

# Documento de consenso sobre el síndrome de deleción 22q11 (SD22q11)

MaxAppeal



**Max Appeal!**

Este documento de consenso ha sido publicado por:

# Max Appeal!

**Max Appeal!** es una organización benéfica con sede en Reino Unido que apoya a las familias afectadas por el síndrome de DiGeorge, velocardiofacial y deleción 22q11.2

Número de registro de la organización benéfica: 1088432

Sitio web: <http://www.maxappeal.org.uk>

Correo electrónico: [info@maxappeal.org.uk](mailto:info@maxappeal.org.uk)

Donativos: <http://www.justgiving.com/maxappeal/donate>

Domicilio social: 15 Meriden Avenue,  
Wollaston,  
Stourbridge,  
West Midlands DY8 4QN

Oficina de Max Appeal: Coombe Lodge,  
Blagdon,  
Bristol BS40 7RG

TEL. GRATUITO

EN REINO UNIDO: + 44 (0) 800 389 1049

+ 44 (0) 1384 821227



Make a Donation:  JustGiving™



Find Max Appeal on Facebook: 



## Agradecimientos:

Junta de síndicos de MaxAppeal:

Julie Wootton (presidenta), Paul Wootton, Racheal Boyle, Hilary Joyce y Dr. Dinakantha Kumararatne

## Organizaciones financiadoras:

The James Tudor Foundation



The Rayne Foundation



## Preámbulo

Las deleciones 22q11 afectan a la salud y a la calidad de vida desde el nacimiento, durante la infancia y la niñez hasta la edad adulta, y se han descrito más de 180 manifestaciones físicas, funcionales y psicológicas asociadas. Por lo tanto, sus manifestaciones clínicas (o fenotipo) resulta extremadamente variable y, con frecuencia, conlleva malentendidos clínicos, retrasos en el diagnóstico, exceso de morbilidad, mortalidad precoz y frustración, tanto para las personas afectadas como para sus cuidadores. Por este motivo, existe la necesidad de disponer de una mayor concienciación y de una mejor comprensión y coordinación asistencial con respecto al síndrome de deleción 22q11 (SD22q11).

Idealmente, la atención médica de los pacientes afectados por deleciones 22q11 debe ser multidisciplinar y, en numerosos casos, este requisito es permanente. Una identificación temprana y una asistencia sanitaria optimizada e integrada pueden suponer una diferencia significativa en la obtención de mejores resultados y en el apoyo proporcionado a las personas afectadas y sus familias. Este fue el contexto y lo que impulsó a Max Appeal! a encargar y asignar a un comité de expertos nacionales la elaboración de una guía consensuada con el objetivo de dirigir e influir en la mejora de la asistencia sanitaria diaria y en una organización estratégica para proporcionar más apoyo basado en la información disponible en todos los ámbitos a lo largo de todo Reino Unido.

El objetivo de este ambicioso proyecto fue, sobre todo, redactar un plan de cuidados permanente y de aceptación universal para los pacientes con SD22q11 dentro del marco del sistema nacional público de salud británico (NHS). Los autores considerarán como un valor

añadido cualquier utilidad que este documento pueda tener más allá de las estructuras sanitarias de Reino Unido.

El Documento de consenso es una fuente de información completa, práctica y accesible a la que han contribuido los principales centros de Reino Unido, organizaciones interesadas, familias y más de 50 expertos (como autores o asesores) de los principales especialidades médicas asociadas a la deleción 22q11. El comité espera que los consejos y la información de este documento aporten un beneficio material significativo a todos los pacientes y a sus familias, así como a aquellos que les proporcionan asistencia y apoyo. En concreto, teniendo en cuenta el impacto clínico tan variable del SD22q11, esperamos que este informe sea de interés, relevancia y utilidad para un amplio abanico de profesionales. Max Appeal! y el grupo de expertos se comprometen a divulgar esta información como base para la identificación y aplicación de unos estándares de asistencia sanitaria mínimos con el fin de ayudar a evitar la situación en la que cada familia tenga que labrarse su propio camino para poder disponer de una atención adecuada.

El conocimiento sobre el SD22q11 evoluciona y se está ampliando constantemente. Este Documento de consenso no pretende ser estático ni sentar cátedra; de hecho, se revisará tan a menudo como sea necesario para incluir nuevas aportaciones, tanto en cuestiones médicas puntuales como en aspectos del proceso o de la estructura asistencial.

El comité desea expresar su gratitud a todos aquellos que han contribuido en algún modo al desarrollo de este documento y a Max Appeal! por la oportunidad brindada para participar en este proyecto.

**Richard Herriot**  
**Presidente del Comité para el desarrollo del Documento de consenso Max Appeal!**

# Documento de consenso sobre el síndrome de delección 22q11 (SD22q11)

## **Autores:**

Dr. Jeremy Allgrove (Editor)

Prof. Anthony Holland

Kate Baker

Dra. Claire Illingworth

Helen Baxendale

Dr. Dinakantha Kumararatne

Dra. Frances Bu'Lock

Dr. Nigel Mercer

Dieuwertje de Waardt

Dr. Merel Pannebakker

Dra. Helen Firth

Dr. Andrew Parry

Dr. Andy Gennery

Anne Roberts

Dr. Alex Habel

Dra. Beverly Tsai-Goodman

Dr. Richard Herriot (Presidente del comité)

## **Versión en castellano**

La traducción de esta guía al castellano ha sido posible gracias a una subvención de la Diputación de Granada y a la contribución de la Asociación 22q Madrid, Associació 22q Catalunya y Asociación 22q Andalucía.

Traducción: Cosmos, S.L.

Supervisión de la traducción: Sixto García-Miñaur, Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Nota sobre la traducción: A pesar de que ciertas características de la organización asistencial, métodos para evaluar determinados aspectos médicos o evolutivos, o incluso técnicas quirúrgicas que se mencionan en este documento hacen referencia expresa al Reino Unido, en general son perfectamente aplicables a nuestro entorno.

Esta versión de la guía en castellano está dedicada a la memoria de **Pablo Escolano Jimena**, fundador de la Asociación 22q Andalucía.

# Índice

## Resumen

### 1 Introducción

### 2 Método

2.1 Clave para establecer el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación

2.2 Grados de recomendación

### 3 Genética

3.1 Progenitores no afectados de un niño con una delección *de novo*

3.2 Progenitor afectado

3.3 Diagnóstico prenatal

3.4 Embarazo

3.4.1 Identificación del SD22q11 durante el embarazo

3.4.2 Control del embarazo en una mujer con SD22q11

### 4 Anomalías cardíacas

4.1 Introducción

4.2 Presentación y manifestaciones clínicas

4.3 Defecto septal ventricular

4.3.1 Antecedentes

4.3.2 Presentación

4.3.3 Exploración

4.3.4 Tratamiento

4.4 Tetralogía de Fallot

4.4.1 Antecedentes

4.4.2 Presentación

4.4.3 Exploración

4.4.4 Tratamiento

4.5 Atresia pulmonar con defecto septal ventricular (AP-DSV)

4.5.1 Antecedentes

4.5.2 Presentación

4.5.3 Exploración

4.5.4 Tratamiento

4.6 Truncus arterioso. Tronco arterial común

4.6.1 Antecedentes

4.6.2 Presentación

4.6.3 Exploración

4.6.4 Tratamiento

4.7 Interrupción del arco aórtico (IAA)

4.7.1 Antecedentes

4.7.2 Presentación

4.7.3 Exploración

4.7.4 Tratamiento

### 4.8 Recomendaciones

4.8.1 Prenatal

4.8.2 Postnatal

### 5 Endocrinología

5.1 Introducción

5.2 Hipoparatiroidismo e hipocalciemia

5.2.1 Etiología y epidemiología

5.2.2 Manifestaciones clínicas

5.2.3 Diagnóstico

5.2.4 Tratamiento

5.3 Crecimiento

5.4 Trastornos tiroideos

### 6 Inmunología

6.1 Presentación y manifestaciones clínicas

6.2 Estudios y diagnóstico

6.3 Tratamiento

6.4 Vacunación

6.5 Estudios iniciales básicos de la función inmunitarias

6.6 Estudios de seguimiento básicos de la función inmunitarias

6.7 Decisiones fundamentales en el tratamiento inmunitario

### 7 Manifestaciones craneofaciales

7.1 Características faciales

7.2 Hendidura del paladar

7.2.1 Información general

7.2.2 Tratamiento de las hendiduras del paladar

7.2.3 Alimentación

7.3 Control de la audición

7.3.1 Información general

7.3.2 Tratamiento de los problemas auditivos

7.4 Tratamiento quirúrgico de niños con paladar hendido

7.4.1 Tratamiento de las hendiduras evidentes del paladar

7.4.2 Tratamiento de las hendiduras submucosas del paladar

7.5 Seguimiento de niños con trastornos del habla debidos/no debidos a hendiduras del paladar

7.6 Problemas del habla, lenguaje y comunicación

7.6.1 Consideraciones generales

7.6.2 Desarrollo del lenguaje

- 7.6.3 Evaluación del lenguaje en niños pequeños
  - 7.6.4 Evaluación del lenguaje en niños en edad escolar
  - 7.6.5 Evaluaciones del lenguaje
  - 7.6.6 Comunicación social
  - 7.6.7 Habla
  - 7.6.8 Evaluación del habla
  - 7.7 Tratamiento de la IVF con/sin hendidura
  - 7.8 Control postoperatorio después de cirugía orofaríngea
  - 7.9 Tratamiento protésico de la IVF
  - 8 Problemas pediátricos generales
    - 8.1 Problemas respiratorios
    - 8.2 Alimentación
    - 8.3 Estreñimiento
    - 8.4 Crecimiento
    - 8.5 Anomalías musculoesqueléticas
    - 8.6 Aspectos neurológicos
    - 8.7 Trastornos del sueño
    - 8.8 Anomalías genitourinarias
    - 8.9 Oídos y audición
    - 8.10 Ojos
    - 8.11 Enfermedades autoinmunes
    - 8.12 Dientes y encías
  - 9 Enfermedad psiquiátrica
    - 9.1 Introducción
      - 9.1.1 Principios generales
      - 9.1.2 Síntomas y diagnósticos
      - 9.1.3 Interacciones entre los síntomas psiquiátricos y otros aspectos del SD22q11
      - 9.1.4 Vías de derivación del paciente
      - 9.1.5 Evaluación
      - 9.1.6 Tratamiento
    - 9.2 Trastornos psiquiátricos específicos
      - 9.2.1 Trastorno por déficit de atención/hiperactividad
        - 9.2.1.1 Prevalencia
        - 9.2.1.2 Diagnóstico
        - 9.2.1.3 Síntomas
        - 9.2.1.4 Tratamiento
      - 9.2.2 Trastornos del espectro autista
        - 9.2.2.1 Prevalencia
        - 9.2.2.2 Diagnóstico
        - 9.2.2.3 Síntomas
        - 9.2.2.4 Tratamiento
      - 9.2.3 Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
        - 9.2.3.1 Prevalencia
        - 9.2.3.2 Diagnóstico y síntomas
        - 9.2.3.3 Tratamiento
      - 9.2.4 Fobia específica
        - 9.2.4.1 Prevalencia
        - 9.2.4.2 Diagnóstico y síntomas
        - 9.2.4.3 Tratamiento
      - 9.2.5 Depresión mayor
        - 9.2.5.1 Prevalencia
        - 9.2.5.2 Diagnóstico y síntomas
        - 9.2.5.3 Tratamiento
      - 9.2.6 Esquizofrenia
        - 9.2.6.1 Prevalencia
        - 9.2.6.2 Diagnóstico
        - 9.2.6.3 Síntomas
        - 9.2.6.4 Tratamiento
      - 9.2.7 Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)
        - 9.2.7.1 Prevalencia
        - 9.2.7.2 Diagnóstico
        - 9.2.7.3 Síntomas
        - 9.2.7.4 Tratamiento
  - 10 Aprendizaje y educación
    - 10.1 La repercusión del SD22q11 en el aprendizaje y la educación
    - 10.2 Estilo de aprendizaje y habilidades sociales
    - 10.3 Comportamiento
    - 10.4 Habilidades cognitivas
      - 10.4.1 Matemáticas
      - 10.4.2 Memoria
      - 10.4.3 Función ejecutiva
    - 10.5 Capacidad motora
    - 10.6 Lenguaje
    - 10.7 Lectura, escritura y deletreo
    - 10.8 Inteligencia
  - 11 Transición a la asistencia sanitaria de adultos
- Epílogo histórico
- Anexo 1
    - Manifestaciones por sistemas
  - Anexo 2
    - Evaluaciones recomendadas
  - Anexo 3
    - Consideraciones y precauciones importantes
  - Anexo 4
    - Lista de autores y sus afiliaciones

## Resumen

El responsable de la elaboración de este informe es Max Appeal, una organización benéfica para personas y familias afectadas por el síndrome de delección 22q11 (SD22q11). Se ha diseñado para complementar la «Guía práctica para el tratamiento de pacientes con síndrome de delección 22q11.2» (*Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2deletion syndrome*)<sup>1</sup> que son un conjunto de directrices basadas en un caso clínico y con una serie de tablas que indican las diferentes manifestaciones que se pueden presentar, junto con los procedimientos recomendados para su detección sistemática a distintas edades; así como las precauciones y consideraciones que se han de tener en cuenta. Estas tablas se adjuntan a este informe en forma de anexos (con el permiso correspondiente), y se han ampliado los detalles haciendo referencia especial al Reino Unido.

### Métodos

Los hallazgos y las recomendaciones se expresan como grados de evidencia\*. Las distintas secciones han sido elaboradas por médicos, terapeutas y educadores con experiencia en las necesidades cambiantes del SD22q11 a lo largo de la vida.

### Genética, tendencias históricas

El SD22q11 consiste en la pérdida o delección de 1,5 a 3 Mb del brazo largo (q) del cromosoma 22. Se trata de la delección autosómica más frecuente en humanos. Con anterioridad a la identificación de la delección, se consideraba que existían distintos síndromes clínicos, principalmente los síndromes de DiGeorge, de Shprintzen o velo-cardio-facial, y de la anomalía conotruncal. El diagnóstico suele demorarse a menudo meses o años, en parte debido a que los especialistas pueden no percibir la relación genética existente entre discapacidades tan dispares.

La delección se produce de manera espontánea en el 85% de los casos, o se hereda de un progenitor afectado en el resto de ellos. Su herencia es autosómica dominante con una probabilidad de transmisión a la descendencia del 50%. Este riesgo es tan solo del 1% en caso de que ninguno de los progenitores esté afectado, debido a la remota posibilidad de que alguno de ellos pueda ser portador de la delección en los óvulos o en los espermatozoides (lo que se conoce como “mosaicismo germinal o gonadal”).

Se considera que la prevalencia del SD22q11 en la población general es de 1 en 2.000-4.000 y, al menos, 1 en 6.000 [B]. El número de personas afectadas en Reino Unido e Irlanda, con una población total de 66 millones de personas, se estima entre 10 a 15.000, y el de recién nacidos afectados entre 150 y 200 cada año.

El diagnóstico mediante técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) de la región cromosómica 22q11.2 identifica el 95% de los casos de delección. La técnica FISH está siendo reemplazada progresivamente por otras, como la hibridación genómica comparada (CGH, en inglés), que identifica variantes adicionales de la delección, y el MLPA (amplificación múltiple mediante sondas dependiente de ligamiento, MLPA en inglés) [B]. Asimismo, es posible la detección prenatal mediante la biopsia de vellosidad corial (BVC) a las 10-12 semanas de gestación, y el análisis del ADN de células fetales obtenidas mediante amniocentesis a partir de las 16 semanas.

### Efectos embriológicos de la delección

La delección incluye al gen *TBX1*, responsable de controlar el desarrollo de los arcos faríngeos tercero y cuarto. Su deficiente desarrollo tiene como resultado las anomalías del paladar, las malformaciones del tracto de salida del corazón, los trastornos en el desarrollo de la paratiroides y la ausencia o desarrollo incompleto del timo. La función inmunitaria de los linfocitos T y B puede verse afectada, con un aumento de la probabilidad de aparición de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario a lo largo de la vida. Otros órganos afectados son el cerebro (produciendo déficit cognitivo y trastornos del comportamiento, aumento de la frecuencia de convulsiones y esquizofrenia, desarrollo anómalo de la hipófisis), la formación anómala del sistema genitourinario y renal y las malformaciones óseas que incluyen escoliosis y pie equino-varo.

### Formas de presentación del SD22q11

Se pueden considerar en función del órgano afectado y la edad de la presentación inicial. La gravedad puede ser muy variable, incluso entre miembros afectados de una misma familia [B].

La detección de anomalías en el feto puede conducir a la identificación de que tanto el feto como la madre están afectados. Es preciso realizar una evaluación multidisciplinaria minuciosa del embarazo [D].

Los rasgos faciales característicos pueden ser sutiles, sobre todo en lactantes. Incluyen un rostro alargado y estrecho, hendiduras palpebrales estrechas, nariz bulbosa (que se hace más evidente con la edad), boca pequeña, sobreplegamiento del reborde externo de la oreja (o hélix), asimetría del movimiento facial [C] y, en ocasiones, asimetría craneal debida a craneosinostosis.

Las malformaciones cardíacas se producen entre un 50-85% de los casos. Pueden manifestarse poco tiempo después del nacimiento, acompañadas de cianosis a causa de la reducción del flujo sanguíneo que circula por los pulmones debido a la obstrucción del flujo de salida ventricular, tal y como ocurre en la tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y arterias colaterales aortopulmonares múltiples (ACAP), o con un colapso cardiovascular por la obstrucción del tracto de salida del corazón a causa del estrechamiento o interrupción del arco aórtico. En otros casos, se puede desarrollar insuficiencia cardíaca en tan solo unos días o semanas debido a la presencia de comunicaciones entre las cavidades del corazón como, por ejemplo, los defectos del septo ventricular (DSV) y el truncus arterioso. El tratamiento deberá individualizarse en función de la lesión subyacente.

La hipocalcemia aparece en el 30-60% de casos, por lo general durante la edad escolar [B]. Se presenta como nerviosismo, convulsiones, estridor (que habrá que diferenciar de la membrana laríngea o parálisis nerviosa), o por medio de análisis bioquímicos a causa del hipoparatiroidismo, que se suele manifestar debido al estrés del nacimiento, la cirugía cardíaca, la pubertad o el embarazo [C]. El tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D resulta eficaz. El esmalte dental es débil y propenso a las caries.

Los trastornos de la inmunidad afectan a la gran mayoría de estas personas, de manera relativamente leve. Un 1% de casos puede presentar inmunodeficiencia grave que requiera un trasplante de timo [C]. La insuficiencia velofaríngea (IVF) concomitante aumenta la predisposición a infecciones repetidas de las vías aéreas superiores. La neumonía afecta al 10%. Puede resultar beneficioso administrar un tratamiento profiláctico con antibióticos durante el invierno. La frecuencia de estos episodios se reduce con la edad. La frecuencia de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide juvenil, las citopenias, la enfermedad celiaca y los trastornos tiroideos está aumentada [C].

Los problemas de alimentación en una edad temprana son frecuentes y afectan al 40% de los pacientes [C]. Las causas a considerar incluyen anomalías del paladar (14%), reflujo gastroesofágico y disfagia (10%), que pueden asociarse a aspiración pulmonar, insuficiencia cardíaca y retraso del desarrollo psicomotor. El crecimiento también se ve afectado [B]. El 40% presenta una talla y peso inferiores al 3<sup>er</sup> percentil en el primer año de vida. Al final de la infancia suelen alcanzar los valores normales y se mantienen ligeramente por debajo de la media durante la edad adulta, con una tendencia al sobrepeso [B] similar a la de la población general. La frecuencia de déficit de hormona de crecimiento está aumentada [C].

Los problemas de articulación del lenguaje y de la comunicación se producen en el 90% de los casos y se caracterizan por una pronunciación hipernasal debido a la IVF [B/C] y a un retraso en el desarrollo del lenguaje, sobre todo en el lenguaje expresivo [C]. El uso de signos durante este periodo puede resultar de utilidad. La intervención quirúrgica como tratamiento de la IVF puede mejorar la calidad del habla y su comprensibilidad. La sordera se debe a una otitis media y otitis media serosa en el 75% de los casos [C], y un 15% también presenta sordera neurosensorial.

La mayoría de estos niños tienen dificultades de aprendizaje leves, con un C.I. medio de 70, y es probable que necesiten apoyo escolar. En la edad escolar, la capacidad verbal es similar o mejor que el rendimiento. La memoria y, por tanto, la memorización son puntos fuertes, mientras que la capacidad para comprender conceptos abstractos, sobre todo las matemáticas, son puntos débiles. La torpeza y la falta de coordinación, con hipotonía motora, están presentes en la mayoría de los sujetos y afectan a las actividades de la vida diaria y al desarrollo de habilidades motoras y, en ocasiones, a la escritura manual.

Otros síntomas problemáticos incluyen el estreñimiento y el dolor en las piernas de causa desconocida. La escoliosis significativa desde un punto de vista clínico es una patología relativamente frecuente (18%) que requiere cirugía en el 18% de los afectados. Puede ser estructural y aparecer de forma precoz o más tarde, a la edad de 10 a 12 años, al igual que la escoliosis juvenil idiopática.

Los trastornos psiquiátricos y de conducta afectan hasta el 93% de estas personas. Durante la infancia incluyen trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención e

hiperactividad. Otras características son los cambios en el estado de ánimo, ataques de pánico, fobias, pasividad y unas habilidades sociales deficientes. Los síntomas psicóticos pueden surgir durante la adolescencia. En un estudio realizado en adultos se observó una prevalencia de esquizofrenia del 24%.

Un gran número de jóvenes adultos padecen aislamiento social y dificultades para encontrar trabajo y continúan siendo propensos a la aparición de problemas relacionados con el SD22q11. La esperanza de vida puede verse reducida [C].

### **Recomendaciones para el estudio, tratamiento y derivación de pacientes**

En el diagnóstico:

- Hemograma completo incluyendo fórmula leucocitaria diferencial, determinación de subpoblaciones linfocitarias (fenotipado linfocitario), inmunoglobulinas, PHA, y anticuerpos contra el tétanos y el Hib o el neumococo, post-vacunación [B]
- Calcio sérico, función tiroidea [B]
- Exploración cardiológica, ecocardiograma [B]
- Estudio de la delección 22q11 en ambos progenitores, y en hermanos si uno de los progenitores es portador de la delección [B]
- Ecografía renal para detección de un único riñón, quistes renales y dilatación del sistema colector [B]
- Hemoderivados irradiados negativos para citomegalovirus si se desconoce el estado inmunitario o si está muy afectado. Derivación urgente al especialista si hay ausencia de linfocitos T o si el recuento es muy bajo
- Vacunación: No se debe administrar ninguna vacuna viva si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 400 células/ $\mu$ l. Vacunación completa a la mayor brevedad, incluyendo vacunación contra sarampión, paperas y rubéola (triple vírica) [D]. Evitar BCG y consultar con un especialista en inmunología si las circunstancias lo requieren
- Órganos de los sentidos: evaluación de la audición y de la visión en el momento del diagnóstico y cuando exista indicación clínica
- Exploración de la espalda para determinar la presencia o no de escoliosis, en el momento del diagnóstico y al inicio de la adolescencia
- Control frecuente de la talla y peso hasta los dos años de edad, y una vez al año a partir de entonces. Una desaceleración del crecimiento

requiere una evaluación completa para descartar un déficit de hormona del crecimiento [D]

- La detección temprana de dificultades del habla y una intervención precoz de logopedia puede prevenir la aparición de trastornos de la articulación. La adenoidectomía puede empeorar la articulación y sólo debe contemplarse después de una evaluación por el equipo de especialistas del paladar
- (En Reino Unido) Derivación inmediata a los servicios comunitarios pediátricos para realizar una evaluación y organizar el seguimiento. Implicación de terapeutas especialistas en fisioterapia, terapia ocupacional y del habla de acuerdo a las necesidades
- Derivación a los servicios de salud mental infantil y del adolescente para llevar a cabo una evaluación cuando los TEA, TDAH y problemas de comportamiento provoquen disfunciones en el niño en edad preescolar y escolar. Es necesario derivar con urgencia ante la presencia de síntomas psicóticos tempranos
- Implicación de las autoridades educativas locales para determinar las necesidades educativas, por lo general en edad escolar. Coordinación entre el coordinador de necesidades educativas especiales y psicólogos informados (equipos de orientación escolar en España) para iniciar programas de enseñanza que apoyen el aprendizaje teniendo en cuenta el perfil característico de dificultades de aprendizaje que tienen muchos niños
- Vitamina D diaria. La dosis será la dosis diaria recomendada.

Anual:

- Hemograma completo, para descartar citopenia, calcio sérico y estudio de la función tiroidea
- Talla y peso
- Controlar la enfermedad autoinmune; análisis de autoanticuerpos según indicación clínica
- Revisiones dentales periódicas
- Derivación a trabajadores sociales y equipo de dificultades de aprendizaje en la edad adulta cuando un progenitor o un miembro de la familia afectados necesiten apoyo y asesoramiento
- Cuidados coordinados por un trabajador clave (pediatra, genetista clínico, médico de familia, etc.) que valore la evolución y necesidades del paciente

- Limitaciones de este documento: son escasos los estudios sobre SD22q11 con un alto grado de evidencia científica. A menudo, la evidencia se extrapola de estudios de enfermedades no relacionadas en las que aparece la misma discapacidad.

