

Guía de Práctica Clínica

Pacientes con Síndrome VeloCardioFacial/Microdelección22q11 (VCFS/del 22q11)

Grupo interdisciplinario de atención
Hospital de Pediatría
Prof. Dr J.P. Garrahan

Asociación de padres VCFS/del22q11
INADI- Instituto Nacional contra la Discriminación, la
xenofobia y el racismo

Autores:

- ❖ Servicio de Genética: Dra Maria Gabriela Obregón, Dra Mariela Paola Vilte, Bioq. Gabriela Zelaya.
- ❖ Servicio de Clínica Pediátrica: Dra Fernanda de Castro Perez.
- ❖ Servicio de Cardiología: Dra Maria Victoria Lafuente.
- ❖ Servicio de Clínicas Interdisciplinarias: Dra Estela Rodriguez, Dra Silvina Napoli, Lic. Mirta Ortega, Lic. Laura Olivera.
- ❖ Servicio de Inmunología: Dra Natalia Basile, Dr Matias Oleastro.
- ❖ Servicio de Psiquiatría Infanto juvenil: Dra Maria Alejandra Bordato.
- ❖ Servicio de Endocrinología: Dra Gabriela Guercio, Dra Noelia Dujovne.

Índice

Introducción	4
Descripción clínica.....	5
Etiopatogenia.....	7
Método de Diagnóstico	7
Aspecto cardiovascular	8
Aspecto respiratorio y ORL.....	9
Aspectos del neurodesarrollo	10
Aspecto inmunológico	12
Aspecto endocrinológico.....	15
Aspecto conductuales, psicológico y psiquiátrico.....	17
Recomendaciones.....	19
Comentario final.....	23
Bibliografía	24

Guía de práctica clínica para pacientes con Síndrome VeloCardioFacial/Microdelección 22q11 (VCFS/ del 22q11)

Introducción

El Síndrome de Delección 22q11.2 también llamado Velo-Cardio-Facial (VCFS/del22q11), S. de DiGeorge, S. de Shprintzen, S. de Takao (Conotruncal Anomaly Face síndrome), S. de Cayler es una entidad causada por una anomalía cromosómica, delección en la región q11 (brazo largo) del cromosoma 22.

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

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

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

El grupo multidisciplinario de atención de estos niños en el hospital Garrahan funciona desde 1998 y es a nuestro conocimiento el único en el país, y por lo tanto creemos que nuestra experiencia puede ser útil para orientar en el diagnóstico y seguimiento de estos niños. Este grupo esta formado por profesionales de la salud pediatras, cardiólogos, neurólogos, psiquiatras, inmunólogos, endocrinólogos, psicopedagogos, fonoaudióloga, genetistas y citogenetistas.

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

Propósito y objetivo general de la Guía

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

Población diana

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

Población de usuarios

Esta dirigida a profesionales de la salud que asistan pacientes con este síndrome en todos los niveles de atención.

Descripción clínica

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

- Características faciales definidas: cara alargada, hendiduras palpebrales estrechas con capuchón periorbitario, nariz de dorso ancho con punta bulbosa, retrognatia o micrognatia, orejas pequeñas y displásicas. Manos con dedos largos y ahusados. Estos signos son los más constantes y la clave de la sospecha diagnóstica médica.
- Cardiopatía congénita (Comunicación interventricular con atresia de la pulmonar, Tetralogía de Fallot, Tronco arterioso, Interrupción del arco ártico, defectos del tabique interventricular, etc)
- Anormalidades del paladar (incompetencia velofaríngea, fisura del paladar y fisura submucosa) con voz nasal y trastornos de deglución.
- Dificultades del aprendizaje y retraso madurativo.
- Déficit inmunitario.
- Hipocalcemia.

Anomalías que menos frecuentemente se pueden encontrar:

- Genitourinarias: agenesia renal, hidronefrosis, riñón poliquístico o displásico, duplicación renal, riñón en herradura, ausencia de útero, hipospadias, hernia inguinal y criptorquidia.
- Alteraciones tiroideas, hipo e hipertiroidismo
- Hipoacusia
- Esqueléticas: polidactilia pre o postaxial de manos y /o pies, costillas supernumerarias, hemivertebras, craneosinostosis.
- Dolor crónico de piernas.
- Laringotraqueales: anillo vascular, laringomalacia, malformaciones vasculares en cuello (a considerar en cirugías maxilofaciales).
- Oftalmológico: vasos retinianos tortuosos, ptosis, embriotoxon posterior, coloboma, cataratas, esclerocornea y estrabismo.
- SNC: atrofia cerebelar, polimicrogiria, defectos del tubo neural, hipotonía, convulsiones, facies asimétrica al llanto.
- Gastrointestinales: ano anterior o imperforado, atresia esofágica, atresia yeyunal, hernia inguinal, hernia diafragmática, mal rotación intestinal, enfermedad de Hirschsprung, bazo accesorio.
- Enfermedades autoinmunes (trombocitopenia, artritis reumatoidea, enfermedad de Graves, vitiligo, neutropenia, anemia hemolítica).
- Trastornos psiquiátricos.

