



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA, CARDIOVASCULAR E
INMUNOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON
DELECIÓN 22Q11.2 DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. JORGE EDUARDO MACÍAS GARZA

TUTOR DE TESIS:

DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

CO-TUTOR

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



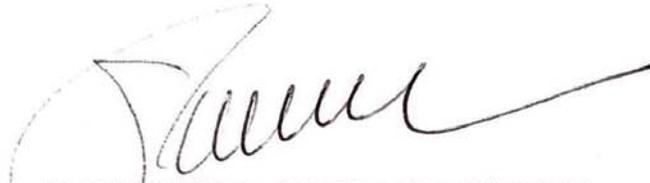
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS
"DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA, CARDIOVASCULAR E INMUNOLÓGICA
DE LOS PACIENTES CON DELECIÓN 22Q11.2 DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA"



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



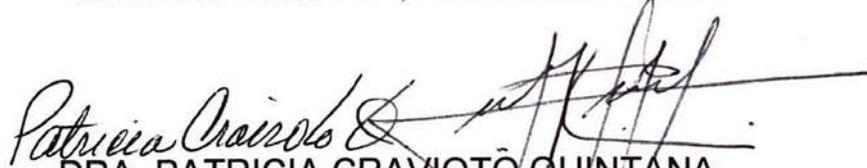
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



TUTOR DE TESIS:
DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA

Dra. Victoria del Castillo
CO-TUTOR

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FÍS. MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS

Índice

1. Introducción

- a. Historia
- b. Definición
- c. Epidemiología
- d. Fisiopatología
- e. Manifestaciones clínicas
- f. Diagnóstico
- g. Manejo

2. Agradecimientos

3. Planteamiento del problema

4. Pregunta de Investigación

5. Justificación

6. Objetivos

7. Material y Métodos

8. Análisis estadísticos

9. Resultados

10. Discusión

11. Conclusiones

12. Bibliografía.

Para mis abuelos, Goyo, Cata, Rebeca y Ventura (qdp)

Para mis padres Jorge y Laura

Para mis hermanas Ana y Daniela

Y sobre todo para mi sobrino Carlos

Especial mención a mi tía Marcela (qdp)

Agradecimientos

Primero que nada, a mi familia, que me ha apoyado desde el inicio y que no me ha abandonado en ningún momento.

A mi mentor y amigo, Dr. Aristóteles Álvarez, quien me guió en el camino de la Pediatría e introdujo la idea de esta tesis.

Al Dr. Francisco Espinosa y la Dra. Sara Espinosa por permitirme ser parte de su equipo y hacerme sentir en familia.

Al Dr. Enrique Flores y la Dra. Patricia Cravioto que sin ellos esto no hubiera sido posible, por su perseverancia conmigo.

Al Dr. Reynés y a la Dra. Mirella que han coordinado la mayoría de mis años en Pediatría y han estado pendiente de mi desarrollo profesional en este ámbito.

A la Dra. Esther Lieberman, a Luisa Mariscal y Lorena Lechuga, quienes me apoyaron con la idea y me dirigieron por el camino para lograrlo.

A la Dra. Sydney Greenwalt, quien se ha convertido en una mentora y consejera importante en mi vida profesional y personal.

A todo el equipo del Laboratorio de Citogenética, coordinado por la Dra. Bertha Molina, quienes apoyaron el proyecto con la realización de los estudios de FISH, que sin ellos no se lograría saber la presencia de la delección en nuestros niños.

Introducción

Historia

La palabra timo, proviene del latín derivado de la palabra griega *thymus* con significado excreción de aspecto verrugoso, por su semejanza con las flores del tomillo; así mismo el homónimo *thymos* se traduce como alma o espíritu, por lo que por algunos años el timo se consideró el alojamiento del alma en Grecia.¹

La primera mención reconocida del timo se acerca a los años 100 DC por el anatomista Rufus de Efeso, quien realiza la descripción del timo en uno de sus trabajos. Galeno, uno de los médicos más reconocidos de la antigua Grecia, fue el primero en notar que el timo era mayor en los animales de edad corta que en aquellos de edad avanzada, fue él quien lo nombra un órgano de misterio, término que se mantuvo por varios años. Fue hasta 1777 cuando William Hewson lo reconoce como parte del sistema linfático. Y es en 1846 cuando se reconocen los corpúsculos de Hassall, por Hassall y Vanarsdale.¹

En 1965, Max Cooper y Robert Good describen las dos poblaciones de linfocitos, por sus estudios en pollos, reconociendo una población encargada de la producción de inmunoglobulinas y otra de la inmunidad celular y la respuesta de hipersensibilidad tardía.¹

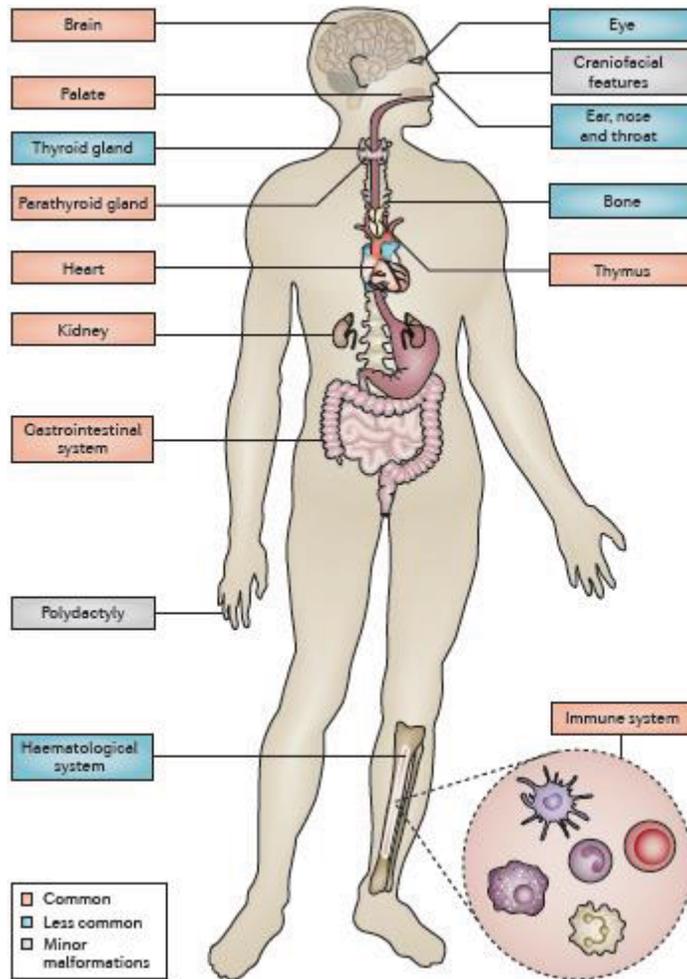
La asociación entre aplasia de timo e hipoparatiroidismo congénito fue inicialmente reconocida por Lobdell en 1959, pero fue descrita hasta 1965 por el Dr. Angelo DiGeorge, quien de primera instancia describió la ausencia de timo (aplasia) y glándulas paratiroides (hipoparatiroidismo)² reconociendo que la aplasia de timo causa ausencia de inmunidad celular selectiva.¹ Fue en 1968 cuando Willian Strong reporta alteraciones cardíacas y retraso en el desarrollo, así como en Checoslovaquia se describen las alteraciones palatinas; en estos momentos no se contaba con un gen identificable que explicara estas alteraciones, por lo que no se sabía si representaba un defecto de un solo gen o diferentes entidades.²

En 1980 se encuentra que varios de los pacientes con síndrome de DiGeorge presentaban un rearrreglo microscopio en el cromosoma 22. Dichos cambios a nivel del cromosoma 22 fueron encontrados también en otros síndromes como el velo-cardio-facial, anomalía facial cono-truncal. Es importante mencionar que una parte de los pacientes con síndrome de DiGeorge no presentan esta alteración genética. Por lo anterior se toma como síndrome de delección 22q11.2 aquellos con la presencia de la alteración genéticas, mientras aquellos en donde no se logra documentar, toman el nombre del síndrome descrito fenotípicamente.¹

Definición

El síndrome de DiGeorge es una enfermedad del desarrollo que ocurre secundario a migración, diferenciación o señalización anormal de las células craneales de la cresta neural en el tercer y cuarto arco faríngeo, durante la cuarta semana de gestación.² El epitelio del timo se desarrolla dentro del tercer arco faríngeo, mientras que la glándula paratiroides deriva del tercer y cuarto arco faríngeo; y el desarrollo del corazón depende de las células cardíacas de la cresta neural, que se encuentran dentro de las células

craneales de la cresta neural.³ Por lo que las principales alteraciones del síndrome de DiGeorge son con respecto a estas estructuras.



