidades congénitas como son: alteraciones faciales y palatinas, anormalidades

gastrointestinales, cardíacas, renales, enfermedades autoinmunes, déficit cognitivo y enfermedades psiquiátricas. Todas estas adicionales al síndrome de DiGeorge descrito originalmente (4).

El 22q11DS es la microdelección más frecuente en los humanos y el segundo síndrome genético más común después del síndrome de Down (2, 4-6). A pesar de esto, continúa siendo subdiagnosticado y pobremente reconocido, lo que probablemente se relacione con la variabilidad de presentación clínica y falta de conocimiento sobre el síndrome (3, 6, 7).

La prevalencia a nivel mundial se encuentra subestimada y varía según la fuente consultada. Entre los estudios se han encontrado cifras desde 1 caso cada 2.000 a 1 caso cada 4.000 recién nacidos (1-4).

Inicialmente, hacia los años 1980, el diagnóstico, se realizaba con estudios de citogenética. Posteriormente entre 1900-2000 se iniciaron los estudios con prueba “Fluorescence in situ hybridization” (FISH) en donde se demuestran las deleciones más frecuentes y específicas de 22q11. El FISH es el diagnóstico molecular más utilizado actualmente, sin embargo, la sospecha y el diagnóstico clínico es importante al momento de abordar un paciente. Conocer las características fenotípicas y clínicas es fundamental para realizar un abordaje adecuado que lleve a un diagnóstico temprano e intervención oportuna (1, 3, 4).

En el 90-95% de los pacientes se identifican deleciones descritas de novo (3, 8), sin que se documente diferencia significativa según el sexo. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de raza hispánica comparados con población de raza blanca, africanos, americanos y asiáticos. El riesgo de recurrencia es ~1%, sin embargo, hay series de casos descritos que evidencian una forma de herencia autosómica dominante en ~8%–28% (1).

Una gran proporción de pacientes con cardiopatías congénitas tienen síndrome de delección homocigota 22q11(9). Se sabe que el 22q11DS es la segunda causa más común de cardiopatías congénitas, de retraso en el desarrollo y de anomalías palatinas sindromáticas (2, 3, 9).

Como complicaciones alarmantes están la mortalidad prematura en el 4% de los recién nacidos y mayor riesgo de muerte temprana con una media de 3-4 meses (3). McCormack, et al. han encontrado evidencia sobre los diferentes conflictos emocionales y experiencias desagradables vividas por las familias y por los mismos pacientes, esto secundario a la falta de información sobre la enfermedad, diagnóstico tardío y dificultades en el manejo integral de estos pacientes (3, 8).

1.2 Justificación

En Colombia, hasta el momento no se han realizado estudios que indiquen una prevalencia estimada de pacientes con el síndrome de delección 22q11. Se tiene poco conocimiento respecto al síndrome y en los servicios de urgencias, consulta externa y hospitalización pediátrica, existe un subregistro diagnóstico ya que no se tienen claras las características clínicas más frecuentes, así como las cardiopatías congénitas más comunes.

El presente estudio busca describir y caracterizar clínica al un grupo de pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11 que fueron atendidos en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, durante periodo comprendido entre febrero de 2010 y febrero de 2020.

2. Marco Teórico

Dentro de la literatura médica se ha reportado desde hace ya varias décadas la combinación de anormalidades cardíacas, hipocalcemia y/o infecciones recurrentes consecuencia de la inmunodeficiencia primaria. En 1955, Lobdell reportó y describió la combinación de aplasia tímica e hiperparatiroidismo congénito, la cual nuevamente fue documentada en 1959 por Sedlackova. Ya en la década de los 60's, el doctor Angelo DiGeorge describió un grupo de pacientes pediátricos con ausencia congénita del timo y glándulas paratiroides, posteriormente, se adicionó a la lista de signos y síntomas, la enfermedad cardíaca congénita que compromete especialmente el tracto de salida. Con esta información se plantea la teoría

etiológica del síndrome y se considera que su fisiopatología podría involucrar alteraciones en el desarrollo embrionario del cuarto y quinto arco faríngeo (4, 10, 11).

El término “Síndrome de Di George” continúa siendo utilizado en algunos casos, sin embargo, con el avance científico, se documentó que los pacientes que cursan con este síndrome pueden desarrollar un gran espectro de manifestaciones fenotípicas (incluidas retraso en el desarrollo del lenguaje) y con esto, se incluyeron múltiples denominaciones para una misma enfermedad. Términos como síndrome velo-facial, síndrome craneofacial y síndrome de Takao (anormalidades conotruncales) fueron utilizados, generando cierto grado de confusión entre los clínicos (1, 12). A esto, se le sumaba la presentación de pacientes con las características clásicas del síndrome secundaria a otra causa.