### **Conclusiones**

Los avances en cirugía cardíaca y tratamiento médico permiten una supervivencia del 95% al año de vida. Por tanto, el número de personas afectadas con SD22q11 en la población sigue creciendo. Con ayuda para tratar sus discapacidades son cada vez más los que están llegando a la edad adulta. Tienen la posibilidad de

convertirse en padres, lo que aumenta el número de personas con necesidades. Es necesario llevar a cabo una coordinación meticulosa y contar con un equipo multidisciplinar en la mayor parte de los casos, al que tengan acceso a lo largo de la vida. También es necesario agrupar servicios fragmentados para adultos con SD22q11, limitados en la actualidad limitados a la cardiología y a la salud mental.

\*Los grados de evidencia científica y recomendaciones van, en orden descendente, de A a D y están definidos en el texto principal.

**Alex Habel**

### **Bibliografía**

1. 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* 2011; 159: 332-9.

# 1. Introducción

El síndrome de deleción de 22q11 (SD22q11) es un trastorno de microdeleción cromosómica que afecta al menos a uno de cada 6.000 niños. Esta anomalía se caracteriza por una afectación de la comunicación, sobre todo retrasos del habla y del lenguaje, características faciales sutiles y un perfil cognitivo y de comportamiento típicos. Entre el 50% y el 85% de las personas afectadas tiene una cardiopatía congénita. A lo largo de la historia se ha descrito una serie de síndromes clínicos, como el síndrome DiGeorge (cardiopatía congénita e inmunodeficiencia de linfocitos T con ausencia o desarrollo incompleto del timo), el síndrome Shprintzen o velo-cardio-facial (insuficiencia palatina, cardiopatía congénita y características faciales sutiles), y el síndrome de anomalía facial conotruncal (defectos del flujo de salida del corazón con rasgos faciales característicos), antes de descubrir que todos compartían una fisiopatología común<sup>1-3</sup>. Kobrynski y Sullivan ofrecen un excelente análisis exhaustivo y actualizado del cromosoma 22q11.2<sup>4</sup> y también hay una entrada en la página GeneReview disponible en Internet sobre el tema<sup>5</sup>.

La gran mayoría de los pacientes tienen una deleción submicroscópica de un tamaño aproximado de 3 Mb en la región cromosómica 22q11.2, que contiene más de 35 genes. Uno de los genes afectados en la mayoría de los casos de SD22q11 es *TBX1*, que codifica un factor de transcripción implicado en la embriogénesis de los arcos faríngeos tercero y cuarto. Por ese motivo, los pacientes con SD22q11 suelen tener una disfunción de las estructuras derivadas de estos arcos branquiales, como por ejemplo, el tracto de salida cardiaca (tetralogía de Fallot, defecto septal ventricular (DSV) y arco aórtico interrumpido), el timo (inmunodeficiencia de linfocitos T), las glándulas paratiroides (hipocalciemia) y el paladar (hendidura o insuficiencia del paladar). Otros genes de esta región contribuyen a la afectación

cognitiva leve y a los trastornos del comportamiento.

SD22q11 tiene una prevalencia mínima de 1 entre 5.950 nacimientos<sup>6</sup> [B] y aparece en todos los grupos étnicos principales. Cerca del 85% de los casos surgen *de novo* (es decir, sin antecedentes familiares); en el resto de los casos la enfermedad se hereda de un progenitor afectado. Es habitual que el diagnóstico de un progenitor se realice por primera vez después del nacimiento de un hijo afectado. Esto puede deberse en parte a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas que se observa en SD22q11 y también a que cada vez son más los pediatras que está familiarizados y reconocen la enfermedad, a diferencia de los especialistas de pacientes adultos.

SD22q11 es un trastorno muy variable. En la actualidad, apenas se conocen los factores que contribuyen a esta variabilidad. Se especula que podría estar relacionada con variaciones estructurales y en la secuencia de ADN de otras partes del genoma y con factores ambientales que interactúan de alguna manera con genes sensibles a la dosis en SD22q11. Debido a los diferentes sistemas orgánicos que pueden verse afectados, el trastorno puede detectarlo un especialista en medicina fetal, un neonatólogo, un pediatra, un cardiólogo o cirujano cardiorácico, un inmunólogo, un cirujano especialista en hendiduras de labio y paladar, un foniatra o un logopeda, un endocrinólogo, un genetista clínico o un médico de familia. Es habitual que el diagnóstico se retrase varios meses o incluso años.

La atención óptima de una persona con SD22q11 requiere el abordaje de un equipo multidisciplinar. Este documento de consenso pretende exponer las recomendaciones de buena práctica médica para el diagnóstico y el tratamiento de personas con SD22q11.

**Helen Firth**

## Bibliografía

1. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R *et al*. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet*. 1993; 30: 822-4.
2. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet*. 1992; 50: 924-33.
3. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 1-18.
4. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R *et al*. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992; 339: 1138-9.

5. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370: 1443-52.
6. McDonald-McGinn, D. M., Emanuel, B. S., and Zackai, E. H. 22q11.2 Deletion Syndrome. World Wide Web 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
7. 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.

## 2. Métodos

Max Appeal reunió un comité directivo de expertos médicos del Reino Unido para desarrollar un documento de consenso que resumiera los estándares de referencia para el diagnóstico y tratamiento integral de las personas con SD22q11. Esta guía se basa en la evidencia científica y en la opinión de los expertos con el fin de que sea utilizada por los médicos y cuidadores de pacientes con SD22q11. Las recomendaciones están clasificadas en función de la evidencia científica disponible. Durante el desarrollo de este documento de consenso, se preguntó a diversos grupos interesados y se recibió respuesta de las siguientes entidades:

- Asociación Estadounidense del Paladar Hendido y Anomalías Craneofaciales
- Sociedad Británica Cardiovascular
- Asociación Británica de Cardiopatías Congénitas
- Sociedad Británica de Inmunología (sección de alergia e inmunología clínica)
- Sociedad de Genética Clínica
- Ministerio de Sanidad (Equipos Delegados Nacionales y Expertos en Genética y Grupo Estratégico del Genoma Humano)
- Equipos de especialistas del Hospital Addenbrooke, el Hospital infantil de Birmingham y el Hospital de Great Ormond Street, Londres
- Servicio Nacional de Salud (NHS) de Escocia (consultores especialistas)
- Representante de Padres y Cuidadores
- Real Colegio de Pediatría y de Salud Infantil (con información recibida del Grupo Británico de Alergia, Inmunología e Infecciones Pediátricas, el Grupo Británico de Salud Mental Pediátrica, la Academia Británica de Discapacidades en la Infancia, la Sociedad Británica de Reumatología Pediátrica y Adolescente y la Sociedad Británica de Endocrinología Pediátrica y Diabetes)
- Real Colegio de Patólogos
- Real Colegio de Psiquiatras (Facultad de Psiquiatría Infantil y Adolescente)
- Real Colegio de Médicos (Londres)
- Red de Inmunodeficiencia Primaria de Reino Unido
- Unique (Grupo de Apoyo de Trastornos Cromosómicos Raros).

Sus comentarios y sugerencias fueron tomados en consideración por el comité directivo. En aquellas situaciones en las que se carece de evidencia científica, el comité y los expertos llegaron a un consenso adoptado de forma conjunta.

Las evidencias para las recomendaciones se obtuvieron a partir de búsquedas de literatura médica por medios electrónicos utilizando las palabras clave principales:

- **Síndrome velo-cardio-facial**
- **Síndrome DiGeorge**
- **SD22q11.**

Debido a la nomenclatura confusa del síndrome, se usan los términos SD22q11 (para el síndrome), del22q11.2 (para la microdelección) y 22q11.2 (para la localización cromosómica) de forma consistente en todo este documento.

Se analizó la idoneidad de todos los artículos para su inclusión en la guía. Las recomendaciones se clasificaron según la evidencia científica disponible en el momento de preparar esta guía. Los grados de recomendación y los niveles de evidencia se basan en el esquema de la Red Escocesa Intercolegial de Guías<sup>1</sup>. Las categorías de las recomendaciones están señaladas como A, B, C y D (ver a continuación)<sup>2</sup>.

### 2.1 Clave para establecer el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación

#### Niveles de evidencia científica

- 1<sup>++</sup> Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorios (ECA) con un riesgo de sesgo muy bajo
- 1<sup>+</sup> Metanálisis bien desarrollados, revisiones sistemáticas de ECA con un riesgo de sesgo bajo
- 1<sup>-</sup> Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con un riesgo de sesgo alto
- 2<sup>++</sup> Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o cohortes, o estudios de casos y controles o cohortes de alta calidad con un riesgo de sesgo muy bajo y una probabilidad elevada de que la relación sea causal
- 2<sup>+</sup> Estudios de casos y controles o cohortes bien desarrollados con un riesgo de sesgo bajo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
- 2<sup>-</sup> Estudios de casos y controles o cohortes con un riesgo de sesgo elevado y un riesgo

- significativo de que la relación no sea causal
- 3 Estudios no analíticos, por ejemplo, casos clínicos o descripción de una serie de casos
  - 4 Opinión de los expertos

## 2.2 Grados de recomendación

- A Al menos un metanálisis, un análisis sistemático o un ECA evaluado como 1<sup>++</sup> y aplicable directamente a la población objeto de estudio; *o*  
Un conjunto de datos que consiste sobre todo en estudios clasificados como 1<sup>+</sup>, aplicable directamente a la población objeto de estudio y que demuestre una coherencia global de resultados
- B Un conjunto de datos que incluya estudios clasificados como 2<sup>++</sup>, aplicable directamente a la población objeto de estudio y que demuestre una coherencia global de resultados *o*

- Evidencias extrapoladas a partir de estudios clasificados como 1<sup>++</sup> o 1<sup>+</sup>
- C Un conjunto de datos que consiste sobre todo en estudios clasificados como 2<sup>+</sup>, aplicable directamente a la población objeto de estudio y que demuestre una coherencia global de resultados; *o*  
Evidencias extrapoladas a partir de estudios clasificados como 2<sup>++</sup>
- D Evidencias de nivel 3 o 4; *o*  
Evidencias extrapoladas a partir de estudios clasificados como 2<sup>+</sup>

Las referencias bibliográficas se descargaron desde PubMed a un archivo específico dentro de NCBI en el sitio web de PubMed. La información detallada sobre cómo acceder a este archivo puede obtenerse del editor.

**Dinakantha Kumararatne**

## Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. World Wide Web 2011.  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>.
2. Harbour R., Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. Br Med J 2001; 323: 334.

### 3. Genética

La delección del cromosoma 22q11.2 está por debajo del umbral de detección del microscopio óptico y por tanto se requieren técnicas citogenéticas moleculares como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), la amplificación múltiple mediante sondas dependiente de ligamiento (MLPA), o la hibridación genómica comparada con microarrays (CGH) para confirmar el diagnóstico<sup>1</sup> [B].

La región de la delección común del cromosoma 22q11.2 se encuentra flanqueada por secuencias homólogas de ADN denominadas LCR22 (siglas en inglés de *Low Copy Repeats*)<sup>2</sup>. A lo largo de la longitud del cromosoma 22 existen otras regiones similares. El mecanismo subyacente a la delección se conoce como recombinación homóloga no alélica (NAHR). Cuando los cromosomas se emparejan durante la meiosis, se alinean y se unen con fuerza en regiones con alta homología en su secuencia de ADN, como los botones a los ojales de una camisa. En la NAHR se produce un error en este alineamiento de los cromosomas, similar a cuando nos saltamos un ojal al abotonar una camisa, y la región cromosómica afectada no queda copiada en el cromosoma 22 de ese óvulo o de ese espermatozoide. Cuando se produce la fecundación, el óvulo fecundado tendrá un cromosoma 22 normal y un cromosoma 22 con una pérdida o delección de este fragmento. Esta peculiaridad de la arquitectura genómica del cromosoma 22 explica que sea una de las regiones del genoma más propensas a este mecanismo de mal alineamiento y a NAHR.

Cuando se diagnostica a una persona con SD22q11, debe ofrecerse la posibilidad de realizar un análisis de ambos progenitores mediante técnicas FISH, MLPA o CGH para descartar la microdelección en uno de ellos [B].

#### 3.1 Progenitores no afectados de un niño con una delección *de novo*

La probabilidad de que suceda de nuevo en un futuro embarazo o en hermanos ya existentes es muy baja. Es probable que sea inferior a 1%. El riesgo es mayor que el de la población general, porque existe la remota posibilidad de “mosaicismo germinal” (es decir, cuando la delección 22q11.2 no afecta a un único óvulo o espermatozoide sino a un grupo de células reproductivas o germinales en uno de los progenitores). Se han descrito casos en hermanos, pero son excepcionales<sup>3</sup> [C].

#### 3.2 Progenitor afectado

Una persona con SD22q11 tiene una probabilidad del 50% de transmitir esta anomalía cromosómica a cada uno de sus hijos. Es importante destacar la alta variabilidad incluso entre miembros de una misma familia con SD22q11, que puede ir desde un déficit cognitivo leve hasta la presencia de anomalías congénitas graves con riesgo para la vida<sup>4</sup> [B]. En vista del alto riesgo de transmisión, debe plantearse la posibilidad de diagnóstico prenatal<sup>5</sup> y diagnóstico genético preimplantación (DGP) cuando sea posible.

#### 3.3 Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de SD22q11 requiere un análisis obtenido mediante una prueba invasiva como la biopsia de vellosidad corial (BVC) que se realiza entre las semanas 10-12 de la gestación con un riesgo de aborto cercano al 1%, o la amniocentesis que se realiza entre las semanas 15-16 con un riesgo de aborto de entre el 0,5-1%. Esto confirmará si el feto tiene o no la delección 22q11.2; no obstante, aunque la tenga, no es posible predecir el grado de afectación del niño ni a qué órganos afectará. Puede ser muy útil realizar una ecografía detallada del corazón fetal (ecocardiografía fetal), aproximadamente entre las semanas 16 y 20 de la gestación para determinar si existe o no una anomalía cardíaca congénita asociada [D]. Sin embargo, la ecografía no puede detectar los problemas cognitivos, de comportamiento, endocrinológicos o inmunológicos. Tampoco es posible detectar la insuficiencia velofaríngea, y el paladar hendido es difícil de visualizar mediante ecografía, incluso por los especialistas de medicina fetal más experimentados.

#### 3.4 Embarazo

##### 3.4.1 Detección del SD22q11 durante el embarazo

Debe ofrecerse [D]:

- Ecocardiografía fetal
- Asesoramiento genético (incluido el análisis de ambos progenitores para descartar delección 22q11.2)
- Exploración completa del recién nacido por un pediatra experimentado y estudios complementarios que incluyan evaluación cardiológica, análisis del calcio y estudios de la función inmunitaria.

### 3.4.2 Control del embarazo en una mujer con SD22q11 [D]

Esto requiere una comunicación y una coordinación exhaustivas entre la paciente, su médico de cabecera, el obstetra y el genetista clínico. Las prioridades deben ser las siguientes:

- Evaluación cardiológica de la madre si se sabe que tiene una cardiopatía congénita, o si se desconoce si tiene un corazón estructuralmente normal
- Evaluación endocrinológica de la madre, para determinar la existencia o no de hipoparatiroidismo o hipotiroidismo asociados

- Asesoramiento genético para informar sobre el riesgo de tener un hijo afectado (50%) y ofrecer diagnóstico prenatal y/o ecocardiografía fetal
- Solicitar una exploración completa del recién nacido por un pediatra experimentado y estudios complementarios que incluyan evaluación cardiológica, análisis del calcio y estudios de la función inmunitaria, a menos que el diagnóstico prenatal haya confirmado que el niño no ha heredado la delección. delección del cromosoma 22q11.2 está por o ha heredado la delección propia de SD22q11.

**Helen Firth**

### Bibliografía

1. Stachon AC, Baskin B, Smith AC, Shugar A, Cytrynbaum C, Fishman L *et al.* Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet.A* 2007; 143A: 2924-30.
2. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA *et al.* Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum.Mol.Genet.* 2000; 9: 489-501.
3. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 103-6.
4. 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.
5. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet.Med* 2001; 3: 14-8.

## 4. Anomalías cardíacas

### 4.1 Introducción

La incidencia de cardiopatía congénita es inferior al 1% en la población general, y las malformaciones cardíacas conotruncales representan casi el 50% de los defectos cardíacos congénitos en recién nacidos. Las anomalías conotruncales afectan al tracto de salida del corazón (como, por ejemplo, el truncus arterioso, la tetralogía de Fallot o la interrupción del arco aórtico), y son particularmente frecuentes en SD22q11.

Se han descrito deleciones del cromosoma 22q11.2 y hemicigosidad para diversos genes en esta región en la mayoría de los pacientes con síndromes DiGeorge, velo-cardio-facial y conotruncal, así como síndrome cardio-facial Cayler<sup>1-4</sup>, lo que sugiere que estos síndromes representan parte del espectro de expresión fenotípica de la deleción [B]. Estos trastornos ocurren en su mayoría *de novo* y suceden con relativa frecuencia (> 1 de cada 6.000 recién nacidos vivos)<sup>5</sup>. Se ha sugerido recientemente que la mutación del gen *TBX1* constituye un factor determinante del síndrome<sup>6</sup>, afectando al desarrollo del tracto de salida cardíaco y dando lugar a malformaciones conotruncales<sup>7</sup>. Como ha quedado demostrado por Kirby y Le Douarin y cols., la depleción del corazón de las células derivadas de la cresta neural occipital puede provocar defectos septales aortopulmonares<sup>8,9</sup>. A pesar de que la función exacta de las células de la cresta neural que migran a la túnica media de las arterias de los arcos viscerales durante la formación conotruncal sigue siendo poco conocida<sup>8</sup>, parece que hay algún gen importante relacionado con el desarrollo del tronco arterial y las arterias pulmonares en la región 22q11.2.

Por tanto, los defectos cardíacos observados con más frecuencia en el SD22q11 derivan del bulbo arterioso, los arcos aórticos embrionarios o el septo ventricular, y consisten en un trastorno de la lateralidad o bifurcación anómala de los arcos aórticos, como el arco aórtico derecho o el arco aórtico interrumpido de tipo B (IAA) (30%-45%), el defecto septal ventricular (DSV), la tetralogía de Fallot (TF) o atresia pulmonar con defecto septal ventricular (AP-DSV) (12,5%) y el truncus arterioso (TA) (14%-25%)<sup>7,10</sup> [B]. Se han observado diversas diferencias fenotípicas en pacientes con o sin deleción del 22q11.2<sup>11,12</sup>.

### 4.2 Presentación y manifestaciones clínicas

La manifestación clínica de la enfermedad cardíaca depende del tipo de anomalía cardíaca y el momento del diagnóstico. McElhinney y cols.<sup>13</sup> han descrito recientemente una serie de 125 pacientes con malformaciones conotruncales. Descubrieron que el 10% de estos pacientes tenían una deleción 22q11.2. Las características anatómicas que se asociaron de forma significativa a la deleción fueron las anomalías del arco aórtico y de las arterias pulmonares (45%).

Muchos niños con SD22q11 tienen defectos cardíacos que causan cianosis; los lactantes tienen saturaciones de oxígeno más bajas que no responden a oxigenoterapia. El grado de desaturación depende del nivel y el grado de mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada, las resistencias relativas entre las circulaciones pulmonar y sistémica, el tamaño y el desarrollo de las arterias pulmonares y la presencia o ausencia de conexiones principales aorto-pulmonares (MAPCA, del inglés *major aorto-pulmonary connections*); cuanto más pequeñas sean las arterias pulmonares en ausencia de MAPCA, más cianótico se presentará el lactante. Chessa y cols.<sup>14</sup> mostraron en su estudio que las características morfológicas de TF y AP-DSV parecían ser diferentes entre pacientes con deleción de 22q11.2 y sin ella. Fueron capaces de describir un fenotipo “específico” de AP-DSV en SD22q11 caracterizado por conexiones principales aortopulmonares con morfología de asa compleja que se originan desde la aorta descendente. Sin embargo, no pudieron encontrar un factor de diferenciación sencillo en ausencia de MAPCA ni pudieron establecer una correlación entre la deleción 22q11.2 del paciente y el tamaño de las arterias pulmonares. Goldmuntz y cols.<sup>15</sup> describieron que la frecuencia de SD22q11 era superior en pacientes con anomalías de las arterias pulmonares; sin embargo, una vez más, el tamaño de las arterias pulmonares no era un factor distintivo.

Todos estos estudios se llevaron a cabo después del nacimiento. No obstante, con la mejora en los avances de la cardiología fetal, ya es posible detectar la mayoría de estos defectos cardíacos en las semanas 18-20 de gestación y, por tanto, es posible proporcionar ayuda psicológica y asesoramiento antes de que nazca el bebé<sup>16</sup> [B]. Por lo tanto, ahora se recomienda la

evaluación del corazón fetal en más detalle en los embarazos de alto riesgo [D]. Esto llevaría consigo la derivación a un cardiólogo fetal para obtener una evaluación detallada de la anatomía cardiaca. Los antecedentes familiares positivos de cardiopatía y deleciones o anomalías cromosómicas conocidas en un familiar de primer grado se consideran dentro de la categoría de 'embarazo de alto riesgo'<sup>17</sup>.

### **4.3 Defecto septal ventricular (DSV)**

#### **4.3.1 Antecedentes**

DSV es el defecto cardiaco congénito más común, con una frecuencia estimada entre 1,5 y 3,5 de cada 1.000 nacidos vivos. Puede producirse en cualquier parte del tabique o septo interventricular y en ocasiones puede ser múltiple.

#### **4.3.2 Presentación**

Suele aparecer en los primeros momentos de la vida en lactantes y manifestarse mediante soplo cardiaco o déficit de crecimiento. La gravedad de los síntomas depende del tamaño funcional del defecto.

#### **4.3.3 Exploración**

El diagnóstico se obtiene mediante ecografía. Las radiografías y los electrocardiogramas ayudan a determinar la necesidad de una intervención y el momento más adecuado para realizarla.

#### **4.3.4 Tratamiento**

Si el defecto es importante y se asocia a un flujo significativo a través del septo interventricular, deberá realizarse un cierre quirúrgico cuando el tratamiento médico sea insuficiente para el crecimiento y desarrollo adecuados del niño. Los síntomas pueden controlarse con diuréticos y/o hipotensores (inhibidores de la angiotensina). La mayoría de los defectos son pequeños y es probable que no sea necesario administrar medicamentos. Con el tiempo, muchos defectos de tamaño pequeño se cierran de forma espontánea, mientras que otros defectos pueden ser poco significativos desde el punto de vista hemodinámico y no justificar una intervención. Algunos defectos pueden tratarse con un abordaje con transcáteter cuando el niño tiene el tamaño adecuado. Los defectos que se localizan en el área subaórtica pueden provocar deformidades de la válvula aórtica y dar lugar a insuficiencia aórtica. Estos defectos deberán cerrarse, incluso cuando sean pequeños desde el punto de vista funcional, para evitar lesiones secundarias de la válvula aórtica.

### **4.4 Tetralogía de Fallot (TF)**

#### **4.4.1 Antecedentes**

TF es la anomalía cardiaca congénita cianótica más frecuente. Aparece entre 3 y 6 nacimientos de cada 10.000 y representa entre un 5-7% de los defectos cardiacos congénitos. Consta de cuatro elementos: DSV, acabalgamiento de la aorta, estenosis (sub)pulmonar e hipertrofia ventricular derecha. Históricamente, se ha descrito una variante denominada tetralogía de Fallot con ausencia de válvula pulmonar, que actualmente se denomina síndrome de ausencia de la válvula pulmonar ya que, en lugar de la estenosis infundibular de la tetralogía de Fallot, el anillo de la válvula pulmonar es pequeño, sin válvula eficaz y por tanto, permite el reflujo pulmonar. Esto provoca una dilatación drástica de las arterias pulmonares durante la vida fetal provocando una compresión de las vías respiratorias y traqueobroncomalacia.

#### **4.4.2 Presentación**

Esta anomalía puede detectarse antes del nacimiento o puede aparecer al momento de nacer o durante la etapa de lactante con soplo cardiaco o cianosis significativa. El grado de cianosis depende del tamaño del tracto de salida del ventrículo derecho (incluidas las arterias pulmonares) y determina el momento de su aparición. Las crisis cianóticas (exacerbación episódica drástica del grado de desaturación) son habituales y pueden ser la forma de presentación inicial.

#### **4.4.3 Exploración**

El instrumento diagnóstico definitivo es la ecocardiografía que permite definir la anatomía con todo detalle. La radiografía y el ECG son complementos útiles pero nunca diagnósticos.

#### **4.4.4 Tratamiento**

En función del grado de obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho, el lactante necesitará cirugía al poco tiempo de nacer con el fin de asegurar un flujo sanguíneo adecuado a las arterias pulmonares o una cirugía definitiva más tarde durante la infancia. El momento preciso para realizar una cirugía definitiva varía entre un paciente y otro y también entre un centro y otro; sin embargo, suele llevarse a cabo hacia los 6-8 meses de vida. Para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar adecuado en los primeros momentos de vida, tradicionalmente se realizaba una derivación Blalock-Taussig (B-T); hoy en día, sin embargo, se realiza una reparación definitiva temprana, incluso en recién nacidos. A pesar de todo, muchos de estos niños necesitarán someterse a una reintervención quirúrgica más adelante ya que, con el tiempo, la insuficiencia

valvular pulmonar puede dar lugar a una sobrecarga del volumen ventricular derecho.