El síndrome de DiGeorge tiene una presentación variable, pero las tres características principales son: cardiopatía congénita, hipocalcemia por hipoparatiroidismo y linfocitos T disminuidos o ausentes debido a hipoplasia/aplasia del timo.^{3,4}

Dentro de las características que definen a la delección de 22q11.2, se habla de una disfunción multiorgánica, con anomalías cardíacas y palatinas, diferencias inmunes y autoinmunes, problemas endocrinológicos, genitourinarios y gastrointestinales, e involucre cerebral.⁵ Siendo la causa más común de anomalías palatinas y segunda causa de cardiopatía congénita y retraso en el desarrollo.^{5,6}

La causa más frecuente de este síndrome es la delección 22q11.2 que se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes, es una de las enfermedades genéticas más

comunes, tomando en cuenta que esta subestimada debido a las muertes perinatales por cardiopatía congénita grave.⁴

Epidemiología

La delección 22q11.2 es la microdelección más común, con una prevalencia estimada de 1:3,000 a 1:10,000 nacidos vivos,^{3,4,7} se han realizado estudios a nivel prenatal en el que se reporta que la incidencia de fetos con anomalías mayores (por USG) es de 1 en 100 aproximadamente y de 1 en 1000 en fetos anatómicamente normales.^{8,9}

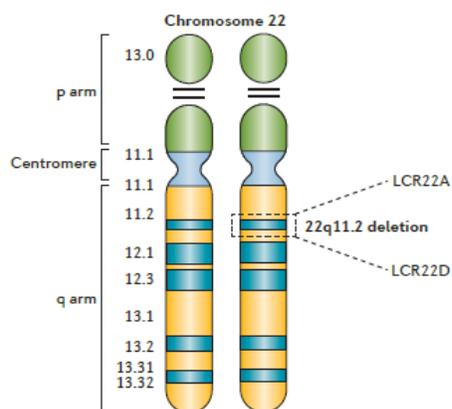
No hay predilección de género, y se presenta en todas las razas y grupos étnicos,¹⁰ sin embargo, es más frecuente de origen materno¹¹ y se ha documentado que en la población no-blanca se diagnostica menos, debido a las características craneofaciales menos reconocibles¹²

A pesar de que la mortalidad ha cambiado con los años, se ha documentado una mortalidad elevada a cualquier edad, Se consideran factores de riesgo para muerte

temprana con edad media de 3 a 4 meses: cardiopatía, hipocalcemia y malacia de la vía aérea^{12,13}

Fisiopatología

La región 22q11.2 es una de las más complejas estructuralmente dado que cuenta con LCR (por las siglas en inglés Low Copy Repeats) identificadas con las letras de la A a la H, que son idénticas en más de un 96% y que, como se ha señalado, son propensas a participar en sucesos de recombinación alélica no homóloga que, entre otros mecanismos, dan origen a la microdelección.^{14,15} La delección más común y presente hasta en el 90% de los casos tiene una extensión de 3 Mb entre las LCR A y D; la segunda delección más frecuente es de 1.5 Mb y se halla entre las LCR A y B. Con del22q11.2 se origina una pérdida o haploinsuficiencia de los casi 46 genes que codifican para proteínas, 7 microRNAs (miRNAs), 10 RNAs no codificantes y 27 pseudogenes localizados en esta región.



Es importante subrayar que, al igual que en otros síndromes por microdelección, la del22q11.2 es una anomalía de genes contiguos, dado que se ha propuesto que la pérdida de varios o todos los genes en la región contribuyen al espectro fenotípico de los pacientes. También se ha considerado que, además de la hemicigosidad, otros mecanismos que pueden influir en la variabilidad del fenotipo son la sensibilidad de algunos genes al efecto de la dosis génica o a variantes génicas.^{17, 18, 19}

Aspectos del desarrollo

La mayoría de los aspectos físicos dentro del síndrome de delección 22q11.2 se pueden atribuir a alteraciones en la morfogénesis y la función anormal subsecuente de los derivados de sistema de arco faríngeo⁵

Las células progenitoras del mesodermo faríngeo dan origen a los músculos cráneo-faríngeos y a los derivados del campo secundario del corazón.²⁰ Los huesos faciales y del paladar derivan de la cresta neural o del mesodermo anterior. Las glándulas paratiroides y el timo derivan de las interacciones de tejido entre el endodermo faríngeo y la cresta neural.²¹

Defectos en la formación de las arterias derivadas del aparato faríngeo y dentro del tracto de salida del corazón dan origen a las cardiopatías; el resto de los tejidos afectados, se cree que es por una relación estrecha entre las células adyacentes.⁵

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían por edad, durante la edad temprana o la infancia puede haber cardiopatías congénitas, infecciones crónicas, lenguaje nasal, hipocalcemia, dificultades para la alimentación, retraso en el desarrollo, así como alteraciones en el lenguaje y aprendizaje.^{22,6,10,23} En la adolescencia y edad adulta se presenta con mayor frecuencia alteraciones conductuales que pueden predecir enfermedades psiquiátricas.²³ Las características faciales se pueden identificar a cualquier edad.⁵

La prevalencia de las diferentes manifestaciones clínicas es diferente durante las diferentes etapas, en la infancia la triada clásica de presentación incluye inmunodeficiencia (75%), cardiopatía congénita (75%) e hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo secundario (50%). Otras complicaciones incluyen alteraciones palatinas (75%) alteraciones gastrointestinales (30%) y anomalías genitourinarias (30%).⁵

Se han descrito hasta 186 alteraciones en el síndrome de delección 22q11.2, lo que ha hecho que cualquier manifestación o conjunto de las descritas, se deba descartar este síndrome y se debe realizar un FISH, e incluso se ha sobrepuesto con otros síndromes como el de Noonan, de Opitz, de CHARGE y la asociación VACTERL.²⁴ A continuación, se enlistan las 186 características:

Hallazgos Cráneo-faciales / Orales

1. PH/PHS (11% - 16%)
2. Retrognatia
3. Platibasia
4. Asimetría Facial al llorar
5. Asimetría Facial estructural
6. Asimetría facial funcional
7. Cara alargada
8. Perfil aplanado
9. Anodontia congénita
10. Dientes pequeños
11. Hipoplasia de esmalte
12. Facies hipotónica
13. Comisuras hacia abajo
14. Labio hendido
15. Microcefalia
16. Fosa posterior pequeña
22. Disco óptico pequeño (7%)
23. Nervios corneales prominentes
24. Catarata
25. Nódulos en iris
26. Coloboma de iris
27. Coloboma de retina
28. Ojos pequeños
29. Hipertelorismo
30. Distopia cantorum
31. Pestañas superiores rizadas

Hallazgos en Pabellones Auriculares y Audición

- ### **Hallazgos Oculares**
17. Vasos retinianos tortuosos (58%)
 18. Congestión suborbital
 19. Estrabismo (13%)
 20. Fisuras palpebrales estrechas
 21. Embriotoxón posterior (69%)
 32. Hélix plegado
 33. Lóbulos fusionados
 34. Pabellones acopados
 35. Pabellones pequeños
 36. Pabellones asimétricos
 37. Otitis media de repetición
 38. Hipoacusia conductiva
 39. Sordera neurosensorial
 40. Pits auriculares
 41. Conducto auditivo externo estrecho

Hallazgos Nasales

- 42. Puente nasal prominente
- 43. Nariz bulbosa
- 44. Nariz ancha (aparenta bífida)
- 45. Cartílagos alares estrechos
- 46. Narinas estrechas

Hallazgos Cardiológicos

- 47. Defecto septal ventricular (13%)
- 48. Defecto septal atrial (3%)
- 49. Atresia o estenosis pulmonar
- 50. Tetralogía de Fallot (22%)
- 51. Aorta a la derecha
- 52. Tronco arterioso (7%)
- 53. Persistencia de conducto arterioso
- 54. Aorta interrumpida (tipo B) (15%)
- 55. Coartación de Aorta
- 56. Alteraciones de válvula aórtica
- 57. Arterias subclavias aberrantes
- 58. Anillos vasculares (5%)
- 59. Origen carotídeo aberrante
- 60. Transposición de grandes vasos
- 61. Atresia tricuspídea