Actualmente se recomienda que pacientes con las manifestaciones clínicas y la alteración cromosómica clásica (microdeleción del brazo largo del cromosoma 22), sean agrupados dentro del término “Síndrome de deleción 22q11.2”. En el caso de pacientes con alteraciones fenotípicas típicas por otra causa o de causa desconocida, se recomienda utilizar “Síndrome de Di George”. Al inicio de la década de los 90s, los estudios con FISH comprobaron que la deleción más común en este grupo de pacientes es la 22q11.2 (12).

El síndrome 22q11 DS es la microdeleción más frecuente en la población pediátrica y adulta, su incidencia varía entre 1 entre 3000 y 4000 recién nacidos vivos, sin embargo, la presentación puede ser más común de lo que se ha reportado ya que existen múltiples manifestaciones fenotípicas de expresión variable, lo que dificulta la identificación y diagnóstico de estos pacientes (3, 5, 6).

Esta patología, es la segunda causa más común de retraso en el neurodesarrollo y de cardiopatía congénita después del síndrome de Down (3, 13). Las implicaciones clínicas son variables, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes las anormalidades palatinas, cardiopatías congénitas, alteraciones craneofaciales, dificultades de aprendizaje morbilidad psiquiátrica (12).

Existen diferentes tipos de mutaciones, la mayoría de tipo recombinante no homóloga que crean deleciones de tamaños variables, siendo la de 3Mb, 2 Mb y 1.5 Mb las más comunes (11). Cada tipo de deleción compromete diferentes genes, sin embargo, se ha reportado que es el gen TBX1 el más comúnmente afectado. Este gen, codifica para el factor T -box1 y es su mutación la que se ha identificado como la mayor contribución para el desarrollo de del fenotipo 22q11.2 DS con especial impacto en el desarrollo de cardiopatías congénitas y anomalías palatinas (14). Se cree que otros genes como HIRA, UFFD1L y CRKL también están involucrados en las malformaciones cardiovasculares, sin embargo, su papel no ha sido completamente descrito (10, 11, 15).

Las manifestaciones clínicas que indicarían un examen genético varían según la edad. En la etapa preescolar, los síntomas típicamente incluyen combinaciones como malformaciones cardíacas congénitas, infecciones crónicas, respiración nasal, hipocalcemia, dificultades en la alimentación, retraso en el lenguaje y neurodesarrollo, alteraciones comportamentales y dificultades en el aprendizaje. Además, se pueden presentar anomalías renales, alteraciones a nivel laríngeo, tráquea o esófago, hipotiroidismo, retraso en el crecimiento intrauterino, talla baja, patología en el sistema óseo como anomalías vertebrales, escoliosis, polidactilia. Dentro de otras manifestaciones se encuentran las crisis convulsivas, hipotonía y la trombocitopenia (12).

En la adolescencia y adultez, las alteraciones del comportamiento y signos que inicialmente sugieren debut de alguna patología psiquiátrica pueden conformar el cuadro que genere sospecha del síndrome. Esta sospecha aumentaría en el contexto de un paciente que además tiene historia de hipocalcemia y dificultades de aprendizaje (11, 12).

Es importante resaltar que la presencia de características faciales, ayudan con la identificación de pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 a cualquier edad, sin embargo, hay que tener en cuenta que la ausencia de estas no implica ausencia de la patología y en ocasiones puede retrasar el diagnóstico. Caso similar se puede llegar a presentar en aquellos pacientes que no presenten el compromiso congénito clásico, como son las malformaciones palatinas y cardíacas (12).

Como se mencionó anteriormente, las formas clínicas varían según el grupo etáreo. En la edad preescolar, según McDonald et al, la triada característica y descrita por Di George se presenta frecuentemente, aunque con severidad variable: inmunodeficiencia, malformaciones cardíacas congénitas, de la que ha reportado prevalencia de 7% aproximadamente, mientras que la presencia hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo, se reporta aproximadamente en el 50%. Otras manifestaciones como las anomalías del paladar (75% aproximadamente), manifestaciones gastrointestinales y trastornos de la alimentación (30%) y alteraciones renales incluidas la agenesia renal (30%), también se describen, aunque con menor frecuencia (12).

Hay que tener en cuenta que, si bien los síntomas de estos pacientes pueden ser secundarios a la delección, existen diferentes causas de cada uno de ellos. En el caso puntual de las cardiopatías congénitas, se sabe que hasta en un 10% de los casos están asociadas a alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, siendo las más frecuentes la trisomía 21,18 y 13 y síndrome de Di George entre otros (7).