Hallazgos pocas veces descriptos:

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

En nuestra casuística de 155 pacientes, varones 77 y mujeres 78, diagnosticados con un rango etario de 1 día a 16 años y una mediana de 23 meses, entre 1997 y 2010, hemos observado que la facies se presenta en un 96%, las cardiopatías congénitas en un 76%, anomalías del paladar en un 69 % ,una inmunidad deficiente de tipo celular, especialmente en los primeros años de vida, con infecciones recurrentes en un 63%, hipocalcemia en un 37%, anomalías renales en un 21%, hipoacusia en un 27 % predominando las de tipo conductivo leve, dificultades en el aprendizaje, retraso madurativo o mental en un 87 %. Fallecieron un 8% de nuestros niños, principalmente por complicaciones de su cardiopatía congénita. Se estudiaron 55 familiares, y encontramos 6 madres que presentaban la delección (11%).

Se destaca que nuestra población presenta una clínica, más florida y complicada en relación a la bibliografía (2) considerando un sesgo por

hospital de alta complejidad, dado que es un centro de derivación donde arriban pacientes más complejos.

Etiopatogenia

La patogenia ha sido relacionada con la deleción de una región del brazo largo del cromosoma 22 que abarca en la mayoría de los casos 3 millones de pares de bases (Mb), en el 7-8 % de los casos una deleción mas pequeña de 1.5 Mb y un 2-3% producto de rearrreglos mas pequeños dentro de la región crítica 22q11.2.

El tamaño de la deleción no se correlaciona con la expresión del síndrome (1) dado que en una misma familia la expresión clínica puede ser diferente. Numerosas hipótesis han sido planteadas para explicar esto. (3)

Método de diagnóstico

El diagnóstico de la microdeleción 22q11 se confirma en mas del 95% con un estudio cromosómico con FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), las sondas comerciales mas comúnmente utilizadas son TUPLE1 y N25 y en menos del 5% con análisis molecular (Microsatélites).

Existe un pequeño porcentaje menor del 1% de individuos que tienen “rearrreglos cromosómicos” que involucran al cromosoma 22q11.2 ,o anomalías en otros cromosomas como por ejemplo la deleción del brazo corto de cromosoma 10, de allí la importancia de realizar siempre un cariotipo con bandeado antes del FISH.(4)

Aspectos clínicos del síndrome

Aspecto Cardiovascular

Las malformaciones cardíacas se presentan en un 75-78% de los pacientes, afectan la anatomía derivada del troncocono y son la principal causa de mortalidad en este síndrome (mas del 90% de todas las muertes).(5) Las cardiopatías troncoconales incluyen la Tetralogía de Fallot (TF), Atresia pulmonar con comunicación interventricular(AP+CIV), Tronco arterioso(TA), Interrupción del arco aórtico(IAA), comunicación interventricular (CIV) y otras anomalías asociadas del arco aórtico(AAA) como anillos vasculares, arco aórtico derecho y subclavia aberrante.(6)

Se han descrito también otros defectos cardíacos como comunicación interauricular, canal AV, atresia tricuspídea, transposición de grandes vasos, hipoplasia de corazón izquierdo, coartación de aorta.

El ecocardiograma es una herramienta útil para el diagnóstico incluso a partir de la semana 20 de gestación. Sin embargo es en el periodo neonatal, en general, cuando se manifiestan clínicamente, y la evaluación cardiológica debe realizarse en forma clínica completa, con ECG, Rx Torax y ecocardiograma.

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

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

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

Esquema a desarrollar:

- Niños menores de 10 años: amoxicilina 1,5g por vía oral en una sola dosis administrada 1 hora antes del procedimiento o cirugía.
- Niños mayores de 10 años: amoxicilina 2g por boca en una sola dosis administrada en igual forma.
- En pacientes con tubos o prótesis valvulares o que cumplan con prevención secundaria de fiebre reumática o en aquellos que van a ser sometidos a procedimientos o cirugía abdominal o genitourinarias, además de

las amoxicilina por boca , agregar Gentamicina 1,5 mg/kg en una sola dosis intramuscular dentro de las 2 horas previas.