Alteraciones Vasculares

- 62. Desplazamiento medial de carótidas internas
- 63. Carótidas internas tortuosas
- 64. Venas yugulares anormales
- 65. Ausencia de arteria carótida (unilateral)
- 66. Ausencia de arteria vertebral (unilateral)
- 67. Bifurcación baja de carótida común

- 68. Arterias vertebrales tortuosas
- 69. Fenómeno de Raynaud
- 70. Venas pequeñas
- 71. Alteraciones del polígono de Willis

Hallazgos Neurológicos y Cerebrales

- 72. Quiste periventricular
- 73. Vermix cerebeloso pequeño
- 74. Hipoplasia/disgenesia cerebelar
- 75. “Brillos” en materia blanca (UBOs)
- 76. Hipotonía generalizada (70 – 90%)
- 77. Ataxia cerebelosa
- 78. Crisis Convulsivas
- 79. Evento vascular cerebral
- 80. Espina bífida/ meningo-mielocelo
- 81. Retraso psicomotor moderado
- 82. Cisura silviana aumentada

Hallazgos Faríngeos / Laríngeos / Vías Aéreas

- 83. Obstrucción de vías aéreas superiores en la infancia
- 84. Adenoides ausentes / pequeños
- 85. Membrana laríngea (anterior)
- 86. Vía aérea faríngea larga
- 87. Laringomalacia
- 88. Hiperplasia aritenoides
- 89. Hipotonía faríngea
- 90. Movimiento faríngeo asimétrico
- 91. Músculos faríngeos delgados
- 92. Paresia unilateral de cuerdas vocales
- 93. Asma
- 94. Enfermedad de vías aéreas reactivas

Hallazgos Abdominales / Renales /

Gastrointestinales

- 95. Riñones hipoplasia/agenesia
- 96. Riñones quísticos
- 97. Hirschsprung
- 98. Hernias inguinales
- 99. Hernias umbilicales
- 100. Malrotación Intestinal
- 101. Hepatoblastoma
- 102. Hernia diafragmática

Hallazgos en Extremidades

- 103. Pies y manos pequeños
- 104. Dedos fusiformes
- 105. Uñas hipoplásicas
- 106. Piel eritematosa / escamosa/ áspera
- 107. Morfea
- 108. Contracturas
- 109. Pulgar trifalángico
- 110. Polidactilia pre/postaxial
- 111. Sindactilia cutánea

Problemas en la infancia

- 112. Falla de medro (41%) /dificultad en alimentación
- 113. Vómito nasal
- 114. Reflujo gastroesofágico
- 115. Irritabilidad
- 116. Constipación crónica

Hallazgos en Lenguaje y Expresión

- 117. Voz hipernasal (70%)
- 118. Alta articulación de lenguaje
- 119. Retraso leve en la aparición del lenguaje (88%)
- 120. Insuficiencia velofaríngea (35%)
- 121. Voz aguda

122. Voz ronca

Hallazgos Cognitivos y de Aprendizaje

- 123. Dificultad de aprendizaje (70 – 90%)
- 124. Pensamiento concreto/ dificultad para la abstracción
- 125. Bajo IQ en edad escolar (artefacto)
- 126. Inteligencia limítrofe (73%)
- 127. Retraso mental leve (27%)
- 128. TDAH

Alteraciones Misceláneas

- 129. Desaturación de O₂ sin apnea
- 130. Trombocitopenia
- 131. Enfermedad de Bernard – Soulier
- 132. Artritis reumatoide juvenil

Hallazgos Psicológicos y Psiquiátricos

- 133. Trastorno Bipolar
- 134. Cuadros psicóticos con síntomas maníacos/depresivos
- 135. Cambios de humor rápidos
- 136. Alteración del estado de ánimo
- 137. Depresión
- 138. Hipomanía
- 139. Trastorno esquizoafectivo
- 140. Impulsividad
- 141. Afecto aplanado
- 142. Distimia
- 143. Ciclotimia
- 144. Esquizofrenia
- 145. Inmadurez social
- 146. Trastorno obsesivo–compulsivo
- 147. Trastorno generalizado de ansiedad
- 148. Fobias

149.Respuestas al miedo severas

Hallazgos Inmunológicos

150.Infecciones de vías aéreas respiratorias altas frecuentes

151.Infecciones de vías aéreas respiratorias bajas frecuentes

152.Población de linfocitos T baja

153.Reducción de hormona tímica

Hallazgos Genitourinarios

154.Hipospadias

155.Criptorquidia

156.Reflujo genitourinario

Hallazgos Endocrinológicos

157.Hipocalcemia

158.Hipoparatiroidismo

159.Hipotiroidismo

160.Talla baja

161.Timo ausente/hipoplásico

162.Hipófisis hipoplásica

Hallazgos Musculoesqueléticos

163.Escoliosis

164.Hemivértebras (19%)

165.Espina bífida oculta

166.Vértebras en mariposa (19%)

167.Fusión vertebral

168.Médula anclada

169.Siringomielia

170.Osteopenia

171.Alteración escapular (1.5%)

172.Pié equino varo

173.Músculos esqueléticos pequeños

174.Articulaciones dislocadas

175.Dolor crónico de piernas

176.Pie plano

177.Hiperlaxitud articular

178.Costillas supernumerarias

179.Fusiones costales

Hallazgos en Piel / Tegumentos

180.Abundante piel cabelluda

181.Piel delgada

Secuencias / Asociaciones Secundarias

182.Secuencia de Robin

183.Secuencia de DiGeorge

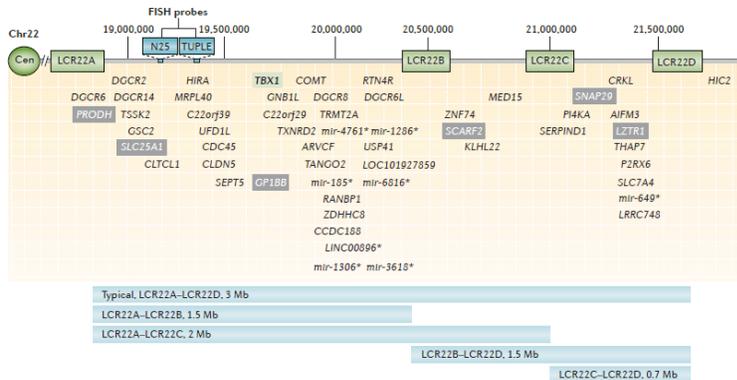
184.Secuencia de Potter

185.Síndrome de CHARGE

186.Holoprosencefalia (1 caso)

Diagnóstico

La prueba de hibridación in situ de fluorescencia (FISH) es capaz de detectar la mayoría de las deleciones asociadas a 22q11.2 y es el método de elección para buscar dicha deleción. Permite tener resultados preliminares en 3 días y se puede realizar en sangre, líquido amniótico y tejidos, lo que permite estudios prenatales. Se considera que es un estudio preciso, confiable, sensible (>95%) y específico, con un alto valor predictivo positivo y negativo.²⁵



Se utiliza el FISH (hibridación in situ de fluorescencia) en donde se detectan las regiones LCR22A - LCR22B,^{26,27} en donde se excluyen las regiones LCR22B-LCR22D y LCR22C-LCR22D, las cuales requieren un mapeo amplio para ser detectadas.^{28,29}

Manejo

Se debe individualizar cada uno de los casos y se necesita un manejo coordinado y multidisciplinario para poder tomar en cuenta cada una de las manifestaciones presentes en el síndrome de delección 22q11.2.⁵

Dentro del manejo se debe tomar en cuenta de lo más importante el manejo quirúrgico de las cardiopatías congénitas; el manejo de pacientes con inmunodeficiencia en donde se ha descrito el trasplante de timo, raro en nuestro país y en general en el mundo, así como el transfundir células T compatibles con el paciente, en caso de contar con deficiencia humoral se puede tratar con inmunoglobulina mensual; la reparación quirúrgica del labio y paladar hendido, así como de la disfunción velopalatina deben mejorar el habla y la comunicación de los pacientes; se debe vigilar los niveles de calcio en situaciones de estrés, ya que puede empeorar el pronóstico de los pacientes, esto se incluye en cada uno de los manejos quirúrgicos, así mismo llevar un monitoreo de las hormonas tiroideas y del crecimiento para proporcionar el reemplazo hormonal en caso de ser necesario para mejorar el crecimiento y desarrollo de los pacientes; la estimulación temprana para mejorar el desarrollo motor, así como evitar la presencia de convulsiones evitando desencadenantes mejoran el pronóstico de los pacientes, de la misma manera la detección oportuna de enfermedades psiquiátricas permite emitir un mejor pronóstico neurológico y del desarrollo, así como contar con un tratamiento a tiempo para estos pacientes.