En un estudio realizado en Bogotá, Colombia, sobre factores de riesgo para mortalidad quirúrgica en menores de un año con cardiopatía congénita, se documentó que en el 16% de la población tenía diagnóstico de síndrome genético, siendo el más frecuente el síndrome de Down (11%), seguido por Di George (6).

En cuanto al diagnóstico, la prueba de oro continúa siendo el FISH. Adicionalmente, se ha descrito que deben realizarse pruebas genéticas a los padres de un paciente con la delección, con el fin de identificar individuos con afectación media y/o mosaicismo (12).

El tamizaje de la delección para la población en general puede realizarse en casos de pacientes con cardiopatías o algunas de las manifestaciones previamente mencionadas congénitas identificadas por ecografía fetal. Se realizará entonces, estudios de aneuploidías y dentro de los diagnósticos deberá considerarse el 22q11.2 DS (2, 10)

Además, es importante mencionar que el diagnóstico temprano puede evitar complicaciones como convulsiones debido a hipocalcemia (12) y así mismo, según la manifestación

fenotípica que el paciente presente se podrá realizar una intervención cuyo objeto sea disminuir morbilidad.

Respecto al manejo, se requiere una intervención interdisciplinaria en donde, ante un síndrome que requiere un abordaje longitudinal y amplio, se ajuste el plan de forma individualizada en función de las manifestaciones que presente el paciente (3, 12).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas más comunes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de delección 22q11 que asistieron a la Fundación Cardioinfantil durante el febrero 2010 y 2020?

4.Objetivos

4.1 Objetivo general

Conocer las características clínicas de un grupo de pacientes con el diagnóstico clínico y molecular confirmado con la prueba de FISH de síndrome 22q11, atendidos en la Fundación Cardioinfantil durante el periodo de tiempo comprendido ente febrero de 2010 y febrero 2020.

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características fenotípicas de los pacientes con síndrome de delección 22q11.
2. Describir la tasa de cardiopatías congénitas en la población analizada.
3. Describir las cardiopatías en orden de frecuencia
4. Describir las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio

5. Metodología:

5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional tipo serie de casos

5.2 Población:

Pacientes menores de 18 años en Colombia con diagnóstico de síndrome 22q11.

5.3 Muestra:

Pacientes menores de 18 años que asistieron Fundación Cardioinfantil durante el periodo de febrero de 2010 a febrero de 2020 con diagnóstico de síndrome de 22q11, estos se reclutaron de la siguiente manera:

- Pacientes clasificados en el sistema de la Fundación Cardioinfantil bajo el código CIE-10 de D 82.1: síndrome de delección 22q11, síndrome de DiGeorge.
- Pacientes que cuentan con resultado positivo para FISH realizados en el laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil.

5.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Pacientes entre 0-18 años con FISH positivo para la delección 22q11, quienes hayan sido atendidos al menos una vez en fundación Cardioinfantil (servicios de urgencias, hospitalización y/o consulta externa).

5.5 Criterios de exclusión:

Ninguno

5.6 Variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Sexo	Sexo del paciente reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino– femenino
Edad de detección de la enfermedad	Edad al momento de diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa	Continua	Años, o días y meses en caso de neonatos o lactantes
Régimen de salud	Describir régimen de salud al que pertenece el paciente en el momento de la valoración	Cualitativa	Nominal	Subsidiado Contributivo Prepagada
Presencia de deleción en 22q11	Deleción 22q11 identificada por FISH	Cualitativa	Nominal	Positivo - Negativo
Cardiopatía congénita	Presencia de cardiopatía congénita	Cualitativa	Nominal	• Si • No
Tipo Cardiopatía congénita	Tipo de cardiopatía congénita (si la tiene) diagnosticada por ecocardiograma	Cualitativa	Nominal	• Defecto septal (CIV, CIA) • Tetralogía de Fallot • Truncus arterioso • Coartación de aorta • Truncus arterioso • Alteraciones del arco aórtico • Otra • Ninguna

Malformación craneo-facial	Presencia de malformación craneofacial	Cualitativa	Nominal	Si - No
Discapacidad intelectual	Presencia discapacidad intelectual	Cualitativa	Nominal	Si - No
Tipo de discapacidad intelectual	Tipo discapacidad intelectual	Cualitativa	Nominal	SI - No
Déficit del sistema inmunitario	Presencia de déficit del sistema inmunitario (si lo presenta)	Cualitativa	Nominal	Si - No

5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se solicitó a la institución el registro de todos los pacientes con código CIE-10 D82.1. Posteriormente, se revisó cada historia con énfasis en las variables planteadas y se diligenció un cuadro en Excel. Una vez finalizada la recolección de los datos se anonimizó la información conservando cómo único identificador en la base de datos un número secuencial.