Aspecto respiratorio y ORL

Las alteraciones en el paladar se presentan en un 58-60 %(2). La mas común es la insuficiencia velofaríngea (IVF) que se produce por problemas estructurales (paladar corto o fisura submucosa) o por problemas funcionales (hipotonía de la musculatura faríngea) o por combinación de ambos. Esto produce dificultades en la alimentación con reflujo nasal y vómitos en los lactantes y a posteriori, alteraciones del lenguaje. La incoordinación con la respiración-deglución pueden ser malinterpretados como Reflujo gastroesofágico. (1)

Un 44% de las anomalías del paladar son fisuras submucosas manifestándose también como úvula bífida, o fisuras submucosas ocultas. Las fisuras de paladar abiertas son las menos comunes (18%)

Los problemas de la vía aérea pueden darse tanto en la superior como la inferior o en combinación. La obstrucción de la vía aérea superior puede ser causada por hipotonía y /o retrognatia y/o glosoptosis. (1)

La laringomalacia es típicamente supraglótica con hipertrofia aritenoidea por lo que es aspirada dentro de la glotis produciendo apneas, con una breve desaturación que es mayor por la hipotonía faríngea.

La obstrucción de la vía aérea inferior involucra anillo vascular, anormalidades en los vasos del cuello o membranas laríngeas.

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

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

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

Las herramientas útiles para estos diagnósticos son: la fibrorinolaringoscopia, el esofagograma, y para la evaluación de anomalías vasculares de cuello, cateterismos, tomografías multislice, angioresonancia.

Aspectos del Neurodesarrollo

La mayoría de los pacientes con VCFS/del22q11 tienen compromiso de su neurodesarrollo en forma global involucrando habilidades motoras, cognición y lenguaje; a su vez hay una gran variabilidad individual dentro del síndrome y requerirán alguna intervención terapéutica para su neurorehabilitación tanto en áreas escolares, como de habilidades sociales, y de la vida diaria. (7)

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

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

Se describen dificultades en:

- **Matemáticas:** Especialmente en razonamiento abstracto, el uso del dinero, en la resolución de problemas (habilidad de razonamiento inductivo y deductivo) y hacer inferencias.
- **Lectura:** Dificultad para la comprensión de la lectura, “aprenden a leer, pero no leen para aprender”, no pueden integrar conceptos abstractos.
- **Lenguaje:** El desarrollo del lenguaje puede ser lento, en parte por las anomalías del paladar, pero fundamentalmente es de base neurológica. Los niños preescolares tienen mejor lenguaje receptivo y el expresivo puede mejorar cuando crecen. En general el lenguaje receptivo necesita el desarrollo de habilidades más complejas como por ejemplo el pensamiento abstracto, por lo cual no mejora con la edad.

Pobre habilidad para la comunicación (hablar de situaciones de la vida real, manera en que transmiten ideas, pensamientos, o sentimientos).

- **Habilidades motoras:** Muchos niños tienen hipotonía y trastornos en habilidades motoras finas y gruesas. Las dificultades en las praxias motoras son por el problema motor por la representación mental de espacio y tiempo.
- **Memoria:** En general estos pacientes tienen problemas con habilidades de memoria complejas, por ej. recordar detalles de historias. Dificultades en lo “visoespacial para las formas”, ya que en algunas pruebas se describió que podían recordar la forma del objeto pero no su localización.
- **Memoria de trabajo:** Fallas en la habilidad para sostener información en mente lo suficiente para realizar una acción.
- **Funciones ejecutivas:** Son pobres y se observan en la habilidad para abordar nuevos problemas, resolverlos, evaluar el resultado y razonar.
- **Atención:** Déficit de atención es un trastorno comúnmente diagnosticado.
- **Comprensión:** Problemas con la codificación inicial de la información. Pueden leer un grupo de instrucciones con pocos errores, pero no pueden seguir el proceso hasta el final, por no recordar acciones con múltiples pasos y no interpretarlas.
- **Aprendizaje:** Dificultad para la elaboración de pensamientos en forma escrita, pobre organización de la información (síntesis, análisis, secuenciación), bajo conocimiento cristalizado (desarrollo de lenguaje, conocimiento lexical, escuchar, información general). Dificultades con el razonamiento y procesamiento visual.
- **Conducta:** Frustración fácil, cambios de humor, impulsividad, ansiedad de separación. Dificultad con la iniciativa y autorregulación.

