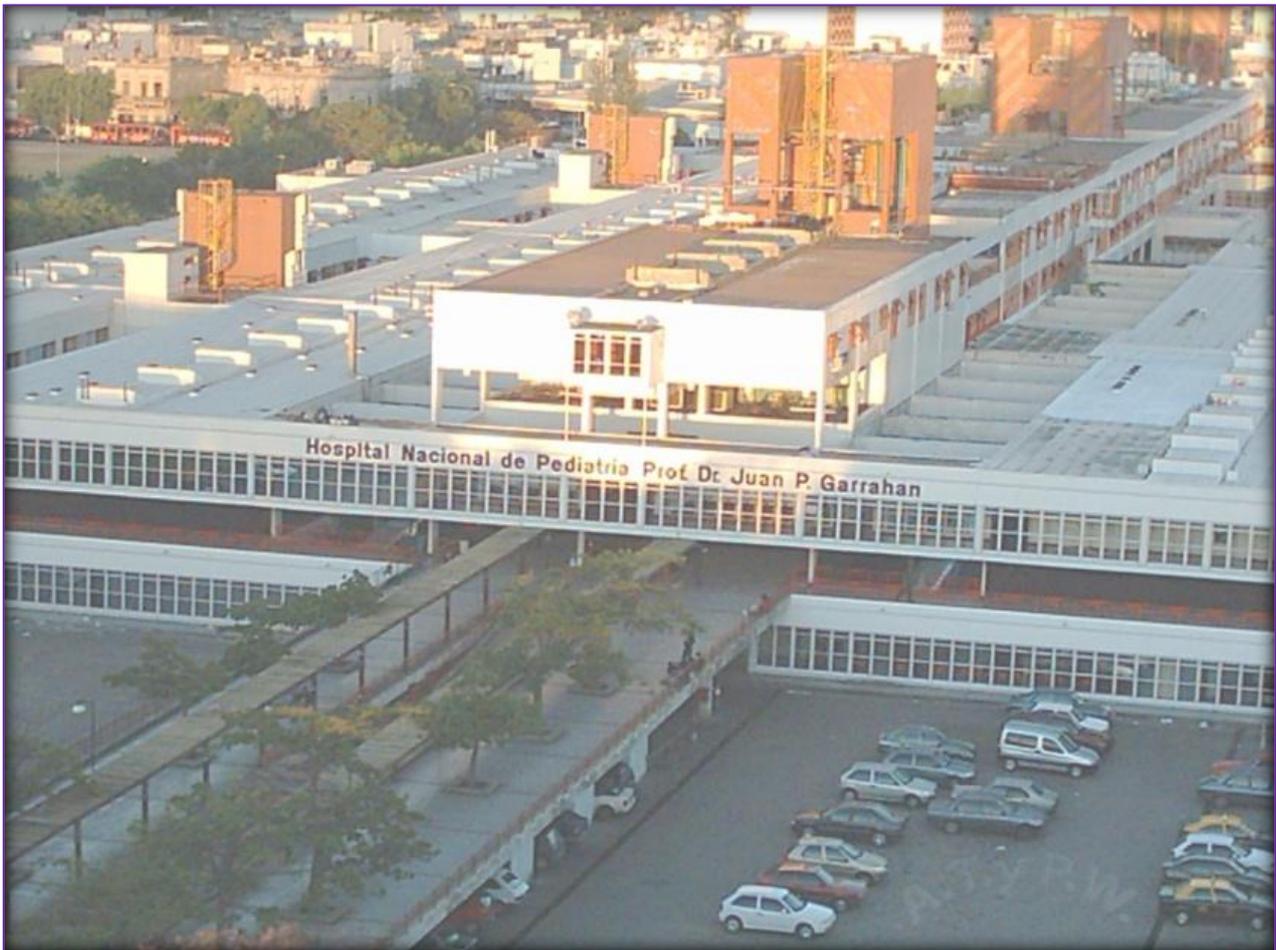


# GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA



## HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

## **HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”**

**Dirección Asociada de Docencia e Investigación: Dr. Mario Grenoville**

**Coordinación de Investigación Tecnológica: Dra. Graciela Demirdjian**

### **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP)**

#### **Coordinación General:**

*Dra. Graciela Demirdjian*

#### **Comités Editoriales:**

##### **Comité de Guías de Práctica Clínica (GPC)**

*Dra. Silvina Kuperman*  
*Farm. Marcela Rousseau*  
*Dra. Roxana Martinitto*  
*Dra. Virginia Fano*  
*Dra. Estela Rodríguez*  
*Dra. Erica Hammermüller*  
*Dra. Ana Lorusso*  
*Dr. Gustavo Pereyra*  
*Dra. Eva Pérez Lozada*  
*Dra. Adriana Macchi*  
*Lic. Sandra Blasi*  
*Dr. Juan Carlos Vassallo*  
*(Coordinación de Docencia de Postgrado)*

##### **Comité de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)**

*Dra. Marcela Palladino*  
*Dr. Hernán Rowenzstein*  
*Dr. Claudio Racana*  
*Dra. Silvina Ruvinsky*  
*Dra. M. Teresa Mazzucchelli*  
*Dr. Marcelo Andrade*  
*Dra. Marta Monteverde*  
*Dr. José Lipsich*  
*Bioq. Alicia Moroni*  
*Klgo. Dardo Frachia*  
*Farm. María Gabriela Fernández*  
*Dra. Susana P. Rodríguez*  
*(Coordinación de Investigación Clínica)*

Ejercer la Pediatría de manera racional y efectiva no es una tarea fácil. Los pacientes graves que sobreviven y se cronifican plantean nuevos desafíos, cada vez hay más información de variable confiabilidad y menos tiempo disponible para actualizarse, muchas intervenciones diagnósticas y terapéuticas son riesgosas o costosas y los recursos sanitarios son siempre limitados.

Las **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP) del Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”** (que continúan el camino iniciado por los **Criterios de Atención**) fueron pensadas como una herramienta facilitadora para la asistencia de pacientes complejos (**Guías de Manejo**) o el uso apropiado de tecnologías sanitarias (**Guías de Utilización**), integrando en una serie de recomendaciones prácticas la revisión de la mejor evidencia científica disponible con la amplia experiencia acumulada por los expertos locales en las distintas áreas pediátricas abarcadas por el hospital.

Sus principales **objetivos** están dirigidos a unificar criterios, facilitar el proceso de referencia y contra-referencia con otros centros, promover la formación continua de los profesionales pediátricos en una atención más costo-efectiva, fomentar un uso más racional de los recursos y optimizar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.

Para poder cumplir con estos propósitos, nuestros **expertos multidisciplinarios**, con la asistencia técnica de los **Comités de Guías de Práctica Clínica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias** del hospital y la **Coordinación de Investigación Tecnológica**, están desarrollando una ardua tarea que incluye la búsqueda exhaustiva de la literatura científica, la selección en base al análisis crítico de la mejor evidencia disponible, y la formulación por consenso interdisciplinario de recomendaciones flexibles y adaptables al contexto local de cada usuario potencial de las guías.

Este proceso de cambio contempla la incorporación gradual del **Sistema GRADE** para la **clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación** (ver más adelante). La aplicación de estos criterios (ya ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional) requiere de la valoración crítica de aspectos metodológicos de la información proveniente de la investigación, así como la consideración de la seguridad y costo-efectividad de las tecnologías recomendadas, pero simplifica la tarea para el usuario de las guías, ya que se traduce en **recomendaciones fuertes** (hágalo) o **débiles** (puede o no hacerlo, según otros criterios como preferencias, accesibilidad, riesgos o costos).

Hemos incorporado a las guías otros elementos de apoyo: un **Glosario** que contiene las definiciones operativas de los principales términos utilizados en las respectivas guías y los **términos MeSH (Medical Subject Headings)** que utiliza **MEDLINE** para indexar información, útiles a la hora de realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar las palabras claves apropiadas y asegurar su correcta escritura en idioma inglés (en la versión de cada guía disponible vía Internet en la web del hospital con acceso libre a texto completo, estos términos poseen enlaces a la página correspondiente de **PubMed** que permiten acceder directamente para ampliar una búsqueda bibliográfica sobre los temas tratados).