Cadena de custodia de los datos:

- Recolección y almacenamiento a cargo de Andrea González y Valentina Puth - revisión de historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil
- Limpieza de datos: Miguel Alberto Ronderos (tutor temático)
- Codificación de los datos: Andrea González y Valentina Puth - Excel en One Drive con clave donde solo tendrán acceso los investigadores principales.

5.8 Plan de análisis de datos:

Los datos anonimizados fueron analizados por Andrea González, Valentina Puth (investigadoras) y Ana María Pedraza (tutora metodológica)

La base de datos fue guardada en Excel, documento compartido en One Drive con acceso únicamente por parte de los investigadores y tutores.

En cuanto al análisis de los datos, se utilizó estadística descriptiva para resumir variables con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con el tipo de variables escogidas, así como describir las características específicas para alcanzar el objetivo principal. Para las variables categóricas: frecuencias y porcentajes. Para las variables numéricas: medianas y rango. Se evaluó edad de presentación de los síntomas/signos, características clínicas encontradas, cardiopatía congénita asociada.

5.8.1. Plan de manejo de datos

Es importante informar:

- Se almacenó la base de datos anonimizada en un Excel el cual es compartido únicamente entre los investigadores principales y tutores metodológico y temático.
- La información de los datos fue recolectada de historias clínicas de la Fundación Cardio Infantil entre febrero de 2010-febrero de 2020. Se llevó a cabo un análisis estadístico, se almacenará la información por 5 años y quedará a disposición de la Fundación Cardio Infantil.
- Responsables de los datos personales y su anonimato:
 - Valentina Puth: Investigador.
 - Andrea González: Investigador.

5.9 Alcances y límites de la investigación

Este estudio permitirá caracterizar la información de un grupo de pacientes con síndrome de deleción 22q11. Así mismo, buscamos que los pediatras y personal médico conozcan las características principales de este síndrome en una muestra de pacientes colombianos y con

este conocimiento se identifiquen más casos de forma temprana en los servicios de pediatría del país.

Los alcances a los que se pretender llegar con el proyecto de investigación es la publicación en revistas indexadas y no indexadas de Pediatría, Cardiología pediátrica y genética.

Siendo el primer proyecto y primera aproximación a la descripción clínica del síndrome de deleción 22q11 en Colombia, este estudio permitirá al personal de salud caracterizar a los pacientes según sus condiciones sociodemográficas y clínicas. Llevando así a la sospecha de 22q11SD, reduciendo posiblemente el tiempo en que se realiza el diagnóstico y el manejo oportuno.

El actual estudio no pretende establecer nuevos protocolos o guías de manejo.

6. Aspectos éticos

6.1 Uso de datos personales

Se realizó una base de datos en Excel (One Drive) la cual se almacenó en el servidor de nube que provee la Universidad del Rosario, esté se almacenará 5 años en el archivo inicial y 10 años en un archivo central. Las personas con acceso a esta son los investigadores y el tutor metodológico.

La información se guardará bajo clave y está bajo la custodia del investigador principal. Se anonimizó los casos al final la recolección de los mismos. No se presentarán resultados individuales que permitan la identificación de los pacientes.

Respecto al consentimiento informado, este es consensuado y firmado al ingreso del paciente con la Fundación Cardioinfantil (consulta externa, hospitalización o urgencias) donde el paciente acepta que los datos pueden ser usados y consultados para fines investigativos.

6.2 Riesgo del proyecto

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993, este proyecto se clasifica con una investigación de bajo riesgo. Esto, teniendo en cuenta que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo (revisión de historia clínicas) y no se realizarán intervenciones o modificaciones de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes del estudio.

6.3 Vulnerabilidad de la población

La población a estudio son pacientes entre 0-18 años, con potencial vulnerabilidad por ser pacientes menores de edad. Es una población que cursa con un síndrome que se caracteriza por diferentes grados de inmunodeficiencias, complejidad de cardiopatías entre otras que los hacen vulnerables. Además, deben consultar al hospital con frecuencia por la gravedad y descompensación de la enfermedad.

El presente estudio no impacta negativamente sobre el paciente, contrario a esto, impacta en la sensibilización del personal de salud que busca el bienestar del paciente.

El protocolo se aprobó por el comité de ética de la FCI el 21-01-2021 del 20 de Enero de 2021 con acta # 02-2021.

6.4 Titularidad de los productos de investigación

Los titulares de producto son los investigadores principales: Andrea González y Valentina Puth.

7. Resultados

En total se incluyeron 46 pacientes con una mediana de edad de 2 años con un rango intercuartílico de 0 a 5 años (Figura 1). De estos pacientes el 54.35% era de sexo femenino y un diagnóstico confirmado con FISH en el 100% (46pacientes). Ver tabla 1.