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

Área de Maduración: Los 3 primeros años de vida se realizan evaluaciones formales, cuantitativas del Desarrollo, a través de instrumentos como CAT / CLAMS que brinda cocientes de Desarrollo Viso Motor, capacidad de resolución de problemas visomotores (CAT); y Desarrollo del Lenguaje, receptivo y expresivo (CLAMS). De acuerdo con los resultados se orienta sobre la necesidad de iniciar intervenciones terapéuticas. (8)

Área de Psicopedagogía: Se determina un perfil cognitivo, tomando el test de Stanford Binet (9), en su versión abreviada, para niños de entre 4 y 16 años. La administración es relativamente “rápida” y se prefiere para niños que se fatigan rápidamente. Da un índice en: vocabulario, absurdos, análisis de

formas, matrices, y cuando el paciente se adapta se puede tomar también memorias.

También se toma el VMI test (por su sigla en ingles, integración visomotora de Beery) (10), da una edad madurativa y se usa en chicos de entre 2 y 14 años. A partir de los 6 años se toman pruebas Pedagógicas, para la orientación Escolar y Terapéutica.

Área de Lenguaje: Se realiza una evaluación neurolingüística y con ese fin se utilizan los siguientes instrumentos:

-Test figura palabra de vocabulario Gardner (11) expresivo y receptivo que se utiliza en niños de hasta 12 años. Permite obtener nivel de comprensión y expresión de palabra aislada, con su toma se evidencian alteraciones fonológicas, léxicas y semánticas.

- ITPA (por su sigla en ingles, Test Illinois de aptitudes psicolingüísticas) (12) hasta los 10 años, permite obtener un perfil lingüístico del niño, como así también reconocer la diferencia de rendimiento cuando el estímulo es auditivo o visual. Su toma completa permite obtener una edad psicolingüística.

La información resultante es el punto de partida para el abordaje terapéutico ya que da idea de rendimiento y además cuales son los canales mejor habilitados para realizar la estimulación.

Aspecto Inmunológico

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

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

Basado en la bibliografía (13-14-15-16-17-18-19-20-21) y la experiencia del servicio de Inmunología se realizó un consenso para estas recomendaciones.

A) Niños con diagnóstico ≤ 1 año de edad

Solicitar:

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

- Respuesta proliferativa linfocitaria *in vitro* a mitógeno PHA – fitohemaglutinina

La valoración funcional humoral queda supeditada a estímulos vaccinales recibidos. A los pacientes mayores de 6 meses (que hayan recibido al menos 2 dosis de vacuna cuádruple) se les solicitarán:

- Anticuerpos anti-toxoide tetánico

Según los resultados, se adecuará esquema vacunatorio y se indicarán profilaxis antibiótica (TMS) y utilización de hemoderivados irradiados y filtrados

Controles subsiguientes:

Descartada INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA, en el paciente asintomático **se repetirán sólo aquellos estudios con resultados fuera de los rangos normales para la edad.**

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

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

B) Niños > 1 año de edad

Al diagnóstico

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

Paciente sin antecedentes de infecciones vinculables a compromiso inmune.

- Hemograma con frotis. Valorar recuento linfocitario
- Fenotipo linfocitario ampliado (CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19)
- Dosaje de inmunoglobulinas (G, A, M)
- Según criterio del médico inmunólogo, podrá solicitarse respuesta proliferativa linfocitaria *in vitro* a mitógeno PHA – fitohemaglutinina, en situaciones particulares, en paciente con linfopenia T < 2 años

Paciente con antecedentes de infecciones vinculables a compromiso inmune.

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

Controles subsiguientes:

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

- a los 6 años de edad.

- previo a la derivación a otro centro hospitalario regional o en la adultez.

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

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

Esquema de vacunas:

Vacunas Calendario Nacional	
HBV HAV DPT Hib	Según calendario
Antipolio	IPV
SRP	Según compromiso inmunidad celular
BCG	Según compromiso inmunidad celular
Vacunas no incluidas en Calendario Nacional	
Antigripal	Sugerimos vacunación anual
AntiNCC	Recomendada. Esquema vacuna conjugada o polisacárida según edad.
Antivaricela	Valorar según compromiso celular. Recomendada

Valores absolutos normales de recuento linfocitario T CD3+ total y T CD4+ según edad. El intervalo de confianza dado corresponde a los percentilos 5-95, excepto cuando se indica (¶); estos corresponden a los percentilos 25-75

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

Adaptado de Stiehm et al.

Criterios para indicación de profilaxis para *Pneumocystis spp*

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

o

< 1 año: Linfocitos T CD4(+) < Pc 5 en n° absolutos para la edad §

1-5 años: Linfocitos T CD4(+) <500

6-12 años: Linfocitos T CD4(+) <200

§ Valores referencia Stiehm: <1500

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

Aspecto endocrinológico

Hipoparatiroidismo:

El Síndrome de VCFS/del 22q11 afecta el desarrollo de estructuras derivadas del tercer y cuarto arco faríngeo y por lo tanto puede ocasionar hipoparatiroidismo por hipoplasia o aplasia de las glándulas paratiroides, en un 50-60% de los pacientes (22-23).