Finalmente, cada guía se inicia con un **Resumen de las recomendaciones** y la última **fecha de actualización** (en la web las guías son actualizadas periódicamente por los autores; las modificaciones sustanciales serán publicadas regularmente en la versión impresa como anexos). Se enuncian también las **preguntas clínicas** que abarca la guía (tipo de paciente o problema al que se aplica, intervenciones que considera, resultados de salud), y en algunas se incluyen **algoritmos de decisión** para la consulta rápida y **tablas de evidencia** donde se resaltan los estudios de mayor impacto sobre las recomendaciones (en la web se incluyen enlaces a los artículos referenciados o sitios de interés).

Esperamos que estas nuevas estrategias sean de utilidad para los usuarios de estas guías dentro y fuera del ámbito hospitalario. Sabemos que no son perfectas sino perfectibles... pero el camino sólo se hace al andar.

**Dra. Graciela Demirdjian**

**Coordinación de Investigación Tecnológica – Docencia e Investigación  
Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**



## SISTEMA GRADE

Los sistemas iniciales de clasificación de **niveles de evidencia y grados de recomendación** eran tan heterogéneos y complicados que comprenderlos como lector o aplicarlos como usuario era difícil.

El **GRADE WORKING GROUP** (formado por líderes de la **Medicina Basada en la Evidencia**), tomando en consideración estas dificultades, ha promovido el consenso internacional sobre la unificación de criterios en el **Sistema GRADE** para la valoración de grados de evidencia y recomendación en las guías de práctica.

## ¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver **TABLA**).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<b>ALTA</b> Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	<b>FUERTES</b> Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
<b>MEDIA</b> Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	<b>DEBILES</b> Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos. Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable.
<b>BAJA</b> Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).

## ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real.

La consideración de estos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones:**

- ▣ **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- ▣ **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar los riesgos, disponibilidad, costos o preferencias de los pacientes).

#### **EN RESUMEN:**

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un **“hágalo siempre!”** o bien **“no lo haga nunca!”**

Una **RECOMENDACIÓN DEBIL** implica un **“puede hacerlo, pero considere otros factores!”**

*Confiamos en que nuestra tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones enunciadas en estas guías, para el beneficio de nuestros pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.*

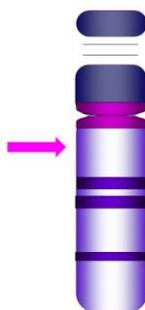
**Dra. Graciela Demirdjian**  
**Coordinación de Investigación Tecnológica**  
**Docencia e Investigación**  
**Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D *et al*: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. *Atención Primaria* 2006; 37(1): 1-11.

# GAP 2010

## MANEJO DEL SÍNDROME VELO-CARDIO-FACIAL (S. de DiGeorge - Microdelección 22q11 - VCFS/del22q11)



---

### AUTORES:

**Grupo Interdisciplinario de Atención - Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan":**

**Dra. María Gabriela Obregón, Dra. Mariela Paola Vilte, Bioq. Gabriela Zelaya**  
(Servicio de Genética)

**Dra. Fernanda de Castro Pérez** (Servicio de Clínica Pediátrica)

**Dra. Maria Victoria Lafuente** (Servicio de Cardiología)

**Dra. Estela Rodríguez, Dra. Silvina Napoli, Lic. Mirta Ortega, Lic. Laura Olivera**  
(Servicio de Clínicas Interdisciplinarias)

**Dr. Matías Oleastro, Dra. Natalia Basile** (Servicio de Inmunología)

**Dra. Gabriela Guercio, Dra. Noelia Dujovne** (Servicio de Endocrinología)

**Dra. María Alejandra Bordato** (Servicio de Salud Mental)

---

---

### REVISOR:

**Dra. Virginia Fano**

(Servicio de Crecimiento y Desarrollo - Hospital Garrahan)

---

**Fecha de actualización y última revisión de la guía: Enero de 2010**

---



<b>Objetivos y Alcances</b>	<b>10</b>
<b>Metodología</b>	<b>11</b>
<b>Glosario</b>	<b>11</b>
<b>Resumen de las Recomendaciones</b>	<b>12</b>
<b>Introducción</b>	<b>16</b>
<b>RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO:</b>	
<b>A. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA:</b>	
<b>1. Presentación Clínica</b>	<b>17</b>
<b>2. Diagnóstico Genético</b>	<b>18</b>
<b>B. MANEJO TERAPÉUTICO:</b>	
<b>1. Cardiovascular</b>	<b>20</b>
<b>2. Respiratorio y ORL</b>	<b>21</b>
<b>3. Inmunológico</b>	<b>22</b>
<b>4. Endocrinológico</b>	<b>25</b>
<b>5. Neurodesarrollo</b>	<b>27</b>
<b>6. Conductual, Psicológico y Psiquiátrico</b>	<b>29</b>
<b>Comentarios Finales</b>	<b>30</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>30</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>31</b>

## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

---

### OBJETIVOS

---

La siguiente **guía de práctica clínica** tiene como **propósitos**:

- Brindar la información necesaria y recomendaciones prácticas a los profesionales para el diagnóstico y la atención precoz de estos pacientes en todos los niveles de atención de la salud desde atención primaria (APS) hasta hospitales de mayor complejidad.
- Difundir la existencia del síndrome para favorecer su reconocimiento entre los profesionales de la salud y proveer información a los padres de estos niños para anticipar las complicaciones y mejorar la calidad de atención de los pacientes y su calidad de vida.

### ALCANCES

---

#### **Población diana:**

Pacientes afectados del VCFS/del22q11 desde el nacimiento hasta los 18 años.

#### **Población de usuarios:**

Profesionales de la salud que asistan pacientes con este síndrome en todos los niveles de atención.

### PREGUNTAS CLINICAS

---

1. *¿Cuáles son los **signos clínicos de sospecha** del VCFS?*
2. *¿Qué **exámenes complementarios** incluye el **plan diagnóstico**?*
3. *¿Cuándo debe solicitarse la **interconsulta al especialista**?*
4. *¿Qué **complicaciones** pueden preverse en un paciente con VCFS?*
5. *¿Cuáles son las pautas para el **manejo multidisciplinario**?*

## METODOLOGIA

### GRUPO DE TRABAJO

Esta guía fue elaborada por el **Grupo Multidisciplinario de Atención de VCFS del Hospital Garrahan** que funciona desde **1997** y está formado por profesionales pediatras, cardiólogos, neurólogos, psiquiatras, inmunólogos, endocrinólogos, psicopedagogos, fonoaudióloga, genetistas y citogenetistas. Siendo a nuestro conocimiento el único en el país, creemos que nuestra experiencia puede ser útil para orientar en el diagnóstico y seguimiento de estos niños.

Los fundamentos para la elaboración de una **guía de práctica clínica basada en el consenso de expertos** para estos pacientes incluyen la prevalencia de la entidad, la necesidad del reconocimiento del síndrome para un diagnóstico precoz, y la orientación para el seguimiento de los distintos aspectos afectados en estos niños, ya que la evidencia científica en la literatura es débil con respecto a las recomendaciones.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

La guía recopila información de la bibliografía existente sobre el síndrome y la experiencia del grupo multidisciplinario de expertos, por lo que el **grado de recomendación** según el **Sistema GRADE** es **débil** aunque es el **mejor nivel de evidencia disponible** dada la baja prevalencia de la enfermedad.

## GLOSARIO

**Síndrome velo-cardio-facial (MeSH: DiGeorge Syndrome):** Enfermedad congénita caracterizada por una serie de malformaciones que incluyen la ausencia del timo y la glándula paratiroides resultando en inmunodeficiencia a células T e hipocalcemia, defectos en el tracto de salida cardíaco y anomalías craneofaciales (**síndrome velo-cardio-facial, "velocardiofacial syndrome", VCFS**). La mayoría de los casos ocurre por una delección del cromosoma 22q11.2 o una mutación del gen *TBX1*.