Planteamiento del problema

El síndrome de delección 22q11.2 cuenta con una amplia expresión clínica, diferentes síndromes se han asociado a esta alteración genética a la que se le ha atribuido la causa de todos ellos. Sin embargo, se ha descrito que ciertas de estas características podrían tener un carácter racial. Existen reportes de poblaciones latinas, en donde no se incluye población mexicana, por lo que se considera importante contar con una descripción de los pacientes mexicanos que presentan esta alteración genética, para determinar cuál es el fenotipo característico de nuestra población.

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con la posibilidad de realizar la prueba diagnóstica, así mismo se ofrece la atención multidisciplinaria que esta entidad requiere, lo que lo convierte en centro de referencia para esta patología, lo que conlleva a que realizar una descripción de los pacientes cautivos en dicha institución podrían orientar a conocer las características clínicas de nuestra población, haciendo énfasis en las principales de ellas, como son las características morfológicas, la cardiopatía asociada y las alteraciones en el sistema inmune.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características morfológicas, cardiológicas e inmunológicas de los pacientes con deleción 22q11.2 del Instituto Nacional de Pediatría?

Justificación

Con la información obtenida, que ayude a conocer las características clínicas que predominan en la población mexicana, podría orientar al personal médico de dicho país, y al especialista en Pediatría o Genética a realizar un diagnóstico clínico con mayor certeza, con lo que se podría dirigir los estudios de gabinete, incluida la prueba para determinar la alteración genética (FISH).

Con lo anterior podría ofrecerse un tratamiento oportuno y abrir nuevas líneas de investigación que ayuden a determinar cuál es la causa de las diferencias raciales o poblacionales de la expresividad clínica del Síndrome de delección 22q11.2.

Objetivos

General

1. Describir las características fenotípicas, cardiovasculares e inmunológicas de los pacientes con deleción 22q11.2 del Instituto Nacional de Pediatría de los años 2006 – 2016 con prueba de FISH positiva.

Específicos:

1. Describir el fenotipo
 - a. Definir el fenotipo más frecuente.
2. Describir las alteraciones cardiovasculares
 - a. Definir las alteraciones cardiovasculares más frecuentes
3. Describir las características inmunológicas
 - a. Definir las características inmunológicas más frecuentes.

Material y métodos

1. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo
2. Se obtendrá información de los expedientes de pacientes que cuenten con FISH positivo para delección 22q11.2 en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2006 y 2016
 - a. Criterios de Inclusión
 - i. Pacientes con expediente en el Instituto Nacional de Pediatría
 - ii. Pacientes con FISH positivo realizado entre el 2006 y 2016
 - iii. Pacientes que cuenten con valoración por el servicio de genética.
 - b. Criterios de Exclusión
 - i. Pacientes sin seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría
 - ii. Pacientes con antecedentes de ascendencia diferente a la mexicana
 - iii. Pacientes finados en edades tempranas que no se lograron valorar de manera adecuada por genética.
3. Se requiere que los pacientes pertenezcan al Instituto Nacional de Pediatría para poder acceder a los expedientes y obtener los datos necesarios para el estudio; requieren contar con el estudio molecular que confirme el diagnóstico, requieren llevar un seguimiento ya que algunas alteraciones se pueden observar y presentar en edades posteriores, así como ser valorados por el servicio de genética que cuenta con mayor experiencia para la descripción fenotípica de los pacientes.
4. Variables:

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Intervalo	Meses
<i>Sexo</i>	Fenotipo del paciente	Nominal	1 = Masculino 2= Femenino
<i>Edad de diagnóstico</i>	Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de toma del FISH	Intervalo	Meses
<i>Paladar hendido</i>	Defecto en la formación del paladar.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Retrognatia</i>	Posición posterior anormal del maxilar o mandíbula.	Nominal	1= Presente 2= Ausente

<i>Base plana de cráneo</i>	Aplanamiento de la base ósea del cráneo.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Asimetría facial</i>	Diferencias morfológicas entre hemicaras	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Alteraciones dentales</i>	Afección de cualquier tipo a nivel dental.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Comisura oral hacia abajo</i>	Desviación de la comisura labial hacia el polo inferior	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Labio hendido</i>	Defecto en la formación del labio	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Microcefalia</i>	Perímetro cefálico 2 desviaciones estándar por debajo del promedio	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Estrabismo</i>	Desviación de la línea visual de uno o ambos ojos.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Hipertelorismo</i>	Aumento en la distancian entre las paredes internas de las orbitas	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Alteraciones a nivel de oído externo</i>	Malformación o alteración en tamaño de orejas	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Puente nasal amplio</i>	Ensanchamiento de la parte superior de la nariz.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>CIV</i>	Aliteración en la formación del septum ventricular.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>CIA</i>	Aliteración en la formación del septum auricular.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Atresia/Estenosis pulmonar</i>	Alteración en la apertura/cierre de la válvula pulmonar	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Tetralogía de Fallot</i>	Presencia de: estenosis pulmonar + CIV + Cabalgamiento de la aorta + hipertrofia ventricular.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Aorta a la derecha</i>	Posición de la aorta hacia la derecha.	Nominal	1= Presente 2= Ausente

<i>Tronco arterioso</i>	Alteración en la formación de Aorta y arteria pulmonar.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>PCA</i>	Persistencia de conducto arterioso	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Coartación de aorta</i>	Estrechamiento de la aorta que dificulta la salida de sangre.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Anormalidades válvula aortica</i>	Alteraciones a nivel de válvula aortica.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Arteria subclavia aberrante</i>	Variable anatomía del origen de la arteria subclavia derecha	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Anillo vascular</i>	Malformaciones del arco aórtico y grandes arterias, que provocan compresión en vía aérea o digestiva.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Origen anormal de arteria carótida</i>	Variable anatómica del origen la arteria carótida.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Transposición de grandes arterias</i>	Conexión anormal entre ventrículos y grandes arterias (aorta y arteria pulmonar)	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Atresia tricúspide</i>	Ausencia de la válvula tricúspide	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Infecciones respiratorias frecuentes</i>	Presencia de más de 6 infecciones de vías respiratorias altas o 2 bajas en un año	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Disminución linfocitos T</i>	Conteo disminuido de células T para la edad	Nominal	1= Presente 2= Ausente
<i>Hipoplasia/aplasia de timo</i>	Presencia de timo pequeño o ausencia del mismo.	Nominal	1= Presente 2= Ausente

Análisis estadístico

Se conformará una base de datos en el programa Excel que incluirá todas las variables seleccionadas para el estudio, posteriormente dicha base se exportará al programa estadístico SPSS versión 21 con el cual se realizara el análisis descriptivo y los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

Resultados

Se revisaron 44 resultado de FISH positivos para la delección 22q11.1, obtenidos en el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría, entre los años 2006 y 2016; de los cuales 4 no contaban con expediente del Instituto Nacional de Pediatría, 3 no contaban con expediente físico ni electrónico para revisar y 4 no cumplieron el criterio de tener seguimiento por genética.

Demografía (Tabla 1)

De los 33 expedientes revisados, 24 (72.7%) fueron masculinos y 9 (27.3%) femeninos, con una edad en meses de un rango de 1 mes a 235 meses de edad cumplida (se debe tomar en cuenta que se encontraron pacientes fallecidos, por lo que la edad de un mes fue debido a que el paciente falleció en su primer mes de vida y no porque actualmente cuente con un mes de vida), con una media de 79.5 meses cumplidos, así mismo la edad de diagnóstico se encontró en rangos de 1 a 120 meses con una media de 28.5 meses.

Las edades por sexo fueron de 6 a 175 meses con media de 77 meses en el género masculino, mientras que para el género femenino se encontraron de 1 a 235 con una media de 85 meses; la edad de diagnóstico para el género masculino fue de 1 a 120 meses con una media de 31 meses, así como de 1 a 68 meses con media de 23 meses para el género femenino.