El tipo de cardiopatía más frecuentemente encontrada fue la Tetralogía de Fallot en el 26.09% (Figura 3) seguido por alteraciones del arco aórtico y atresia pulmonar (15.22%). Se

encontraron alteraciones velopalatinas, del neurodesarrollo e inmunológicas en el 4.35%, 47.82 % u 47.82% respectivamente. Ver tabla 1 y Figura 4.

Finalmente, solo 1 paciente falleció al final del periodo del estudio.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Variable	N	%
Falleció	1	2.17
Sexo		
Femenino	25	54.35
Masculino	21	45.65
Diagnóstico Confirmado FISH		
Negativo	0	0
Positivo	43	100
Tipo de cardiopatía		
Alteraciones del arco aórtico	8	17.39
Atresia Pulmonar	7	15.22
CIV	1	2.17
Defectos septales	10	21.74
Tetralogía de Fallot	12	26.09
Truncus arterioso	6	13.04
Otros	2	4.35
Alteraciones extracardiacas		
Alteraciones velopalatinas	2	4.35
Alteraciones del neurodesarrollo	22	47.82
Alteraciones inmunológicas	22	47.82

Figura 1. Sexo

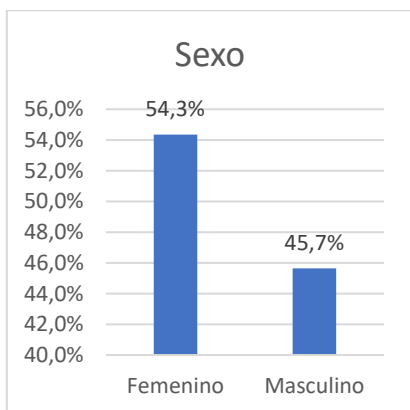


Figura 3. Tipo de cardiopatía

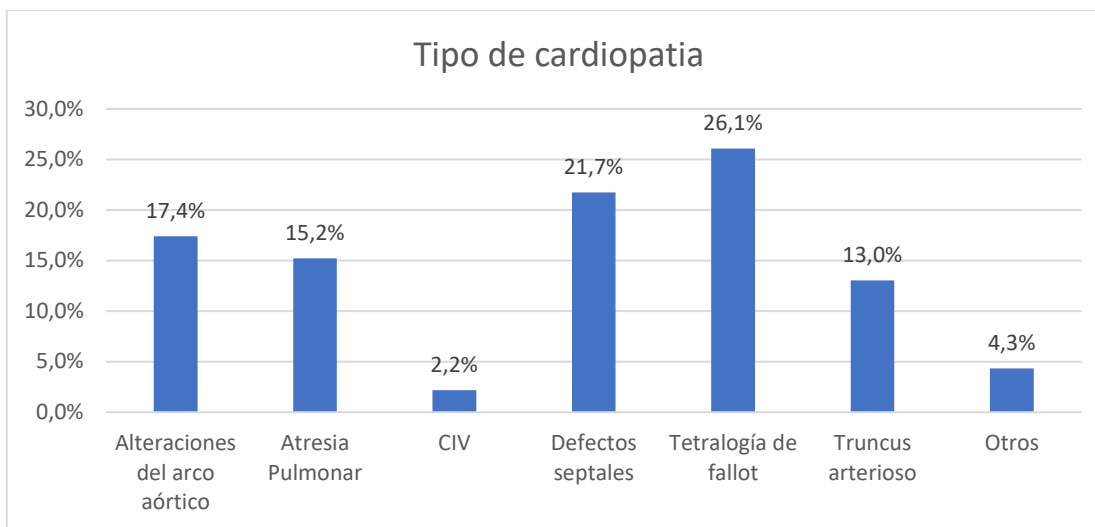
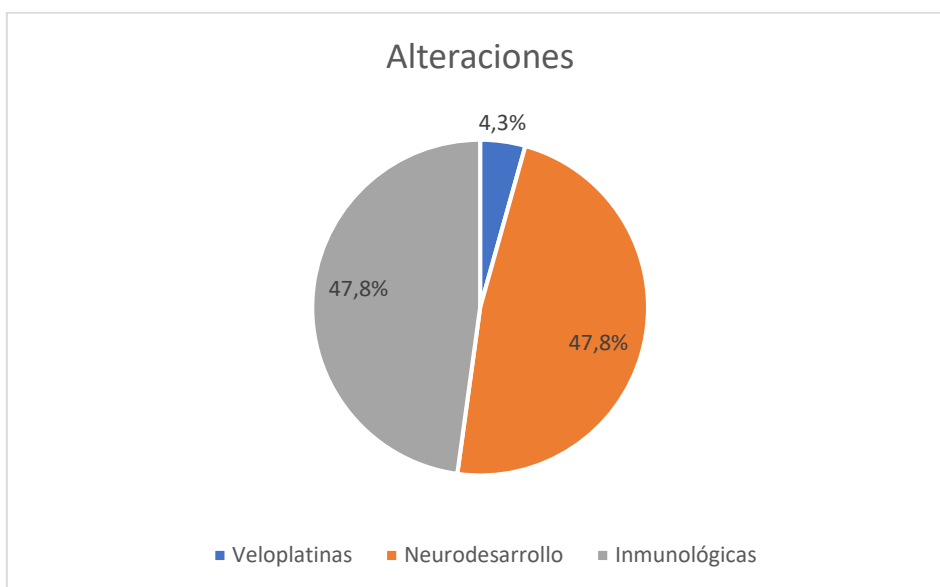