Existe una gran heterogeneidad en relación a la forma y severidad de esta afectación (24). Usualmente se manifiesta como hipocalcemia sintomática en el período neonatal. Su curso puede ser permanente o transitorio, este último debido a una disfunción paratiroidea parcial (25-26). Sin embargo, también ha sido descrita la aparición de hipocalcemia sintomática en adolescentes y adultos (Hipoparatiroidismo latente) (27).

En los pacientes con Hipoparatiroidismo parcial o latente, los cuales pueden mantenerse normocalcémicos, la hipocalcemia puede ser precipitada por situaciones en las que se incrementa la demanda metabólica como episodios febriles, infecciosos, períodos de crecimiento acelerado como la primera infancia y adolescencia y procedimientos quirúrgicos (25-28).

Recomendaciones:

Determinación de los niveles séricos de Calcio total y calcio iónico, Fósforo y Parathormona en forma regular y sistemática en todos los pacientes.

Si se confirma Hipoparatiroidismo se debe indicar el tratamiento adecuado y realizar un seguimiento clínico y bioquímico periódico.

Si el diagnóstico fue realizado en el período neonatal el seguimiento intentará determinar su curso (transitorio o permanente)

En pacientes normocalcémicos, las determinaciones deben realizarse también ante procesos infecciosos, febriles o quirúrgicos.

Desórdenes Tiroideos:

La disfunción tiroidea ha sido comunicada dentro de las manifestaciones autoinmunes pudiendo manifestarse como Hipo o Hipertiroidismo, sin embargo, la historia natural de los desordenes tiroideos en esta entidad no se conoce con precisión (23-28-29).

Recomendaciones:

Dosaje periódico a todos los pacientes de Tirotrófina (TSH), Tiroxina total (T4), T4 libre y T3.

En caso de detectar anomalías en los resultados se ampliarán los estudios con dosajes de anticuerpos antitiroideos y ecografía tiroidea por un endocrinólogo infantil.

Desórdenes del crecimiento y la pubertad:

La incidencia de baja talla en este síndrome ha sido estimada en un 39-67%. La baja estatura puede ser secundaria a retardo de crecimiento intrauterino, retardo constitucional del desarrollo, desnutrición por enfermedad concomitante (ej. Cardiopatía) o dificultades en la alimentación, hipotiroidismo y deficiencia de hormona de crecimiento. (23-28)

En algunos pacientes con déficit de hormona de crecimiento se han observado anomalías anatómicas de la hipófisis anterior en imágenes de RMN. (30)

No existe en la literatura información a cerca del desarrollo puberal en niños con este síndrome.

Recomendaciones:

Control regular del peso, la talla, la velocidad de crecimiento y el desarrollo puberal por el Clínico Pediatra

En caso de detectar baja talla (talla por debajo del percentilo 3 para la edad o debajo de la talla media parental) y/o un retraso del crecimiento (velocidad de crecimiento por debajo del percentilo 10 para la edad) como así también alteraciones en el desarrollo de la pubertad no explicados por enfermedad general concomitante o desnutrición, se requiere la evaluación por un endocrinólogo infantil para el estudio hormonal específico.

En caso de presentar patología endocrina, la frecuencia de los controles clínicos y bioquímicos será determinada por el endocrinólogo tratante.

Aspectos conductuales, psicológicos y psiquiátricos.

Las personas que padecen VCFS /del22q11 pueden presentar o desarrollar diferentes alteraciones del comportamiento. Se señala una incidencia de trastornos psiquiátricos por debajo del 20% en esta población. (31)

Los trastornos conductuales se manifiestan a medida que el niño/a crece haciéndose más evidentes al ingreso escolar, en la pubertad y durante la adolescencia. (31)

Es necesario que tanto el equipo de salud como los padres estén informados para así poder detectar la presencia de cambios en el comportamiento o el desarrollo de diferentes trastornos para poder así intervenir y tratarlos correctamente.

Dentro de los trastornos psiquiátricos más comunes se encuentran:(1)

- Déficit de Atención con o sin Hiperactividad
- Trastorno Generalizado del Desarrollo
- Trastornos Depresivos
- Trastorno Distímico
- Trastorno Bipolar
- Esquizofrenia
- Trastorno de Ansiedad Generalizada.

En este síndrome genético la COMT (catecol o metil transferasa) juega un rol importante en la degradación de la dopamina y norepinefrina, se sabe que estos neurotransmisores participan en la manifestación de la conducta y la cognición jugando un rol importante en el desarrollo de síntomas psiquiátricos. (32)

Recomendaciones:

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

momento en que se evidencian más los trastornos conductuales, pudiendo agravarse o agudizarse.