Tabla 1	Total (%)	Edad (meses)			Edad de diagnóstico (meses)		
		Máximo	Mínimo	Media	Máximo	Mínimo	Media
Femenino	9 (27.7%)	235	1	85	68	1	23
Masculino	24 (72.7%)	175	6	77	120	1	31

Características morfológicas (Tabla 2 y Gráfico 1)

Se revisaron las notas de Genética Médica de los expedientes para obtener las características morfológicas, encontrando los siguientes hallazgos:

- Paladar hendido: se presentó en 7 pacientes, que representan el 21.2% de la población, de los cuales el 42.9% fueron femeninos con 3 pacientes y 57.1% masculinos con 4 pacientes; fue presente en el 16.7% de los pacientes masculinos y en el 33.3% de los pacientes femeninos.

- Retrognatia: se presentó en 11 pacientes, que representan un tercio (33.3%) de la población, de los cuales el 36.4% fueron femeninos con 4 pacientes y 63.6% masculinos con 7 pacientes; fue presente en el 29.2% de los pacientes masculinos y en el 44.4% de los pacientes femeninos.

- Base plana de cráneo: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, de los cuales el 1 paciente fue masculino y otro femenino; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en 11.1% de los pacientes femeninos.

- Asimetría facial: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, los cuales fueron masculinos; presentándose en el 8.3%.

- Alteraciones dentales: se presentó en 3 pacientes, que representan el 9.1% de la población, de los cuales dos tercios (66.7%) fueron femeninos con 1 paciente y un tercio (33.3%) masculino con 1 paciente; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en el 22.2% de los pacientes femeninos.

- Comisura oral hacia abajo: se presentó en 8 pacientes, que representan el 24.2% de la población, de los cuales el 12.5% lo representa un paciente femenino y 87.5% 7 pacientes masculinos; presentándose en el 29.2% de los pacientes masculinos y en el 11.1% de los pacientes femeninos.

- Labio hendido: se presentó solo en un paciente, que representa el 3% de la población, el cual fue masculino; con 4.2% de presentación en este género.

- Microcefalia: se presentó en 11 pacientes, que representan el 45.5% de la población, de los cuales el 26.7% fueron femeninos con 4 pacientes y 73.3% masculinos con 11 pacientes; se presentó en el 45.8% de los pacientes masculinos y en el 44.4% de los pacientes femeninos.

- Estrabismo: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, de los cuales el 1 paciente fue masculino y otro femenino; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en 11.1% de los pacientes femeninos.

- Hipertelorismo: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, los cuales fueron masculinos; representando el 8.3% de los pacientes masculinos

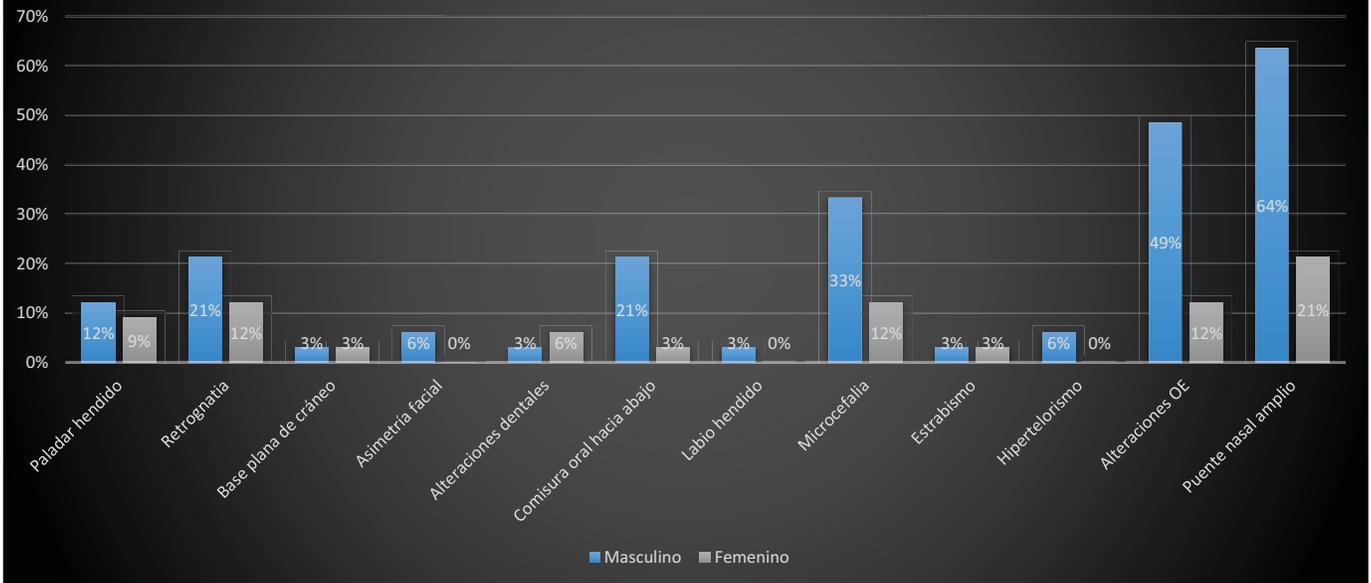
- Alteraciones en el oído externo: se presentó en 20 pacientes, que representan el 60.6% de la población, de los cuales el 20% fueron femeninos con 4 pacientes y 80% masculinos con 16 pacientes; fue presente en el 66.7% de los pacientes masculinos y en el 44.4% de los pacientes femeninos

- Puente nasal amplio: se presentó en 28 pacientes, que representan el 84.8% de la población, de los cuales un cuarto (25%) fueron femeninos con 7 pacientes y el resto (75%) masculinos con 21 pacientes; fue presente en el 87.5% de los pacientes masculinos y en el 77.8% de los pacientes femeninos

Tabla 2 Distribución de las Características morfológicas de los pacientes del estudio

	Paladar hendido		Retrognatia		Base plana de cráneo		Asimetría facial		Alteraciones dentales		Comisura oral hacia abajo		Labio hendido		Microcefalia		Estrabismo		Hipertelorismo		Alteraciones OE		Puente nasal amplio	
Masculino	4	12.1%	7	21.2%	1	3.0%	2	6.1%	1	3.0%	7	21.2%	1	3.0%	11	33.3%	1	3.0%	2	6.1%	16	48.5%	21	63.6%
Femenino	3	9.1%	4	12.1%	1	3.0%	0	0.0%	2	6.1%	1	3.0%	0	0.0%	4	12.1%	1	3.0%	0	0.0%	4	12.1%	7	21.2%
Total	7	21.2%	11	33.3%	2	6.1%	2	6.1%	3	9.1%	8	24.2%	1	3.0%	15	45.5%	2	6.1%	2	6.1%	20	60.6%	28	84.8%

Gráfico 1 Distribución porcentual de las Características morfológicas de los pacientes del estudio



Cardiopatías (Tabla 3 y Gráfico 2)

Se revisaron los reportes de ecocardiograma y las notas de Cardiología de los expedientes para obtener las cardiopatías asociadas, encontrando los siguientes hallazgos

- CIV: se presentó en 16 pacientes, que representan el 48.5% de la población, de los cuales un cuarto (25%) fueron femeninos con 4 pacientes y el resto (75%) masculinos con 12 pacientes; fue presente en la mitad (50%) de los pacientes masculinos y en el 44.4% de los pacientes femeninos.

- CIA: se presentó en 7 pacientes, que representan el 21.2% de la población, de los cuales el 28.6% fueron femeninos con 2 pacientes y 71.4% masculinos con 5 pacientes; fue presente en el 20.8% de los pacientes masculinos y en el 22.2% de los pacientes femeninos.

- Atresia / Estenosis pulmonar: se presentó en 8 pacientes, que representan el 24.2% de la población, de los cuales solo uno (12.5% fue femenino y el resto, 7 pacientes (87.5) fueron masculinos con 7 pacientes; representado el 29.2% de los pacientes masculinos y en el 11.1% de los pacientes femeninos.

- Tetralogía de Fallot: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, los cuales fueron masculinos; presentándose en el 8.3%.

- Aorta a la derecha: se presentó en 1 pacientes, que representan el 3% de la población, el cual femenino; representando el 11.1% de los pacientes femeninos.

- Tronco arterioso: se presentó en 4 pacientes, que representan el 16.7% de la población, los cuales fueron masculinos; representado el 16.7% de los pacientes masculinos.