Figura 4. Alteraciones extra cardíacas



En cuanto las comorbilidades de los pacientes, se encontró como la más frecuente las gastrointestinales (45.65%) seguido por las pulmonares (26.09%). El 23.91% de los pacientes no presentaba comorbilidades, 52.17% tenía una sola comorbilidad, 19.57% y 4.35% tenían 2 y 3 comorbilidades respectivamente. Ver tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes

Comorbilidades	N	%
Esqueléticas	1	2.17
Pulmonares	12	26.09
Endocrinológicas	4	8.7
Gastrointestinales	21	45.65
Renales	1	2.17
Neurológicas	8	17.39
Urológicas	1	2.17
Total de comorbilidades		
0	11	23.91
1	24	52.17
2	9	19.57
3	2	4.35

8. Discusión

El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 (SD22q11), también conocido como síndrome velo-cardio-facial, es uno de los síndromes genéticos más comunes con una prevalencia de 1: 4000 a 1:6000 (16). El síndrome ha sido etiquetado de diversas formas como síndrome de DiGeorge, síndrome velo-cardio-facial, síndrome cono-truncal-anomalía-cara, Síndrome de Sedlackova y, con menor frecuencia, síndrome cardiofacial de Cayler (17).

Las microdelecciones del brazo largo del cromosoma 22 en la banda q11.2 se detectan mediante hibridación in situ por fluorescencia, amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple o hibridación genómica comparativa basada en matrices (18).

Como ocurre con todos los síndromes de microdelección, la herencia es autosómica dominante, pero la mayoría de los casos tienen una delección 22 de novo (19). El espectro fenotípico es muy variable, con más de 190 características reportadas, que incluyen cardiopatía congénita, insuficiencia velofaríngea y paladar hendido. trastornos inmunes, dificultades de alimentación e hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo (20). Los defectos cardíacos más frecuentes son las anomalías conotruncuales, incluida la tetralogía de Fallot, el tronco arterioso y la interrupción del arco aórtico (21).

A pesar de la variabilidad fenotípica, los niños con SD22q11 comparten una combinación de rasgos y tienen rasgos dismórficos leves característicos, anomalías físicas menores o apariencia facial típica (hipertelorismo, párpados caídos, nariz tubular, punta de la nariz ancha, boca pequeña y anomalías leves del oído). Las principales características de presentación varían según la edad del paciente (22).

El amplio espectro fenotípico de este síndrome requiere un manejo multidisciplinario de estos pacientes (3). Sin embargo, existe información limitada sobre la historia natural de la enfermedad y el resultado a largo plazo debido a la falta de estudios de seguimiento. Además, los problemas clínicos cambian con el tiempo y requieren diferentes especialistas, que no siempre comprenden la complejidad del trastorno. En este estudio describimos los resultados de una investigación de esta enfermedad para definir mejor la historia natural de este.

Nuestros resultados muestran que los defectos cardíacos congénitos son las características más frecuentes que conducen al diagnóstico en los primeros meses de vida, lo que sugiere fuertemente que los recién nacidos con defectos cardíacos típicos asociados con rasgos faciales deben ser investigados para 22q11.2 (18).

La Tetralogía de Fallot y los defectos septales fueron las malformaciones cardíacas más típicas asociadas al SD22q11, de acuerdo con este estudio en contraste con las alteraciones del arco aórtico en informes anteriores (23).

En casi la mitad de los pacientes se encontraron alteraciones como retraso en el desarrollo, dificultades de aprendizaje y defectos cardíacos menores, frecuentemente asociados con rasgos faciales típicos, llevaron al diagnóstico más tarde en la vida. Por lo tanto, es posible que se pasen por alto los casos sin un fenotipo conocido y se subestime la prevalencia real (18).

Dado que el reconocimiento de las características comunes del síndrome ayudaría en el proceso de diagnóstico clínico, aumentar el conocimiento de los pediatras y los especialistas sobre estas características podría contribuir a una identificación más temprana de los niños con SD22q11 (18).