El tratamiento, una vez diagnosticado el trastorno, es el mismo que para los pacientes sin VCFS/del22q11. Es necesario al decidir una medicación, tener en cuenta la posibilidad de que el paciente pueda presentar mayor incidencia de efectos adversos, por lo tanto se recomienda el inicio con dosis bajas e ir aumentando gradualmente, hasta llegar a la dosis terapéutica.(31)

La importancia de un diagnóstico temprano radica en la posibilidad de realizar intervenciones tempranas para minimizar el cuadro clínico y evitar el agravamiento de los síntomas.

Es necesario implementar estrategias que apunten a una mejor adaptación social para lograr la mejor calidad de vida posible para el niño y su familia.

MANEJO Y SEGUIMIENTO

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

De 1 mes hasta los 4 años
1. Frente a la sospecha clínica realizar interconsulta con Genética. Confirmar diagnóstico con cariotipo y FISH al niño. Realizar FISH a padres para el asesoramiento genético.
2. Se sugiere control clínico multidisciplinario cada 6 meses hasta los 4 años.
3. Evaluar el crecimiento con antropometría y en caso de baja talla evaluación por endocrinología (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento)
4. Evaluación cardiológica al momento del diagnóstico y control según la indicación del especialista de acuerdo a la complejidad de la patología.
5. Evaluar problemas alimentarios como reflujo nasal y gastroesofágico, dificultades para deglutir y succionar, microaspiración especialmente en la incorporación de la alimentación, vómitos y constipación.
6. Buscar anomalías del paladar, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual consulta con ORL, cirugía plástica y endoscopia respiratoria
7. Evaluación auditiva
8. Evaluación completa del estado inmunológico (ver aspecto inmunológico). Se adecuará: a) Esquema vacunatorio b) Indicarán profilaxis antibiótica (TMS) c) Utilización de hemoderivados irradiados y filtrados.
9. Estudios radiológicos para descartar anomalías vertebrales al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos. Investigar sobre dolores crónicos en piernas.
10. Ecografía renal para valorar defectos de la estructura renal al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos
11. Control oftalmológico con fondo de ojo al diagnóstico y en controles sucesivos según los hallazgos
12. Evaluación del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo al diagnóstico y una vez por año. En caso de procedimientos quirúrgicos, episodios febriles e infecciosos chequear calcemia.
13. Evaluación de las pautas madurativas para detectar precozmente retraso. Control pediátrico de la maduración, de ser posible utilizar PRUNAPE (34), considerar el lenguaje según la edad. Evaluación formal de la maduración al final del primer año con instrumento cuantitativo (ej. CAT/CLAM). Si es necesario, indicar intervención terapéutica adecuada (estimulación temprana o fonaudiología o psicopedagogía o

terapia ocupacional). La voz nasal sugiere alteración palatina. Consulta neurológica.

NIVEL DE EVIDENCIA débil

De los 4 a los 13 años

1. Frente a la sospecha clínica realizar interconsulta con Genética. Confirmar diagnóstico con cariotipo y FISH al niño. Realizar FISH a padres para el asesoramiento genético.
2. Se sugiere control clínico multidisciplinario anual
3. Evaluación del crecimiento con antropometría y desarrollo puberal. En caso de baja talla o alteración del tempo puberal evaluación por endocrinología (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento)
4. Evaluación por cardiología de acuerdo al tipo de cardiopatía.
5. Evaluar problemas alimentarios como reflujo nasal y gastroesofágico, dificultades para deglutir y succionar, microaspiración especialmente en la incorporación de la alimentación, vómitos y constipación.
6. Buscar anomalías del paladar, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual consulta con ORL, cirugía plástica y endoscopia respiratoria
7. Evaluación auditiva
8. Evaluación completa del estado inmunológico (ver aspecto inmunológico). Se adecuará:
 - a) Esquema vacunatorio
 - b) Indicarán profilaxis antibiótica (TMS)
 - c) Utilización de hemoderivados irradiados y filtrados.
9. Evaluación del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo al diagnóstico y una vez por año. En caso de procedimientos quirúrgicos, episodios febriles e infecciosos chequear calcemia.
10. Rx de columna completa para descartar anomalías vertebrales al diagnóstico, vigilar escoliosis. Investigar sobre dolores crónicos en piernas.
11. Ecografía renal para valorar defectos de la estructura renal al diagnóstico.
12. Control oftalmológico con fondo de ojo al diagnóstico.
13. Evaluación por hematología si existe historia de sangrado o trastornos en la coagulación.
14. Evaluación neurocognitiva por psicopedagogía y del lenguaje por Fonoaudiología. Orientar los tratamientos necesarios en estas áreas. Realizar las adecuaciones escolares convenientes y decidir tipo de

escolaridad, tener presente la frecuencia de hiperactividad y trastorno atencional. La voz nasal sugiere alteración palatina.