# GAP 2010: Manejo del Síndrome Velo-Cardio-Facial (S. de DiGeorge - Microdelección 22q11 - VCFS/del22q11)

## RESUMEN

### Síntesis de las Recomendaciones

#### MANEJO Y SEGUIMIENTO:

(GRADE: NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIONES DÉBILES)

##### A. EN EL PERÍODO NEONATAL:

1. Frente a la **sospecha clínica** realizar **interconsulta con Genética**.  
Confirmar diagnóstico con **cariotipo y FISH al niño**.  
Realizar **FISH a padres** para el **asesoramiento genético**.
2. **Evaluación cardiológica** que incluya **Rx de tórax, ECG y ecocardiograma**.
3. **Medición del metabolismo fosfocálcico, FAL y PTH** para evaluar hipoparatiroidismo, seguido de una **consulta endocrinológica**.  
**Pesquisa neonatal y evaluación del estado tiroideo**
4. **Evaluación completa del estado inmunológico** en el momento del diagnóstico.  
Solicitar:
  - **Hemograma con frotis**
  - **Recuento linfocitario con fenotipo linfocitario ampliado (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19)**
  - **Dosaje de inmmoglobulinas (G, A, M)**
  - **Respuesta proliferativa linfocitaria in vitro a mitógeno PHA-fitohemaglutinina**  
Según los resultados se caracterizará el **déficit inmunitario**, y se podrá indicar:
  - **Restricción de vacunas con gérmenes vivos**
  - **Profilaxis antibiótica trimetoprima-sulfametoxazol (TMS)**
  - **Utilización de hemoderivados irradiados y filtrados**
5. Evaluar **problemas alimentarios** como reflujo nasal y gastroesofágico, dificultades para deglutir y succionar, microaspiración especialmente en la incorporación de la alimentación, vómitos y constipación.
6. Buscar **anomalías del paladar**, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual consulta con ORL, Cirugía Plástica y Endoscopia Respiratoria.
7. **Ecografía renal** para valorar **defectos de la estructura renal**.
8. **Estudios radiológicos** para descartar **anomalías vertebrales**.
9. Si se sospecha **anillo vascular** por **estridor** solicitar **esofagograma y endoscopia**.
10. **Evaluación auditiva**.
11. **Control oftalmológico con fondo de ojo**

## **B. DE 1 MES HASTA LOS 4 AÑOS:**

1. Frente a la **sospecha clínica** realizar **interconsulta con Genética**.
  - Confirmar diagnóstico con **cariotipo y FISH al niño**.
  - Realizar **FISH a padres** para el **asesoramiento genético**.
2. Se sugiere **control clínico multidisciplinario** cada **6 meses** hasta los **4 años**.
3. **Evaluación del crecimiento con antropometría** y en caso de **baja talla** solicitar **evaluación por Endocrinología (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento)**
4. **Evaluación cardiológica** al momento del diagnóstico y control según la indicación del especialista de acuerdo a la complejidad de la patología.
5. Evaluar **problemas alimentarios** como reflujo nasal y gastroesofágico, dificultades para deglutir y succionar, microaspiración especialmente en la incorporación de la alimentación, vómitos y constipación.
6. Buscar **anomalías del paladar**, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual **consulta con ORL, Cirugía Plástica y Endoscopia Respiratoria**.
7. **Evaluación auditiva**.
8. **Evaluación completa del estado inmunológico** para descartar o confirmar **inmunodeficiencia**. Según esto:
  - Adecuar **esquema vacunatorio**
  - Indicar **profilaxis antibiótica (TMS)**
  - Utilización de **hemoderivados irradiados y filtrados**
9. **Estudios radiológicos** para descartar **anomalías vertebrales** al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos. Investigar sobre **dolores crónicos en piernas**.
10. **Ecografía renal** para valorar **defectos de la estructura renal** al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos.
11. **Control oftalmológico con fondo de ojo** al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos.
12. **Evaluación del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo** al diagnóstico y **una vez por año**.

En caso de procedimientos quirúrgicos, episodios febriles o infecciosos chequear calcemia.
13. **Evaluación de las pautas madurativas** para detectar precozmente **retraso**.
  - **Control pediátrico de la maduración**, de ser posible utilizar **PRUNAPE**.
  - Considerar el **lenguaje según la edad**.
  - **Evaluación formal de la maduración** al final del **1º año** con instrumento cuantitativo (CAT/CLAM).
  - Si es necesario, indicar **intervención terapéutica adecuada** (estimulación temprana o fonaudiología o psicopedagogía o terapia ocupacional).
  - Sospechar **alteración palatina** en caso de **voz nasal**.
  - **Consulta neurológica**.

### **C. DE LOS 4 A LOS 13 AÑOS:**

1. Frente a la sospecha clínica realizar **interconsulta con Genética**.
  - Confirmar diagnóstico con **cariotipo y FISH al niño**.
  - Realizar **FISH a padres** para el **asesoramiento genético**.
2. **Control clínico multidisciplinario anual**.
3. **Evaluación del crecimiento con antropometría y desarrollo puberal**. En caso de **baja talla o alteración del tempo puberal** solicitar **evaluación por Endocrinología** (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento).
4. **Evaluación por Cardiología** de acuerdo al tipo de cardiopatía.
5. Evaluar **problemas alimentarios** como reflujo nasal y gastroesofágico, dificultades para deglutir y succionar, microaspiración especialmente en la incorporación de la alimentación, vómitos y constipación.
6. Buscar **anomalías del paladar**, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual **consulta con ORL, Cirugía Plástica y Endoscopia Respiratoria**.
7. **Evaluación auditiva**.
8. **Evaluación completa del estado inmunológico** para descartar o confirmar **inmunodeficiencia**. Según esto:
  - Adecuar **esquema vacunatorio**
  - Indicar **profilaxis antibiótica (TMS)**
  - Utilización de **hemoderivados irradiados y filtrados**
9. **Evaluación del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo al diagnóstico y una vez por año**. En caso de **procedimientos quirúrgicos, episodios febriles o infecciosos** chequear calcemia.
10. **Rx de columna completa** para descartar **anomalías vertebrales** al diagnóstico, vigilar **escoliosis**. Investigar sobre **dolores crónicos en piernas**.
11. **Ecografía renal** para valorar **defectos de la estructura renal** al diagnóstico.
12. **Control oftalmológico con fondo de ojo** al diagnóstico.
13. **Evaluación por Hematología** si existe **historia de sangrado o trastornos en la coagulación**.
14. **Evaluación neurocognitiva por Psicopedagogía y del lenguaje por Fonoaudiología**.
  - Orientar los **tratamientos** necesarios en estas áreas.
  - Realizar las adecuaciones escolares convenientes y decidir tipo de **escolaridad**. Tener presente la frecuencia de hiperactividad y trastorno atencional.
  - Sospechar **alteración palatina** en caso de **voz nasal**.
  - **Consulta neurológica**
15. Interrogar sobre **trastornos conductuales**. Eventual **consulta con Psiquiatría**.

#### **D. EN LA ADOLESCENCIA DE 13 A 18 AÑOS:**

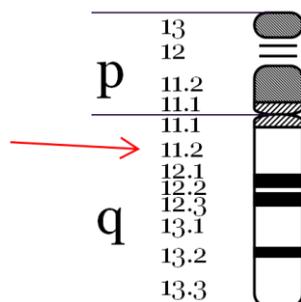
1. Frente a la sospecha clínica realizar **interconsulta con Genética**.
  - Confirmar diagnóstico con **cariotipo y FISH al niño**.
  - Realizar **FISH a padres** para el **asesoramiento genético**.
2. **Control clínico multidisciplinario anual**.
3. **Evaluación del crecimiento con antropometría y desarrollo puberal**. En caso de **baja talla y alteración del tempo puberal** solicitar **evaluación por Endocrinología** (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento).
4. **Evaluación por Cardiología** de acuerdo al tipo de cardiopatía.
5. Evaluar **problemas alimentarios** como dificultades para deglutir, microaspiración, vómitos y constipación.
6. Buscar **anomalías del paladar**, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual **consulta con ORL, Cirugía Plástica y Endoscopía Respiratoria**.
7. **Evaluación auditiva**.
8. **Evaluación completa del estado inmunológico** para descartar o confirmar **inmunodeficiencia**. Según esto:
  - Adecuar **esquema vacunatorio**
  - Indicar **profilaxis antibiótica (TMS)**
  - Utilización de **hemoderivados irradiados y filtrados**
9. **Evaluación del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo al diagnóstico y una vez por año**. Chequear calcemia en caso de **episodios febriles o infecciosos y procedimientos quirúrgicos**.
10. **Rx de columna completa** para descartar **anomalías vertebrales** al diagnóstico, vigilar **escoliosis**. Investigar sobre **dolores crónicos en piernas**.
11. **Ecografía renal** para valorar **defectos de la estructura renal** al diagnóstico.
12. **Control oftalmológico con fondo de ojo** al diagnóstico.
13. **Evaluación neurocognitiva y del lenguaje** si no fue realizada previamente
  - Control de seguimiento para evaluar características de **aprendizaje y desempeño escolar**.
  - Orientación de la **escolaridad** especial con talleres laborales, o común con integraciones y adecuaciones curriculares.
  - Sospechar **alteración palatina** en caso de **voz nasal**.
  - **Consulta neurológica** si presenta síntomas.
14. Pesquisa de **desórdenes psiquiátricos** (como trastorno bipolar, esquizofrenia, déficit de atención con o sin hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo). Eventual **consulta con Psiquiatría**.
15. **Asesoramiento genético** al paciente en etapa reproductiva.