La herencia del SD22q11 ocurrió en el 9% de los casos, de 13 madres y 5 padres, lo que sugiere una transmisión materna preferencial, como se observó en informes anteriores (22).

El comportamiento reproductivo podría explicar este fenómeno. Por lo tanto, recomendamos que se evalúe a todos los padres para determinar las características clínicas y la delección 22q11.2 ya que estos pueden verse afectados con un fenotipo más leve (18).

La hipocalcemia neonatal causada por hipoparatiroidismo es uno de los síntomas cardinales del SD22q11. En otra serie, solo se informó en el 43% de los casos, pero puede haber sido subestimado porque los niveles de calcio en sangre se probaron solo en pacientes sintomáticos. La frecuencia de hipocalcemia se redujo durante el seguimiento, como era de esperar debido a la implementación de la terapia con calcio. Sin embargo, con frecuencia se puede pasar por alto la hipocalcemia leve o transitoria. Se encontró que tres niños con dolor abdominal y de piernas recurrente tenían una hipocalcemia leve que mejoró con la terapia con calcio con regresión de los síntomas. Como lo sugieren las guías recientes, por lo tanto, recomendamos el cribado y la monitorización sistemáticos de todos los individuos afectados, si es necesario con absorciometría de rayos X computarizada, comenzando en la edad preadolescente / adolescente para prevenir cualquier reducción significativa de la masa ósea (24).

En nuestra cohorte, el desarrollo psicomotor y el retraso del habla y el lenguaje se encuentran entre las manifestaciones más comunes del SD22q11, y los especialistas en estas áreas deben ser conscientes de ello y considerar el SD22q11 en sus diagnósticos diferenciales. Es de destacar que el retraso en el habla y el lenguaje en particular aumenta durante el seguimiento porque se vuelve más evidente con el tiempo. Además del retraso en el desarrollo, los defectos de fonación y las dificultades auditivas influyen en la adquisición del lenguaje en la mayoría de los pacientes (18).

Es interesante notar que, en nuestra serie, el 4.35% de los sujetos habían referido anomalías del paladar (17) pero la frecuencia se reporta como mayor en otros estudios (20, 25) probablemente porque la mayoría de los casos en nuestra cohorte procedían de centros de inmunohematología. La menor frecuencia podría atribuirse a la dificultad de un no especialista para identificar estos defectos sin los procedimientos de diagnóstico más avanzados para el paladar hendido submucoso y el paladar hendido submucoso oculto.

Se requiere una evaluación otorrinolaringológica completa y audiométrica temprana por parte de un equipo especializado para diagnosticar estos problemas, para detectar y corregir defectos del paladar si es necesario.

La intervención por fonoaudiología debe iniciarse temprano. Los problemas del lenguaje y la insuficiencia velofaríngea que se hicieron evidentes con el aumento de la edad en la presente serie, probablemente pudieron haber sido identificados e intervenidos de más tempranamente .

Por otro lado, cerca de la mitad de nuestra cohorte tenía antecedentes de problemas gastrointestinales como reflujo gastroesofágico, trastorno de la deglución y estreñimiento. Otros estudios también han reportado una mejoría con la edad, pero también reportaron un mayor porcentaje (75%) de problemas gastrointestinales en los primeros años de vida (26). Esta discrepancia podría deberse a datos anamnésicos incompletos. Aunque las dificultades de alimentación son frecuentes en estos pacientes, solo algunos de ellos requirieron gastrostomía. Observamos una disminución de las infecciones graves durante el seguimiento. Varios factores, como alteraciones inmunológicas, manifestaciones atópicas, defectos anatómicos, enfermedades cardíacas, reflujo gastroesofágico y desnutrición, podrían contribuir a un mayor riesgo de infecciones, particularmente durante los primeros años de vida. Muchos de estos factores mejoraron con la edad. De acuerdo con informes anteriores, encontramos alteraciones variables en los recuentos de células T, y > 30% de los pacientes tenían un defecto de anticuerpos, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de infecciones recurrentes (27).

Se debe alertar a los hematólogos y reumatólogos de que la trombocitopenia, la anemia y la artritis son las manifestaciones más frecuentes. En estas enfermedades, el uso de terapia inmunosupresora, incluidos los esteroides, puede enmascarar los rasgos faciales típicos. Otros autores han observado un mayor riesgo de infecciones graves y complicaciones autoinmunes y linfoproliferativas en un subgrupo inmunológico específico de lactantes con SD22q11.39. Se necesitan estudios específicos para identificar marcadores inmunológicos que predigan un mayor riesgo de infecciones graves y manifestaciones autoinmunes en pacientes con SD22q11.