#### **4.5 Atresia pulmonar con defecto septal ventricular (AP-DSV)**

##### **4.5.1 Antecedentes**

La atresia pulmonar con DSV es poco frecuente. En este tipo de anomalía no hay flujo de salida del ventrículo derecho y la principal arteria pulmonar puede no estar formada del todo. Existe DSV y el ventrículo derecho suele ser de un tamaño adecuado. Existen tres tipos principales, en función del grado de desarrollo y ramificación de las arterias pulmonares. En la mayoría de los pacientes hay arterias pulmonares ramificadas con un conducto arterioso permeable que suministra el flujo sanguíneo necesario. En otro grupo de casos hay arterias pulmonares ramificadas pequeñas pero bien formadas y conectadas a MAPCA. En casos excepcionales, no hay arterias pulmonares centrales y los diferentes segmentos de las arterias pulmonares sólo reciben flujo sanguíneo a través de MAPCA.

##### **4.5.2 Presentación**

Si no se realiza un diagnóstico prenatal, al comienzo de la vida los bebés presentan cianosis progresiva y dificultades de alimentación ya que el flujo sanguíneo pulmonar depende de la permeabilidad del conducto arterioso que se cierra de forma gradual y natural durante los primeros días de vida. Sin embargo, si se asocia a MAPCA, puede que estas manifestaciones no aparezcan en el lactante hasta más adelante ya que la perfusión pulmonar no depende de la permeabilidad del conducto arterioso. De hecho, algunos bebés tienen un flujo sanguíneo pulmonar tan profuso a partir de las MAPCA que debutan con insuficiencia cardíaca al inicio de su vida.

##### **4.5.3 Exploración**

La ecocardiografía se utiliza para el diagnóstico. Se define la morfología intracardiaca así como la anatomía de las arterias pulmonares ramificadas si son confluentes. Las MAPCA son más difíciles de visualizar y definir mediante ecocardiografía, y suele ser necesario realizar una cateterización cardíaca precoz o resonancia magnética (RM).

##### **4.5.4 Tratamiento**

El tratamiento inmediato del neonato para asegurar el flujo sanguíneo pulmonar si se produce el cierre del conducto arterioso consiste en la infusión de prostaglandinas seguido de la cirugía. Puede hacerse por medio de una derivación arterial sistémico-pulmonar y con carácter paliativo; sin embargo, la reparación

definitiva (cierre del DSV e inserción de un conducto desde el ventrículo derecho a la arteria pulmonar) también puede ser la estrategia quirúrgica inicial en función del criterio y de la experiencia del equipo de especialistas. La reparación definitiva suele ser factible a pesar de que esto depende en última instancia del tamaño de las arterias pulmonares. Incluso después de una reparación definitiva, será necesario realizar nuevas intervenciones para sustituir el conducto conforme el niño crezca. Incluso cuando haya MAPCA, el objetivo de la cirugía inicial es preservar y apoyar el crecimiento de la arteria pulmonar. Si esto no fuera posible, las MAPCA pueden requerir anastomosis para crear arterias pulmonares adecuadas, un procedimiento conocido como unifocalización. Puede combinarse con reparación completa o con una derivación Blalock-Taussig seguida de una reparación completa más adelante según el tamaño y la complejidad de las MAPCA.

#### **4.6 Truncus arterioso (TA). Tronco arterial común**

##### **4.6.1 Antecedentes**

El TA es una cardiopatía congénita en la que la estructura embrionaria conocida como truncus arterioso no se divide para dar lugar a las arterias pulmonares y la aorta. Por tanto, surge un único vaso o tronco común de los dos ventrículos, y su posterior bifurcación da lugar a las arterias pulmonares y a la aorta; hay también un gran DSV. A menudo, TA se asocia a una válvula anómala del tronco que puede ser estenótica o insuficiente, y en alrededor de un 30% de los casos se asocia a un arco aórtico derecho. Existen tres tipos de TA (I, II y III) que se distinguen por el patrón de ramificación de las arterias pulmonares. La interrupción del arco aórtico también puede estar presente y en estos casos el aporte del flujo sanguíneo a la aorta descendente se realiza a través del conducto arterioso. A menudo coexisten anomalías de las arterias coronarias.

##### **4.6.2 Presentación**

Por lo general, el bebé presenta un soplo cardíaco y cianosis leve al nacer, o insuficiencia cardíaca en los primeros meses de vida al caer la resistencia vascular pulmonar.

##### **4.6.3 Exploración**

Una ecocardiografía definirá la anatomía cardíaca y permitirá distinguir entre los tres tipos de TA con un grado razonable de precisión. La ecocardiografía también podrá delinear la morfología del arco aórtico.

#### 4.6.4 Tratamiento

Es necesario realizar una intervención quirúrgica cardíaca poco tiempo después del nacimiento para evitar el daño pulmonar. El defecto se repara mediante la separación de las arterias pulmonares del tronco arterial común, el cierre del DSV y la colocación de un conducto entre las arterias pulmonares y el ventrículo derecho.

### 4.7 Interrupción del arco aórtico (IAA)

#### 4.7.1 Antecedentes

En la IAA el arco aórtico es discontinuo, a menudo con una interrupción física completa; en ocasiones presenta continuidad fibrosa pero sin comunicación entre la luz de ambos segmentos. Hay tres tipos de IAA según el lugar donde se interrumpe el arco aórtico:

- tipo A: cuando la interrupción es distal a la arteria subclavia izquierda
- tipo B: cuando la interrupción se produce entre la arteria carótida común izquierda y la arteria subclavia
- tipo C: cuando la interrupción se produce entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda.

Es habitual que se asocie un origen anómalo de la arteria subclavia derecha. La IAA suele asociarse también a otras anomalías cardíacas, la más frecuente DSV, y, en ocasiones, TA o ventana aortopulmonar.

#### 4.7.2 Presentación

Si no se hace un diagnóstico prenatal, los pacientes suelen presentar colapso brusco *in extremis* tras el descenso de la resistencia arterial pulmonar o el cierre del conducto arterioso. En raras ocasiones, los lactantes presentan soplo cardíaco u otros signos sugestivos de coartación aórtica si el conducto arterioso se mantiene permeable en cierta medida.

#### 4.7.3 Exploración

El diagnóstico definitivo se establece habitualmente mediante la ecocardiografía, aunque en ocasiones puede ser necesario realizar una RM. Estas técnicas permiten definir con detalle la anatomía de la aorta. Es prioritario examinar cuidadosamente el área subaórtica, que puede estar reducida de forma crítica.

#### 4.7.4 Tratamiento

Como los niños suelen llegar al hospital en estado de colapso o choque, el tratamiento inicial es realizar una reanimación cardiorrespiratoria básica y comenzar con una infusión de prostaglandinas para asegurar la permeabilidad del conducto arterioso. A continuación, se debe

realizar el tratamiento definitivo mediante cirugía que deberá llevarse a cabo lo antes posible, después de estabilizar al niño con los correspondientes cuidados intensivos y una vez corregida la disfunción multiorgánica y el trastorno metabólico. Por lo general, es posible reconstruir el arco aórtico con anastomosis termino-terminal, aunque en ocasiones, si se asocian otras anomalías cardíacas, puede ser útil realizar una reparación del arco que incluya una rectificación de la arteria subclavia mediante prótesis (operación Blalock-Park) para evitar la compresión de otras estructuras localizadas debajo del arco aórtico. Hoy en día cualquier otro tipo de anomalía cardíaca asociada suele corregirse en la primera operación. La estenosis tardía de la anastomosis no es infrecuente, pero puede tratarse mediante técnicas transvasculares.

### 4.8 Recomendaciones

#### 4.8.1 Prenatal

- La realización de ecocardiografía fetal por un cardiólogo fetal experimentado si hay antecedentes de cardiopatía congénita en un familiar de primer grado (madre, padre o hermanos)<sup>17</sup> [D]
- La realización de ecocardiografía fetal por un cardiólogo fetal experimentado si hay antecedente familiar de SD22q11 (hay una posibilidad del 50% de transmitir esta delección)<sup>13</sup> [B]
- Solicitar análisis genético para descartar SD22q11 en aquellas gestaciones en las que se detecte un defecto cardíaco congénito en el feto de los que suelen asociarse a SD22q11: anomalías conotruncales, DSV o DSV conoseptal mal alineado a nivel posterior con anatomía de vasos anómala, lateralidad anómala del arco aórtico, arco cervical y arterias pulmonares discontinuas<sup>13,16</sup> [B].

#### 4.8.2 Postnatal

- Solicitar análisis genético para descartar SD22q11 en todos los lactantes o niños con alguna cardiopatía congénita conotruncal (TF con/sin ausencia de válvula pulmonar, TA, AP-DSV, IAA, DSV con anomalías en vasos)<sup>13,15</sup> [B]
- Deberá realizarse un análisis genético a todos los lactantes o niños con anomalías de lateralidad del arco aórtico, arco cervical o arterias pulmonares discontinuas<sup>13,15</sup>. SD22q11 se asocia en concreto a arco aórtico derecho, arco aórtico cervical, arteria subclavia izquierda o derecha aberrante y

ausencia de arterias pulmonares ramificadas discontinuas

- Todos los pacientes que presenten TF o AP-DSV con o sin MAPCA deberán someterse a un análisis genético para detectar una posible delección 22q11.2 [B]
- Los sujetos con DSV conoventricular posteriormente mal alineado o DSV conoseptal y anomalías del arco aórtico o de las arterias pulmonares ramificadas suelen tener delección 22q11.2 y, por tanto, es necesario realizar una evaluación genética de estos pacientes<sup>13,15</sup> [B]. En pacientes con estos tipos de DSV pero con un arco aórtico y unas arterias pulmonares normales el estudio genético se debe considerar y realizar guiado por la presencia de otras características no cardiovasculares de SD22q11 [D]
- A todos los adultos con lesiones cardíacas de alto riesgo o anomalías típicas cardíacas y extracardiacas asociadas, deberá ofrecerse el análisis genético después de realizar un asesoramiento personal y genético adecuado, durante el cual debe informarse al paciente

sobre las ventajas (estudio y seguimiento de las manifestaciones extracardiacas, conocimiento sobre la posibilidad de transmisión a la descendencia) y los inconvenientes (posibles implicaciones en su póliza de seguro sanitario, si lo tiene) del análisis<sup>18</sup> [B]

- Todos los pacientes que tengan manifestaciones no cardíacas de SD22q11, además de un defecto cardíaco que no suele asociarse al síndrome, deberán someterse a una evaluación genética y a estudios citogenéticos o moleculares correspondientes<sup>18</sup>
- Cuando se confirme el diagnóstico, se considera indicado llevar a cabo un abordaje multidisciplinario. El equipo de especialistas deberá incluir: endocrinólogo, genetista clínico, inmunólogo, foniatra, pediatra de atención primaria y la colaboración de un psicólogo clínico que dé su opinión durante el desarrollo del niño.

**Andrew Parry**  
**Frances Bu'Lock**  
**D<sup>a</sup>. Beverly Tsai-Goodman**

## Bibliografía

1. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wacey R *et al.* Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet.* 1993; 30: 822-4.
2. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB *et al.* Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 261-8.
3. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet.* 1994; 53: 303-4.
4. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M *et al.* Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991; 10: 201-6.
5. Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet.* 1998; 35: 789-90.
6. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S *et al.* Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366-73.
7. Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert LG. Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *Br.Heart J* 1980; 44: 452-9.
8. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983; 220: 1059-61.
9. Le Lievre CS, Le Douarin NM. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. *J Embryol.Exp.Morphol.* 1975; 34: 125-54.
10. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J, DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993; 30: 852-6.
11. Momma K, Kondo C, Ando M, Matsuoka R, Takao A. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11 deletion. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 618-21.
12. Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll.Cardiol.* 1996; 27: 198-202.
13. McElhinney DB, Clark BJ, III, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA *et al.* Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll.Cardiol.* 2001; 37: 2114-9.
14. Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, Iserin L, Kachaner J, Lyonnet S *et al.* Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart* 1998; 79: 186-90.

15. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L *et al*. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll.Cardiol.* 1998; 32: 492-8.
16. Vesel S, Rollings S, Jones A, Callaghan N, Simpson J, Sharland GK. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome. *Heart* 2006; 92: 1501-5.
17. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I *et al*. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol.Young.* 2004; 14: 109-14.
18. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM *et al*. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll.Cardiol.* 2005; 45: 595-8.

## 5. Endocrinología

### 5.1 Introducción

Existen tres problemas endocrinológicos principales en SD22q11:

- hipoparatiroidismo con o sin hipocalcemia sintomática
- enfermedad tiroidea, tanto por defecto (hipotiroidismo) como por exceso (hipertiroidismo) de actividad.
- estatura baja

También se han descrito otras anomalías endocrinas como diabetes mellitus, obesidad y déficit de secreción de gonadotropina hipofisaria.

### 5.2 Hipoparatiroidismo e hipocalcemia

#### 5.2.1 Etiología y epidemiología

Se debe a un fallo en el desarrollo normal de las glándulas paratiroides que se derivan de los arcos faríngeos tercero y cuarto, de donde se originan también las otras estructuras cuyas anomalías se observan en SD22q11.

La prevalencia de hipoparatiroidismo es difícil de determinar con seguridad y aumenta con la edad. Esto se debe en parte a que es posible que algunos pacientes con anomalías cardíacas graves no sobrevivan y a que la hipocalcemia pueda pasar desapercibida mientras se tratan los problemas cardíacos. Además, la hipocalcemia puede desarrollarse con el tiempo y es más probable que se ponga de manifiesto durante la infancia y la adolescencia, cuando los índices de crecimiento son más rápidos y aumenta la demanda de calcio. Se han realizado diversas estimaciones de la prevalencia de hipocalcemia y algunas alcanzan el 60%<sup>1</sup> [B], a pesar de que la mayoría de los autores dan una prevalencia más cercana al 30%<sup>2-4</sup> [B].

#### 5.2.2 Manifestaciones clínicas

Si se produce una hipocalcemia grave, el hipoparatiroidismo se manifiesta por síntomas relacionados con la hipocalcemia: convulsiones, irritabilidad y dolores musculares. Los niños pequeños pueden presentar cambios de voz relacionados con el espasmo de las cuerdas vocales. Sin embargo, la hipocalcemia no siempre tiene la gravedad suficiente como para provocar síntomas tan evidentes, a pesar de haber estado presente durante varios años antes de ser diagnosticada y, si se estudia de forma retrospectiva, puede sospecharse que este haya sido el caso. Si se ha confirmado el diagnóstico de SD22q11, el análisis para detectar hipoparatiroidismo debe realizarse con

regularidad, al menos una vez al año<sup>5</sup> [C]. Y al contrario, si un niño presenta hipoparatiroidismo sin causa determinada, deberá considerarse la posibilidad de SD22q11, ya que es la causa más habitual de hipoparatiroidismo aislado en la niñez.

El diagnóstico de hipoparatiroidismo puede pasar desapercibido en la infancia, sobre todo si hay otros problemas como anomalías cardíacas o inmunodeficiencia. Si la hipocalcemia no se detecta en los primeros meses, puede volverse menos problemática a medida que disminuye la velocidad de crecimiento del niño y baja la demanda de calcio. Si esto sucede, puede que el hipoparatiroidismo no sea aparente hasta la pubertad, cuando vuelve a aumentar el ritmo de crecimiento y la demanda de calcio. También puede suceder que la gravedad del hipoparatiroidismo aumente con la edad, ya que la capacidad de las glándulas para secretar la hormona disminuye<sup>6</sup> [C]. En esta fase, un TAC cerebral puede revelar la presencia de calcificación de los ganglios basales, lo que indica que la hipocalcemia lleva presente desde hace mucho tiempo. Debido a que la hormona paratiroidea (PTH) tiene un efecto positivo en la formación ósea, una secreción insuficiente puede contribuir a una disminución de la densidad ósea y aumentar la susceptibilidad a fracturas.

#### 5.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de hipoparatiroidismo se lleva a cabo mediante la detección de niveles bajos de calcio y un aumento del fosfato plasmático, junto con unos niveles bajos inadecuados de hormona paratiroidea (PTH) y unos niveles normales de vitamina D.

#### 5.2.4 Tratamiento

El tratamiento suele consistir en una combinación de suplementos orales de calcio y del metabolito activo de la vitamina D, 1 $\alpha$ -hidroxi-colecalciferol o alfacalcidol, con el objetivo de mantener el calcio plasmático en el límite inferior del rango de la normalidad con el fin de evitar efectos adversos en el riñón que pueden ocurrir si los niveles cálcicos en la orina aumentan de manera indebida. A pesar de que, en teoría, la administración de PTH sería la forma lógica e ideal de tratamiento, su disponibilidad es muy reciente y además debe administrarse mediante inyección al menos dos veces al día; tampoco se tiene suficiente experiencia sobre sus efectos en niños a largo plazo. En estos momentos se está llevando a cabo un ensayo

clínico de tratamiento con PTH (1-84) en adultos con hipoparatiroidismo.

### 5.3 Crecimiento

Entre uno y dos tercios de los niños con SD22q11 tienen talla baja<sup>7</sup> [B]. La causa más probable de esta talla baja es una combinación de retraso constitucional del crecimiento y de alguna manifestación no específica de la enfermedad. Tan solo un 10% de los adultos con SD22q11 tienen estatura baja<sup>8</sup> [B].

Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes tienen un déficit documentado de hormona de crecimiento<sup>7</sup> [C]; se ha sugerido que los pacientes con SD22q11 tienen un mayor riesgo de deficiencias hipofisarias, especialmente si existen anomalías del paladar. En ocasiones, también se han descrito anomalías de otras hormonas hipofisarias.

Algunas veces, el peso se reduce en los primeros años de vida, especialmente cuando hay problemas de alimentación; sin embargo, se corrige con la edad y, de hecho, más adelante puede aparecer algún grado de obesidad<sup>9</sup> [B]. El crecimiento y el desarrollo deberán supervisarse siempre en niños con SD22q11, y si el ritmo de crecimiento es más lento de lo normal, a diferencia del niño que tiene estatura baja pero que crece a un ritmo normal, estará justificada la valoración por un especialista en Endocrinología para descartar un déficit de hormona de crecimiento [D]. Inicialmente, puede realizarse mediante la medición del IGF-1; si persiste la duda, deberá realizarse un análisis dinámico de la hormona de crecimiento (test de provocación etc.). Si se confirma el déficit se puede instaurar

un tratamiento con hormona de crecimiento a partir de entonces.

### 5.4 Trastornos tiroideos

En SD22q11 puede aparecer tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo<sup>10,11</sup> [C]. El desarrollo de las glándulas tiroideas viene determinado en parte por el gen *TBX1*, cuyas mutaciones o delección se consideran responsables de gran parte de las características del SD22q11. La gran mayoría de pacientes con SD22q11 presentan hipotiroidismo, por lo que siempre se deben realizar pruebas de detección [D]. En general, el diagnóstico se lleva a cabo mediante la demostración de una combinación de un aumento del nivel de tireotropina (TSH) y un nivel normal bajo de tiroxina (T<sub>4</sub>) en plasma.

Sin embargo, un porcentaje de pacientes con SD22q11 desarrolla una glándula tiroidea hiperactiva como resultado de un mecanismo de autoinmunidad<sup>12,13</sup> [C]. Esto puede parecer sorprendente en pacientes con riesgo de inmunodeficiencia; no obstante, parece que hay un riesgo aumentado de desarrollar anticuerpos anti-tiroideos que provocan la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto, y se ha sugerido que las enfermedades autoinmunes son más habituales en pacientes con SD22q11<sup>14</sup> [C].

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en la sustitución de la hormona deficiente por tiroxina oral. La tirotoxicosis (producción excesiva de hormona tiroidea) se trata según el procedimiento habitual con medicamentos antitiroideos (carbimazol o propil tiouracilo).

**Jeremy Allgrove**

### Bibliografía

1. 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.
2. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y *et al.* 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003; 88: 523-4.
3. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2003; 88: 520-2.
4. Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.
5. Garabedian M. Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion. *Genet.Couns.* 1999; 10: 389-94.
6. Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 69: 50-5.
7. 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: 929-32.
8. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet.* 1993; 45: 313-9.
9. Digilio MC, Marino B, Cappa M, Cambiaso P, Giannotti A, Dallapiccola B. Auxological evaluation in patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2 syndrome). *Genet.Med* 2001; 3: 30-3.

10. Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1575-9.
11. Scuccimarri R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 273-6.
12. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS *et al.* Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm.Res* 2005; 63: 294-9.
13. Kawamura T, Nimura I, Hanafusa M, Fujikawa R, Okubo M, Egusa G *et al.* DiGeorge syndrome with Graves' disease: A case report. *Endocr J* 2000; 47: 91-5.
14. Elder DA, Kaiser-Rogers K, Aylsworth AS, Calikoglu AS. Type I diabetes mellitus in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001; 101: 17-9

## 6. Inmunología

### 6.1 Presentación y manifestaciones clínicas

Los trastornos inmunitarios son muy conocidos entre los pacientes con SD22q11; sin embargo, pueden pasar desapercibidos o no tenerse en cuenta. El desarrollo del timo puede verse afectado, y con ello el desarrollo de los linfocitos T. La gran mayoría de los pacientes tiene una función normal de linfocitos T y no sufren consecuencias clínicas. La complicación más grave que se puede presentar, el déficit inmunitario completo, aparece durante los primeros meses de la infancia y conduce de forma rápida a infecciones respiratorias o gastrointestinales víricas graves, recurrentes o persistentes, que son el sello distintivo de esta presentación; los lactantes pueden morir durante el primer año de vida si no reciben tratamiento<sup>1</sup>. Afortunadamente, esta es una presentación muy poco frecuente que se produce en menos del 1% de los pacientes con SD22q11<sup>2</sup> [C]. La infección oportunista por organismos como *Pneumocystis jiroveci* y algunos hongos también son frecuentes. Con mayor frecuencia (puede afectar hasta el 40% de los pacientes) pero menor gravedad inmediata, la reducción de leve a moderada del número de linfocitos T y la deficiencia de anticuerpos específicos<sup>3</sup> [D], esta última en concreto a bacterias encapsuladas como el neumococo<sup>4</sup> [C], pueden provocar infecciones recurrentes de las vías respiratorias. Aparece habitualmente a partir de los seis meses de vida. Los pacientes afectados cursan con tos, resfriados e infecciones de oído y garganta. La asociación de insuficiencia velofaríngea y una mala coordinación muscular contribuye a la mayor frecuencia de infecciones de vías respiratorias altas, habitual en este grupo de pacientes, incluso en ausencia de anomalías inmunológicas. Otras manifestaciones más graves, aunque menos comunes, son las infecciones más invasivas, como la neumonía, que afecta hasta al 10% de los pacientes<sup>5</sup> o, en menor medida, la meningitis. En muchos niños las cifras inicialmente reducidas de linfocitos T aumentan durante los primeros años de vida y, a menudo, alcanzan niveles normales.

Otra forma de presentación de la alteración inmunitaria en pacientes con SD22q11, de observación más reciente, es el aumento de la susceptibilidad a padecer trastornos o enfermedades autoinmunes. No está claro con qué frecuencia aparece y si es más habitual en pacientes de más edad; sin embargo, parece que

ocurre a cualquier edad. Es necesario realizar estudios adicionales para evaluar la frecuencia de esta complicación. Las presentaciones incluyen artritis reumatoide<sup>6</sup> [C], enfermedad tiroidea autoinmune<sup>7</sup> [C] y citopenias<sup>8</sup> [C]; aunque se han descrito otras manifestaciones autoinmunes.

### 6.2 Estudios y diagnóstico

Deberá excluirse la inmunodeficiencia grave de linfocitos T debida a la falta de desarrollo o aplasia del timo en todos aquellos pacientes que presenten características clásicas de cardiopatía o hipocalcemia en los primeros meses de la infancia. La aplasia del timo también puede aparecer en ausencia de otras características típicas del SD22q11. En estos casos es necesario realizar de forma urgente un estudio para determinar las distintas subpoblaciones linfocitarias (análisis del fenotipo linfocitario). Las respuestas proliferativas de linfocitos deben determinarse en aquellos pacientes con recuentos inferiores a 400 linfocitos T/ $\mu$ l.

En los niños menores de un año y niños en edad preescolar, debe evaluarse el fenotipo linfocitario junto con un análisis de la función de anticuerpos. Deberán medirse los niveles de inmunoglobulina y deberá evaluarse la respuesta de anticuerpos a los antígenos vacunales protéicos, como el tétanos, y polisacáridos, como *haemophilus influenzae* (Hib) y neumococo. Si se obtiene una respuesta disminuida, deberá repetirse el estudio después de llevar a cabo una vacunación adicional. Si un paciente presenta infección de vías respiratorias bajas recurrente o persistente o signos clínicos sugestivos, deberá derivarse al neumólogo para que considere la realización de TAC de alta resolución del tórax y evaluación de la función pulmonar.

Habrà que buscar indicios de autoinmunidad en niños más mayores y en adultos que presenten síntomas sugestivos. Deberà hacerse una evaluación de rutina de la función tiroidea así como un hemograma. Los síntomas específicos podrán servir de guía para investigaciones específicas que incluyan análisis de autoanticuerpos.

### 6.3 Tratamiento

Los niños con SD22q11 “total o completo” (ver más adelante), con un recuento muy bajo o ausente de linfocitos T, deberán ser derivados con urgencia a un centro de referencia para completar el estudio y plantear el tratamiento que

puede incluir trasplante de células madre hematopoyéticas o trasplante de timo. El tratamiento dependerá de la presencia de otras anomalías congénitas asociadas. Si es necesario realizar transfusiones de eritrocitos con motivo de una cirugía cardíaca antes de disponer de los resultados del estudio inmunológico, los eritrocitos deberán proceder de donantes seronegativos para citomegalovirus y haber sido irradiados para evitar una posible enfermedad de injerto contra huésped. Será necesario, además, comenzar tratamiento profiláctico con medicamentos para evitar las infecciones por *Pneumocystis*, virus y hongos, y tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas<sup>9</sup>.