**Fecha de actualización y última revisión de las recomendaciones: Enero de 2010**

## INTRODUCCION

El **Síndrome de Deleción 22q11.2**, también llamado **Velo-Cardio-Facial (VCFS/del22q11)**, **S. de Di George**, **S. de Shprintzen**, **S. de Takao** (“*Conotruncal Anomaly Face Syndrome*”), o **S. de Cayler**, es una entidad causada por una **anomalía cromosómica, deleción en la región q11 (brazo largo) del cromosoma 22 (Figura 1)**.

**FIGURA 1: Esquema de cromosoma 22** (la flecha señala la región que se delecciona)



Se trata de una **enfermedad multisistémica** de expresión variable que afecta el aparato cardiovascular, la inmunidad, las funciones endocrinológicas, la cavidad oral, el desarrollo neurocognitivo, con una expresión fenotípica clínica particular.

La **prevalencia** estimada es de **1:4000**. No hay estudios que confirmen esto al nacimiento, ya que debido a las múltiples denominaciones del síndrome se hace difícil el registro. Pero es seguramente más alta porque algunos niños con VCFS mueren al nacer o en los primeros días de vida por las anomalías cardíacas severas y alteraciones inmunológicas graves, y porque aquel niño que muestra como sintomatología solo voz nasal, algunos rasgos faciales y/o trastorno de aprendizaje no suele ser derivado a centros de mayor complejidad con médicos entrenados para la detección del síndrome. <sup>1</sup>

Aproximadamente el **93%** de los pacientes tienen una **deleción cromosómica “de novo”** sin ningún padre afectado; sólo en el **5-7% se hereda de algún progenitor**. <sup>2</sup> Los padres afectados algunas veces muestran un fenotipo leve, por lo que numerosos autores hacen hincapié en la necesidad de los estudios parentales. <sup>3</sup>

## ETIOPATOGENIA:

La patogenia ha sido relacionada con la **deleción de una región del brazo largo del cromosoma 22** que abarca en la mayoría de los casos 3 millones de pares de bases (**3 Mb**), en el **7-8%** de los casos una deleción más pequeña de **1.5 Mb** y en un **2-3%** como producto de rearrreglos más pequeños dentro de la región crítica 22q11. <sup>2</sup> El tamaño de la deleción no se correlaciona con la expresión del síndrome dado que en una misma familia la expresión clínica puede ser diferente. <sup>1</sup> Numerosas hipótesis han sido planteadas para explicar esto. <sup>3</sup>

# RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO

## A. EVALUACION DIAGNÓSTICA

### 1. PRESENTACIÓN CLÍNICA:

Los individuos con VCFS/del 22q11 tienen una amplia variabilidad clínica, se han descrito más de **180 características clínicas físicas, del desarrollo y del comportamiento.** <sup>1-2</sup> No hay pacientes que presenten todas las características, incluso se han descrito pacientes con mínimos signos. <sup>3</sup> Dada esta gran variabilidad, no se pueden establecer criterios mayores o menores, sólo **criterios orientadores de sospecha** que son de gran importancia para la **detección temprana** de este síndrome:

#### ■ **Signos más constantes clave de la sospecha diagnóstica:**

- **Características faciales definidas:** cara alargada, hendiduras palpebrales estrechas con capuchón periorbitario, nariz de dorso ancho con punta bulbosa, retrognatia o micrognatia, orejas pequeñas y displásicas.
- **Manos:** con dedos largos y ahusados.
- **Cardiopatía congénita:** Comunicación interventricular con atresia pulmonar, tetralogía de Fallot, tronco arterioso, interrupción del arco ártico, defectos del tabique interventricular, etc.
- **Anormalidades del paladar:** incompetencia velofaríngea, fisura del paladar y fisura submucosa, con voz nasal y trastornos de deglución.
- **Dificultades del aprendizaje y retraso madurativo.**
- **Déficit inmunitario.**
- **Hipocalcemia.**

#### ■ **Anomalías que se pueden encontrar menos frecuentemente:**

- **Génito-urinarias:** agenesia renal, hidronefrosis, riñón poliquístico o displásico, duplicación renal, riñón en herradura, ausencia de útero, hipospadias, hernia inguinal y criptorquidia.
- **Tiroideas:** hipo e hipertiroidismo
- **Hipoacusia**
- **Esqueléticas:** polidactilia pre o postaxial de manos y/o pies, costillas supernumerarias, hemivértebras, craneosinostosis. Dolor crónico de piernas.
- **Laringo-traqueales:** anillo vascular, laringomalacia, malformaciones vasculares en cuello (a considerar en cirugías máxilofaciales).
- **Oftalmológicas:** vasos retinianos tortuosos, ptosis, embriotoxon posterior, coloboma, cataratas, esclerocórnea y estrabismo.
- **SNC:** atrofia cerebelar, polimicrogiria, defectos del tubo neural, hipotonía, convulsiones, facies asimétrica al llanto.

- **Gastrointestinales:** ano anterior o imperforado, atresia esofágica, atresia yeyunal, hernia inguinal, hernia diafragmática, malrotación intestinal, enfermedad de Hirschsprung, bazo accesorio.
- **Enfermedades autoinmunes:** trombocitopenia, artritis reumatoidea, enfermedad de Graves, vitiligo, neutropenia, anemia hemolítica.
- **Trastornos psiquiátricos.**

#### ▣ **Hallazgos pocas veces descriptos:**

- **Neoplasias:** hepatoblastoma, tumor de Wilms, neuroblastoma, carcinoma de células renales.
- **Déficit de hormona de crecimiento**

En nuestra **casuística de 155 pacientes (77 varones y 78 mujeres)** diagnosticados con un **rango etario de 1 día a 16 años (mediana de 23 meses)** entre **1997 - 2010**, hemos observado la siguiente **prevalencia de las características clínicas** descriptas:

- **Facies:** 96%
- **Cardiopatías congénitas:** 76%
- **Anomalías del paladar:** 69%
- **Inmunodeficiencia de tipo celular:** 63% (especialmente en los primeros años de vida, con infecciones recurrentes)
- **Hipocalcemia:** 37%
- **Anomalías renales:** 21%
- **Hipoacusia:** 27% (predominando las de tipo conductivo leve)
- **Dificultades en el aprendizaje, retraso madurativo o mental:** 87%

La **mortalidad** observada en nuestra serie fue del **8%**, principalmente por complicaciones vasculares.

Se estudiaron **55 familiares**, encontrando **6 madres** que presentaban la **delección (11%)**.

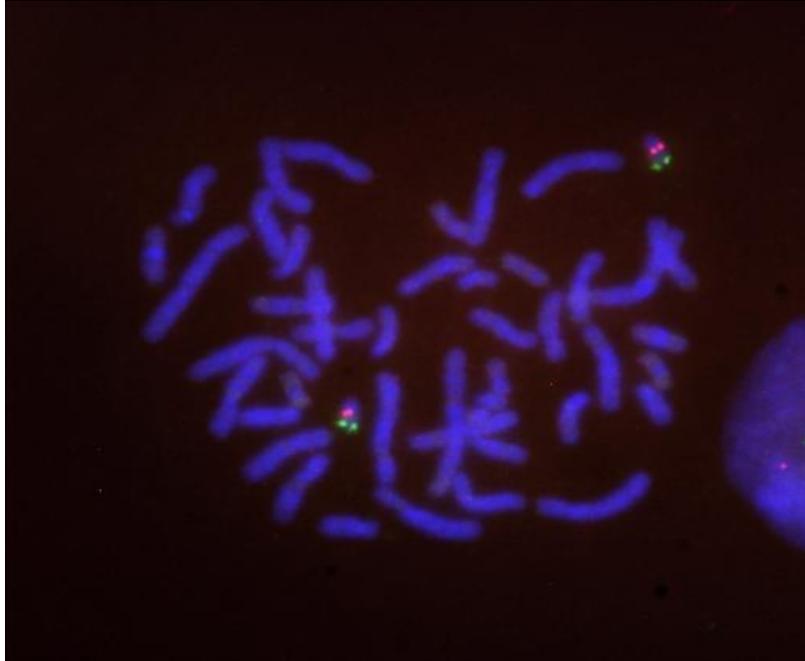
Se destaca que nuestra población presenta una clínica más florida y complicada en relación a la bibliografía <sup>2</sup> dado el **sesgo de derivación** por ser un hospital de alta complejidad al que arriban los pacientes más complejos.