9. Conclusiones

Dentro de las características fenotípicas de los pacientes analizados, las más frecuentes y presentes en todos los pacientes, fueron las cardiopatías congénitas. Dentro de estas, la tetralogía de Fallot fue la más común. Las alteraciones del neurodesarrollo y velopalatinas siguieron en frecuencia y dentro de las comorbilidades, las condiciones gastrointestinales como el trastorno de la deglución y el reflujo gastroesofágico fueron las que más se presentaron en nuestra población.

Conociendo y difundiendo estos aspectos clínicos, es posible aumentar la sospecha diagnóstica e intervenciones tempranas que promuevan la atención en salud óptima de los pacientes con 22q11DS.

10. Administración del proyecto

7.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN		TOTAL
	<i>Universidad del Rosario</i>	<i>Fundación Cardio Infantil</i>	
<i>Personal</i>	\$ 3.000,000	\$ 2.000.000	\$ 5.000,000
<i>Computadores</i>	\$ 6.000.000		\$ 6.000.000
<i>Software</i>	\$ 300.000		\$ 300.000
<i>Materiales y Suministros</i>	\$ 200,000		\$ 200.000
<i>Publicaciones</i>	\$ 500,000		\$ 500.000
<i>Servicios Técnicos</i>	\$ 100.000		\$ 100.000
TOTAL	\$12.100.000		\$ 12.100.000

Cronograma

Actividades	Ago	Sept	Oct	Nov.	Dic	Ene	Feb.	Marz	Abr.	Mayo	Jun	Jul.	Ago	Sept	Oct.	Nov	Dic	Ene	Feb	Mazo	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct
Reuniones con asesor metodológico	■		■	■		■	■			■			■		■					■	■						
Reuniones con asesor metodológico	■		■		■	■				■			■		■					■	■						
Correcciones de protocolo	■		■																								
Entrega de protocolo			■																								
Diseño de documento de comité de ética												■	■														
Entrega y aceptación de comité de ética																■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Recolección de datos																		■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Análisis de datos																											
Redacción de documento																							■	■	■	■	
Revisión																										■	
Entrega final																											

11. Referencias Bibliográficas

1. Hacıhamdioglu B, Hacıhamdioglu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: Current perspective. Appl Clin Genet. 2015;8:123–32. .
2. Ramírez-Cheyne J, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Madrid A, Saldarriaga W. Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2016;23(5):443–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.008>.
3. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr [Internet]. 2011;159(2):332–339.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>.
4. Carpetá S, Pineda T, Martínez MC, Osorio G, Porras-Hurtado GL, Rojas J, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome in Colombian Patients With Syndromic Cleft Lip and/or Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2019;56(1):116–22. .
5. Mcdonald-mcginn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. The eponymous description of DiGeorge syndrome —. Nat Rev Dis Prim [Internet].

- 2015;1(November):15071. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189754><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4900471>.
6. Carlos Manuel Mojica Walteros. Factores de riesgo para mortalidad quirúrgica en menores de un año co cardiopatía congénita. Universidad del Rosario; 2009. .
 7. Angarita IQ. Análisis genómico en pacientes con anomalía de Ebstein. Universidad del Rosario; 2018.
 8. Vo OK, McNeill A, Vogt KS. The psychosocial impact of 22q11 deletion syndrome on patients and families: A systematic review. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(10):2215–25.
 9. Sgardioli IC, Paoli Monteiro F, Fanti P, Paiva Vieira T, Gil-Da-Silva-Lopes VL. Testing criteria for 22q11.2 deletion syndrome: Preliminary results of a low cost strategy for public health. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–8. .
 10. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–9.
 11. McDonald-McGinn D, Emanuel B, Zackai E. 22q11 . 2 Deletion Syndrome. *GeneReviews* [Internet]. 2013;1–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301696>.
 12. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiryeve N, Holt A, Butler MG, et al. Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res*. 2009;124(2):113–20.
 13. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, Lambiase C, Calcagni G, Trezzi M, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A*. 2019;176(10):2087–98. .
 14. Goldmuntz E. 22q11 Deletion Beyond 6 Months of Age. 2001;108(6):4–7. .
 15. Sullivan KE. Chromosome 22q11 . 2 Deletion Syndrome. 1968;28:1–8.
 16. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, 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.

17. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34: 798-804.
18. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(6):1475-80.e2.
19. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
20. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:3-10.
21. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome and del22q11. *Genet Couns* 1999;10:25-33.
22. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003;63:308-13.
23. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1617-24.
24. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, Manoni C, Genuardi M, Colarusso G, et al. Bone density and metabolism in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del22q11). *Eur J Endocrinol* 2010;163:329-37.
25. Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1217-40. vi.
26. Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005; 164:146-53.
27. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Gathman B, Davis O, Sullivan KE. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 2012;161:950-3 e1.