Los niños con SD22q11 “parcial” pero sintomáticos, con cifras bajas de linfocitos T o una respuesta de producción de anticuerpos específicos disminuida, deberán ser valorados cada seis o doce meses durante los primeros años de vida. Puede ser necesaria una profilaxis antibiótica durante los meses de invierno, y de forma menos habitual también durante el verano, en aquellos niños con infecciones respiratorias recurrentes. Por lo general, este tratamiento podrá interrumpirse hacia los 5 o 6 años de edad, o incluso antes. En pacientes con infecciones causadas por el mismo agente para el que ya se han vacunado, o en aquellos con enfermedad pulmonar progresiva a pesar de recibir tratamiento antibiótico, deberá considerarse el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, según el criterio del inmunólogo.

En cualquier caso, tanto si se resuelven los problemas como si estos no se llegan a producir, es recomendable realizar una revisión anual para descartar cualquier indicio de enfermedad autoinmune a través de los síntomas que pueda referir el paciente y de la exploración. Los estudios y análisis deberán realizarse de acuerdo con el cuadro clínico y deberán incluir autoanticuerpos tiroideos, hemograma y frotis, y análisis directo de antiglobulinas.

#### 6.4 Vacunación

Todos los pacientes deberán recibir sin demora las vacunas principales. Para aquellos casos raros con inmunodeficiencia grave de linfocitos T puede que no haya ningún beneficio; sin embargo, el calendario vacunal británico actual incluye únicamente vacunas inactivadas, por lo que resulta seguro. Para la mayoría de niños con un recuento de linfocitos T CD4 superior a 400 células/ $\mu$ l, la administración de la vacuna triple vírica (sarampión, paperas y rubéola), es segura<sup>10</sup> [D]. Todos los niños

deberán recibir esta vacuna. En la actualidad en Reino Unido, la administración de la vacuna contra la varicela es opcional; es segura si el recuento de linfocitos T CD4 es superior a 400 células/ $\mu$ l. El calendario vacunal británico ya no incluye la vacuna BCG como obligatoria para los adolescentes, de modo que no planteará ningún problema. La vacuna BCG contra la tuberculosis (no incluida actualmente en el calendario vacunal español) no debe administrarse a ningún lactante con anomalías significativas de linfocitos T. Para casos concretos en los que se considere la vacuna BCG, habrá que solicitar el asesoramiento de un inmunólogo.

#### 6.5 Estudios iniciales básicos de la función inmunitaria:

- Hemograma y recuento diferencial de glóbulos blancos
- Inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG)
- Determinación de subpoblaciones linfocitarias, o fenotipado (CD3, CD4, CD8, CD19 o CD20, CD16/CD56)
- Respuesta proliferativa de linfocitos a fitohemaglutinina, si se puede realizar y el recuento de linfocitos T es bajo
- Respuesta de anticuerpos frente a antígenos protéicos del tétanos y antígenos polisacáridos de Hib y de neumococo.

#### 6.6 Estudios de seguimiento básicos de la función inmunitaria:

- Evaluación de la respuesta de anticuerpos frente a antígenos protéicos del tétanos y antígenos polisacáridos de Hib y de neumococo
- Hemograma y frotis
- Evaluación de autoanticuerpos, si está indicado desde el punto de vista clínico, incluido el análisis directo de antiglobulina y de anticuerpos tiroideos
- Estudio de la función tiroidea.

#### 6.7 Decisiones fundamentales en el tratamiento inmunitario

- Hemoderivados irradiados y negativos para CMV si se desconoce el estado inmunitario o si está muy afectado
- Derivación urgente a un centro especializado para valoración y tratamiento en caso de recuento muy bajo o ausente de linfocitos T
- Evaluar el estado de inmunización: las vacunas de virus vivos no están contraindicadas a menos que exista un

compromiso inmunitario importante (si la respuesta de anticuerpos frente al tétanos y a el Hib o el neumococo son normales, y la cifra de linfocitos CD4 es superior a 400 células/ $\mu$ l, deberá administrarse la vacuna triple vírica)

- En caso de infección respiratoria grave o recurrente, habrá que derivar a un inmunólogo para excluir una posible inmunodeficiencia subyacente
- Considerar la profilaxis antibiótica en caso de

infección respiratoria recurrente o ante la evidencia de una respuesta de anticuerpos específicos a antígenos vacunales disminuida

- Los pacientes con síntomas respiratorios recurrentes o graves deberán ser valorados por un médico
- Control periódico de autoinmunidad, en concreto citopenias y enfermedad tiroidea autoinmunes.

**Andy Gennery**

**Tabla 6.1 Características de la inmunodeficiencia**

**Inmunodeficiencia grave de linfocitos T (SD22q11 “total o completo”)**

Recuento muy bajo o ausencia de linfocitos T (por debajo del percentil 5 para su edad) con una producción de inmunoglobulina variable (muy poco frecuente, < 1% de todos los casos).

**Anomalías leves o mínimas de linfocitos T (SD22q11 “parcial”)**

Recuentos bajos o normales de linfocitos T, respuestas proliferativas de linfocitos T por lo general normales, niveles de inmunoglobulinas ligeramente disminuidos, en concreto niveles bajos de IgM en niños más mayores.

**Bibliografía**

1. Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, Schiff SE, Harville TO, Williams LW *et al.* Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15-21.
2. 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.
3. Finocchi A, Di Cesare S, Romiti ML, Capponi C, Rossi P, Carsetti R *et al.* Humoral immune responses and CD27+ B cells in children with DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 382-8.
4. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-5.
5. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ *et al.* Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011; 127: 810-6.
6. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 430-6.
7. Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1575-9.
8. Davies JK, Telfer P, Cavenagh JD, Foot N, Neat M. Autoimmune cytopenias in the 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2003; 25: 195-7.
9. Janda A, Sedlacek P, Honig M, Friedrich W, Champagne M, Matsumoto T *et al.* Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood* 2010; 116: 2229-36.
10. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics* 2003; 112: e325.

## 7. Manifestaciones craneofaciales

En esta sección se incluye el tratamiento de los trastornos del habla, las hendiduras del paladar, la insuficiencia velofaríngea (IVF) y los trastornos auditivos

### 7.1 Características faciales

Las características faciales típicas del síndrome velocardiofacial (SVCF) no suelen ser muy evidentes en el momento del nacimiento y se manifiestan en la primera etapa de la niñez<sup>1,2</sup> [C]. Son patognómicas pero no diagnósticas<sup>3</sup> [D].

Estas características son las siguientes:

- Hendiduras palpebrales estrechas (distancia entre los márgenes del párpado superior e inferior)
- Telecanto (distancia aumentada entre el ángulo interno, o canto, de los ojos)
- Raíz y puente nasal ancho y prominente
- Boca pequeña
- Orejas redondeadas con sobreplegamiento de parte superior del hélix (borde extremo de la oreja)
- Orejas prominentes
- Parte central e inferior del rostro alargado (cara 'adenoidea')
- Rasgos faciales con poco tono muscular (rostro inexpresivo), debido a debilidad del nervio facial o a hipocalcemia
- El 1% presenta craneosinostosis (fusión prematura de las suturas craneales, lo que provoca asimetría craneal).

No está indicado ningún tratamiento específico, salvo la corrección de unas orejas prominentes si al niño le preocupa.

### 7.2 Hendiduras del paladar

#### 7.2.1 Información general

El 9% de los pacientes con SD22q11 tiene hendiduras evidentes del paladar y el 5% tiene hendiduras submucosas; es decir, un 14% en total. Muy pocos casos presentan hendidura de labio y paladar<sup>4,6</sup> [B]<sup>2,7,9</sup> [C].

Es habitual que se manifieste en el periodo perinatal<sup>1,2</sup> [C], en cuyo caso el bebé tiene problemas para mamar o tomar el biberón. La regurgitación nasal de la leche durante la toma es el síntoma principal, junto con una escasa ganancia de peso. Si estos síntomas están presentes, un pediatra experimentado o un neonatólogo deberán realizar un examen perinatal del paladar;

estudiar, visualizar con una linterna y un depresor lingual y comprobar si observan:

- hendidura evidente del paladar
- úvula bífida
- zona translúcida en la línea media del paladar (línea gris en lugar de la línea media blanca habitual). Esto se debe a la ausencia del músculo elevador del velo del paladar en la línea media, de modo que la sombra de la cavidad nasal es visible a través de las dos capas de mucosa.

El especialista debe palpar, mediante un deslizamiento a lo largo de la línea media del paladar con el dedo meñique utilizando un guante, buscando una muesca en el paladar duro posterior, en lugar del relieve normal de la espina nasal posterior. Un error habitual es el de palpar la parte del paladar que está justo detrás de los dientes y encías y no la zona situada más hacia atrás que une el paladar duro y el blando; de este modo no se detectan las hendiduras del paladar blando ni las submucosas.

Asimismo, los niños con SVCF pueden tener un reflejo faríngeo (de “náusea”) débil y esto también debe tenerse en cuenta. Puede ser un signo de mala coordinación velofaríngea.

Si se detecta una hendidura evidente o submucosa del paladar, habrá que avisar de inmediato al equipo de especialistas en hendiduras de labio y paladar. El personal de enfermería especializado en hendiduras de labio y paladar proporcionará asesoramiento sobre alimentación y equipamiento adecuado, como biberones y sacaleches. No intente instaurar un sistema de alimentación que no sea el recomendado por el equipo especializado en hendiduras de labio y paladar; asimismo, la alimentación nasogástrica (NG) debe evitarse siempre que sea posible.

#### 7.2.2 Tratamiento de las hendiduras del paladar

Si un niño con SD22q11 tiene una hendidura evidente del paladar, debe repararse. Y la reparación de una hendidura

submucosa del paladar también debe considerarse, sobre todo si el bebé tiene antecedentes de problemas de alimentación. La técnica y el momento de la intervención deberán decidirlo el equipo de especialistas y, en la medida de lo posible, debe realizarse alrededor del año de vida para conseguir mejores resultados en el habla. Los problemas cardíacos y pediátricos deben ser prioritarios, por lo que la intervención quirúrgica solo se realizará cuando los especialistas correspondientes consideren que el niño puede someterse a dicha intervención. El anestesista pediátrico necesitará una ecografía y un ECG preoperatorios. Los niveles de calcio del niño deberán comprobarse antes de la operación. Los antibióticos deberán administrarse durante el periodo peri-operatorio de acuerdo con los protocolos locales de cardiología y de hendiduras de labio y paladar, según sea necesario. La alimentación posoperatoria suele ser más lenta en volver a la normalidad en niños con SD22q11 y puede que, como consecuencia de ello, deban permanecer algún día más en el hospital.

El seguimiento lo dictará el protocolo del equipo regional de hendiduras de labio y paladar. Existen normas acordadas establecidas por la Sociedad Craneofacial de (cada país) Gran Bretaña e Irlanda para el seguimiento de todos los niños con hendiduras del paladar. Además, los niños con SD22q11 deben someterse a una evaluación realizada en una consulta especializada en SD22q11, si fuera posible, ya que estos niños necesitan especialistas que combinen aptitudes y conocimientos específicos.

### **7.2.3 Alimentación**

Pocos bebés con una hendidura evidente del paladar podrán mamar porque la hendidura comunica la nariz con la boca y el bebé no es capaz de coordinar la succión, la deglución y la respiración. Además, la faringe hipodinámica y otros problemas médicos pueden causar problemas en la alimentación en niños con SD22q11. En ausencia de una hendidura evidente puede ser necesaria la derivación urgente a un especialista en trastornos del habla y del lenguaje (foniatra), con conocimientos específicos en problemas de deglución pediátricos, para comprobar y garantizar se puede alimentar por vía oral sin correr ningún riesgo. Si existe alguna duda,

puede ser necesario instaurar un periodo de alimentación por sonda NG hasta que pueda evaluarse la situación. Hay que recordar que un niño con SD22q11 y una hendidura evidente o submucosa del paladar puede TAMBIÉN tener otro problema con la alimentación, en cuyo caso es posible que necesite lo descrito anteriormente.

No obstante, la lactancia materna es importante y muchas madres querrán intentarlo. Es importante animar a las madres a poner el bebé al pecho; sin embargo, habrá que advertirles que en la mayoría de los casos no es posible lograr una alimentación nutritiva. Todos los bebés con SD22q11 con los que se intenta la lactancia materna deben ser pesados con regularidad, según los protocolos locales, ya que no hay otra manera de comprobar si el bebé está alimentándose adecuadamente. Si se puede oír al bebé alimentándose, esto sugiere que puede tragar aire junto con la leche. En esta situación, el bebé tendrá una mezcla de aire y leche en el estómago, lo que hace que tengan más gases y también les da la sensación de tener el estómago lleno. A menudo, la alimentación es muy lenta porque es muy poco eficiente y el bebé acaba exhausto. El volumen reducido de leche ingerida hace que, al cabo de poco tiempo vuelve a tener hambre y se despierta. Muy pronto, tanto el bebé como quien lo atiende terminan exhaustos.

Cuando una matrona comprueba la alimentación después del nacimiento, lo más probable es que el bebé coja bien el pecho y succione bien; sin embargo, es importante vigilar toda la toma, no solo los primeros minutos. Los primeros minutos de una toma no representan una comida.

En muchas ocasiones es necesario buscar alternativas y utilizar un biberón blando y una tetina apropiada (Normas Nacionales de Reino Unido de la Sociedad Craneofacial de Gran Bretaña e Irlanda). La unidad regional de hendiduras de labio y paladar aconsejará el tipo exacto de equipo adecuado para el bebé y ofrecerá formación impartida por personal de enfermería especializado. Es importante animar a todas las madres a sacarse la leche y a controlar el peso del bebé de manera minuciosa. Todos los equipos expertos en hendiduras de paladar y labio de Reino Unido están disponibles. El Libro Rojo es una vía de

comunicación de valor incalculable para los profesionales, así que la familia deberá llevarlo a todas sus consultas.

### 7.3 Control de la audición

#### 7.3.1 Información general

Es una práctica habitual que todo recién nacido en Inglaterra (también en España) se someta a un cribado auditivo neurosensorial al poco tiempo de nacer. Los niños con hendiduras del paladar son un grupo con riesgo de pérdida de audición. La pérdida de audición neurosensorial (NS) se produce en el 15% de los niños con SD22q11 y el 75% tendrá otitis media serosa (OMS)<sup>10</sup> [A]<sup>11,12</sup> [C]. A pesar de que esta cifra puede parecer muy elevada, se estima que el 60% de la población pediátrica “normal” del Sudeste de Inglaterra tendrá OMS en algún momento (cifras de auditoría no publicadas del Sur de Inglaterra). Si el bebé no pasa el cribado auditivo neonatal, deberá ser derivado al servicio de audiología u otorrinolaringología pediátrica para realizar un estudio de potenciales evocados auditivo del tronco encefálico. Si no se pasa estos estudios iniciales, se llevarán a cabo más pruebas a la edad corregida de 8 meses.

Los pacientes con hendiduras del paladar desarrollan OMS porque los músculos elevadores del velo del paladar en el paladar blando tienen un origen anómalo desde la trompa de Eustaquio y también pueden tener una combinación anómala de tipos de fibras musculares. Así que, cuando el bebé deglute, llora o bosteza, la parte nasofaríngea de la trompa de Eustaquio no consigue abrirse e igualar la presión en el oído medio. Si es grave, la OMS puede retraer la membrana timpánica, incluso hasta el punto de formarse un colesteatoma e infectar el oído medio, lo que puede producir una perforación crónica del oído.

#### 7.3.2 Tratamiento de los problemas auditivos

Si aparece pérdida de audición NS en el periodo perinatal, se derivará al bebé al servicio de otorrinolaringología local para que sea valorado por un especialista.

Si hay OMS, la estrategia de tratamiento principal habitual es mantener una actitud expectante. Los estudios longitudinales de Mars y cols., realizados en Sri Lanka<sup>13</sup> [C], donde no se disponía de intervención por parte de otorrinolaringólogos, han revelado

que la mayoría de los oídos con OMS estarán secos a los 10 años de edad<sup>14</sup> [C]. La inserción de tubos de drenaje en el momento de reparar el paladar tiene una tasa de complicaciones baja; sin embargo, en ocasiones da lugar a inserciones múltiples (por la pérdida del tubo de drenaje), supuración crónica y pérdida de audición leve de tonos altos como resultado de las cicatrices del tímpano. No se ha podido demostrar un efecto beneficioso a largo plazo en la audición; no obstante, la práctica no ha sido sometida a estudio mediante ensayo clínico controlado y aleatorio. Se sabe que los tubos T conllevan un mayor riesgo de perforación crónica y supuración<sup>15</sup> [A]<sup>16</sup> [C].

La práctica habitual actual consiste en reevaluar a todos los niños que no pasan una prueba de audición, por lo general después de tres meses, y reservar la inserción de tubos de drenaje timpánico para aquellos casos con pérdida auditiva de conducción grave detectada tras varias pruebas o como parte del tratamiento de episodios repetidos de infección. Para la pérdida de audición moderada e intermitente se usan los audífonos. La cirugía sólo debe considerarse si así lo recomiendan el audiólogo pediátrico y el cirujano otorrinolaringólogo junto con el equipo regional de hendiduras de labio y paladar.

En niños con una hendidura evidente o con una hendidura submucosa del paladar, **NO DEBEN EXTIRPARSE** las vegetaciones sin realizar antes un estudio del habla porque el niño puede quedarse con una voz hipernasal como resultado de que el paladar blando ya no puede cerrar la almohadilla adenoidal<sup>17,18</sup> [B].

### 7.4 Tratamiento quirúrgico de niños con paladar hendido

#### 7.4.1 Tratamiento de las hendiduras evidentes del paladar

La unidad regional de hendiduras de labio y paladar ofrecerá consejo y asesoramiento sobre los problemas de alimentación relacionados con las hendiduras, así como sobre el tipo de reparación del paladar y el momento de llevarla a cabo. En el Reino Unido, se usa la técnica Langenbeck o 'No Flap' (“sin colgajo”) para reparar un paladar con hendidura evidente en la mayoría de las unidades de hendiduras de labio y paladar. A

esta técnica se asocia habitualmente una forma de veloplastia intravelar (VPIV). (En España se utilizan otras técnicas, Wardill-Kilne o Furlow, también asociadas a veloplastia intravelar).

#### **7.4.2 Tratamiento de las hendiduras submucosas del paladar**

Una hendidura submucosa del paladar no siempre requiere reparación y si el lactante ha iniciado la lactancia materna sin problemas, esto puede ser un indicador de un buen funcionamiento del paladar en el futuro, y puede ser adecuado mantener una actitud expectante. Si hay antecedentes de problemas de alimentación, es probable que se recomiende la reparación del paladar. En estos casos la técnica Furlow o 'No Flap', con VPIV, es el procedimiento de elección en la mayoría de las reparaciones de hendiduras submucosas del paladar en el Reino Unido.

#### **7.5 Seguimiento de niños con trastornos del habla debidos/no debidos a hendiduras del paladar**

Los niños con IVF por cualquier causa deben ser valorados a los 2, 3, 5, 10 y 15 años de edad como mínimo. Lo mismo es aplicable para los niños con SD22q11. En cada ocasión se llevará a cabo un análisis del habla perceptiva y una prueba de audición, y se realizará fluoroscopia digital y nasoendoscopia cuando esté indicado para planificar el tratamiento establecido para IVF y para evaluar su resultado (Guías Nacionales del Reino Unido para Hendiduras de labio y paladar - Sociedad Craneofacial de Gran Bretaña e Irlanda).

#### **7.6 Problemas del habla, lenguaje y comunicación**

##### **7.6.1 Consideraciones generales**

Es muy frecuente encontrar dificultades en el área de la comunicación en pacientes con SD22q11 (se calcula que llegan al 90%), y todas las personas con esta anomalía tienen riesgos desde el nacimiento hasta la edad adulta. El perfil de comunicación es variado y complejo, por lo que la evaluación y el tratamiento deben hacerse a medida en cada sujeto. El perfil puede ser específico del síndrome y ocurrir a la vez que otros problemas, como dificultades de aprendizaje, otitis media recurrente y pérdida de audición, dificultades de comportamiento, incluido el

trastorno del espectro autista (TEA), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y anomalías velofaríngeas y del paladar.

##### **7.6.2 Desarrollo del lenguaje**

En un lactante con SD22q11, tanto el lenguaje expresivo como el receptivo pueden desarrollarse de una forma más lenta de lo normal. Las características descritas incluyen:

- Bebé tranquilo: retraso en el balbuceo o balbuceo limitado o ausente<sup>9</sup> [B]
- Retraso en la adquisición del vocabulario<sup>19</sup> [C]
- La comprensión del lenguaje revela un retraso de leve a moderado, con mayor afectación del lenguaje expresivo<sup>20</sup> [C]
- Desarrollo del lenguaje más lento que el resto de las destrezas cognitivas<sup>6</sup> [C]
- El niño en edad preescolar muestra déficits concretos de lenguaje expresivo<sup>20,21</sup> [C]
- A menudo, se produce un mejoría rápida de vocabulario y lenguaje expresivo entre los 3 y los 4 años de edad<sup>9</sup> [B]
- El uso de gestos puede ser una fortaleza, anticipándose al lenguaje expresivo verbal<sup>4</sup> [C].

##### **7.6.3 Evaluación del lenguaje en niños pequeños**

La evaluación del lenguaje puede realizarse en este grupo de edad mediante las siguientes herramientas:

- *Preschool Language Scale, Fourth Edition* (Escala del lenguaje preescolar, cuarta edición) (PLS-4UK)<sup>22</sup> que evalúa el lenguaje receptivo y expresivo de los niños pequeños desde el nacimiento hasta 6,11 años mediante las normas de Reino Unido
- *Clinical Evaluation of Language Fundamentals - Preschool 2 UK* (Evaluación clínica de fundamentos del lenguaje - Preescolar 2 de Reino Unido)<sup>23</sup> que mide una amplia gama de destrezas del lenguaje receptivo y expresivo divididas en siete pruebas secundarias referenciadas a normas. Se usa para el diagnóstico y clasificación de trastornos del lenguaje en niños pequeños. Intervalo de edad de 3 a 6 años.

##### **7.6.4 Evaluación del lenguaje en niños en edad escolar**

En el niño en edad escolar, el perfil de lenguaje cambia y la diferencia existente entre

el lenguaje receptivo y expresivo es menos marcada<sup>24</sup> [B]. En niños en edad escolar con SD22q11 se ha descrito afectación de lenguaje específico en hasta el 40%<sup>6,9</sup> [B,C]. Las áreas específicas de dificultad persisten, las más notables son:

- Memoria de trabajo (memoria verbal): dificultad para comprender y manejar información más compleja, en concreto cuando implica frases largas, secuencias de información, órdenes, historias, etc.
- Pensamiento razonado y abstracto: dificultad para reunir información necesaria con el fin de tomar conclusiones y resolver problemas. A menudo las expresiones se entienden de forma literal, como, por ejemplo, “ponerse las pilas” Se pierden los mensajes sutiles y los significados implícitos, al igual que el significado de los chistes, el sarcasmo y la ironía
- Comprensión no verbal: dificultad para utilizar y captar señales como expresiones faciales, tono de la voz, postura, etc. para dirigir o matizar la información, lo que puede dar lugar a dificultades de comunicación social
- Dificultad con el uso y la comprensión de conceptos, vocabulario, sintaxis y para encontrar palabras<sup>6</sup> [C]
- El lenguaje utilizado tiende a ser conciso y concreto<sup>4</sup> [C] y carece de complejidad gramatical, a pesar de que pueden cometerse errores gramaticales reales<sup>25</sup> [C].

Puede haber áreas de fortaleza, en concreto:

- Memoria mecánica verbal, aprendizaje mecánico
- Pensamiento concreto
- Decodificación
- Lectura. Sin embargo, la capacidad de lectura puede enmascarar problemas de comprensión lectora. El niño puede ser mejor a la hora de “aprender a leer” que de “leer para aprender”.

Nada más realizarse el diagnóstico, deberá derivarse a los servicios de terapia de habla y lenguaje para poder iniciar programas de intervención temprana<sup>26</sup> [C]. Sin embargo, la supervisión continua de las destrezas de lenguaje y comunicación también es

prioritaria. En los primeros años, puede parecer que el niño hace frente a las demandas lingüísticas relativamente sencillas y concretas del colegio; sin embargo, puede empezar a retrasarse con respecto a sus compañeros a medida que las necesidades se vuelven más complejas, ya que será necesario tener aptitudes de razonamiento y abstracción que están por encima de sus posibilidades. Los déficits de lenguaje pueden hacerse más evidentes durante los años de educación secundaria ya que es el momento en que el lenguaje se usa para un aprendizaje y unos conceptos más abstractos<sup>23</sup> [D]. Los déficits de lenguaje pueden volverse más aparentes durante los últimos años de estudio y pueden perdurar hasta la edad adulta. Señalar las dificultades específicas e incorporarlas al programa educativo individual del niño ayuda al personal del colegio a conocer las áreas de dificultad del niño.

#### 7.6.5 Evaluaciones del lenguaje

- *Clinical Evaluation of Language Fundamentals Fourth Edition UK* (Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje cuarta edición de Reino Unido) (CELF 4 UK)<sup>27</sup> ofrece una puntuación de lenguaje total y puntuaciones de lenguaje expresivo que se centran en la estructura, la memoria conceptual y la memoria de trabajo. Intervalo de edad entre los 5 años y los 16 años y 11 meses
- *Action Picture Test - Revised Edition* (Pruebas de imágenes y acción - Edición revisada)<sup>28</sup> evalúa los niveles de contenido de información y uso gramatical a partir de respuestas con frases cortas a preguntas específicas. Intervalo de edad de 3 a 8 años
- *The Bus story - A test of Narrative Speech* (La historia del autobús - Análisis de discurso narrativo)<sup>29</sup> evalúa el nivel de edad de discurso consecutivo fijándose en el contenido informativo, el uso gramatical y la longitud de las frases cuando se vuelve a contar una historia. Intervalo de edad de 3 a 8 años.