## **2. DIAGNÓSTICO GENÉTICO:**

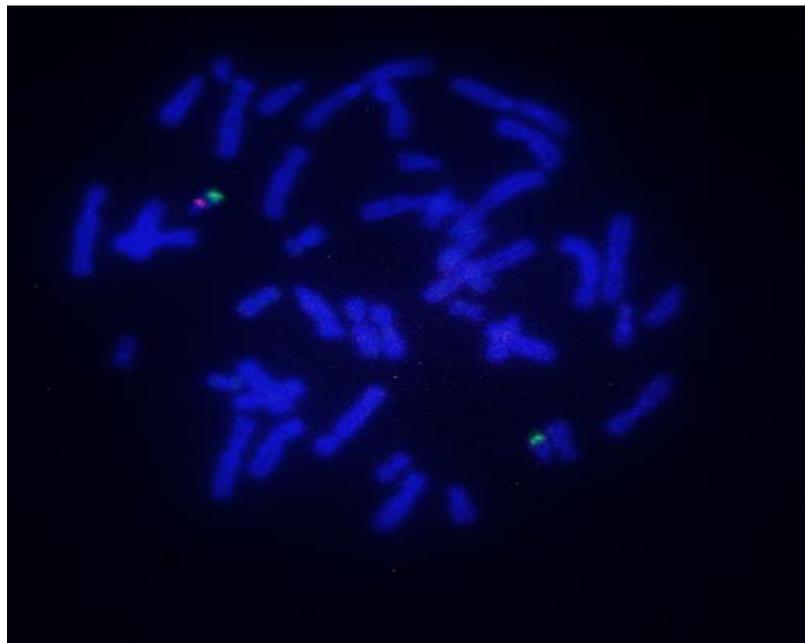
El **diagnóstico de la microdelección 22q11** se confirma en más del **95%** de los casos con un **estudio cromosómico con FISH (Fluorescence In Situ Hybridization, Figura 2)**; las sondas comerciales más comúnmente utilizadas son TUPLE1 y N25. En menos del **5%** el diagnóstico se hace con **análisis molecular** (Microsatélites). Existe un pequeño porcentaje de individuos (**<1%**) que tiene **“rearreglos cromosómicos”** que involucran al cromosoma 22q11.2 o anomalías en otros cromosomas (como por ejemplo la delección del brazo corto de cromosoma 10); de allí la importancia de realizar siempre un **cariotipo con bandedo** antes del FISH. <sup>4</sup>

**FIGURA 2: FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION)**

**FIGURA 2a:** Imagen de metafase normal con presencia de cromosoma 22 con 2 señales (zonas rosada y verde)



**FIGURA 2b:** Imagen de metafase anormal con delección de un cromosoma 22 que muestra 1 sola señal (zona verde)



## B. MANEJO TERAPÉUTICO:

### 1. CARDIOVASCULAR:

Las **malformaciones cardíacas** se presentan en un **75-78%** de los pacientes, afectan la anatomía derivada del troncocono y son la **principal causa de mortalidad** en este síndrome (más del **90%** de todas las muertes). <sup>5</sup> Las **cardiopatías troncoconales** incluyen: **tetralogía de Fallot (TF)**, **atresia pulmonar con comunicación interventricular (AP+CIV)**, **tronco arterioso(TA)**, **interrupción del arco aórtico(IAA)**, **comunicación interventricular (CIV)** y otras **anomalías asociadas del arco aórtico(AAA)** como **anillos vasculares**, **arco aórtico derecho y subclavia aberrante**. <sup>6</sup> Se han descrito también otros defectos cardíacos como **comunicación interauricular**, **canal AV**, **atresia tricuspídea**, **transposición de grandes vasos**, **hipoplasia de corazón izquierdo** y **coartación de aorta**.

El **ecocardiograma** es una herramienta útil para el diagnóstico incluso a partir de la **semana 20 de gestación**. Sin embargo es en general en el **período neonatal** cuando se manifiestan clínicamente y debe realizarse la **evaluación cardiológica completa con electrocardiograma (ECG)**, **radiografía (Rx) de tórax** y **ecocardiograma**.

La indicación del **tratamiento** para cada patología en particular deberá ser propuesta por el equipo de especialistas (**cardiólogo infantil y cirujano cardiovascular**).

Las **cirugías de cardiopatías congénitas** pueden ser **paliativas o reparadoras** y pueden presentar **complicaciones** alejadas que tienen que ver con la anatomía de cada cardiopatía, con aspectos técnicos de la cirugía, con la degeneración de los materiales protésicos y el desarrollo de arritmias.

La **prevención de endocarditis infecciosa con profilaxis antibiótica (ATB)** debe indicarse en todos los pacientes con cardiopatías cuando sea sometido a **cirugías o procedimientos bacteriémicos**, especialmente los realizados en la cavidad bucal y que producen sangrado (amigdalectomía, limpieza de encías, extracciones dentarias), drenaje de tejidos infectados, apendicectomía, endoscopias, procedimientos o cirugías genitourinarias.

El **esquema ATB** a indicar es el siguiente:

- **Niños menores de 10 años: amoxicilina 1,5 g por vía oral (VO)** en una sola dosis administrada **1 hora antes** del procedimiento o cirugía.
- **Niños mayores de 10 años: amoxicilina 2 g VO** en una sola dosis administrada de igual forma.
- **Pacientes con tubos o prótesis valvulares** o que cumplan con **prevención secundaria de fiebre reumática** o que van a ser sometidos a **procedimientos o cirugía abdominal o genitourinaria**: a la **amoxicilina VO** agregar **gentamicina 1,5 mg/kg** en una sola dosis **intramuscular (IM)** dentro de las **2 horas previas**.

## 2. RESPIRATORIO Y ORL:

---

Las **alteraciones del paladar** se presentan en un **58-60%** de los pacientes. <sup>2</sup> La más común es la **insuficiencia velofaríngea (IVF)** que se produce por **problemas estructurales (paladar corto o fisura submucosa)** o por **problemas funcionales (hipotonía de la musculatura faríngea)** o por combinación de ambos. Esto produce dificultades en la alimentación con reflujo nasal y vómitos en los lactantes y a posteriori alteraciones del lenguaje. La **incoordinación respiración-deglución** pueden ser malinterpretados como reflujo gastroesofágico. <sup>1</sup> Un **44%** de las anomalías del paladar son **fisuras submucosas** manifestándose también como **úvula bífida o fisuras submucosas ocultas**. Las **fisuras de paladar abiertas** son las menos comunes (**18%**).

Los **problemas de la vía aérea** pueden darse tanto en la **superior** como la **inferior** o en combinación:

- La **obstrucción de la vía aérea superior** puede ser causada por **hipotonía y/o retrognatia y/o glosoptosis**. <sup>1</sup> La **laringomalacia** es típicamente **supraglótica con hipertrofia aritenoidea** por lo que es aspirada dentro de la glotis produciendo **apneas** con una breve desaturación que es mayor por la hipotonía faríngea.
- La **obstrucción de la vía aérea inferior** involucra **anillo vascular, anormalidades en los vasos del cuello o membranas laríngeas**.

También se pueden encontrar en el síndrome **anomalías de las carótidas internas** y otras **malformaciones de las arterias del cuello**. Las **carótidas internas anómalas** están directamente relacionadas con la mucosa faríngea en aproximadamente **20-30%** de los afectados, dato a considerar en una cirugía de amigdalectomía.

Las **hipoacusias** más frecuentes son **conductivas** y relacionadas a los **episodios crónicos de otitis media**. Sin embargo, aproximadamente el **15%** tiene algún grado de **hipoacusia neurosensorial**, la mayoría unilateral y leve.

Las herramientas útiles para el **diagnóstico** de estas alteraciones son: la **fibrorinolaringoscopia** y el **esofagograma**, y para la **evaluación de anomalías vasculares de cuello: cateterismos, tomografías multislice y angioresonancia**.

La **adenoidectomía** puede ser recomendada por **otitis media recurrente**; sin embargo, esto puede exacerbar la **insuficiencia velofaríngea** y la **voz hipernasal** en los casos con **anomalías de paladar**, por lo que se sugiere no realizar este procedimiento en edades tempranas.