- PCA: se presentó en 10 pacientes, que representan el 30.3% de la población, de los cuales el 40% fueron femeninos con 4 pacientes y 60% masculinos con 6 pacientes; fue presente en el 25% de los pacientes masculinos y en el 44.4% de los pacientes femeninos.

- Interrupción arco aórtico tipo B: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, de los cuales el 1 paciente fue masculino y otro femenino; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en 11.1% de los pacientes femeninos.

- Arteria subclavia aberrante: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, de los cuales el 1 paciente fue masculino y otro femenino; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en 11.1% de los pacientes femeninos

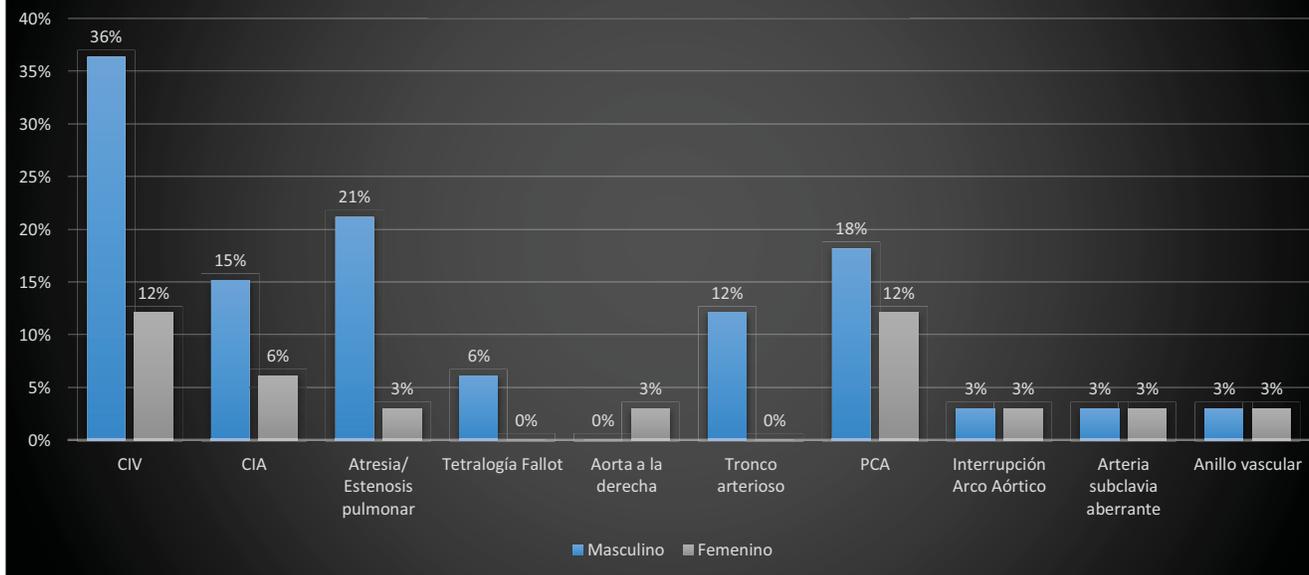
- Anillo vascular: se presentó en 2 pacientes, que representan el 6.1% de la población, de los cuales el 1 paciente fue masculino y otro femenino; fue presente en el 4.2% de los pacientes masculinos y en 11.1% de los pacientes femeninos

- Coartación de aorta, Anormalidades de la válvula aórtica, Origen anormal de la carótida, Trasposición de grandes vasos y Atresia tricuspídea, no fueron detectados en nuestra población.

Tabla 3. Distribución de las cardiopatías congénitas de los pacientes del estudio

	CIV		CIA		Atresia/ Estenosis pulmonar		Tetralogía Fallot		Aorta a la derecha		Tronco arterioso		PCA		Interrupción arco aórtico Tipo B		Arteria subclavia aberrante		Anillo vascular	
Masculino	12	36.4%	5	15.2%	7	21.2%	2	6.1%	0	0.0%	4	12.1%	6	18.2%	1	3.0%	1	3.0%	1	3.0%
Femenino	4	12.1%	2	6.1%	1	3.0%	0	0.0%	1	3.0%	0	0.0%	4	12.1%	1	3.0%	1	3.0%	1	3.0%
Total	16	48.5%	7	21.2%	8	24.2%	2	6.1%	1	3.0%	4	12.1%	10	30.3%	2	6.1%	2	6.1%	2	6.1%

Gráfico 2. Distribución porcentual de las Cardiopatías Congénitas de los pacientes del estudio



Análisis Inmunológico (Tabla 4 y Gráfico 3)

Se revisaron los expedientes en busca de datos de inmunodeficiencia, con infecciones recurrentes, así como reportes de USG de timo y citometría de flujo para subpoblaciones de linfocitos, encontrando lo siguiente:

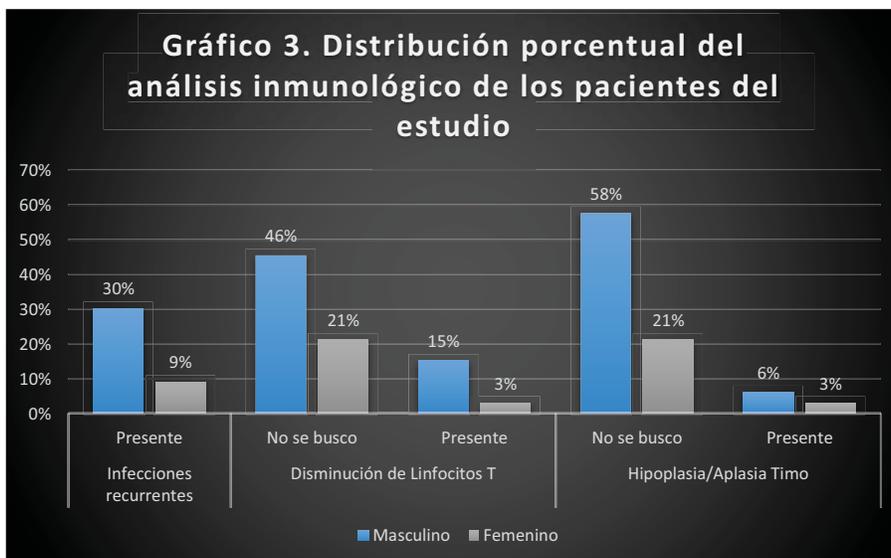
- Infecciones recurrentes: se presentó en 13 pacientes, que representan el 39.4% de la población, de los cuales 23.1% fueron femeninos con 3 pacientes y 76.9% fueron masculinos con 10 pacientes; fue presente en 41.7% de los pacientes masculinos y en un tercio (33.3%) de los pacientes femeninos.

- Disminución de linfocitos T: sólo se buscó en 11 pacientes, que representan un tercio de la población (33.3%), reportándose disminuida en 6 pacientes y normal en 5, representando 18.2 % y 15.2% de la población; de los pacientes con cuenta disminuida solo uno fue femenino, representado 16.7% de estos y 5 masculinos que representan el 83.3%

- Hipoplasia / Aplasia de Timo: sólo se buscó en 7 pacientes, que representan 21.2% de la población, reportándose con alteración 3 pacientes y normal en 4, representando 9.1 % y 12.1% de la población; de los pacientes con cuenta alteración solo uno fue femenino, representado 16.7% de estos y 2 masculinos que representan el 8.3%.

Tabla 4. Distribución de análisis inmunológico de los pacientes del estudio

	Infecciones recurrentes		Disminución de linfocitos T		Hipoplasia/aplasia Timo					
	Presente	No se busco	Presente	No se busco	Presente	No se busco				
Masculino	10	30.3%	15	45.5%	5	15.2%	19	57.6%	2	6.1%
Femenino	3	9.1%	7	21.2%	1	3.0%	7	21.2%	1	3.0%
Total	13	39.4%	22	66.7%	6	18.2%	26	78.8%	3	9.1%



Discusión

Dentro de los objetivos de realizar una revisión de los pacientes con delección 22q11.2, se encuentra el conocer la expresión de la enfermedad en la población mexicana, ya que el único reporte oficial con el que se cuenta es de Hospital Infantil de México Federico Gómez, de los años 2005 a 2012⁵⁴, el resto de la literatura son tesis para obtener título de Genética Médica y Pediatría tanto en el Hospital Infantil de México Federico Gómez como en el Instituto Nacional de Pediatría.