Existen muchas otras evaluaciones del lenguaje disponibles que serían adecuadas para su uso en este grupo de edad.

#### 7.6.6 Comunicación social

Las dificultades en el área de comunicación social son habituales y se

hacen más evidentes en los últimos años de escolarización y durante la adolescencia. Pueden aparecer como:

- dificultad para interpretar cambios de tono, significado y expresiones faciales
- dificultad para entender las bromas, la ironía y el sarcasmo
- extremos en la interacción social desde una timidez a una familiaridad excesivas<sup>30</sup> [C]
- iniciativa en el contacto social reducida<sup>30</sup> [C]
- dificultad para relacionarse con personas de la misma edad.

### 7.6.7 Habla

Existen diversos problemas significativos del habla asociados al SD22q11<sup>9</sup> [B]. En muchos casos, estos problemas se asocian a anomalías del paladar, como hendidura evidente del paladar, hendidura submucosa del paladar (típica u oculta) y disfunción velofaríngea (cuando el paladar blando no puede contactar con la pared faríngea posterior de forma adecuada al hablar, lo que da lugar a una hipernasalidad y un aumento del flujo de aire nasal) [Véase la sección sobre hendiduras en el paladar para obtener más información].

Los trastornos del habla asociados al SD22q11 han demostrado ser más graves y complejos en su naturaleza que estos mismos trastornos en pacientes que tienen un historial similar de hendidura o disfunción velofaríngea pero sin SD22q11<sup>19,31</sup> [B,C].

Las características dispráxicas del habla se están describiendo ahora de forma más generalizada<sup>32</sup> [C] y pueden tener un impacto marcado en el desarrollo de sonidos; además, puede aparecer un trastorno de la voz debido a IVF y/o a disfunción de las cuerdas vocales<sup>33,34</sup> [D,C]. A pesar de que el habla puede ser similar al de las personas con hendiduras del paladar o disfunción velofaríngea no sindrómicas, los niños con SD22q11 muestran más afectación de las destrezas de articulación, con independencia de la presencia de una hendidura<sup>31,35,36</sup> [B,D,D]. Sin embargo, la investigación de factores causales y factores que pueden contribuir al aumento de la gravedad de dificultades en el habla con SD22q11 es limitada. Los factores causales sugeridos son:

- velofaringe hipodinámica<sup>31,37</sup> [B,C]
- músculo palatal hipoplásico con tejido graso inusual<sup>38</sup>

- deformidad en el desarrollo del hueso occipital y la columna vertebral cervical (platibasia) que da lugar a un aumento del ángulo basal del cráneo y a un espacio velofaríngeo aumentado<sup>7,39</sup> [B,B]
- hipoplasia adenoidea<sup>40</sup> [C]
- aumento de la prevalencia de asimetría de las vías respiratorias superiores incluido el cierre asimétrico del paladar y un movimiento y tamaño anómalo de las cuerdas vocales<sup>41</sup> [C]
- anomalías neuroanatómicas<sup>42-44</sup> [D,B,C] incluida la membrana laríngea
- anomalías neurológicas que incluyen debilidad en el séptimo nervio craneal y movimientos bucales mal coordinados, que pueden derivar en babeo y problemas para comer alimentos con grumos.

Un estudio longitudinal<sup>19</sup> [C] que comparaba el habla de cuatro niños con SD22q11 con el habla de niños con hendidura del paladar no sindrómica reveló:

- un repertorio más limitado de tipos de consonantes
- un mayor predominio de consonantes oclusivas
- una menor frecuencia de uso de consonantes
- una mayor frecuencia de disfunción velofaríngea en la cohorte de SD22q11 y parece ser un hallazgo típico; sin embargo hay escasez de estudios con un número mayor de sujetos.

Las características del habla habituales cuando hay disfunción velofaríngea son:

- resonancia hipernasal (tono nasal)
- falta de consonantes orales, como por ejemplo, p, b, s, f y ch.
- consonantes orales débiles o nasalizadas
- consonantes orales sustituidas por nasales, como por ejemplo, m y n
- emisión nasal (el aire se escapa por la nariz durante el habla)
- turbulencia nasal (sonido de fricción en la nariz debido al escape de aire)
- voz calmada y calidad de voz anómala.

Cuando hay indicios de disfunción velofaríngea, debe derivarse al paciente al equipo regional especializado en hendiduras

de labio y paladar que evaluará la función del paladar y analizará las posibles opciones terapéuticas con el paciente y su familia. Dichas opciones implicarán terapia del habla sola o quizás cirugía junto con terapia del habla. Puede ser necesario retrasar el estudio de la función del paladar si el desarrollo del lenguaje del paciente se retrasa de forma significativa, si su atención es escasa o si no puede cooperar por cualquier otro motivo.

El tratamiento incluye el aprendizaje directo de nuevos objetivos de habla con repetición frecuente y oportunidades para practicar nuevas habilidades. El niño necesita recompensas tangibles que le mantengan motivado. Puede ser necesario que el tratamiento sea intensivo y prolongado para lograr el éxito con apoyo en casa y en el colegio.

Pueden emplearse lenguaje de signos, por ejemplo Makaton, como apoyo a la comunicación verbal. Hay una cierta controversia sobre si la utilización de signos retrasa la adquisición del lenguaje o si, al contrario, le da al niño un mecanismo para comunicarse y reducir la frustración. No se ha hecho ninguna comparación entre estos dos planteamientos<sup>53</sup> [C].

#### **7.6.8 Evaluación del habla**

La evaluación del habla suele realizarse mediante:

- GOS.SP.ASS<sup>45</sup>. Es una evaluación de obtención de muestras verbales de niños con hendiduras del paladar o disfunción velofaríngea que evalúa el flujo de aire, la resonancia, la inteligibilidad y las características del habla con paladar hendido a partir del habla espontánea y la repetición de frases
- Evaluación diagnóstica de articulación y fonología (DEAP, por sus siglas en inglés)<sup>46</sup> que detecta problemas de articulación, retrasos fonológicos y trastornos fonológicos consistentes frente a los inconsistentes y los diferencia mediante normas nacionales del Reino Unido.

También están disponibles otras pruebas de articulación y fonología.

Debido a la naturaleza compleja y multifactorial de las dificultades del habla y de la comunicación en SD22q11, es prioritario que se derive al paciente para que se someta a una evaluación en una fase temprana; sin embargo, es probable que

exista una necesidad de supervisión e intervención continua a medida que el niño se hace mayor, debido al perfil cambiante de comunicación. Con la edad, las dificultades de comunicación social pueden empezar a manifestarse con las dificultades consecuentes para el niño en relacionarse con sus compañeros junto con déficits emergentes en un nivel más alto del funcionamiento del lenguaje. A menudo es necesaria una Declaración de Necesidad Educativa (¿discapacidad?) para permitir que el colegio emplee los recursos necesarios que posibiliten que el niño acceda a todo el programa educativo.

#### **7.7 Tratamiento de la IVF con/sin hendiduras**

El tratamiento puede ser complicado, al margen de los problemas asociados a las hendiduras del paladar, por factores múltiples en niños con SD22q11 y no debe realizarse una segunda intervención sin una evaluación multidisciplinaria del paciente (por lo general durante la niñez).

No existe un consenso sobre el procedimiento quirúrgico de elección para el tratamiento de la IVF, y mucho menos en el SD22q11. Se han recomendado varios procedimientos para el paciente con SD22q11, desde la reparación primaria del paladar, la reintervención secundaria a menudo combinada con colgajos faríngeos posteriores y/o la faringoplastia del esfínter.

Es difícil evaluar las tasas de éxito ya que las series publicadas cuentan habitualmente con un número pequeño de casos, y son estudios de cohorte retrospectivos o no controlados<sup>54-59</sup> [C]. En cualquier caso, se considera que será necesario un tratamiento quirúrgico o protésico para la IVF que no se puede corregir únicamente mediante tratamiento de logopedia. El tamaño del espacio residual entre el velo del paladar y la pared faríngea posterior o basisfenoide, en el movimiento velar máximo, es uno de los elementos fundamentales que influye en la decisión del cirujano con respecto al tipo de técnica que emplear.

La tendencia reciente en Reino Unido ha sido que los pacientes que ya habían sido tratados de hendidura del paladar (evidente o submucosa) se sometieran a una nueva reparación mediante técnica Furlow o mediante veloplastia intravelar (VPIV). Este

abordaje es más idóneo para un espacio velofaríngeo residual pequeño; sin embargo, sigue siendo beneficioso cuando el espacio es más amplio ya que la mayor amplitud del movimiento del paladar hace que cualquier intervención que se deba realizar en la faringe posterior no deberá ser tan extensa. A pesar de que es puro sentido común, por el momento no se dispone de literatura médica que respalde este razonamiento [D].

Las técnicas para intervenir y modificar la faringe son de dos tipos principales:

- **Faringoplastia de esfínter**

La faringoplastia Hynes u Orticochoea (o sus modificaciones) son en teoría más adecuadas para pacientes con un patrón coronal de cierre velofaríngeo.

- **Colgajo faríngeo**

En Reino Unido suele usarse un colgajo posterior, con una base superior o lateral, y en teoría es más adecuado para pacientes con un patrón sagital de cierre velofaríngeo.

Por el momento no hay evidencia científica de que intentar combinar el patrón de cierre con la operación elegida para corregir la IVF sea mejor que usar una única técnica<sup>7,39,60,61</sup> [C]. Sigue siendo imposible hacer un tratamiento a medida para ajustar el espacio velofaríngeo e, incluso cuando es posible el cierre desde el punto de vista anatómico, la prueba de succión al final del procedimiento puede mostrar que persiste un déficit funcional debido a la hipotonía intrínseca y a la falta de coordinación.

La hipernasalidad residual y el escape nasal son frecuentes en niños con SD22q11; sin embargo, esto es mejor que lograr un cierre completo en un niño con cardiopatía congénita, exponiéndole al riesgo de desarrollar *cor pulmonale* (ver más adelante).

## 7.8 Control postoperatorio después de cirugía orofaríngea

A menudo, los niños con SD22q11 deben permanecer en el hospital uno o dos días más tras una intervención quirúrgica faríngea o palatal que los niños sin SD22q11. Suelen ser reacios a tragar líquidos y sólidos de ningún tipo ni de cualquier consistencia, incluida la medicación. Se debe advertir a la familia sobre ello antes de la operación, así como explicar al niño la importancia de beber y tomar la medicación para reducir las

molestias. Este comportamiento parece único en niños con SD22q11<sup>48</sup> [C]. Se sabe que los niños entre 4 y 6 años pueden sufrir las consecuencias psicológicas de estar hospitalizados y pueden mojar la cama y tener terrores nocturnos; se aconseja que, en la medida de lo posible, se evite este periodo de tiempo para realizar operaciones quirúrgicas no esenciales en niños con SD22q11. Cualquier secuela psicológica y pérdida de confianza o falta de seguridad en el equipo de hendiduras de labio y paladar pueden tener un impacto negativo adicional en la capacidad del niño para trabajar con el logopeda después de la intervención quirúrgica.

Es preferible tener una IVF leve que un cierre excesivo que pueda dar lugar a ronquidos, respiración habitual por la boca, dificultades para sonarse la nariz, para comer y tragar y, en potencia, a apnea del sueño, que pueda tener la gravedad suficiente como para producir sobrecarga en el lado derecho del corazón y derivar en *cor pulmonale*, que debe evitarse si el niño se ha sometido a una cirugía cardíaca. Algunos niños desarrollan aumento de la resonancia nasal cuando el espacio es demasiado pequeño para una resonancia nasal normal y la faringe demasiado hipodinámica para cerrar el espacio residual.

## 7.9 Tratamiento protésico de la IVF

Algunos niños con SD22q11 tendrán una faringe y un paladar muy hipodinámicos, y podrán tener también un desplazamiento medial de las carótidas, problemas residuales cardíacos u otros problemas médicos y/o psicológicos que impidan de forma efectiva la cirugía para corregir la IVF. En este grupo, el tratamiento protésico de IVF puede ser adecuado, sopesando riesgo-beneficio. El beneficio de un dispositivo de este tipo (prótesis plástica que alarga el paladar) consiste en que es posible retirarlo por la noche y para comer, evitando de este modo la hiponasalidad crónica de una faringe demasiado cerrada. Por desgracia, el tratamiento protésico para la IVF en niños con dentición de leche es problemático debido a la dificultad de fijación de la prótesis y, en algunos niños con SD22q11, a su rechazo y a la falta de colaboración. Esperar a la dentición definitiva para mantener en su sitio la prótesis significa que el niño tendrá un

habla anómala durante sus años de formación.

Por desgracia, por estos motivos, la prótesis de oclusión no tiene mucho éxito en el tratamiento de la IVF en niños con

SD22q11. Hay pocas publicaciones sobre el uso de prótesis en estos pacientes.

**Nigel Mercer**  
**Anne Roberts**

## Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Becker DB, Pilgram T, Marty-Grames I, Govier DP, Marsh JL, Kane AA. Accuracy in identification of patients with 22q11.2 deletion by likely care providers using facial photographs. *Plast.Reconstr.Surg.* 2004; 114: 1367-72.
4. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac.Genet.Dev.Biol* 1985; 5: 259-66.
5. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y *et al.* 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child* 2003; 88: 523-4.
6. Solut CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E *et al.* Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun.Disord* 2000; 33: 187-203.
7. Mehendale FV, Birch MJ, Birkett L, Sell D, Sommerlad BC. Surgical management of velopharyngeal incompetence in velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac.J* 2004; 41: 124-35.
8. Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet.Couns.* 1999; 10: 71-8.
9. Solut CB, Gerdes M, Kirschner RE, McDonald-McGinn DM, Moss E, Woodin M *et al.* Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet.Med* 2001; 3: 67-71.
10. Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic manifestations of immunodeficiency. *Otolaryngol.Clin North Am* 2003; 36: 647-72.
11. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br.J Audiol.* 1999; 33: 329-33.
12. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2002; 128: 1408-12.
13. Mars M, James DR, Lamabadusuriya SP. The Sri Lankan Cleft Lip and Palate Project: the unoperated cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1990; 27: 3-6.
14. Albert DM, Garrett J, Specker B, Ho M. The otologic significance of cleft palate in a Sri Lankan population. *Cleft Palate J* 1990; 27: 155-61.
15. Goode RL. Long-term middle ear ventilation with T tubes: the perforation problem. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1996; 115: 500-1.
16. Strachan D, Hope G, Hussain M. Long-term follow-up of children inserted with T-tubes as a primary procedure for otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol.Allied Sci* 1996; 21: 537-41.
17. Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *Laryngoscope* 2000; 110: 362-7.
18. Perkins JA, Sie K, Gray S. Presence of 22q11 deletion in postadenoidectomy velopharyngeal insufficiency. *Arch Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2000; 126: 645-8.
19. Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet.* 1999; 88: 714-23.
20. Gerdes M, Solut C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P *et al.* Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1999; 85: 127-33.
21. Mills L, Gosling A, Sell D. Extending the communication phenotype associated with 22q11.2 microdeletion syndrome. *Advances in Speech-Language Pathology* 2006; 8: 17-27.
22. Zimmermann, I. L. and Pond, R. E. Steiner V. G. Preschool Language Scale - Fourth Edition (PLS-4UK). World Wide Web 2009. [http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/Language-CompositeGeneral/PreschoolLanguageScale-FourthEdition\(PLS-4UK\)/PreschoolLanguageScale-FourthEdition\(PLS-4UK\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/Language-CompositeGeneral/PreschoolLanguageScale-FourthEdition(PLS-4UK)/PreschoolLanguageScale-FourthEdition(PLS-4UK).aspx)
23. Semel, E., Wiig, E. H., and Secord, W. CELF-Preschool 2 UK. 2006. <http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/Chil>

- [dCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/CELF-Preschool2UK/CELF-Preschool2UK.aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/PhonologyandArticulation/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP)/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP).aspx)
24. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE *et al*. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.
  25. Persson C, Niklasson L, Oskarsdottir S, Johansson S, Jonsson R, Soderpalm E. Language skills in 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. *Int J Lang Commun. Disord* 2006; 41: 313-33.
  26. Gerdes M, Solot C, Wang PP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genet. Med* 2001; 3: 40-4.
  27. Semel, E. and Wiig, E. H. *Clinical Evaluation of Language Fundamentals - Fourth Edition UK (CELF-4 UK)*. World Wide Web 2006. London, Psychological Corporation.  
[http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK\(CELF-4UK\)/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK\(CELF-4UK\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/ChildCognitionNeuropsychologyandLanguage/ChildLanguage/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK(CELF-4UK)/ClinicalEvaluationofLanguageFundamentals-FourthEditionUK(CELF-4UK).aspx)
  28. Renfrew, C. E. *Action Picture Test Revised Edition*. 1988. Bicester, Oxon, Winslow Press Ltd.  
<http://www.speechmark.net/action-picture-test-revised-edition>
  29. Renfrew, C. E. *Bus Story Test - a test of Narrative Speech, revised edition*. 1997. Bicester, Oxon, Winslow Press Ltd.  
<http://www.speechmark.net/bus-story-test-revised-edition>
  30. Eliez S, Palacio-Espasa F, Spira A, Lacroix M, Pont C, Luthi F *et al*. Young children with Velo-Cardio-Facial syndrome (CATCH-22). Psychological and language phenotypes. *Eur Child Adolesc. Psychiatry* 2000; 9: 109-14.
  31. D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, Kalbfleisch JH, Bartley JA. Analysis of speech characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac. J* 2001; 38: 455-67.
  32. Kummer AW, Lee L, Stutz LS, Maroney A, Brandt JW. The prevalence of apraxia characteristics in patients with velocardiofacial syndrome as compared with other cleft populations. *Cleft Palate Craniofac. J* 2007; 44: 175-81.
  33. Golding-Kushner KJ. *Treatment of articulation and resonance disorders associated with cleft palate and VPI. Cleft palate Speech Management; A Multidisciplinary Approach.*, pp 327-51. St Louis: Mosby, 1995.
  34. Golding-Kushner KJ. Speech and language disorders in velo-cardio-facial syndrome. In Murphey KC, Scramble PJ, eds. *Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Model for Understanding Microdeletion Disorders.*, pp 181-99. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
  35. DeMarco, A. L., Munson, B., and Moller, K. T. Communicative profiles of children with velocardiofacial syndrome and research update. Annual Meeting of the American Speech-Language-Hearing Association, Philadelphia PA USA 2004.
  36. DeMarco, A. L., Munson, B., and Moller, K. T. Predictors of phonetic accuracy in children with 22q11.2 deletion syndrome and children with nonsyndromic cleft palate or VPI. Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association, Myrtle Beach SC USA 2005.
  37. Witt PD, Marsh JL, Marty-Grames L, Muntz HR, Gay WD. Management of the hypodynamic velopharynx. *Cleft Palate Craniofac. J* 1995; 32: 179-87.
  38. Friedman O, Wang TD, Milczuk HA. Cleft lip and palate. In Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Harker LA *et al*, eds. *Otolaryngology - Head and neck surgery.*, pp 4052-85. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2005.
  39. Witt P, Cohen D, Grames LM, Marsh J. Sphincter pharyngoplasty for the surgical management of speech dysfunction associated with velocardiofacial syndrome. *Br. J. Plast. Surg.* 1999; 52: 613-8.
  40. Havkin N, Tatum SA, Shprintzen RJ. Velopharyngeal insufficiency and articulation impairment in velo-cardio-facial syndrome: the influence of adenoids on phonemic development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000; 54: 103-10.
  41. Chegar BE, Tatum SA, III, Marrinan E, Shprintzen RJ. Upper airway asymmetry in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1375-81.
  42. Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M *et al*. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 2006; 129: 1218-28.
  43. Golding-Kushner KJ. Communication in Velo-Cardio-Facial Syndrome. In Cutler-Landsman D, ed. *Educating Children with Velo-Cardio-facial Syndrome.*, pp 71-94. Plural Publishing, 2007.
  44. Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1994; 54: 100-6.
  45. Sell D, Harding A, Grunwell P. GOS.SP.ASS.'98: an assessment for speech disorders associated with cleft palate and/or velopharyngeal dysfunction (revised). *Int J Lang Commun. Disord* 1999; 34: 17-33.
  46. Holm, A., Dodd, B., and Hua, Z. *Diagnostic Evaluation of Articulation and Phonology (DEAP)*. 2002.  
[http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/PhonologyandArticulation/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology\(DEAP\)/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology\(DEAP\).aspx](http://www.pearsonclinical.co.uk/AlliedHealth/PaediatricAssessments/PhonologyandArticulation/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP)/DiagnosticEvaluationofArticulationandPhonology(DEAP).aspx)

47. Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: a current review. *Am J Otolaryngol.* 2000; 21: 326-30.
48. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA *et al.* Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr* 1999; 134: 193-8.
49. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K *et al.* Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol.* 1999; 5: 230-41.
50. Prinzie P, Swillen A, Vogels A, Kockuyt V, Curfs L, Haselager G *et al.* Personality profiles of youngsters with velo-cardio-facial syndrome. *Genet.Couns.* 2002; 13: 265-80.
51. Kiley-Brabeck K, Sobin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11 Deletion Syndrome. *Appl.Neuropsychol.* 2006; 13: 258-68.
52. Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P, Fryns JP. Children with a 22q11 deletion versus children with a speech-language impairment and learning disability: behavior during primary school age. *Genet.Couns.* 2001; 12: 309-17.
53. Grove N, Dockrell J. Multisign combinations by children with intellectual impairments: an analysis of language skills. *J Speech Lang Hear.Res* 2000; 43: 309-23.
54. Arneja JS, Hettinger P, Gosain AK. Through-and-through dissection of the soft palate for high pharyngeal flap inset: a new technique for the treatment of velopharyngeal incompetence in velocardiofacial syndrome. *Plast.Reconstr.Surg.* 2008; 122: 845-52.
55. Brandao GR, Souza Freitas JA, Genaro KF, Yamashita RP, Fukushiro AP, Lauris JR. Speech outcomes and velopharyngeal function after surgical treatment of velopharyngeal insufficiency in individuals with signs of velocardiofacial syndrome. *J Craniofac.Surg.* 2011; 22: 1736-42
56. Milczuk HA, Smith DS, Brockman JH. Surgical outcomes for velopharyngeal insufficiency in velocardiofacial syndrome and nonsyndromic patients. *Cleft Palate Craniofac.J* 2007; 44: 412-7.
57. Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, Maulet M, Marlin S, Loundon N *et al.* Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. *Arch Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2009; 135: 652-6.
58. Sie KC, Tampakopoulou DA, de Serres LM, Gruss JS, Eblen LE, Yonick T. Sphincter pharyngoplasty: speech outcome and complications. *Laryngoscope* 1998; 108: 1211-7.
59. Ysunza A, Pamplona MC, Molina F, Hernandez A. Surgical planning for restoring velopharyngeal function in velocardiofacial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 1572-5.
60. Losken A, Williams JK, Burstein FD, Malick D, Riski JE. An outcome evaluation of sphincter pharyngoplasty for the management of velopharyngeal insufficiency. *Plast.Reconstr.Surg.* 2003; 112: 1755-61.
61. Losken A, Williams JK, Burstein FD, Malick DN, Riski JE. Surgical correction of velopharyngeal insufficiency in children with velocardiofacial syndrome. *Plast.Reconstr.Surg.* 2006; 117: 1493-8.

## 8. Problemas pediátricos generales

### 8.1 Problemas respiratorios

Provocados por laringomalacia, traqueomalacia (2%) o membrana laríngea (1%), suelen ser sintomáticos desde el nacimiento. Pueden aparecer más tardíamente en casos de hipocalcemia y acidez provocada por reflujo gastroesofágico (RGE). La broncomalacia y los anillos vasculares pueden presentarse en forma de sibilancias o dificultad respiratoria.

La aspiración se manifiesta por tos o atragantamiento durante las tomas; la aspiración silenciosa puede manifestarse como infecciones recurrentes o sibilancias. Es necesario llevar a cabo una evaluación de la disfagia, en algunas ocasiones con videofluoroscopia (VF). La confirmación de aspiración mediante VF para alimentos de todas las consistencias requiere alimentación por sonda nasogástrica (NG); si el problema se limita a la ingesta de líquidos, se añadirán espesantes a la leche y a los alimentos de transición.

### 8.2. Alimentación

Hasta los 3 años de edad es habitual encontrar dificultades en la alimentación; pueden deberse a múltiples factores, como disfagia debida a falta de coordinación muscular y hendiduras submucosas del paladar, o pueden ser secundarias a dificultad respiratoria relacionada con problemas cardíacos y respiratorios. Suele producirse una pérdida inicial de peso importante<sup>1</sup> [D]. Con frecuencia, se asocia a RGE. Los vómitos periódicos y enérgicos deben sugerir la posibilidad de malrotación intestinal.

El tratamiento consiste en apoyo nutricional y de alimentación, finalizando las tomas ocasionalmente mediante sonda nasogástrica y, algunas veces, gastrostomía.

### 8.3 Estreñimiento

La hipotonía muscular y la disineria del intestino predisponen al estreñimiento. Se deben excluir hipotiroidismo, enfermedad de Hirschsprung, ano de localización anterior y estenosis anal. Fomentar una ingesta de alimentos adecuada en la infancia y, a mayor edad, ejercicio, líquido y fibra. Considerar la administración de laxantes de forma periódica.