### 3. INMUNOLÓGICO:

---

El grado de **compromiso inmune** es sumamente variable. La mayoría de los pacientes presenta **disminución en el número de linfocitos T** en grado leve a moderado, consecuencia de la **hipoplasia tímica**, pero con **buena capacidad funcional linfocitaria** (evaluada a través de las respuesta proliferativa a mitógenos in vitro) y **niveles normales de inmunoglobulinas**. Sólo un muy bajo porcentaje de pacientes ( $<1\%$ ) muestra una verdadera **aplasia tímica** con requerimiento de **transplante (inmunodeficiencia combinada severa)**.

#### a. Laboratorio:

---

La **valoración inmunológica** se sustenta en **dos pilares fundamentales**: el **cuadro clínico** (antecedente de infecciones) y el **laboratorio**, los que deben ser analizados en el contexto de cada paciente, dada la ya mencionada heterogeneidad en el grado de afectación inmune.

Con base en la **bibliografía** <sup>13 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20 - 21</sup> y la experiencia del **Servicio de Inmunología** se realizó un **consenso** para estas **recomendaciones**:

#### (1) Niños con diagnóstico $\leq 1$ año de edad:

##### ■ Solicitar:

- **Hemograma con frotis** (valorar recuento linfocitario)
- **Fenotipo linfocitario ampliado** (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19)
- **Dosaje de inmunoglobulinas** (G, A, M)
- **Respuesta proliferativa linfocitaria in vitro a mitógeno PHA – fitohemaglutinina**

La **valoración funcional humoral** queda supeditada a estímulos vaccinales recibidos. A los pacientes **>6 meses** (que hayan recibido al menos **2 dosis** de **vacuna cuádruple**) se les solicitarán **anticuerpos anti-toxoide tetánico**. Según los resultados, se adecuará **esquema vacunatorio** y se indicarán **profilaxis antibiótica (TMS)** y utilización de **hemoderivados irradiados y filtrados**.

##### ■ Controles subsiguientes:

Descartada **inmunodeficiencia combinada severa**, en el **paciente asintomático** se repetirán **sólo aquellos estudios con resultados fuera de los rangos normales para la edad**:

- *al año de vida*
- *a los 6 años de edad*
- *previo a la derivación a otro centro hospitalario regional o en la adultez*

En casos en que por el cuadro clínico de antecedentes infecciosos sea importante profundizar la evaluación, los tiempos de estudio serán determinados por el **médico inmunólogo**.

## (2) Niños >1 año de edad:

### ▣ Al diagnóstico:

Los **estudios de laboratorio** a solicitar quedan supeditados a los antecedentes clínicos-infecciosos del paciente:

#### (a) Paciente SIN antecedentes de infecciones vinculables a compromiso inmune:

- **Hemograma con frotis** (valorar recuento linfocitario)
- **Fenotipo linfocitario ampliado** (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19)
- **Dosaje de inmunoglobulinas** (G, A, M)

Según **criterio del médico inmunólogo**, podrá solicitarse **respuesta proliferativa linfocitaria in vitro a mitógeno PHA – fitohemaglutinina**, en situaciones particulares, en pacientes con **linfopenia T <2 años**.

#### (b) Paciente CON antecedentes de infecciones vinculables a compromiso inmune:

Los **estudios de laboratorio** de diferente grado de complejidad, destinados a evaluar cuali y cuantitativamente las áreas **celular y humoral**, serán programados individualmente por el **médico inmunólogo** de acuerdo a la orientación diagnóstica, siendo los estudios mínimos los indicados en el ítem precedente.

### ▣ Controles subsiguientes:

Se repetirán en el **paciente asintomático sólo aquellos estudios con resultados fuera de los rangos normales para la edad**:

- a los **6 años de edad**
- previo a la **derivación a otro centro hospitalario regional o en la adultez**

En aquellos casos, que por el cuadro clínico de antecedentes infecciosos sea importante profundizar la evaluación, los tiempos de estudio serán determinados por el **médico inmunólogo**.

**TABLA 1: Valores absolutos normales de recuento linfocitario T CD3+ total y T CD4+ según edad. Adaptado de Stiehm et al.**

	2-3 meses	4-8 meses	12-23 meses	2-5 años	7-17 años *	ADULTO *
LINFOCITOS T CD3+	2070-6540	2280-6450	1460-5440	1610-4230	1400-2000	960-2600
LINFOCITOS T CD4+	1460-5116	1690-4600	1020-3600	900-2860	700-1100	540-1660

(Los rangos corresponden a los percentilos 5-95, excepto cuando se indica \* en que corresponden a los percentilos 25-75)

## **b. Esquema de vacunas:**

---

Dado que **los niños con déficit de inmunidad celular NO DEBERÍAN RECIBIR VACUNAS A GÉRMENES VIVOS**, se adjunta a continuación la **vacunación recomendada**:

### **(1) Vacunas Calendario Nacional:**

- **HBV, HAV, DPT, Hib:** Según calendario
- **Antipolio:** IPV
- **SRP, BCG:** Según compromiso inmunidad celular

### **(2) Vacunas no incluidas en Calendario Nacional:**

- **Antigripal:** Sugerimos vacunación anual
- **AntiNCC:** Recomendada. Esquema vacuna conjugada o polisacárida según edad
- **Antivaricela:** Recomendada. Valorar según compromiso celular

## **c. Criterios para indicación de profilaxis para Pneumocystis spp:**

---

- **Respuesta proliferativa a PHA <-2DS (HG:<45.000 cpm) (\*)**

o bien:

- **< 1 año: Linfocitos T CD4(+) < Pc 5 en números absolutos para la edad (§)**
- **1-5 años: Linfocitos T CD4(+) <500**
- **6-12 años: Linfocitos T CD4(+) <200**

\* Constituye el criterio de mayor relevancia. En caso de una respuesta proliferativa linfocitaria normal (>45.000 cpm), el médico inmunólogo podrá optar por no indicar la profilaxis antibiótica, independientemente de los criterios cuantitativos estipulados de recuento de linfocitos T CD4 (+)

§ Valores referencia Stiehm: <1500

## 4. ENDOCRINOLÓGICO:

---

### a. Hipoparatiroidismo:

---

El Síndrome de VCFS/del 22q11 afecta el desarrollo de estructuras derivadas del tercer y cuarto arco faríngeo y por lo tanto puede ocasionar **hipoparatiroidismo por hipoplasia o aplasia de las glándulas paratiroides** en un **50-60%** de los pacientes. <sup>22-23</sup> Existe una gran heterogeneidad en relación a la forma y severidad de esta afectación. <sup>24</sup> Usualmente se manifiesta como **hipocalcemia sintomática en el período neonatal**. Su **curso** puede ser **permanente o transitorio**, este último debido a una disfunción paratiroidea parcial. <sup>25 - 26</sup> Sin embargo, también ha sido descripta la aparición de **hipocalcemia sintomática en adolescentes y adultos (hipoparatiroidismo latente)**. <sup>27</sup> En los pacientes con **hipoparatiroidismo parcial o latente**, que pueden mantenerse normocalcémicos, la **hipocalcemia** puede ser precipitada por situaciones en las que se incrementa la demanda metabólica como episodios febriles, infecciosos, períodos de crecimiento acelerado como la primera infancia y adolescencia y procedimientos quirúrgicos. <sup>25 - 28</sup>

### Recomendaciones:

- Determinación de los **niveles séricos de calcio total y calcio iónico, fósforo y parathormona** en forma regular y sistemática en todos los pacientes.
- Si se confirma **hipoparatiroidismo** se debe indicar el **tratamiento** adecuado y realizar un **seguimiento clínico y bioquímico** periódico.
- Si el diagnóstico fue realizado en el **período neonatal** el seguimiento intentará determinar su **curso (transitorio o permanente)**.
- En **pacientes normocalcémicos**, las determinaciones deben realizarse también ante procesos infecciosos, febriles o quirúrgicos.

### b. Desórdenes tiroideos:

---

La **disfunción tiroidea** ha sido comunicada dentro de las manifestaciones autoinmunes pudiendo manifestarse como **hipo o hipertiroidismo**. Sin embargo, la historia natural de los desórdenes tiroideos en esta entidad no se conoce con precisión. <sup>23 - 28 - 29</sup>

### Recomendaciones:

- Dosaje periódico a todos los pacientes de **tirotrófina (TSH), tiroxina total (T4), T4 libre y T3**.
- En caso de detectar anomalías en los resultados se ampliarán los estudios con **dosajes de anticuerpos antitiroideos y ecografía tiroidea** por un **endocrinólogo infantil**.