En la revisión se encontró que, para las características morfológicas de los pacientes, el dato con mayor frecuencia fue el puente nasal amplio con 84.8%, seguido de alteraciones en el oído externo con 60.6%, microcefalia en el 45.6% y retrognatia con 33.3%, comparado con lo reportado en la tesis del Dr. Piña en el 2005, donde se documentó que la alteración más frecuente fue alteraciones del oído medio y retrognatia con 56.5% y 34.7%, así como paladar hendido y puente nasal amplio con 21.7% ambos, y presentando solo en 1% microcefalia; por lo que si hay diferencias en las características que resaltan³⁰. De igual manera existe un reporte de tesis del Dr. Márquez, en febrero del 2011 del HIMFG, en donde se reporta que la presencia de puente nasal ancho es lo más frecuente con 55.5% seguido de las alteraciones del oído externo con 44.4%, paladar hendido con 40.7% y alteraciones dentales en el 33.3%.³⁴ Comparando los tres estudios, hay diferencias en las características que predominan, pero en general, el puente nasal amplio, la retrognatia y las alteraciones del oído son comunes en todos los estudios, lo que podría ser una característica de los pacientes mexicanos, aunque existen reportes de Chile e Italia que reportan características similares.^{38, 64}

Comparando las cardiopatías encontradas en los estudios, se cuenta que en nuestro estudio la cardiopatía más frecuente fue la CIV con 48.5%, seguido de PCA con 30.3% Atresia / Estenosis pulmonar con 24.2% y CIA con 21.2%, Coincidiendo con el reporte del Dr. Piña con la CIV como cardiopatía más frecuente con 21.7% seguido de CIA con 8.6%, el resto de las cardiopatías fueron agrupadas en conotruncales, pero sin describir cada una y saber el número exacto de ellas, por lo que no se pueden comparar el resto. De la misma manera en el reporte del Dr. Márquez, se encuentra que CIV es la más común, con 48.1% de presentación, seguido de Atresia / Estenosis pulmonar y PCA con 33.3% ambas, y tetralogía de Fallot en 18.4%.³⁴ Comparado con lo que se encontró en Chile e Italia, donde la cardiopatía más frecuente fue la tetralogía de Fallot, y en ambos estudios se destaca la interrupción de arco aórtico tipo B como una de las más frecuentes,^{38, 64} mientras que solo se encontró en 6.1% de nuestro estudio.

En cuanto al análisis inmunológico, se debe mencionar que solo en un reporte de Márquez en el 2015, del HIMFG se encontró reporte de presencia de 37% de infecciones recurrentes, así como 10% de hipoplasia / aplasia de timo, sin contar con conteo de linfocitos T,⁵⁴ mientras que en nuestro estudio, llama la atención, que un 39.4% de nuestra población tuviera reporte de infecciones recurrentes y solo en 21.2% y 33.3% se haya realizado un USG en busca de timo y buscar subpoblaciones de linfocitos T; el estudio realizado en Italia reporta que hasta un 56% presenta infecciones recurrentes y 11% enfermedades autoinmunes.

En la literatura internacional se habla de que los pacientes con delección 22q11.2, presentan aproximadamente un 75% alteraciones cardiacas, inmunodeficiencia y

alteraciones del paladar; dentro de las cardiopatías se describe que la tetralogía de Fallot es la más frecuente pero se aclara que en general un defecto conotruncal es característico de estos pacientes en donde se incluye atresia pulmonar, tronco arterioso, interrupción de arco aórtico tipo B y defectos del septo ventricular, lo que coincide con lo que se encuentra en los estudios, con diferencias en el porcentaje de presentación en cada una de ellas. Se describen las alteraciones del paladar como las frecuentes a nivel mundial, así como las características del oído externo y la nariz; llama la atención que el paladar o labio hendido no fue una de las características con mayor frecuencia de presentación en ninguno de los estudios de niños mexicanos, lo que podría condicionar que no fuera una característica típica de la población mexicana con síndrome de deleción 22q11.2.

En un estudio realizado por Kruska y colaboradores, en 2017, en donde se logró obtener información de 11 países para describir las características presentes en cada raza, y ver si había o no diferencias, así mismo comparándolo con otros estudios realizados por diferentes países. En este estudio se menciona que de manera global las cardiopatías congénitas se presentan en un 75% pero que en pacientes asiáticos pueden presentarse hasta en 96%, mientras que en latinos en solo un 58%. Así mismo las características morfológicas tuvieron variaciones, ya que alteraciones en el paladar se encontró de manera global en 48%, pero su frecuencia aumenta en pacientes asiáticos y latinos hasta 78 y 79%, las alteraciones nasales tuvieron una frecuencia global 48%, mientras que en los pacientes africanos solo en un 30% comparado con 89% y 80% de los pacientes asiáticos y latinos respectivamente; microcefalia se presentó en tan solo el 5% de los pacientes latinos, mientras que en los pacientes asiáticos hasta un 73%; las anomalías del oído fue más frecuente en los asiáticos y latinos con 73 y 71% respectivamente, mientras que en los africanos en apenas la mitad de los pacientes. La presencia de inmunodeficiencia, no se buscó en los pacientes africanos y se presentó en 54% de los latinos.⁵¹

Con respecto a nuestro estudio, se nota que hay una diferencia importante en cuanto la presentación de los pacientes tanto de manera global como lo reportado para Latinoamérica.

Conclusiones

Con los datos anteriores se puede ver que incluso los reportes de los niños mexicanos no coinciden con lo reportado para Latinoamérica, y que las características morfológicas de los pacientes varía de país a país, y que tiene un valor racial estos cambios. Se necesitan estudios más detallados, así como un mejor reconocimiento de los pacientes con deleción 22q11.2, para poder contar con mayor número de pacientes y poder definir el espectro fenotípico de los niños mexicanos, así como valorar no solo las características morfológicas, cardíacas e inmunológicas, si no toda alteración que presenten nuestros pacientes, para tener una idea completa del síndrome en nuestro país.

Es importante destacar que, desde su primera descripción, las alteraciones inmunológicas era parte de la triada clásica, y que de hecho se ha llegado a pasar desapercibida y se ha dejado de buscar intencionadamente, y no sólo por la posibilidad de contar con inmunodeficiencia, sino también porque se han encontrado reportes de alergia y autoinmunidad en estos pacientes.

El presente estudio, demostró que las alteraciones cardíacas y las malformaciones faciales son detectadas en nuestro hospital, lo que lleva a una sospecha diagnóstica adecuada y la realización de FISH en tiempo para lograr tener una etiología, pero es importante destacar que las alteraciones inmunes no se buscan de manera intencionada, aun cuando hay reportes de que suele ser una de las características más frecuentes e importantes en la vida de estos pacientes.

Por todo lo anterior se propone que se debe de llevar a cabo de manera rutinaria en los pacientes la búsqueda de alteraciones inmunológicas, ya sea inmunodeficiencias, autoinmunidad o alergias.

Se debe tomar en cuenta que parte de las limitaciones de mi estudio, es, en primera instancia que es un estudio retrospectivo, que no permite saber si los pacientes presentaron alguna complicación; de igual manera algunos expedientes no se encontraron por cuestiones de antigüedad, lo que limito mi número de pacientes y por lo tanto mis resultados.

Bibliografía

1. Sullivan KE, McDonald-mcginn DM. Serendipitous Discovery [Internet]. Primary Immunodeficiency Disorders. Elsevier Inc.; 229-240 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-407179-7/00018-7>
2. Ochs HD, Smith CIE, Puck J. Primary immunodeficiency diseases : a molecular and genetic approach. 2nd editio. Oxford University Press; 2007. 726 p.
3. Sullivan KE, Stiehm ER. Stiehm's immune deficiencies. Notarangelo L, Holland S, Cunningham-Rundles C, Fischer A, editors. United States of America: Elsevier Inc.; 2014. 1134 p.
4. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. Primary immunodeficiency diseases : definition, diagnosis, and management. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. 358 p.
5. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22Q11.2 Deletion Syndrome. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015;(November):15071. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201571>
6. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr [Internet]. 2011;159(2):332–339.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
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(1):101–7.
8. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Eng CM, Zachary JM, Savage M, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. n engl j med. 2012;367(23):2175–84.
9. Grati FR, Gomes DM, Carlos J, Ferreira PB, Dupont C, Alesi V, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. Prenat Diagn. 2015;35(8):801–9.
10. McGinn M, Children T, Children HT, Children PT. The Philadelphia Story - The 22q11.2 Deletion report on 250 patients.pdf. 1999;(February).
11. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Herman S, Kaminetzky M, et al. Enhanced Maternal Origin of the 22q11.2 Deletion in Velocardiofacial and DiGeorge Syndromes. Am J Hum Genet [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 28];92:439–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.01.018>.
12. McDonald-McGinn DM, Minugh-Purvis N, Kirschner RE, Jawad A, Tonnesen MK, Catanzaro JR, et al. The 22q11.2 deletion in African-American patients: An underdiagnosed population? Am J Med Genet. 2005;134 A(3):242–6.
13. Repetto GM, Guzmán L, Delgado I, Loyola H, Palomares M, Lay-Son G, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. BMJ Open [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 28];4(11). Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
14. Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, Driscoll DA, McDonald-McGinn DM, Maisenbacher MK, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. Hum Mol Genet [Internet]. 2004 [cited 2018 Sep 28];13(4):417–28. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/13/4/417/680190>