### 8.4 Crecimiento

Los problemas de nutrición en la infancia se siguen habitualmente de una recuperación del ritmo de durante la niñez, de una tendencia al

sobrepeso en la adolescencia y de una talla final en la edad adulta inferior a la media. Si el crecimiento es insuficiente, se deben considerar y descartar una serie de problemas frecuentes en el SD22q11 como hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, enfermedad celiaca, malrotación intestinal y enfermedad de Hirschsprung.

### 8.5 Anomalías musculoesqueléticas

Las anomalías de la extremidades incluyen dedos supernumerarios, pie equinovaro y anomalía de Sprengel. La escoliosis (3%) en la infancia es habitualmente debida a anomalías vertebrales (hemivértebras) asociadas, mientras que en la adolescencia es debida a hipotonía. En la adolescencia es frecuente la luxación de la rótula. Es habitual la hiperlaxitud de ligamentos, el pie plano y acortamiento del tendón de Aquiles. No se sabe a ciencia cierta si su aparición está relacionada con dolor de piernas de aparición frecuente y que puede limitar la movilidad.

### 8.6 Aspectos neurológicos

El 94% tiene dispraxia no progresiva y falta de coordinación motriz<sup>2</sup> [D]. Ante una posible convulsión se debe diferenciar la hipocalcemia de las crisis epilépticas (6%). La polimicrogiria, detectable mediante RM cerebral, se asocia con síntomas neurológicos graves, crisis epilépticas, y sobre todo cuando hay parálisis cerebral. Son habituales las malformaciones vertebrales cervicales<sup>3</sup>; sin embargo, no suele producir secuelas neurológicas. Si aparecen síntomas de compresión medular o compresión nerviosa, el paciente deberá ser valorado por un neurólogo.

### 8.7 Trastornos del sueño

Las piernas inquietas, los dolores de piernas nocturnos y los “dolores de crecimiento” pueden alterar el sueño. El tratamiento es sintomático. La apnea obstructiva del sueño puede aparecer después de la faringoplastia y requiere una evaluación otorrinolológica precoz.

### 8.8 Anomalías genitorurinarias

Incluyen la criptorquidia bilateral persistente (6%) durante más de un año y el hipospadias (8%), que deben ser referidas al especialista. Por lo general, las anomalías renales (36%) son asintomáticas<sup>4</sup> [D].

### 8.9 Oídos y audición

La pérdida auditiva debida a otitis media infecciosa y serosa es habitual; la hipoacusia neurosensorial suele ser de leve a moderada, unilateral y afecta a una sexta parte (15%) de estos pacientes<sup>5</sup> [D].

### 8.10 Ojos

Es habitual que aparezca conjuntivitis. La hipermetropía moderada es el error de refracción más frecuente<sup>6</sup> [D]. Las lentes correctoras pueden mejorar la orientación espacial y la lectura.

### 8.11 Enfermedades autoinmunes

Se debe diferenciar la artritis idiopática juvenil de dolores articulares comunes e inespecíficos. El fenómeno de Raynaud, la trombocitopenia idiopática, la anemia hemolítica de Evan, la neutropenia autoinmune, la anemia aplásica, la enfermedad de Graves y el hipotiroidismo, el vitíligo y la enfermedad celiaca aparecen con mayor frecuencia en SD22q11.

### 8.12 Dientes y encías

Los defectos de esmalte dental y las caries son muy frecuentes, por lo que es prioritario seguir unos cuidados dentales adecuados<sup>7</sup> [D].

Alex Habel

### Bibliografía

1. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev.Disabil.Res Rev* 2008; 14: 3-10.
2. Sobin C, Monk SH, Kiley-Brabeck K, Khuri J, Karayiorgou M. Neuromotor deficits in children with the 22q11 deletion syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 2082-9.
3. Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, Tamai J, Maisenbacher M, McDonald-McGinn DM *et al.* Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg.Am* 2004; 86-A: 1751-60.
4. 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.
5. Digilio MC, Pacifico C, Tieri L, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Audiological findings in patients with microdeletion 22q11 (di George/velocardiofacial syndrome). *Br.J Audiol.* 1999; 33: 329-33.
6. Casteels I, Casar P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 751-5.
7. Klingberg G, Oskarsdottir S, Johannesson EL, Noren JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr.Dent.* 2002; 12: 14-23.

## 9. Enfermedad psiquiátrica

### 9.1 Introducción

#### 9.1.1 Principios generales

Los síntomas psiquiátricos son habituales en la población general, sobre todo en personas con discapacidad intelectual. Las alteraciones emocionales y de comportamiento suelen ser transitorias o leves; no obstante, también pueden ser persistentes, graves o perjudiciales en la vida diaria.

Diversos estudios y la experiencia clínica revelan de forma constante que las personas con SD22q11 son muy susceptibles a desarrollar síntomas psiquiátricos, en todas las edades investigadas [B] (revisado por Baker y Vorstman 2012<sup>1</sup>).

Este aspecto de SD22q11 puede provocar un alto grado de preocupación para los sujetos y sus familias<sup>2</sup>. Es necesario que se establezca un equilibrio entre el conocimiento de la vulnerabilidad y un acceso temprano a la ayuda si surgen problemas, sin que la conciencia del riesgo en sí mismo se convierta en origen de estrés y ansiedad.

Con el reconocimiento a tiempo de los problemas y las intervenciones correspondientes, que pueden ser de diversa índole, incluidas alteraciones en el entorno, apoyo psicológico, así como medicación en algunas situaciones, por lo general, los síntomas pueden tratarse para que sean menos problemáticos y no limiten las actividades, los logros y las relaciones del sujeto.

#### 9.1.2 Síntomas y diagnósticos

Los síntomas emocionales y de comportamiento que pueden experimentar los sujetos con SD22q11 son diversos y afectan a cada sujeto de forma única. Los 'diagnósticos' sólo son patrones de síntomas que indican el apoyo específico que puede necesitar una persona en un momento concreto.

En ocasiones, un sujeto experimenta síntomas de una serie de categorías diagnósticas diferentes al mismo tiempo, lo que se conoce como comorbilidad. En otras ocasiones, un sujeto puede tener sólo uno o dos síntomas y no entrar dentro de ningún patrón diagnóstico concreto; sin embargo, estos síntomas siguen provocando una alteración en la vida diaria de una persona y, por tanto, se beneficiará de recibir atención sanitaria. Estas complejidades pueden ser confusas y frustrantes.

Los tipos de síntomas que pueden ocurrir son distintos según la edad debido al proceso normal

de desarrollo emocional y de comportamiento [B]. Esto significa que pueden considerarse diferentes diagnósticos con el tiempo en la vida de un sujeto y es poco habitual que se presenten en la misma forma de manera continuada. Los diagnósticos que pueden tenerse en cuenta en un sujeto con SD22q11 no son distintos de los diagnósticos de sujetos sin SD22q11 de la misma edad<sup>3</sup>.

Los estudios de investigación que han llevado un seguimiento en el tiempo de un número relativamente elevado de niños y adolescentes con SD22q11 han revelado que los sujetos con más síntomas a una edad más temprana tienden a tener más síntomas a medida que crecen<sup>4</sup>. Sin embargo, no siempre es así: en ocasiones los problemas pueden ser bastante graves durante la niñez y mejorar después; para otros sujetos, los síntomas importantes pueden aparecer más adelante durante la adolescencia o la madurez 'sin previo aviso'. Es importante señalar que, en la actualidad no existen evidencias que indiquen que un síntoma o un grupo de síntomas específicos pronostiquen a ciencia cierta la aparición de problemas en el futuro [C].

#### 9.1.3 Interacciones entre los síntomas psiquiátricos y otros aspectos del SD22q11

En estos momentos no existen evidencias de que sea más probable que los síntomas psiquiátricos afecten a un sujeto con SD22q11 que tiene unas características físicas concretas del síndrome<sup>5</sup>. Tampoco hay una enfermedad psiquiátrica más habitual en los sujetos que no tienen discapacidad intelectual grave o más leve [C].

La experiencia clínica indica que la consideración de los factores físicos es importante al evaluar los síntomas psiquiátricos de SD22q11. El tratamiento de hipocalcemia y el control de la función endocrina pueden tener una repercusión, al igual que la evaluación de la dieta y todas las restricciones de la actividad física. El seguimiento continuo de factores médicos es importante; sin embargo, no sustituye a la consideración de intervenciones específicas dirigidas a ayudar a tratar síntomas psiquiátricos [D].

#### 9.1.4 Vías de derivación del paciente

Para la investigación de los síntomas psiquiátricos en el tiempo en niños y adultos con

SD22q11, se recomiendan diferentes abordajes y en la actualidad no hay ninguna evidencia que respalde alguno de los modelos sobre los demás. Uno de los abordajes consiste en ofrecer supervisión periódica en las diferentes edades para todos los pacientes. Esto podría materializarse en la evaluación especialista exhaustiva de un psiquiatra o un psicólogo. Otra forma más práctica de supervisión es que todos los sujetos con SD22q11 se sometan a un examen físico general sin olvidar hacerles preguntas básicas sobre aspectos emocionales, del comportamiento y el bienestar social. Esta investigación deberá tenerse en cuenta como parte importante de la asistencia multidisciplinaria de sujetos con SD22q11 con independencia de que se realice en un entorno clínico especializado [D].

¿Qué características deberán desencadenar que se derive al niño o al adulto con SD22q11 para que se someta a una evaluación de salud mental? En términos generales, si a un sujeto o una familia le preocupan algunos síntomas angustiosos o alarmantes, deben sentirse capaces de comentarlo abiertamente y pedir ayuda. En ocasiones, una simple charla con el médico de familia o el pediatra puede ayudar a poner en perspectiva un síntoma emocional y considerar si es un problema o si está en el rango de función psicológica fluctuante habitual en la vida normal. Si un profesional no especializado no está seguro de si debe derivar al paciente, será necesario que comente esta situación con un profesional de salud mental antes de tomar una decisión [D].

Un desencadenante clave para derivar a un paciente es el deterioro de una función, por ejemplo, si deja de realizar actividades normales, si parece que no está feliz, si tiene miedo o está desorientado o si actúa de forma poco acorde a su carácter. A menudo, las personas que experimentan síntomas psiquiátricos encuentran dificultades para explicar lo que sienten y este hecho puede ser más marcado en pacientes con SD22q11.

La experiencia clínica ha revelado que, en ocasiones, los sujetos con SD22q11 muestran deterioros marcados durante momentos de cambio en sus vidas y pueden necesitar más ayuda que otros sujetos para adaptarse a los cambios<sup>6</sup>. Sin embargo, para otros sujetos los deterioros aparecen sin ningún factor de cambio obvio en la vida de la persona.

Con independencia de que haya un factor desencadenante claro, es preferible buscar asesoramiento y apoyo en una fase temprana. Las evidencias obtenidas con la población general

revelan que es más probable que los problemas tratados antes encuentren respuesta de manera eficaz para poder intervenir [A].

### 9.1.5 Evaluación

Los métodos de evaluación utilizados por psiquiatras y psicólogos varían, desde una discusión detallada de los síntomas (anamnesis) hasta entrevistas estructuradas y cuestionarios, pasando por observación en distintos entornos. Esta no es una parte esencial de este proceso y no hay ningún método específico recomendado para SD22q11 que no sean los métodos adecuados a la edad, el desarrollo y las habilidades comunicativas.

Es importante preguntar a los niños, los adolescentes y los adultos con SD22q11 sobre sus propios síntomas, con sensibilidad y adaptándose a su edad y capacidad de comprensión; también es importante recabar información procedente de los progenitores, los cuidadores y los profesores [D].

Las evaluaciones realizadas de manera periódica en el tiempo por el mismo profesional son, a menudo, útiles para determinar de cómo ayudar al sujeto y supervisar las respuestas a las intervenciones [D].

### 9.1.6 Tratamiento

El tratamiento de síntomas psiquiátricos en SD22q11 siempre requiere un abordaje personalizado.

No hay evidencias de que exista algún tratamiento concreto (medicación o abordajes psicológicos) que actúe de forma más eficaz o más peligrosa en pacientes con SD22q11 al compararlo con su efecto en sujetos sin SD22q11 [D].

Sin embargo, los efectos secundarios potenciales deben considerarse con más cuidado y precaución a la luz del historial médico del sujeto y las características conocidas del síndrome [D].

Debe tenerse en cuenta la vulnerabilidad constante de los pacientes con SD22q11 a los síntomas psiquiátricos, que es diferente de la de los sujetos sin SD22q11; por tanto, pueden requerir un seguimiento más a largo plazo y una asistencia continuada para evitar que reaparezcan los síntomas [D].

Un profesional sanitario que considere tratamientos contra trastornos psiquiátricos en este síndrome y que no tenga experiencia previa de SD22q11 deberá considerar la búsqueda de asesoramiento de un experto que tenga dicha experiencia, con el fin de maximizar el beneficio

y reducir los riesgos [D]. Sin embargo, es probable que sea más importante tener apoyo local al que se pueda acceder con facilidad (con asesoramiento especialista) mejor que un tratamiento controlado a distancia.

## 9.2 Trastornos psiquiátricos específicos

La prevalencia a los 12 meses de trastornos psiquiátricos en la población general ronda el 26%<sup>7</sup>. Para sujetos con SD22q11, este porcentaje es superior y oscila entre el 60%<sup>8,9</sup> y el 93%<sup>10</sup>. Al comparar la prevalencia de trastornos psiquiátricos en la población con SD22q11 con la prevalencia en el grupo de personas con discapacidades intelectuales (DI) generales, el número de sujetos con SD22q11 con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo<sup>11</sup> y trastorno psicótico<sup>12</sup> era más elevado. En esta sección describimos algunos de los diagnósticos psiquiátricos experimentados con más frecuencia por sujetos con SD22q11 en más detalle, organizados según la edad a la que se observa cada diagnóstico de manera más habitual.

### 9.2.1 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

#### 9.2.1.1 Prevalencia

La prevalencia de TDAH es del 5,29% en la población general<sup>13</sup>. Sin embargo, en personas con SD22q11, TDAH parece oscilar entre el 30% y el 46%<sup>8,14,15</sup>. Si se observan los distintos tipos de TDAH, el tipo con falta de atención parece ser más frecuente en personas con SD22q11<sup>8,15</sup>; no se observaron diferencias según el sexo<sup>16</sup>.

#### 9.2.1.2 Diagnóstico

TDAH se describe en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-IV) como un patrón de falta de atención e hiperactividad e impulsividad persistente durante al menos seis meses. Al compararlo con otras personas con el mismo grado de desarrollo, este patrón debe ponerse de manifiesto con más frecuencia y ser más drástico. La discapacidad por estos síntomas debe observarse en al menos dos ámbitos y debe causar interferencias con el funcionamiento social, ocupacional o académico. Además de esto, la alteración no sólo deberá ocurrir durante un periodo de trastorno generalizado de desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, sino que también será más probable que lo origine otro trastorno psiquiátrico. Algunos de los síntomas que provocan la discapacidad deben haber estado

presentes antes de los siete años de edad. Hay tres subtipos de TDAH:

- el subtipo combinado, con síntomas de hiperactividad e impulsividad y falta de atención
- el tipo con falta de atención, con síntomas predominantes de falta de atención
- el tipo hiperactivo impulsivo con síntomas predominantes de hiperactividad e impulsividad.

Un cuestionario que puede usarse para la evaluación es el *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version* (Programa para trastornos afectivos en los niños en edad escolar - versión presente y de por vida, K-SADS-PL)<sup>17</sup>.

#### 9.2.1.3 Síntomas

Antshel y cols.<sup>16</sup> descubrieron que los síntomas de falta de atención en un grupo de personas con SD22q11 y TDAH eran más comunes que en un grupo con TDAH idiopático. Al buscar síntomas concretos, los niños con SD22q11 y TDAH eran más propensos a presentar los siguientes síntomas:

- no son capaces de poner atención a los detalles y cometen errores por descuidos en el trabajo escolar
- parecen no escuchar cuando se les habla directamente
- no siguen las instrucciones y no acaban el trabajo o las tareas de clase
- evitan comprometerse a realizar tareas que requieren un esfuerzo mental ininterrumpido o muestran su desagrado o se muestran reacios a realizarlas.

También descubrieron que los niños con SD22q11 y TDAH tenían puntuaciones significativamente más altas que los niños con TDAH idiopático en las escalas de la Lista de evaluación de comportamientos en niños referentes a somatización, problemas sociales, problemas de razonamiento y problemas para internalizar.

#### 9.2.1.4 Tratamiento

Pearson y cols.<sup>18</sup> descubrieron que metilfenidato mejoraba el rendimiento cognitivo y del comportamiento en niños con TI y TDAH; sin embargo, estaba contraindicado en niños con SD22q11 porque podría no ser eficaz o agravar la enfermedad psicótica. Sin embargo, Gothelf y cols.<sup>19</sup> realizaron un estudio piloto en el que administraron 0,3 mg/kg de metilfenidato una vez al día a participantes con SD22q11 y TDAH

y descubrieron que la dosis baja era eficaz y bien tolerada en general. Murphy<sup>20</sup> también recomienda usar los protocolos terapéuticos estándar para TDAH en personas con SD22q11.

## **9.2.2 Trastornos del espectro autista (TEA)**

### **9.2.2.1 Prevalencia**

Las tasas de prevalencia en la población general son del 0,13% para autismo, del 0,03% para Asperger y del 0,002% para trastorno disociativo en niños<sup>21</sup>. En personas con SD22q11, las tasas de prevalencia varían entre el 14%<sup>22</sup> y el 50%<sup>23</sup>. Las dificultades de comunicación social experimentadas por personas con SD22q11 pueden diferir en algunos aspectos de las personas con autismo en la población general. Se sigue investigando para entender este aspecto del síndrome en más detalle.

### **9.2.2.2 Diagnóstico**

Los trastornos del espectro autista se caracterizan por una combinación del deterioro de la interacción social y la comunicación y un patrón repetitivo y estereotipado restringido de comportamiento, intereses y actividades. Es un deterioro funcional en interacciones sociales o lenguaje (la manera en que se usa en la comunicación social) o simbólicas de juego fantástico antes de los tres años de edad. Estos síntomas no deben estar causados por trastorno de Rett o trastorno evolutivo durante la niñez. Hay cinco trastornos dentro del espectro autista:

- trastorno autista
- trastorno de Asperger
- trastorno disociativo
- trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo
- trastorno de Rett<sup>24</sup>.

La Entrevista revisada para el diagnóstico del autismo es uno de los cuestionarios que pueden usarse para hacer un diagnóstico<sup>25</sup>.

### **9.2.2.3 Síntomas**

Los síntomas mencionados en el DMS-IV son:

- deterioro del uso del comportamiento no verbal
- no conseguir entablar relaciones con personas del mismo nivel intelectual
- incapacidad para compartir placer y actividades con otros
- falta de reciprocidad social o emocional
- retraso o falta de desarrollo del lenguaje verbal

- deterioro de la capacidad para entablar o mantener una conversación
- uso estereotipado o repetitivo del lenguaje
- uso de lenguaje idiosincrático
- falta de juego fantástico variado y espontáneo o juego social imitativo
- gran concentración en uno de muchos patrones estereotipados de interés
- adherencia a rutinas o rituales específicos no funcionales
- gestos motores estereotipados y repetitivos
- concentración en partes de objetos.

Vorstman y cols.<sup>23</sup> sugirieron que los síntomas de TEA en personas con SD22q11 podían, de hecho, ser características prodrómicas de psicosis; sin embargo, la relación entre los deterioros de comunicación social durante la niñez, y las dificultades psiquiátricas futuras, siguen sin estar claras en el presente.

### **9.2.2.4 Tratamiento**

Se han desarrollado muchos tratamientos para mejorar los síntomas de TEA, como por ejemplo, formación en habilidades sociales para mejorar dichas habilidades, intervención en la comunicación para mejorar la comunicación y medicación para tratar trastornos comórbidos como TDA y ansiedad<sup>26</sup>. El patrón específico de fortalezas y dificultades sociales varía en cada niño con SD22q11 y es necesario elaborar un abordaje de apoyo que desarrolle la confianza social.

## **9.2.3 Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)**

### **9.2.3.1 Prevalencia**

En la población general la prevalencia a los doce meses de TAG es del 3,1%<sup>7</sup>. En personas con SD22q11, se han descrito tasas de prevalencia del 11% al 29%<sup>3,14</sup>. La ansiedad puede aparecer a cualquier edad y, a menudo, es una característica persistente durante la última etapa de la niñez y la adolescencia.

### **9.2.3.2 Diagnóstico y síntomas**

Las personas con TAG sufren ansiedad excesiva y preocupaciones por una serie de actividades que consideran difíciles de controlar. Estas preocupaciones y sentimientos de ansiedad tienen lugar más de la mitad del tiempo durante un periodo de al menos seis meses. En la edad adulta, las preocupaciones y la ansiedad provocan al menos tres de los siguientes síntomas (y en niños uno):

- sentimiento de intranquilidad y nerviosismo
- fatiga que aparece con facilidad

- dificultad para concentrarse o dejar la mente en blanco
- irritabilidad
- tensión muscular
- trastornos del sueño.

Estas preocupaciones no deberían estar causadas por otro trastorno mental, como puede ser otro trastorno de ansiedad o trastorno de estrés postraumático ni por abuso de sustancias o enfermedad general. Debido a estas preocupaciones, ansiedad y síntomas físicos, hay una angustia significativa desde el punto de vista clínico o un deterioro de áreas importantes de funcionamiento, como la función social o laboral. La alteración no sólo ocurre durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo. Para evaluar si alguien cumple los criterios del DSM-IV para trastorno de ansiedad generalizado, se puede, por ejemplo, usar la entrevista semiestructurada sobre estado de ánimo y ansiedad (MASS)<sup>27</sup>.

### 9.2.3.3 Tratamiento

El Grupo internacional de consenso sobre depresión y ansiedad<sup>28</sup> escribió una declaración de consenso sobre el trastorno de ansiedad generalizada. Con respecto al tratamiento, recomendaban una terapia cognitiva conductual como forma preferente de psicoterapia. Cuando TAG aparece de manera concomitante con una depresión, cada vez es más habitual recurrir a la medicación. Como tratamiento de primera línea contra TAG se recomiendan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos (ATC) no sedantes. Se requiere la evaluación por parte de un especialista antes de probar con un tratamiento farmacológico.

## 9.2.4 Fobia específica

### 9.2.4.1 Prevalencia

En la población general, Kessler y cols.<sup>7</sup> descubrieron una prevalencia a los doce meses de fobia específica del 8,7%. Las personas con SD22q11 tienen una prevalencia de fobia específica que oscila entre el 23% y el 61%<sup>3,8,10,14</sup>.

### 9.2.4.2 Diagnóstico y síntomas

Una fobia específica se describe en el DSM-IV como un temor marcado y persistente a una cosa o hecho. El temor no es razonable o bien es mayor de lo que cabría esperar. Viene dado ante la presencia o la anticipación de esta cosa o hecho. Cuando hay una exposición al estímulo, la

persona reacciona con una respuesta inmediata de ansiedad. A diferencia de los niños, las personas adultas con una fobia específica reconocen que el temor es excesivo o no razonable. Intentan evitar el estímulo o lo soportan con angustia o ansiedad. La rutina normal de la persona y su vida laboral o académica, así como sus actividades sociales o relaciones se alteran por la fobia o la persona se angustia por tenerla. Cuando la persona que padece la fobia es menor de 18 años, la fobia debe estar presente al menos durante seis meses. Para evaluar fobias específicas, puede usarse la entrevista semiestructurada sobre el estado de ánimo y la ansiedad (MASS) que ha sido probada y aprobada para personas con discapacidad intelectual (DI)<sup>27</sup>. Existen cinco tipos de fobias:

- fobia a animales
- fobia a entornos naturales
- fobia a la sangre, las inyecciones o las lesiones
- fobia a situaciones
- otras fobias.

Antshel y cols.<sup>8</sup> descubrieron que la mayor parte de los niños con SD22q11 que tenían una fobia específica, tenían miedo a la oscuridad, temores del tipo medioambiental (miedo a los relámpagos y los truenos) y del tipo animal.

### 9.2.4.3 Tratamiento

Davis y cols.<sup>29</sup> analizaron los trastornos de ansiedad en personas con DI. Con respecto al tratamiento, concluyeron que era necesario investigar más. Por ahora, hay algunos datos que indican que pueden usarse antidepresivos, buspirona y risperidona. De nuevo, tenga en cuenta los efectos secundarios, sobre todo al usarlos en combinación con antidepresivos ya que se han descrito casos en los que indujeron psicosis o manías<sup>30</sup>. Las intervenciones comunes contra la ansiedad modificadas para personas con DI parecen ser útiles para la intervención psicosocial, por ejemplo, exposición graduada y prevención de la exposición y respuesta<sup>29</sup>.

## 9.2.5 Depresión mayor

### 9.2.5.1 Prevalencia

Kessler y cols.<sup>7</sup> descubrieron una prevalencia a los doce meses de depresión mayor en el 6,7% de la población general. En la población con SD22q11, se observaron tasas de prevalencia del 6% al 20% para depresión<sup>3,9</sup>. Estas tasas medias enmascaran un pico específico de depresión durante la adolescencia y el número más alto de personas con SD22q11 que pueden tener síntomas de depresión que no cumplen los

criterios diagnósticos estándar, que pueden aparecer en solitario o en paralelo con síntomas de otro diagnóstico psiquiátrico.