### c. Desórdenes del crecimiento y la pubertad:

---

La **incidencia de baja talla** en este síndrome ha sido estimada en un **39-67%**. La baja estatura puede ser secundaria a retardo de crecimiento intrauterino, retardo constitucional del desarrollo, desnutrición por enfermedad concomitante (ejemplo: cardiopatía) o dificultades en la alimentación, hipotiroidismo o deficiencia de hormona de crecimiento. <sup>23-28</sup> En algunos pacientes con **déficit de hormona de crecimiento** se han observado anomalías anatómicas de la hipófisis anterior en imágenes de RMN. <sup>30</sup> No existe en la literatura información acerca del **desarrollo puberal** en niños con este síndrome.

#### Recomendaciones:

- Control regular de **peso, talla, velocidad de crecimiento y desarrollo puberal** por el **clínico pediatra**.
- En caso de detectar **baja talla (< percentilo 3 para la edad o debajo de la talla media parental)** y/o un **retraso del crecimiento (velocidad de crecimiento < percentilo 10 para la edad)** como así también **alteraciones en el desarrollo de la pubertad** no explicados por enfermedad general concomitante o desnutrición, se requiere la **evaluación por un endocrinólogo infantil** para el **estudio hormonal** específico.
- En caso de presentar **patología endocrina**, la frecuencia de los controles clínicos y bioquímicos será determinada por el **endocrinólogo** tratante.

## 5. NEURODESARROLLO:

---

La mayoría de los pacientes con VCFS/del22q11 tiene **compromiso de su neurodesarrollo global** involucrando **habilidades motoras, cognición y lenguaje** con gran variabilidad individual y requiriendo alguna intervención terapéutica para su **neurorehabilitación** tanto en áreas escolares como de habilidades sociales y de la vida diaria. <sup>7</sup>

El **coeficiente intelectual (CI)** se describe como más bajo que lo esperado para su edad cronológica y comparado con hermanos no afectados (en el rango *border* o por debajo de lo normal), y hay evidencia de una **“caída del CI”** desde la edad pre-escolar a la edad escolar propiamente dicha de hasta **10 puntos**. Estos niños tienen mayor compromiso en las **habilidades no verbales**, mostrando un **desarrollo verbal (CI verbal)** superior al general. Hay algunas **diferencias en la función cognitiva entre varones y niñas**; los varones tienden a estar más afectados. <sup>7</sup>

Muchos estudiantes con esta entidad presentan **problemas del aprendizaje**. No obstante, pueden progresar en la escuela, a ritmo más lento, con adaptaciones curriculares; otros necesitarán instrucción más intensa en ambiente más estructurado y grupos pequeños por lo menos parte del día. La mayoría puede aprender a leer y adquirir nociones básicas de matemática y ciencias sociales; algunos se desempeñan muy bien en música. Hay personas que pueden completar estudios terciarios, casarse y llevar una vida típica; otros pueden acceder a trabajos técnicos. Pero en un gran número de adultos se observó que tenían alteraciones en habilidades visoperceptuales, resolución de problemas, planificación y pensamiento abstracto, déficit en funciones ejecutivas y memoria especialmente auditiva, necesitando asistencia para la vida cotidiana y supervisión familiar, y pudiendo trabajar sólo a tiempo parcial.

Se describen **dificultades** en:

- **Matemáticas:** Se manifiesta especialmente en el razonamiento abstracto, uso del dinero, resolución de problemas (habilidad de razonamiento inductivo y deductivo) y elaboración de inferencias.
- **Lectura:** Tienen dificultad para la comprensión de la lectura, “aprenden a leer, pero no leen para aprender”, no pueden integrar conceptos abstractos.
- **Lenguaje:** El desarrollo del lenguaje puede ser lento, en parte por las anomalías del paladar, pero fundamentalmente de base neurológica. Los niños preescolares tienen mejor lenguaje receptivo y el expresivo puede mejorar cuando crecen. En general el lenguaje receptivo necesita el desarrollo de habilidades más complejas (como por ejemplo el pensamiento abstracto), por lo cual no mejora con la edad. Tienen pobre habilidad para la comunicación (hablar de situaciones de la vida real, manera en que transmiten ideas, pensamientos, o sentimientos).
- **Habilidades motoras:** Muchos niños tienen hipotonía y trastornos en habilidades motoras finas y gruesas. Las dificultades en las praxias motoras son por el problema motor por la representación mental de espacio y tiempo.
- **Memoria:** En general estos pacientes tienen problemas con habilidades de memoria complejas (por ejemplo: recordar detalles de historias) y dificultades en lo “visoespacial para las formas”, ya que en algunas pruebas se describió que podían recordar la forma del objeto pero no su localización.

- **Memoria de trabajo:** Fallas en la habilidad para sostener información en mente lo suficiente para realizar una acción.
- **Funciones ejecutivas:** Son pobres y se observan en la habilidad para abordar nuevos problemas, resolverlos, evaluar el resultado y razonar.
- **Atención:** El déficit de atención es un trastorno comúnmente diagnosticado.
- **Comprensión:** Tienen problemas con la codificación inicial de la información. Pueden leer un grupo de instrucciones con pocos errores, pero no pueden seguir el proceso hasta el final, por no recordar acciones con múltiples pasos y no interpretarlas.
- **Aprendizaje:** Manifiestan dificultad para la elaboración de pensamientos en forma escrita, pobre organización de la información (síntesis, análisis, secuenciación), bajo conocimiento cristalizado (desarrollo de lenguaje, conocimiento lexical, escuchar, información general), y dificultades con el razonamiento y procesamiento visual.
- **Conducta:** Experimentan frustración fácil, cambios de humor, impulsividad, ansiedad de separación, dificultad con la iniciativa y autorregulación.

Se sugiere **evaluación neurológica** para decidir **estudios de neuroimágenes, potenciales evocados de tronco, EEG** de acuerdo con el cuadro clínico y **evaluación neurocognitiva**.

- **Área de Maduración:** Los *primeros 3 años de vida* se realizan evaluaciones formales cuantitativas del desarrollo, a través de instrumentos como **CAT/CLAMS** que brinda cocientes de desarrollo viso-motor, capacidad de resolución de problemas visomotores (**CAT**), y desarrollo del lenguaje receptivo y expresivo (**CLAMS**). Estos resultados orientan sobre la necesidad de iniciar intervenciones terapéuticas. <sup>8</sup>
- **Área de Psicopedagogía:** Se determina un **perfil cognitivo**, tomando el **test de Stanford Binet** <sup>9</sup> en su versión abreviada, para niños de entre *4-16 años*. La administración es relativamente rápida y se prefiere para niños que se fatigan rápidamente. Da un índice en: vocabulario, absurdos, análisis de formas, matrices, y cuando el paciente se adapta se puede tomar también memorias. También se toma el **VMI test** (por su sigla en inglés: **integración visomotora de Beery** <sup>10</sup>), que da una edad madurativa y se usa en chicos de entre *2-14 años*. A partir de los *6 años* se toman pruebas pedagógicas para la orientación escolar y terapéutica.
- **Área de Lenguaje:** Se realiza una **evaluación neurolingüística** y con ese fin se utilizan los siguientes instrumentos:

**(a) Test figura - palabra de vocabulario Gardner** <sup>11</sup>: expresivo y receptivo que se utiliza en niños de hasta *12 años*; permite obtener nivel de comprensión y expresión de palabra aislada, y con su toma se evidencian alteraciones fonológicas, léxicas y semánticas;

**(b) ITPA** (por su sigla en inglés: **Test Illinois de aptitudes psicolingüísticas** <sup>12</sup>: hasta los *10 años*, permite obtener un perfil lingüístico del niño, como así también reconocer la diferencia de rendimiento cuando el estímulo es auditivo o visual. Su toma completa permite obtener una edad psicolingüística. La información resultante es el punto de partida para el abordaje terapéutico ya que da idea de rendimiento y además cuales son los canales mejor habilitados para realizar la estimulación.

## 6. CONDUCTUAL, PSICOLÓGICO Y PSIQUIÁTRICO:

---

### a. Trastornos de la conducta:

---

Las personas que padecen **VCFS/del22q11** pueden presentar o desarrollar diferentes **alteraciones del comportamiento**. Se señala una **incidencia de trastornos psiquiátricos** por debajo del **20%** en esta población. <sup>31</sup> Los **trastornos conductuales** se manifiestan a medida que el niño/a crece haciéndose más evidentes al ingreso escolar, en la pubertad y durante la adolescencia. <sup>31</sup> Es necesario que tanto el equipo de salud como los padres estén informados para así poder detectar la presencia de cambios en el comportamiento o el desarrollo de diferentes trastornos para poder así intervenir y tratarlos correctamente.