Consulta neurológica

15. Interrogar sobre trastornos conductuales, eventual consulta con psiquiatría.

NIVEL DE EVIDENCIA débil

En la adolescencia de 13 a 18 años

1. Frente a la sospecha clínica realizar interconsulta con Genética. Confirmar diagnóstico con cariotipo y FISH al niño. Realizar FISH a padres para el asesoramiento genético.

2. Se sugiere control multidisciplinario anual.

3. Crecimiento con antropometría y evaluación del desarrollo puberal, en caso de baja talla y alteración del tempo puberal evaluación por endocrinología (Rx edad ósea, velocidad de crecimiento)

4. Evaluación por cardiología de acuerdo al tipo de cardiopatía.

5. Evaluar problemas alimentarios como dificultades para deglutir, microaspiración, vómitos y constipación.

6. Buscar anomalías del paladar, como insuficiencia velofaríngea (IVF), fisuras del paladar, hipertrofia de amígdalas o adenoides y laringomalacia. Eventual consulta con ORL, cirugía plástica y endoscopia respiratoria.

7. Evaluación auditiva.

8. Evaluación completa del estado inmunológico (ver aspecto inmunológico). Se adecuará:

a) Esquema vacunatorio

b) Indicación profilaxis antibiótica (TMS)

c) Utilización de hemoderivados irradiados y filtrados.

9. Control del metabolismo fosfocálcico, PTH y estado tiroideo. Chequear calcemia en caso de episodios febriles, infecciosos y procedimientos quirúrgicos.

10. Rx de columna completa para descartar anomalías vertebrales al diagnóstico, vigilar escoliosis. Investigar sobre dolores crónicos en piernas.

11. Ecografía renal para valorar defectos de la estructura renal al diagnóstico.

12. Control oftalmológico con fondo de ojo al diagnóstico.

13. Evaluación neurocognitiva y del lenguaje, sino fue realizado previamente. Control de seguimiento para evaluar características de aprendizaje y desempeño escolar. Orientación de la escolaridad especial

<p>con talleres laborales, o común con integraciones y adecuaciones curriculares. La voz nasal sugiere alteración palatina. Consulta neurológica si presenta síntomas.</p>
<p>14. Pesquisa de desórdenes psiquiátricos como trastorno bipolar, esquizofrenia, déficit de atención con o sin hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo. Eventual consulta con psiquiatría infantil.</p>
<p>15. Asesoramiento genético al paciente en etapa reproductiva.</p>
<p>NIVEL DE EVIDENCIA débil</p>

Comentario final

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

A través de esta guía podremos orientar al personal de salud de todos los niveles de atención, y así anticiparnos e intervenir en las dificultades que presenta el seguimiento clínico de estos niños.

Es importante acompañar y asesorar permanentemente a los padres, familia, y educadores, la información debe ser acorde a las necesidades de las diferentes personas que acompañan al niño en su desarrollo.

A medida que el niño crece se le debe brindar la información adecuada, teniendo en cuenta su edad, desarrollo evolutivo y su capacidad para comprender lo que se le dice sobre su síndrome.

Pretendemos con esta guía mejorar la calidad de vida de los niños con este síndrome y sus familias, con un diagnóstico correcto y oportuno, igualando las posibilidades de accesibilidad a una medicina integral, evitando así la discriminación de aquellos niños que por inequidad llegan tarde al diagnóstico y tratamiento.

Agradecimientos

A la Dra. Demirdjian G. por la revisión de la guía.

A la Asociación de padres VCFS/del22q11 y al INADI- Instituto Nacional contra la Discriminación, la xenofobia y el racismo por el financiamiento de la beca de perfeccionamiento de la Dra. Mariela Vilde.

Bibliografía:

- 1) Shprintzen, Robert. Velo- Cardio- Facial Síndrome, In Cassidy, Suzanne B and Allason, Judith E Management of genetic Syndromes. Second edition. Printed in United State of America Edited by John Wiley and Sons, Inc. 2005 Chapter 51, 615-631.
- 2) Donna M Mc Donald- Mc Ginn, Beverly S Emanuel, Elaine H. Zackai. 22q11.2 Deletion Syndrome. 2005 Disponible en [http:// www.Genetests.org](http://www.Genetests.org). Consulta 12 de noviembre 2008
- 3) Digilio MC, Angione A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B and Marino B. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clinical Genetic* 2003; 63: 308-313
- 4) Fernández L, Lapunzina P, López Pajares I, Palomares M, Martínez I, Fernández B, Quero J, García-Guereta L, García-Alix A, Burgueros M, Galán-Gómez E, Carbonell-Pérez JM, Pérez-Granero A, Torres-Juan L, Heine-Suñer D, Rosell J, Delicado A. Unrelated chromosomal anomalies found in patients with suspected 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2008 May 1;146A(9):1134-41
- 5) Ryan A, Goodship J, Wilson D et al Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study *J. Med Genet* 1997;34:789-804
- 6) Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972;46:70-80
- 7) Donna Cutler-Landsman, Tony J Simon, Wendy Kates. Introduction to education and the Neurocognitive profile. Donna Cutler-Landsman Education Children with Velo-Cardio-Facial Syndrome. United State of America. Editor Plural Publishing- Inc San Diego Oxford Brisbane. 2007. Chapter 2, 15-35
- 8) Capute AJ, Accardo PJ: The infant Neurodevelopmental Assessment: A clinical Interpretive Manual for CAT-CLAMS in the first two years of life, part 1 and 2. *Curr Probl Pediatr* August 1996: 238 – 257; and September 1996: 279 – 306.
- 9) Thorndike Robert L., Hagen Elizabeth P., Sattler Jerome M.: Stanford-Binet Intelligence SCA -IV Edición- United State of America. The Riverside Publishing Company 1986
- 10) Beery Keith E., Buktenica Norman A.: VMI Developmental Test of Visual-Motor Integration. United State of America. Modern Curriculum Press, 1989
- 11) Gardner Morrison, Test figura/palabra de vocabulario receptivo. Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana, 1987

- 12) Kirk Samuel, Mc Carthy James, Kirk Winifred Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas. Madrid, Ediciones TEA, 1989
- 13) Azzari C, Gambineri E, Resti M, Morinondo M, Betti L, Rojas Saldias L, Gelli A, Vierucci A. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine* 2005; 23: 1668-1671
- 14) Moylett E, Wasan A, Noroski L, Shearer W. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clinical Immunology* 2004; 112: 106-112
- 15) Ochs H, Smith C, Puck J. Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and genetic approach. Oxford University Press. 1999
- 16) Perez E, Bokszczanin A, Mc Donald D, Zackai E, Sullivan K. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatrics* 2003; 112: e325-e327
- 17) Smith C, Driscoll D, Emanuel B, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan K. Increased prevalence of Immunoglobulin A deficiency in patients with the Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1998; 5 (3): 415-417
- 18) Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic Disorders in Infants and Children 5^o Edition. Elsevier Saunders. 2004
- 19) Sullivan, K. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 353-366
- 20) Sullivan K. Live viral vaccines in patients with DiGeorge syndrome Editorial. *Clinical Immunology* 2004; 113: 3
- 21) Sullivan K, McDonald-McGinn D, Driscoll D, Emanuel B, Zackai E, Jawad A. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1999; 6 (6): 906-911
- 22) Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New Insights. *Clin Perinatol* 2005; 32: 963-978.
- 23) Weinzimer S. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine* 2001; 3:19-22
- 24) Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 520-2.
- 25) Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedoutour F, Lambert JC, Wagner-Malher K, Mas JC, Sadoul JL, Fénelon P. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol*. 2006;155: 47-52.

- 26) Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. *J Pediatr*. 1996; 128: 563-7.
- 27) Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 69: 50-5.
- 28) Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, Yoo HW. Endocrine Manifestations of chromosome 22q 11,2 Microdeletion Syndrome. *Horm Res* 2005; 63: 294-299.
- 29) Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005;164: 146-53.
- 30) Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 1998; 101: 929-32.
- 31) Anderson, M Preguntas habituales (FAQ) Velo-Facial-Síndrome, Educational Foundation, Inc. Disponible en <http://vcfsef.org/articles/sp/FAQs.htm>- Consulta 12 noviembre 2008
- 32) Bearden E, Carrie, Jaward F., Lynch D., Monterosso R., Sokol S., McDonald-McGinn D., Saitta S., Harris S., Moss E., Wang P., Zackai., Emmanuel B., Simon T. Effects of COMT Genotype on Behavioral Symptomatology in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Child neuropsychology*, 11;109-117, 2005.
- 33) DSM_IV Manual de Diagnóstico y estadística de los trastornos mentales, 4ta edición, Barcelona. Editorial MASSON SA, 1995
- 34) Lejarraga H P, Kelmansky D, Pascucci MC, Salamanco G. Prueba Nacional de Pesquisa. PRUNAPE. Buenos Aires. Editor Fundación Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, 2005 disponible <http://www.fundaciongarrahan.org.ar>