### 9.2.5.2 Diagnóstico y síntomas

La depresión es un periodo de al menos dos semanas de duración en el que una persona experimenta al menos cinco de los siguientes síntomas:

- estado de ánimo deprimido
- pérdida de interés o placer
- pérdida o aumento de peso
- insomnio o hiperinsomnio
- retraso psicomotor o agitación
- fatiga o pérdida de energía
- sentimiento de inutilidad o culpa
- disminución de la capacidad de pensar o concentrarse o indecisión
- pensamientos recurrentes de muerte o ideas suicidas.

De estos síntomas, el primero o el segundo tienen que estar presentes. Hay un cambio en la función con respecto al periodo anterior al comienzo de estos síntomas. Provocan una angustia significativa o un deterioro de áreas importantes de ciertas funciones, como las áreas social o laboral. Los síntomas no deben ser la consecuencia de un trastorno médico, del uso inadecuado de sustancias ni de un proceso de duelo. En niños y adolescentes, su estado de ánimo puede ser irritable en lugar de deprimido y los niños pueden no tener el aumento de peso correspondiente. Para evaluar si los pacientes cumplen los criterios de DMS-IV para depresión mayor, puede usarse un instrumento como la entrevista semiestructurada sobre el estado de ánimo y la ansiedad (MASS)<sup>27</sup>.

### 9.2.5.3 Tratamiento

En la población general, la declaración de consenso internacional sobre el trastorno depresivo mayor<sup>31</sup> recomienda tratamiento con antidepresivos o psicoterapia o una combinación de los dos, según la gravedad de la depresión. En cuanto a los antidepresivos, la declaración de consenso internacional sobre el trastorno depresivo mayor recomienda usar los agentes más novedosos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), debido a su mayor tolerabilidad y sus mejores perfiles de seguridad.

## 9.2.6 Esquizofrenia

### 9.2.6.1 Prevalencia

La mediana de prevalencia de por vida de esquizofrenia en la población general es del 0,4%<sup>32</sup>. Un estudio que investigó una población de cincuenta adultos con SD22q11 reveló una cifra de prevalencia del 24%<sup>33</sup> y este resultado ha sido replicado de manera coherente en varios estudios adicionales de todo el mundo. Es importante reconocer que la esquizofrenia es un diagnóstico muy amplio que incluye múltiples síntomas diferentes que pueden afectar a cada sujeto de forma diferente, con síntomas que pueden cambiar con el tiempo y que pueden tratarse de manera eficaz con ayuda de un especialista.

### 9.2.6.2 Diagnóstico

El DSM-IV describe la esquizofrenia como un trastorno mental en el que una persona experimenta dos de los siguientes síntomas durante un mes y durante un periodo de tiempo significativo:

- delirios
- alucinaciones
- habla desorganizada
- comportamiento catatónico o demasiado desorganizado
- síntomas negativos como apatía o aislamiento social.

El grado de función social o laboral o de función en otras áreas principales está por debajo del grado de función de la persona antes de la aparición de los síntomas. Deben existir durante seis meses como mínimo y se debe descartar cualquier trastorno esquizoafectivo, trastorno del estado de ánimo, enfermedades y uso de sustancias como causa de los síntomas. Para evaluar si una persona se clasifica dentro del diagnóstico, puede usarse el Programa para trastornos afectivos y esquizofrenia en los niños en edad escolar - versión presente y de por vida (K-SADS-PL)<sup>17</sup> para niños y la Entrevista clínica estructurada sobre trastornos del eje 1 del DSM-IV para adultos<sup>34</sup>.

### 9.2.6.3 Síntomas

Un estudio reveló que las personas con SD22q11 y esquizofrenia tenían menos síntomas negativos y una aparición más tardía de esquizofrenia que las personas sin SD22q11<sup>33</sup>. Varios autores sugirieron que muchas personas con SD22q11 experimentan síntomas psicóticos<sup>11,23</sup> y que puede haber un continuo de trastornos psicóticos en personas con SD22q11. Bassett y cols.<sup>35</sup> compararon dos grupos de

personas con esquizofrenia: un grupo con SD22q11 y otro sin SD22q11. El grupo de personas con SD22q11 mostró un menor control de los impulsos, falta de cooperatividad y hostilidad.

Los factores de riesgo para el desarrollo de un trastorno psicótico en SD22q11 siguen siendo un tema de investigación. Algunos autores han observado que las personas son más propensas a desarrollar esquizofrenia si tienen puntuaciones de CI relativamente más bajas<sup>3,12,23</sup> o si experimentan síntomas psicóticos en una etapa más temprana de la vida. Sin embargo, otros estudios, incluido un estudio longitudinal de evaluaciones recurrentes de los mismos niños en diferentes momentos, revelan que la ansiedad y la depresión pueden asociarse de forma más directa con el desarrollo posterior de esquizofrenia.

#### 9.2.6.4 Tratamiento

En la población general, los síntomas de esquizofrenia suelen tratarse con medicamentos antipsicóticos<sup>36</sup>. La investigación sobre tratamientos específicos contra la esquizofrenia en personas con SD22q11 es escasa. Handen y Gilchrist<sup>37</sup> concluyeron que risperidona ha sido el medicamento investigado con mejores resultados en seguridad y eficacia en niños y adolescentes con DI. De Leon y cols.<sup>38</sup> han escrito una guía para el uso de antipsicóticos de nueva generación, excepto clozapina, para adultos con DI. Concluyeron que hay pocas investigaciones sobre el uso en personas con DI; sin embargo, dan las directrices para el uso de aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona en personas con DI. Se necesita el asesoramiento de un especialista.

### 9.2.7 Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

#### 9.2.7.1 Prevalencia

Las tasas de prevalencia a los doce meses en la población general rondan el 1%<sup>7</sup>. En personas

con SD22q11 esta tasa de prevalencia se estimó en el 4%<sup>8</sup>, el 16 %<sup>3</sup> y el 33%<sup>10</sup>.

#### 9.2.7.2 Diagnóstico

El trastorno obsesivo compulsivo se describe en los criterios de DSM-IV como un trastorno en el que una persona tiene compulsiones u obsesiones. Estas obsesiones o compulsiones ocupan al menos una hora al día o provocan sufrimiento importante desde el punto de vista clínico o interfieren con la rutina diaria y laboral o la función social o las relaciones. El adulto que tiene estas obsesiones o compulsiones reconoce que no son razonables o que son excesivas. Las obsesiones y compulsiones no deberán relacionarse con otro trastorno mental, trastorno médico o uso de sustancias. Hay numerosos cuestionarios desarrollados para evaluar si las personas cumplen los criterios de trastorno obsesivo compulsivo entre otros. Un ejemplo de entrevista semiestructurada útil para personas con DI es la entrevista semiestructurada sobre el estado de ánimo y la ansiedad (MASS)<sup>27</sup>.

#### 9.2.7.3 Síntomas

Los síntomas de TOC en personas con SD22q11 son: contaminación, obsesiones agresivas, preocupaciones por problemas somáticos, acaparamiento compulsivo, preguntas repetitivas y limpieza<sup>10</sup>.

#### 9.2.7.4 Tratamiento

En la población general, TOC suele tratarse con medicamentos (ISRS) o terapia cognitivo-conductual<sup>39,40</sup>. Un estudio sobre TOC en personas con SD22q11 reveló una tasa media de mejora en el 35% de los casos cuando recibían tratamiento con fluoxetina (30-60 mg/día)<sup>10</sup>. Solo un paciente describió un efecto secundario: malestar abdominal transitorio.

Kate Baker  
Dieuwertje de Waardt  
Anthony Holland  
Merel Pannebakker

### Bibliografía

1. Baker K, Vorstman JA. Is there a core neuropsychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome? *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 131-7.
2. Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: the experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: an exploratory study. *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2355-60.
3. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M *et al.* Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1060-8.
4. Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 333-44.
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD *et al.* Clinical features of 78

- adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet.A* 2005; 138: 307-13.
6. Beaton EA, Simon TJ. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev.Disord* 2011; 3: 68-75.
  7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen.Psychiatry* 2005; 62: 617-27.
  8. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen R, Higgins AM, Dhamoon A *et al.* ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc.Psychiatry* 2006; 45: 596-603.
  9. Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R. Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet.* 2001; 105: 354-62.
  10. Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, Burg M, Nahmani A, Frydman M *et al.* Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet.B Neuropsychiatr.Genet.* 2004; 126B: 99-105.
  11. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br.J Psychiatry* 2005; 186: 115-20.
  12. Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E *et al.* Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 663-9.
  13. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-8.
  14. Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 312-8.
  15. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev.Disabil.* 2009; 30: 763-73.
  16. Antshel KM, Faraone SV, Fremont W, Monuteaux MC, Kates WR, Doyle A *et al.* Comparing ADHD in velocardiofacial syndrome to idiopathic ADHD: a preliminary study. *J Atten.Disord* 2007; 11: 64-73.
  17. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P *et al.* Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc.Psychiatry* 1997; 36: 980-8.
  18. Pearson DA, Lane DM, Santos CW, Casat CD, Jerger SW, Loveland KA *et al.* Effects of methylphenidate treatment in children with mental retardation and ADHD: individual variation in medication response. *J Am Acad Child Adolesc.Psychiatry* 2004; 43: 686-98.
  19. Gothelf D, Gruber R, Presburger G, Dotan I, Brand-Gothelf A, Burg M *et al.* Methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1163-9.
  20. Murphy KC. Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 563-71.
  21. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 10: 3-8.
  22. Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM *et al.* Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *J Autism Dev.Disord* 2005; 35: 461-70.
  23. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA *et al.* The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc.Psychiatry* 2006; 45: 1104-13.
  24. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: e472-e486.
  25. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev.Disord* 1994; 24: 659-85.
  26. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009; 374: 1627-38.
  27. Charlot L, Deutsch C, Hunt A, Fletcher K, McLlvane W. Validation of the mood and anxiety semi-structured (MASS) interview for patients with intellectual disabilities. *J Intellect.Disabil.Res* 2007; 51: 821-34.
  28. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K *et al.* Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 11: 53-8.
  29. Davis E, Saeed SA, Antonacci DJ. Anxiety disorders in persons with developmental disabilities: empirically informed diagnosis and treatment. Reviews literature on anxiety disorders in DD population with practical take-home messages for the clinician. *Psychiatr.Q.* 2008; 79: 249-63.
  30. Preda A, MacLean RW, Mazure CM, Bowers MB, Jr. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 30-3.
  31. Nutt DJ, Davidson JR, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafalioglu O *et al.* International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 Suppl E1: e08.
  32. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol.Rev* 2008; 30: 67-76.

33. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen.Psychiatry* 1999; 56: 940-5.
34. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother.* 2011; 18: 75-9.
35. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1580-6.
36. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-45.
37. Handen BL, Gilchrist R. Practitioner review: Psychopharmacology in children and adolescents with mental retardation. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 871-82.
38. de Leon J, Greenlee B, Barber J, Sabaawi M, Singh NN. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev.Disabil.* 2009; 30: 613-69.
39. Kordon A, Kahl KG, Broocks A, Voderholzer U, Rasche-Rauchle H, Hohagen F. Clinical outcome in patients with obsessive-compulsive disorder after discontinuation of SRI treatment: results from a two-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255: 48-50.
40. Simpson HB, Fallon BA. Obsessive-compulsive disorder: an overview. *J Psychiatr.Pract* 2000; 6: 3-17.

## 10. Aprendizaje y educación

### 10.1 La repercusión del SD22q11 en el aprendizaje y la educación

Hay un amplio rango de capacidades en la población con SD22q11 y es esencial que se evalúe a cada niño de manera individual. A pesar de que muchos niños se beneficiarán de acudir a un colegio convencional, la inmensa mayoría necesitará apoyo educativo en algún momento. También existe un número significativo que necesitará una declaración de necesidades educativas (DNE) y algunos se beneficiarán de un entorno escolar especial.

La mayor parte de los niños tiende a tener dificultades en áreas similares; sin embargo, es importante recordar que SD22q11 es un síndrome y que sigue teniendo una variabilidad significativa en la presentación y gravedad de los síntomas. La información recogida deberá usarse para entender las dificultades del niño y no para generalizar sobre su comportamiento o sus logros académicos. Por tanto, la evaluación formal a través de la realización de pruebas selectivas diseñadas para tratar áreas específicas de conocimiento es importante para identificar fortalezas y debilidades y comprender la complejidad de su perfil de aprendizaje. La intervención temprana también es esencial para garantizar que los niños alcancen su potencial académico.

### 10.2 Estilo de aprendizaje y habilidades sociales

Kok y Solmon<sup>1</sup> [C] descubrieron que los niños con SD22q11 tienden a tener un estilo de aprendizaje ordenado y analítico, prefieren explicaciones lógicas e instrucciones específicas en lugar de un método imaginativo. Los niños también prefieren centrarse en una cosa a la vez y parecen responder bien a los programas informáticos interactivos. Al comenzar en el colegio, los niños tienden a ser no asertivos y obedientes. Pueden tener dificultad para pedir ayuda y tienden a esperar instrucciones. Por tanto, es habitual que estos niños no se identifiquen hasta la educación secundaria, lo que sugiere que pueden haber tenido que luchar para lograr sus resultados académicos. La frustración y el fracaso anterior en el aprendizaje pueden provocar una falta de confianza y una autoestima baja que puede afectar a su motivación. En estos niños suelen observarse problemas de comunicación social. Es habitual que se describa a estos niños pequeños como tímidos o

demasiado amigables y algunos muestran síntomas de autismo<sup>2</sup> [C]. Desde la adolescencia, los problemas relacionados con sus compañeros pueden hacerse más evidentes y a menudo, los jóvenes experimentan dificultades para interpretar el humor, el lenguaje abstracto y la comunicación sutil no verbal<sup>3</sup> [C].

### 10.3 Comportamiento

Parece que no hay ningún patrón de comportamiento en los niños y jóvenes con SD22q11. Es importante que se entienda que los niños con la enfermedad son personas con su propia personalidad única y sus propias experiencias vitales.

Los estudios han revelado que algunos niños con la enfermedad tienden a ser más tranquilos y más sensibles, posiblemente por las dificultades que han tenido para empezar a hablar y las dificultades de comunicación en situaciones sociales. Sin embargo, otros pueden tener más fuerza de voluntad y ser independientes e impulsivos. Para algunos niños y jóvenes, estos tipos de comportamiento pueden acentuarse a lo largo de la niñez y la adolescencia y ponerles en riesgo de sufrir problemas de salud mental más adelante a lo largo de sus vidas<sup>4</sup> [C]. Sin embargo, hay un número significativo de niños y jóvenes que no desarrollan dichas dificultades.

Los estudios también ha revelado que, en general, los niños se sienten más cómodos en situaciones familiares y con personas que conocen bien<sup>5</sup> [D]. No tienen problemas para expresar diversas emociones a pesar de que puede que no siempre muestren emociones faciales debido a su bajo tono muscular facial.

### 10.4 Habilidades cognitivas

#### 10.4.1 Matemáticas

En general, las matemáticas es la primera área en la que las dificultades de los niños se hacen más aparentes. Esto se debe a que los niños tienen dificultad para resolver tareas visuales y espaciales, déficits en la memoria de trabajo y deterioro de funciones de procesamiento numérico necesarias para la mayor parte de las tareas matemáticas<sup>6</sup> [C]. Esto se denomina *acalculia espacial* y se caracteriza por déficits en la representación espacial de información numérica. Se han descrito problemas frecuentes en términos de errores de alineación en columnas numéricas, cálculos aritméticos, omisión numérica, lectura errónea de signos de

operaciones aritméticas y dificultades para colocar valores y decimales<sup>7</sup> [D]. Se han llevado a cabo estudios en esta área que han vinculado estas dificultades matemáticas con el procesamiento cognitivo en el dominio espaciotemporal. Las actividades básicas necesarias para realizar sumas y restas simples son dependientes de estos procesos cognitivos subyacentes.

De Smedt y cols.<sup>8</sup> [C] descubrieron que los niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años con SD22q11 podían leer números con exactitud y podían obtener hechos numéricos; sin embargo, tenían dificultades para entender la magnitud numérica, identificar e ignorar información irrelevante en el enunciado de un problema y multiplicar con exactitud con números de más de un dígito.

Estas debilidades en matemáticas parecen relevantes para entender temas y dificultades más amplios en las áreas de razonamiento abstracto, conversión del lenguaje a expresiones matemáticas, decir la hora, usar el dinero y resolver problemas<sup>1</sup> [C].

#### **10.4.2 Memoria**

La memoria puede ser, tanto una fortaleza como una debilidad en niños y jóvenes con SD22q11<sup>6</sup> [C].

La memoria mecánica verbal, que es la capacidad para repetir después de un espacio de tiempo una lista de componentes presentados de forma verbal, suele ser una fortaleza para personas con SD22q11 (por ejemplo,<sup>9</sup>) [C].

Las tareas de memoria complejas pueden presentar más dificultades. La investigación al respecto ha revelado que a los niños con SD22q11 les cuesta recordar información verbal contenida en secuencias largas como direcciones, frases o historias. También les cuesta recordar formas espaciales visuales completas, como la localización de puntos en una cuadrícula. Por el contrario, tienen capacidad para aprender y retener información verbal que han aprendido a través de la experiencia y, como tal, pueden, por ejemplo, ofrecer definiciones de palabras y recordar hechos generales sin dificultad<sup>10</sup> [C].

Otra área de debilidad es la memoria de trabajo<sup>11</sup> [C]. Esta es la capacidad simultánea de guardar y procesar información. A su vez, puede repercutir en la capacidad de completar las tareas diarias con éxito, así como en la resolución de problemas generales, ya que los niños no son capaces de integrar la información y estructurarla con significado.

#### **10.4.3 Función ejecutiva**

Las funciones ejecutivas son un conjunto de capacidades cognitivas de alto nivel que son responsables de controlar y regular las funciones emocionales y de comportamiento. Son necesarias para el comportamiento dirigido por objetivos, abarcan la capacidad para iniciar y detener acciones, supervisar y cambiar el comportamiento según las necesidades y planificar el comportamiento en el futuro cuando aparezcan situaciones y tareas nuevas. Estas capacidades cognitivas nos permiten anticipar resultados y adaptarnos al cambio.

A medida que los niños se desarrollan hasta convertirse en adolescentes, dependen cada vez más de las funciones ejecutivas para ayudarles a desarrollar independencia y capacidad para organizarse por sí solos con menos ayuda de los adultos. Un estudio ha revelado<sup>12</sup> [C] que para niños y jóvenes con SD22q11, sus funciones ejecutivas están por lo general menos desarrolladas que las de personas sanas de su misma edad. A menudo tienen dificultades para resolver problemas y aplicar la información que han adquirido a nuevas situaciones. En algunos casos, los niños siguen teniendo un pensamiento concreto a medida que crecen y les resulta difícil pensar de forma más abstracta en ideas y conceptos.

#### **10.5 Capacidad motora**

Algunos niños con SD22q11 tienen un tono muscular bajo. Esto puede repercutir en la psicomotricidad gruesa y fina, sobre todo en tareas que requieren reacciones o movimientos rápidos<sup>6</sup> [C]. Se ha observado que los niños tienen dificultades para desarrollar tareas que requieren agilidad y un control meticuloso de movimientos como sujetar un lápiz y manejar unas tijeras. Los problemas en esta área pueden afectar a la capacidad de los niños para desarrollar muchas tareas en la clase con rapidez y precisión, sobre todo escribir<sup>13</sup> [C].

#### **10.6 Lenguaje**

Los niños con SD22q11 suelen desarrollar el lenguaje y la gramática compleja con lentitud. En algunos casos utilizan una serie de palabras limitada y siguen hablando de forma básica. Tienden a tener una capacidad verbal mejor que la no verbal, con un lenguaje muy expresivo, sobre todo si han recibido terapia del habla y una intervención quirúrgica satisfactoria para mejorar la función del paladar. Numerosos investigadores han descrito que esta capacidad para el lenguaje expresivo es mayor que sus habilidades para el lenguaje receptivo<sup>14</sup> [C], que suele requerir un

pensamiento más complejo y abstracto. Con una buena capacidad de expresión, esta capacidad receptiva puede enmascararse fácilmente en la clase y es habitual que los profesores no reconozcan la necesidad de intervenir para mejorar el lenguaje<sup>6</sup> [C].

### 10.7 Lectura, escritura y deletreo

Los niños con SD22q11 dominan relativamente la lectura y el deletreo. Muchos de ellos progresan bien en el colegio cuando aprenden a leer. Sin embargo, es habitual que les cueste más de lo que se espera de ellos para aprender de lo que leen, lo que pone de manifiesto problemas para comprender, recordar hechos, escoger detalles relevantes y sacar conclusiones. Se cree que esto se debe al cambio de aprender habilidades básicas y concretas a pasar a dominar conceptos integrados más abstractos<sup>6</sup> [C].

Además, puede parecerles difícil copiar un texto, ya que requiere coordinación y capacidad para retener información en la mente a corto plazo y, por tanto, el uso complejo de la capacidad motora, la memoria y las funciones del lenguaje.

### 10.8 Inteligencia

Los estudios sobre la inteligencia de los niños con SD22q11 han sugerido que sus puntuaciones de CI generales tienden a estar por debajo de la media para su grupo de edad en concreto. Sin embargo, estos niños tienden a mostrar un perfil llamativo de puntos máximos y mínimos con fortalezas en las tareas verbales y deterioro en las tareas basadas en el rendimiento. Este perfil es indicativo de un trastorno de aprendizaje no verbal<sup>14</sup> [C] y parece ser verdad para la mayoría, aunque no para todos los niños<sup>15</sup> [C].

Claire Illingworth

### Bibliografía

1. Kok LL, Solman RT. Velocardiofacial syndrome: learning difficulties and intervention. *J Med Genet.* 1995; 32: 612-8.
2. Kates, W. What can functional brain imaging tell us about cognition and emotion in VCFS? Presentation at the 12th Annual International Scientific Meeting, Strasbourg, France. 2006.
3. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K *et al.* Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol.* 1999; 5: 230-41.
4. Prasad SE, Howley S, Murphey KC. Psychiatric disorders in people with 22q11.2 Deletion Syndrome: A population-based prevalence study in Ireland. *Journal of Intellectual Disability: Research* 2008; 14: 26-34.
5. Gerdes M. Infants and preschoolers with a 22q11.2 Deletion: Developmental Challenges. *Faces of Sunshine: A handbook for parents and professionals.*, pp 74-81. West Berlin, NJ: Cardinal Business Forms and Systems Inc, 2000.
6. Cutler-Landsman D, Simon TJ, Kates W. Introduction to the education and the neurocognitive profile. In Cutler-Landsman D, ed. *Educating Children with Velo-Cardio-Facial Syndrome*, pp 15-37. San Diego: Plural Publishing, 2007.
7. Simon TJ. A new account of the neurocognitive foundations of impairments in space, time, and number processing in children with 22q11 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2008; 14: 52-8.
8. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Ghesquiere P. Mathematical disabilities in young primary school children with velo-cardio-facial syndrome. *Genet.Couns.* 2006; 17: 259-80.
9. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, Khuri J, Taylor L, Blundell M *et al.* Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 Deletion Syndrome: a descriptive analysis. *Child Neuropsychol.* 2005; 11: 39-53.
10. Woodin MF, Moss EM. The 22q11.2 deletion: Neuropsychological presentation, profiles and practical suggestions. *Faces of Sunshine: A handbook for parents and professionals.*, West Berlin, NJ: Cardinal Business Forms and Systems Inc., 2000.
11. Kates WR, Krauss BR, AbdulSabur N, Colgan D, Antshel KM, Higgins AM *et al.* The neural correlates of non-spatial working memory in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Neuropsychologia* 2007; 45: 2863-73.
12. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet.Med* 2001; 3: 34-9.
13. Van Aken K, De Smedt B, Van Roie A, Gewillig M, Devriendt K, Fryns JP *et al.* Motor development in school-aged children with 22q11 deletion (velocardiofacial/DiGeorge syndrome). *Dev.Med Child Neurol.* 2007; 49: 210-3.
14. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE *et al.* Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr* 2002; 140: 753-8.
15. Campbell L, Swillen A. The cognitive spectrum in velo-cardio-facial syndrome. In Murphy KC, Scramble PJ, eds. *Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Model for Understanding Microdeletion Disorders*, pp 147-64. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2005.

## 11. Transición a la asistencia sanitaria de adultos

En general, los jóvenes pasan a la atención sanitaria para adultos entre los 16 y los 19 años de edad en función de los asuntos médicos implicados, la madurez psicosocial del sujeto y las oportunidades locales para ofrecer los servicios de un equipo multidisciplinario de forma continuada. Mientras que por el momento no hay guías de consenso de seguimiento médico niños en transición de los servicios pediátricos a los del adulto, al igual que sucede con la atención sanitaria de adultos jóvenes que padecen enfermedades crónicas desde la niñez, cada vez es más reconocida la vulnerabilidad particular de esta cohorte de pacientes y tanto el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH) como el Real Colegio de Médicos (RCP) están implicados en el desarrollo de estándares de calidad para apoyar la puesta en marcha de servicios para jóvenes con enfermedades como SD22q11 que les permita continuar recibiendo la atención sanitaria de un equipo multidisciplinario durante la primera etapa de la edad adulta.

Como parte del proceso de preparación para la transición, deberán seguirse algunos principios genéricos. La transición es más bien un proceso que un punto único en el tiempo y, a pesar de que la adolescencia se define como la edad entre los 10 y 19 años, la transición desde la adolescencia hasta la edad adulta puede continuar hasta los 25 años. Como tal, los adultos jóvenes con enfermedades crónicas desde la niñez representan a un grupo especialmente vulnerable. Por lo tanto, para determinar el mecanismo más adecuado de esta transición y garantizar que se lleve a cabo de forma satisfactoria es preciso tener un conocimiento amplio y global de todos los aspectos físicos, psicosociales y educativos de la enfermedad del paciente y realizar una evaluación detallada de sus necesidades de atención médica.