### b. Trastornos psiquiátricos:

---

Entre los trastornos psiquiátricos más comunes se encuentran: <sup>1</sup>

- **Déficit de atención con o sin hiperactividad**
- **Trastorno generalizado del desarrollo**
- **Trastornos depresivos**
- **Trastorno distímico**
- **Trastorno bipolar**
- **Esquizofrenia**
- **Trastorno de ansiedad generalizada.**

En este síndrome genético la **COMT (catecolometiltransferasa)** juega un rol importante en la degradación de la dopamina y la norepinefrina; se sabe que estos neurotransmisores participan en la manifestación de la conducta y la cognición, y en el desarrollo de síntomas psiquiátricos. <sup>32</sup>

### Recomendaciones:

- Estar atentos al **desarrollo neuropsicológico y cognitivo**.
- Realizar una **evaluación interdisciplinaria** incluyendo la **consulta psicológica y psiquiátrica**, para monitorear tanto en niños como en adultos la conducta, y poder detectar síntomas que puedan evidenciar un problema psiquiátrico. Para la confirmación de los posibles trastornos se recomienda la utilización del **DSM IV** (manual estadístico con criterios diagnósticos). <sup>33</sup> El diagnóstico debe completarse teniendo en cuenta los **5 ejes**. Se sugiere efectuar esta evaluación antes del ciclo primario, a partir de los **5-6 años** de edad, y repetirse en la medida de lo posible anualmente y sobre todo en la pubertad y adolescencia, momento en que se evidencian más los trastornos conductuales, pudiendo agravarse o agudizarse.

La importancia de un **diagnóstico temprano** radica en la posibilidad de realizar intervenciones tempranas para minimizar el cuadro clínico y evitar el agravamiento de los síntomas. El **tratamiento**, una vez diagnosticado el trastorno, es el mismo que para los pacientes sin VCFS/del22q11. Es necesario al decidir una **medicación**, tener en cuenta la posibilidad de que el paciente pueda presentar mayor incidencia de **efectos adversos**, por lo tanto se recomienda el inicio con dosis bajas e ir aumentando gradualmente, hasta llegar a la dosis terapéutica. <sup>31</sup> Es necesario implementar estrategias que apunten a una mejor **adaptación social** para lograr la mejor **calidad de vida** posible para el niño y su familia.

## COMENTARIOS FINALES:

Cabe destacar la necesidad de aumentar la **pesquisa** de esta patología en los diferentes niveles de atención, considerando su **prevalencia** (1:4000). La **atención primaria en salud** es un instrumento eficaz para la sospecha pediátrica de ciertos signos y síntomas clínicos que forman parte de este síndrome, con la oportuna derivación al siguiente nivel de atención de acuerdo a la región o provincia donde se encuentre. De esta forma, los hospitales generales y los especializados podrán abocarse a la atención de pacientes que requieran prestaciones de un mayor nivel de complejidad.

Es importante acompañar y proveer **asesoramiento permanente** a padres, familia y educadores. La información debe ser acorde a las necesidades de las diferentes personas que acompañan al niño en su desarrollo. A medida que el niño crece se le debe brindar la información adecuada, teniendo en cuenta su edad, desarrollo evolutivo y su capacidad para comprender lo que se le dice sobre su síndrome.

Esta guía pretende orientar al personal de salud de todos los niveles de atención, para anticiparse e intervenir en las dificultades que presenta el seguimiento clínico de estos niños. Se intenta así mejorar la **calidad de vida** de los niños con este síndrome y de sus familias, con un diagnóstico correcto y oportuno, igualando las posibilidades de accesibilidad a una medicina integral, y evitando la discriminación de aquellos pacientes que por inequidad llegan tarde al diagnóstico y tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Graciela Demirdjian por su apoyo en la revisión de la guía.
- A la Asociación de padres VCFS/del22q11 y al INADI- Instituto Nacional contra la Discriminación, la xenofobia y el racismo por el financiamiento de la beca de perfeccionamiento de la Dra. Mariela Vilte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shprintzen R: Velo- Cardio- Facial Syndrome. In: Cassidy SB and Allason JE: Management of genetic Syndromes. Second edition. United States of America. John Wiley and Sons, Inc. 2005. Chapter 51: 615-631.
2. Mc Donald - Mc Ginn DM, Emanuel BS, Zackai EH: 22q11.2 Deletion Syndrome. 2005. *Disponible en: <http://www.Genetests.org>.*
3. Digilio MC, Angione A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B and Marino B. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clinical Genetics* 2003; 63: 308-313.
4. Fernández L, Lapunzina P, López Pajares I, Palomares M, et al. Unrelated chromosomal anomalies found in patients with suspected 22q11.2 deletion. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A (9): 1134-1141.
5. Ryan A, Goodship J, Wilson D et al Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11deletions: a European collaborative study. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 789-804.
6. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of de third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972; 46:70-80.
7. Cutler-Landsman D, Simon TJ, Kates W. Introduction to education and the Neurocognitive profile. In: Donna Cutler-Landsman. Education in Children with Velo-Cardio-Facial Syndrome. United States of America. Plural Publishing- Inc. San Diego, Oxford, Brisbane. 2007. Chapter 2: 15-35.
8. Capute AJ, Accardo PJ: The infant Neurodevelopmental Assessment: A clinical Interpretive Manual for CAT-CLAMS in the first two years of life. Parts 1 - 2. *Curr. Probl. Pediatr.* 1996: 238 – 257 / 279 – 306.
9. Thorndike Robert L., Hagen Elizabeth P., Sattler Jerome M.: Stanford-Binet Intelligence SCA. IV Edition. United States of America. The Riverside Publishing Company. 1986.
10. Beery KE, Buktenica NA: VMI Developmental Test of Visual-Motor Integration. United States of America. Modern Curriculum Press. 1989.
11. Gardner Morrison, Test figura/palabra de vocabulario receptivo. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1987.
12. Kirk Samuel, Mc Carthy James, Kirk Winifred Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas. Madrid. Ediciones TEA. 1989.
13. Azzari C, Gambineri E, Resti M, Morinondo M, Betti L, Rojas Saldias L, Gelli A, Vierucci A. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine* 2005; 23: 1668-1671.
14. Moylett E, Wasan A, Noroski L, Shearer W. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clinical Immunology* 2004; 112: 106-112.
15. Ochs H, Smith C, Puck J. Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and genetic approach. Oxford University Press. 1999.
16. Perez E, Boksaczanin A, Mc Donald D, Zackai E, Sullivan K. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatrics* 2003; 112: e325-e327.
17. Smith C, Driscoll D, Emanuel B, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan K. Increased prevalence of Immunoglobulin A deficiency in patients with the Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1998; 5 (3): 415-417.
18. Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic Disorders in Infants and Children 5<sup>o</sup> Edition. Elsevier Saunders. 2004.

19. Sullivan, K. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial Syndrome. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2008; 28: 353-366.
20. Sullivan K. Live viral vaccines in patients with DiGeorge syndrome Editorial. *Clinical Immunology* 2004; 113: 3.
21. Sullivan K, McDonald-McGinn D, Driscoll D, Emanuel B, Zackai E, Jawad A. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1999; 6 (6): 906-911
22. Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New Insights. *Clin. Perinatol.* 2005; 32: 963-978.
23. Weinzimer S. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine* 2001; 3: 19-22.
24. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 520-522.
25. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedeutour F, Lambert JC, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155: 47-52.
26. Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. *J. Pediatr.* 1996; 128: 563-567.
27. Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 69: 50-55.
28. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, et al. Endocrine Manifestations of chromosome 22q 11,2 Microdeletion Syndrome. *Horm. Res.* 2005; 63: 294-299.
29. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 146-153.
30. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 1998; 101: 929-932.
31. Anderson M. Preguntas habituales (FAQ) Velo-Facial-Syndrome. Educational Foundation, Inc. *Disponible en <http://www.vcfsef.org>*
32. Bearden EC, Jaward F, Lynch D, Monteroso R, et al: Effects of COMT Genotype on Behavioral Symptomatology in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Child Neuropsychology* 2005 11; 109-117.
33. DSM IV. Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales. 4ta. edición. Barcelona. Editorial MASSON SA. 1995.
34. Lejarraga H P, Kelmansky D, Pascucci MC, Salamanco G. Prueba Nacional de Pesquisa. PRUNAPE. Buenos Aires. Editor Fundación Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. 2005. *Disponible en: <http://www.fundaciongarrahan.org.ar>*