A menudo, el periodo de transición provoca una ansiedad considerable en la familia y requiere una preparación, tanto por parte del paciente como de su familia y de los equipos médicos implicados en su atención médica. Los niños

diagnosticados con SD22q11 pueden estar siendo atendidos por su pediatra, como un especialista más dentro de la serie de especialidades señaladas con anterioridad o, debido a la complejidad de sus problemas, pueden estar recibiendo una atención sanitaria multidisciplinaria en el momento de la transición de los servicios pediátricos a los servicios de adultos. Al prepararse para la transición, se ha de tener en cuenta la complejidad de los requisitos asistenciales del paciente por parte de todos los equipos implicados. El paciente y su familia deben participar en este proceso y valorar las distintas opciones disponibles de forma que se garantice una atención y seguimiento médico continuado.

El proceso de transición varía entre unos centros y otros. En algunos de ellos, se han establecido clínicas de transición dentro del servicio de Pediatría en los que el paciente y su familia se reunirán con el equipo médico nuevo que contará con un médico y un enfermero con un interés especial en la transición y en la atención sanitaria de adultos jóvenes. Esto puede realizarse como una sesión única y puntual u ofrecerse como un servicio regular de atención inmediata que permita al paciente ir conociendo de forma gradual al nuevo equipo. Varias especialidades pediátricas han generado ya sus propias guías de transición y existe un módulo de formación genérica creado por el RCPCH para quienes tengan un interés especial en la salud durante la adolescencia y la juventud. El RCP ha creado recientemente un comité para evaluar la atención médica y los servicios sanitarios en pacientes que pasan de recibir atención pediátrica a recibir atención como adultos, de forma que se reconozcan las necesidades de salud específicas de estos jóvenes adultos y puedan generarse guías para la formación, estándares de calidad y sistemas de auditoría clínica que faciliten la oferta de una atención médica adecuada para estos pacientes.

**Helen Baxendale**

## Epílogo histórico

A pesar de que el motivo principal de interés es el histórico, es probable que algunas de las primeras descripciones de las manifestaciones o fenotipo del síndrome velocardiofacial, DiGeorge o Shprintzen las hiciera ya la doctora Eva Sedláčková, especialista en otorrinolaringóloga de Praga, que publicó en 1955 sus observaciones sobre una serie de 26 niños con anomalías del paladar, faciales, del labio, mandíbula, oído, corazón y defectos del habla y mentales<sup>1</sup>. La situación política de la guerra fría en Europa en esos tiempos, junto con

la relativa oscuridad surgida de la publicación de estas ilustraciones en su Chequia natal (teniendo en cuenta el dominio de la lengua inglesa en la literatura médica y científica) provocó que el trabajo pionero de la doctora Sedláčková no recibiera, ni entonces ni ahora, el reconocimiento que merece. De algún modo, esta nota pretende reconocer su contribución y su lugar en la crónica del síndrome de delección del cromosoma 22q11.

**Richard Herriot**

### Bibliografía

1. Sedláčková E. Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder. Cas.Lek.Cesk. 1955; 94: 1304-7.

## Anexo 1: Características por sistemas

Características comunes <sup>1</sup>	Grupos de edad relevantes					Características menos comunes también significativas <sup>2</sup>	Tratamiento <sup>3</sup>	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
	Prenatal	Lactante	Niño	Adolescente	Adulto			
<b>Genética</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Características dismórficas (&gt; 90% de los casos)</li> <li>• Anomalías congénitas múltiples</li> <li>• Discapacidad de aprendizaje, retraso mental, retraso hereditario</li> <li>• Polihidramnios (16%)</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida fetal o muerte infantil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asesoramiento genético</li> <li>• Tratamiento médico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genética médica;</li> <li>• Obstetricia y Ginecología</li> </ul>
<b>Anomalías cardiovasculares</b> (conotruncales/otras) (75%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesitan cirugía (30%-40%)</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anillo vascular</li> <li>• Raíz aórtica dilatada</li> <li>• Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control del nivel de calcio</li> <li>• Hemoderivados irradiados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía cardiovascular</li> <li>• Cardiología</li> </ul>
<b>Anomalías de paladar y anomalías relacionadas</b> (75%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Habla hipernasal (llanto) y regurgitación nasal (&gt; 90%)</li> <li>• Insuficiencia velofaríngea ± hendidura submucosa del paladar (la hendidura manifiesta de labio y paladar es menos habitual)</li> <li>• Otitis media crónica</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membrana laríngea</li> <li>• Fístula traqueoesofágica</li> <li>• Atresia del esófago</li> <li>• Fositas o apéndices preauriculares*</li> <li>• Microtia/anotia*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Logopedia</li> <li>• Cirugía del paladar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foniatría</li> <li>• Equipo especialista en hendiduras del paladar</li> <li>• Otorrinolaringología</li> <li>• Audiología</li> <li>• Radiología</li> </ul>

Características comunes <sup>1</sup>	Grupos de edad relevantes					Características menos comunes también significativas <sup>2</sup>	Tratamiento <sup>3</sup>	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
	Prenatal	Lactante	Niño	Adolescente	Adulto			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de audición neurosensorial y conductiva (30%)</li> </ul>								
<b>Relacionado con el sistema inmunitario<sup>5</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones recurrentes (35%-40%)</li> <li>• Función alterada de los linfocitos T</li> <li>• Defectos humorales</li> <li>• Enfermedades autoinmunes</li> </ul>		✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de IgA</li> <li>• Inmunodeficiencia grave (0,5%-1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolo especial<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunología</li> <li>• Reumatología</li> <li>• Otorrinolaringología</li> <li>• Alergia</li> <li>• Neumología</li> </ul>
<b>Trastornos endocrinos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipocalcemia e hipoparatiroidismo (&gt; 60%)</li> <li>• Hipotiroidismo (20%), hipertiroidismo (5%)</li> <li>• Déficit de crecimiento</li> <li>• Obesidad (35%)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de hormona de crecimiento</li> <li>• Diabetes tipo 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suplementos de Vitamina D y calcio</li> <li>• Hormona de crecimiento</li> <li>• Asesoramiento alimentario y ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrinología</li> <li>• Dietista</li> </ul>
<b>Gastroenterología/disfagia (35%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit de crecimiento</li> <li>• RGE</li> <li>• Dismotilidad</li> <li>• Estreñimiento</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ano imperforado</li> <li>• Malrotación intestinal</li> <li>• Enfermedad de Hirschsprung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentación por sonda NG</li> <li>• Intervenciones médicas, apoyo terapéutico adecuado y de medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenterología</li> <li>• Cirugía general</li> <li>• Nutrición</li> <li>• Foniatría</li> <li>• Terapia ocupacional<sup>1</sup></li> </ul>

Características comunes <sup>1</sup>	Grupos de edad relevantes					Características menos comunes también significativas <sup>2</sup>	Tratamiento <sup>3</sup>	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
	Prenatal	Lactante	Niño	Adolescente	Adulto			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colelitiasis (20% adultos, ocasional en otros)</li> <li>• Hernia umbilical</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hernia diafragmática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones quirúrgicas (por ejemplo gastrostomía, Nissen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fisioterapia</li> <li>• Radiología</li> <li>• Neumología</li> </ul>
<b>Anomalías genitourinarias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalía estructural de las vías urinarias (31%)</li> <li>• Vaciado disfuncional (11%)</li> <li>• Agenesia renal unilateral (10%)</li> <li>• Riñones displásicos multiquísticos (10%)</li> <li>• Hernia inguinal</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riñones ecogénicos e hipoplásicos</li> <li>• Riñón duplicado</li> <li>• Hidronefrosis</li> <li>• Hipospadias</li> <li>• Criptorquidismo</li> <li>• Útero ausente</li> <li>• Nefrocalcinosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia</li> <li>• Tratamiento médico</li> <li>• Reparación quirúrgica</li> <li>• Trasplante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía renal</li> <li>• Urología</li> <li>• Nefrología</li> <li>• Ginecología</li> <li>• Radiología</li> </ul>
<b>Oftalmología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrabismo (15%)</li> <li>• Embriotoxon posterior</li> <li>• Vasos retinianos tortuosos</li> </ul>		✓	✓			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerocórnea</li> <li>• Coloboma</li> <li>• Ptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen ocular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftalmología</li> </ul>
<b>Esqueleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escoliosis (18%; 18% de los cuales requieren cirugía)/hemivértebra torácicas</li> <li>• Anomalías cervicales</li> <li>• Dolor de piernas idiopático</li> </ul>	✓	✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresión de la columna cervical</li> <li>• Craneosinostosis</li> <li>• Polidactilia preaxial y postaxial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortopedia</li> <li>• Neurocirugía</li> <li>• Radiología</li> <li>• Cirugía general</li> <li>• Cirugía de la mano</li> </ul>

Características comunes <sup>1</sup>	Grupos de edad relevantes					Características menos comunes también significativas <sup>2</sup>	Tratamiento <sup>3</sup>	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
	Prenatal	Lactante	Niño	Adolescente	Adulto			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinus pilonidal</li> </ul>						de extremidades superiores <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polidactilia posaxial de extremidades inferiores</li> </ul>		
<b>Hematología y oncología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia (30%)</li> <li>• Esplenomegalia (10%)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bernard-Soulier</li> <li>• Neutropenia autoinmune</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Hepatoblastoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematología</li> </ul>
<b>Neurología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones hipocalcémicas recurrentes (40%)</li> <li>• Epilepsia no provocada (5%)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimicrogiria</li> <li>• Anomalías cerebelares</li> <li>• Defectos del tubo neural</li> <li>• Migrañas abdominales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de magnesio y calcio</li> <li>• EEG</li> <li>• RMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurología</li> </ul>
<b>Crecimiento y desarrollo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso motor y del habla (&gt; 90%)</li> <li>• Trastornos de aprendizaje (&gt; 90%); déficit cognitivo (~ 35%)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervención temprana</li> <li>• Lenguaje de signos</li> <li>• Apoyos educativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediatría evolutiva</li> <li>• Patología del habla y del lenguaje</li> <li>• Terapia ocupacional</li> </ul>

Características comunes <sup>1</sup>	Grupos de edad relevantes					Características menos comunes también significativas <sup>2</sup>	Tratamiento <sup>3</sup>	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
	Prenatal	Lactante	Niño	Adolescente	Adulto			
							• Asesoramiento vocacional	• Neuropsicología
<b>Trastornos neuropsiquiátricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad psiquiátrica (60%)</li> <li>• Trastornos de la niñez (por ej.: déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, autismo y trastorno del espectro autista)</li> <li>• Ansiedad y trastornos depresivos</li> <li>• Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (&gt;20%)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓			• Psiquiatría
<b>Otros problemas médicos y quirúrgicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad respiratoria no infecciosa (10%-20%)</li> <li>• Seborrea o dermatitis (35%); acné grave (25%)</li> <li>• Dislocación de rótula (10%)</li> <li>• Problemas dentales: hipoplasia del esmalte y caries crónica (frecuente)</li> <li>• Venas varicosas (10% de los adultos)</li> </ul>		✓	✓	✓	✓	• Pérdida fetal o muerte infantil		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorio/Anestesia</li> <li>• Dermatología</li> <li>• Reumatología</li> <li>• Ortopedia</li> <li>• Odontología</li> <li>• Cirugía vascular</li> </ul>

<sup>1</sup> Las tasas son sólo cálculos de la prevalencia de por vida de las características de SD22q11 y variarán en función de cómo se verifiquen los casos y la edad del paciente.

<sup>2</sup> Un conjunto seleccionado, y en cierta medida arbitrario, de características más raras de interés en SD22q11, con énfasis en las que necesitan tratamiento activo.

<sup>3</sup> Investigaciones estándar y tratamiento según las enfermedades implicadas.

<sup>4</sup>Las características faciales distintivas incluyen rostro estrecho alargado, malar aplanado, párpados encapotados, nariz tubular con punta bulbosa, alas nasales hipoplásicas, hoyuelo o pliegue nasal, boca pequeña, orejas pequeñas protuberantes con sobreplegamiento del hélix y asimetría facial con el llanto.

<sup>5</sup>Sólo lactantes: minimizar las exposiciones infecciosas; no administrar vacunas de virus vivos desde el inicio; hemoderivados irradiados negativos a CMV; vacunaciones contra la gripe; profilaxis contra VSR.

## Anexo 2: Evaluaciones recomendadas

Evaluación	En el momento del diagnóstico	Primera infancia (0-12 meses)	Preescolar (1-5 años)	Edad escolar (6-11 años)	Adolescencia (12-18 años)	Edad adulta (> 18 años)
Calcio iónico, PTH <sup>1</sup>	●	●	●	●	●	●
TSH (anual)	●		●	●	●	●
Hemograma y recuento diferencial (anual)	●	●	●	●	●	●
Evaluación inmunológica <sup>2</sup>	●		● <sup>3</sup>			
Oftalmología	●		●			
Evaluación del paladar <sup>4</sup>	●	●	●			
Audiología	●	●	●			●
Columna cervical (> edad 4)			● <sup>5</sup>			
Examen de escoliosis	●		●		●	
Evaluación dental			●	●	●	●
Ecografía renal	●					

<sup>1</sup> En la primera infancia, analizar los niveles de calcio cada 3-6 meses, cada 5 años durante la niñez y cada 1-2 años a partir de entonces; analizar la función del tiroides una vez al año. Comprobar el calcio antes y después de una intervención quirúrgica y de forma regular durante el embarazo.

<sup>2</sup> Además de hemograma con diferencial, en el **recién nacido**: citometría de flujo y **a los 9-12 meses (antes de las vacunas de virus vivos)**: citometría de flujo, inmunoglobulinas y función de linfocitos T.

<sup>3</sup> Evaluar la función inmunitaria antes de administrar vacunas de virus vivos (véase lo anterior).

<sup>4</sup> En la **primera infancia**: visualizar el paladar y evaluar problemas de alimentación y regurgitación nasal; en **niños menores de un año y en la edad adulta**: evaluar la calidad del habla nasal.

<sup>5</sup> Radiografías de columna cervical para detectar anomalías: vistas anteriores/posteriores, laterales, de extensión, de boca abierta y de base del cráneo. La opinión de los expertos está dividida con respecto a la conveniencia de realizar radiografías de rutina. Los síntomas de compresión espinal son indicativos de derivación urgente al neurólogo.

ECG	●						●
Ecocardiograma	●						
Desarrollo <sup>6</sup>	●	●	●				
Rendimiento escolar					●	●	
Socialización y funcionamiento general	●	●	●	●	●	●	●
Aspectos psiquiátricos, emocionales y de comportamiento <sup>7</sup>	●		●	●	●	●	●
Exploración por sistemas	●	●	●	●	●	●	●
Estudios de delección de los progenitores	●						
Asesoramiento genético <sup>8</sup>	●					●	●

<sup>6</sup> Son habituales los retrasos motores y de habla y lenguaje; una derivación rápida para llevar a cabo una intervención temprana ante cualquier retraso puede ayudar a optimizar los resultados.

<sup>7</sup> Vigilancia de cambios en comportamiento, estado emocional y pensamiento, incluidas alucinaciones y falsas ilusiones; en adolescentes y adultos, la evaluación incluiría comportamientos de riesgo (actividad sexual, consumo de alcohol y drogas, etc.)

<sup>8</sup> Véase el texto para obtener información detallada.

### Anexo 3: Consideraciones y precauciones importantes

<b>Característica</b>	<b>Sugerencias de tratamiento</b>
Neumonía por aspiración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Como prevención puede ser necesario aplicar métodos de aspiración y fisioterapia torácica</li> <li>• Puede ayudar tomar la comida en pequeñas porciones</li> <li>• Suele ser necesaria la alimentación por sonda</li> </ul>
Disfunción autonómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control minucioso perioperatorio y postoperatorio y en los momentos de mayor estrés biológico (por ej.: infecciones, crisis médicas importantes) y apoyo necesario</li> </ul>
Complicaciones quirúrgicas de todo tipo más frecuentes con respecto a otros pacientes (hemorragia, atelectasia, convulsiones e intubación dificultosa).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control meticuloso perioperatorio y posoperatorio, incluido calcio iónico y niveles de oxígeno</li> <li>• Disponibilidad de un pequeño equipo de intubación</li> </ul>
Cavidades estrechas (por ej.: vías respiratorias, conducto raquídeo y canales auditivos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ser necesario material de intubación de menor tamaño</li> <li>• A menudo es necesario inyectar una lavativa en el oído para mejorar la audición</li> </ul>
Anatomía aberrante (en cualquier localización)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigaciones y consideraciones preparatorias antes de la cirugía</li> </ul>
Anatomía vascular aberrante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar angiografía de resonancia magnética antes de faringoplastia</li> </ul>
La adenoidectomía puede empeorar la insuficiencia velofaríngea (IVF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar los riesgos y los beneficios</li> </ul>
El colgajo faríngeo posterior realizado por IVF puede provocar apnea del sueño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar los riesgos y los beneficios</li> </ul>

<b>Característica</b>	<b>Sugerencias de tratamiento</b>
Riesgo elevado de hipocalcemia en momentos de estrés biológico (por ej.: cirugía, infección, quemadura, periparto y pubertad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlar los niveles de calcio iónico y considerar el aumento de dosis de suplementos de vitamina D y calcio</li> </ul>
Factores de empeoramiento de hipocalcemia (por ej.: alcohol, bebidas gaseosas y pancreatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimizar el consumo de alcohol y bebidas gaseosas</li> <li>• Precaución extra con pancreatitis</li> <li>• Controlar los niveles de calcio de forma más minuciosa.</li> </ul>
El tratamiento de hipocalcemia puede provocar nefrocalcinosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlar el tratamiento cuidadosamente</li> </ul>
Disposición a padecer convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar convulsiones mioclónicas de ausencia o generalizadas en casos de torpeza y tropiezos aparentes, falta de concentración o caídas</li> <li>• Analizar niveles bajos de calcio y magnesio y garantizar un tratamiento adecuado</li> <li>• Considerar antiespasmódicos como medicación complementaria a otros medicamentos que suelen disminuir el umbral de convulsiones (por ej.: clozapina y otros medicamentos antipsicóticos)</li> </ul>
Sensibilidad a la cafeína	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la ingesta de cafeína, en especial bebidas de cola y café</li> <li>• Considerarla un factor que contribuye a la ansiedad y a la agitación o temor</li> </ul>
Retrasos en el desarrollo frecuentes en todos los aspectos del desarrollo, estructurales y funcionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La anticipación de una trayectoria más lenta y de un cambio de las capacidades con el tiempo, con las ayudas necesarias, puede contribuir a reducir las frustraciones y a mejorar la función</li> </ul>
Mayor necesidad de dormir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irse pronto a la cama y siempre a la misma hora; más horas de sueño que otras personas de la misma edad puede ayudar a reducir la irritabilidad y mejorar el aprendizaje y la función</li> </ul>
Mayor necesidad de estructuración, rutina, certidumbre y monotonía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unos ajustes ambientales para mejorar la estabilidad y limitar cambios pueden ayudar a reducir la ansiedad y la frustración</li> </ul>

<b>Característica</b>	<b>Sugerencias de tratamiento</b>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenerlo en cuenta con pacientes que pueden hablar y sobre todo con los que no pueden hablar como una causa de agitación o dolor</li> <li>• Medidas de rutina, como hidratación, ejercicio, ingesta de fibra, rutina intestinal y uso racional de laxantes.</li> </ul>
Tendencia a la formación de quistes de todo tipo (renales, coledocianos, cerebrales y siringomielia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecografía renal de rutina y otras realizadas según los síntomas y signos.</li> </ul>
Complicaciones durante el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor biológico estresante para el sujeto en el contexto de sus características y riesgos asociados, por ejemplo, hipocalciemia y cardiopatía congénita adulta</li> <li>• Enfermedades psiquiátricas</li> <li>• Disposición a padecer convulsiones</li> <li>• Situación social.</li> </ul>

## Anexo 4 Lista de autores y sus afiliaciones

Dr. Jeremy Allgrove  
Endocrino Pediátrico asesor,  
Royal London Children's Hospital,  
Barts Health NHS Trust,  
Whitechapel,  
Londres E1 1BB  
[jeremy.allgrove@bartsandthelondon.nhs.uk](mailto:jeremy.allgrove@bartsandthelondon.nhs.uk)

Kate Baker  
Catedrática Clínica Académica,  
Servicio de Genética médica,  
Box 134,  
Addenbrooke's Hospital,  
Cambridge CB2 0QQ

Helen Baxendale  
Inmunóloga Clínica Asesora,  
Papworth Hospital NHS Foundation Trust,  
Papworth Everard,  
Cambridge CB23 3RE  
[hbaxendale@nhs.net](mailto:hbaxendale@nhs.net)

Dr. Frances Bu'Lock  
Servicio de Cardiología Congénita y Pediátrica,  
Glenfield Hospital,  
Groby Road,  
Leicester LE3 9QP  
[frances.bulock@uhl-tr.nhs.uk](mailto:frances.bulock@uhl-tr.nhs.uk)

Dieuwertje de Waardt  
Vincent van Gogh Institute for Psychiatry,  
Stationsweg 46,  
5803 AC Venray,  
Holanda  
[ddewaardt@vvgi.nl](mailto:ddewaardt@vvgi.nl)

Dra. Helen Firth  
Genetista Clínica Asesora,  
Unidad de Genética Médica,  
Cambridge Univ Hospitals Foundation Trust,  
Cambridge CB2 2QQ  
[hvf21@cam.ac.uk](mailto:hvf21@cam.ac.uk)

Dr. Andrew R Gennery  
Asesor Honorario y Ponente en Inmunología  
Pediátrica y TMO,  
Consulta para niños mayores,  
Great North Children's Hospital,  
Royal Victoria Infirmary,  
Queen Victoria Road,  
Newcastle-upon-Tyne NE1 4LP  
[A.R.Gennery@ncl.ac.uk](mailto:A.R.Gennery@ncl.ac.uk)

Dr. Alex Habel  
Pediatra Asesor,  
Unidad de Especialistas en Hendiduras de  
Paladar y Labio, North Thames Regional  
Great Ormond Street NHS Trust,  
Great Ormond Street,  
Londres WC1N 1EH  
[HabelA@gosh.nhs.uk](mailto:HabelA@gosh.nhs.uk)

Dr. Richard Herriot  
Inmunólogo Asesor,  
Servicio de Anatomopatología,  
Aberdeen Royal Infirmary,  
Foresterhill,  
Aberdeen AB25 2ZD  
[richard.herriot@nhs.net](mailto:richard.herriot@nhs.net)

Prof. Anthony Holland  
Presidente de Health Foundation en  
Discapacidades de Aprendizaje,  
CIDDRG,  
Sección de Psiquiatría Evolutiva,  
University of Cambridge,  
2<sup>nd</sup> Floor, Douglas House,  
18b Trumpington Street,  
Cambridge CB2 8AH  
[ajh1008@cam.ac.uk](mailto:ajh1008@cam.ac.uk)

Dra. Claire Illingworth  
Psicóloga Clínica,  
CLEFT.NET.East,  
Red de Hendiduras de Paladar y Labio del Este  
de Inglaterra,  
Box 46,  
Addenbrooke's Hospital,  
Cambridge CB2 2QQ  
[Claire.illingworth@addenbrookes.nhs.uk](mailto:Claire.illingworth@addenbrookes.nhs.uk)

Dr. DS Kumararatne  
Inmunólogo Asesor,  
Servicio de Inmunología Clínica,  
Box 109,  
Addenbrooke's Hospital,  
Cambridge CB2 2QQ  
[dsk22@cam.ac.uk](mailto:dsk22@cam.ac.uk)

D. Nigel Mercer  
Cirujano Plástico Experto en Hendiduras y  
Asesor  
Unidad de Hendiduras del Sudesde de  
Inglaterra,  
Frenchay Hospital,  
Bristol BS16 1LE  
[nm@bristolplasticsurgery.com](mailto:nm@bristolplasticsurgery.com)

Dra. Merel Pannebakker  
Psicóloga Investigadora,  
Unidad de Atención Primaria,  
Departamento de Salud Pública y Atención  
Primaria,  
University of Cambridge,  
Strangeways Research Laboratory,  
Worts Causeway,  
Cambridge CB1 8RN  
[mmp32@medschl.cam.ac.uk](mailto:mmp32@medschl.cam.ac.uk)

Dr. Andrew Parry  
Cirujano Especialista en Cardiopatías  
Congénitas y Asesor  
Bristol Royal Hospital for Children,  
Paul O'Gorman Building,  
Upper Maudlin Street,  
Bristol BS2 8BJ  
[Andrew.Parry@UHBristol.nhs.uk](mailto:Andrew.Parry@UHBristol.nhs.uk)

Anne Roberts  
Terapeuta Principal del Lenguaje y el Habla  
Unidad Especialista en Hendiduras del  
Sudoeste,  
North Bristol NHS Trust,  
Beckspool Road,  
Bristol BS16 1JE  
[anne.roberts@nbt.nhs.uk](mailto:anne.roberts@nbt.nhs.uk)

Beverly Tsai-Goodman  
Cardióloga Pediátrica y Fetal y Asesora y  
Vicedecana de la South Bristol Academy  
University of Bristol (Facultad de Medicina),  
Bristol Royal Hospital for Children,  
Paul O'Gorman Building,  
Upper Maudlin Street,  
Bristol BS2 8BJ  
[Beverly.Tsai-Goodman@UHBristol.nhs.uk](mailto:Beverly.Tsai-Goodman@UHBristol.nhs.uk)