15. Babcock M, Pavlicek A, Spiteri E, Kashork CD, Ioshikhes I, Shaffer LG, et al. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution. *Genome Res.* 2003;13(12):2519–32.
16. Meechan D, Maynard T, Tucker E, LaMantia A. Three phases of DiGeorge/22q11 deletion syndrome pathogenesis during brain development: Patterning, proliferation, and mitochondrial functions of 22q11 genes. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 28];29:283–94. Available from: https://ac-els-cdn-com.pbidi.unam.mx:2443/S0736574810003783/1-s2.0-S0736574810003783-main.pdf?tid=fcc54306-9363-46f8-9818-e67e5e33aa7c&acdnat=1538142642_97d3104a761cbbc5032924600ccbf868
17. Zhang Z, Baldini A. In vivo response to high-resolution variation of Tbx1 mRNA dosage. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 28];17(1):150–7. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-abstract/17/1/150/621059>
18. Meechan DW, Maynard TM, Gopalakrishna D, Wu Y, Lamantia A-S. When Half Is Not Enough: Gene Expression and Dosage in the 22q11 Deletion Syndrome. *Gene Expr* [Internet]. 2007 [cited 2018 Sep 28];13:299–310. Available from: www.cognizantcommunication.com
19. McDonald-McGinn DM, Fahiminiya S, Tée R. Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 28];50:80–90. Available from: <http://primer3.sourceforge.net/>
20. Karpinski BA, Maynard TM, Fralish MS, Nuwayhid S, Zohn IE, Moody SA, et al. Dysphagia and disrupted cranial nerve development in a mouse model of DiGeorge (22q11) deletion syndrome. *Dis Model Mech* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 28];7:245–57. Available from: <http://dmm.biologists.org/content/dmm/7/2/245.full.pdf>
21. Zou D, Silvius D, Davenport J, Grifone R, Maire P, Xu P-X. Patterning of the third pharyngeal pouch into thymus/parathyroid by Six and Eya1. *Dev Biol* [Internet]. 2006 [cited 2018 Sep 28];293(2):499–512. Available from: www.elsevier.com/locate/ydbio
22. McDONALD-McGINN DM, LaROSSA D, GOLDMUNTZ E, SULLIVAN K, EICHER P, GERDES M, et al. The 22q11.2 Deletion: Screening, Diagnostic Workup, and Outcome of Results; Report on 181 Patients. *Genet Test* [Internet]. 1997;1(2):99–108. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/gte.1997.1.99>
23. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015;169(2):172–81.
24. Robin N, Shprintzen R. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11. 2. *J Pediatr* [Internet]. 2005;147:90–6. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:DEFINING+THE+CLINICAL+SPECTRUM+OF+DELETION+22q11.2#0%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Defining+the+clinical+spectrum+of+deletion+22q11.+2%230>
25. Miller KA. FISH Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2008;8(1):11–9.
26. Scambler PJ, Carey AH, H Wm RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 Associated with Sporadic and Familial DiGeorge Syndrome [Internet]. Vol. 10, *GENOMICS*. 1991 [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://ac-els-cdn-com.pbidi.unam.mx:2443/0888754391905015/1-s2.0-0888754391905015->

[main.pdf? tid=ec09cb05-5f2e-48c6-a1d5-b63bdb811f7e&acdnat=1538146181_6b164b1aadd921058fceb602b36a6ef0](#)

27. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11.2 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* [Internet]. 1993 [cited 2018 Sep 28];30:813–30. Available from: <http://jmg.bmj.com/>
28. Sørensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Østergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 Deletions by Use of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification on DNA from Neonatal Dried Blood Spot Samples. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 28];12:147–51. Available from: <http://jmd>.
29. Vorstman JAS, Jalali G, Rappaport E, Hacker AM, Emanuel BS. MLPA: A Rapid, Reliable, and Sensitive Method for Detection and Analysis of Abnormalities of 22q. *Hum Mutat* [Internet]. 2006;27(8):814–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835861> <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0157258>
30. Piña Avilés CE. Estudio clínico de pacientes con Delección 22q11 en el Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
31. Dávila Ortiz de Montellano DJ. Frecuencia de Delección 22q11.2 y correlación fenotipo - genotipo en la insuficiencia velofaríngea en un grupo piloto de pacientes de Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
32. Ochoa Lugo LG. Frecuencia de Microdelecciones de 22q11 en pacientes con cardiopatía congénita conotruncal aislada del HP del CMN SXXI, IMSS. Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
33. Flores-Cuevas A. Experiencia Clínica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes con análisis por técnica de FISH para del22q11.2 del 2005 al 2008. Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
34. Márquez Quiroz L del C. Análisis Clínico y Citogenético Molecular en pacientes con Diagnóstico clínico de Síndrome velocardiofacial atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Junio 2008 a Mayo 2010. Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
35. Gómez Gallegos AD. Defecto cardiaco tipo troncoconal en el síndrome velocardiofacial. Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
36. Esteva-Solsona S. Alteraciones Endocrinológicas en el Síndrome de Delección 22q11.2. Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
37. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, et al. 22q11.2 Distal Deletion: A Recurrent Genomic Disorder Distinct from DiGeorge Syndrome and Velocardiofacial Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008;82(1):214–21.
38. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2014;164(6):1475–1480.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.056>
39. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol* [Internet]. 2013;4(October):1–9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00322/abstract>
40. Derfalvi B, Maurer K, McDonald McGinn DM, Zackai E, Meng W, Luning Prak ET, et al. B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol*

- [Internet]. 2016;163(2016):1–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2015.12.004>
41. Evans J a. Diaphragmatic defects and limb deficiencies - taking sides. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(18):2106–12.
42. Fagerberg CR, Graakjaer J, Heini UD, Ousager LB, Dreyer I, Kirchhoff M, et al. Heart defects and other features of the 22q11 distal deletion syndrome. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2013;56(2):98–107. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.09.009>
43. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(1):17–27.
44. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: New insights. *Clin Perinatol*. 2005;32(4):963–78.
45. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu DO, Delil K. 22Q11 Deletion Syndrome: Current Perspective. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2015;123. Available from:
<http://www.dovepress.com/22q11-deletion-syndrome-current-perspective-peer-reviewed-article-TACG>
46. Hay BN. Deletion 22q11: Spectrum of Associated Disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(3):136–9.
47. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr*. 2001;139(5):715–23.
48. Jones CH, Gawronski MJ. The genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*. 2002;15(2):99–101.
49. Keenan GF, Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Arthritis associated with deletion of 22q11.2: more common than previously suspected. *Am J Med Genet* [Internet]. 1997;71(4):488. Available from:
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970905\)71:4%3C488::AID-AJMG23%3E3.0.CO;2-B/abstract%0Ahttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970905\)71:4%3C488::AID-AJMG23%3E3.0.CO;2-B/asset/23_ftp.pdf?v=1&t=iyzyofge&s=](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19970905)71:4%3C488::AID-AJMG23%3E3.0.CO;2-B/abstract%0Ahttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/(SICI)1096-8628(19970905)71:4%3C488::AID-AJMG23%3E3.0.CO;2-B/asset/23_ftp.pdf?v=1&t=iyzyofge&s=)
50. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370(9596):1443–52.
51. Kruszka P, Addissie YA, McGinn DE, Porras AR, Biggs E, Share M, et al. 22Q11.2 Deletion Syndrome in Diverse Populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(4):879–88.
52. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2003;143(2):277–8.
53. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, Katz U, Somech R, Pinhas-Hamiel O, et al. Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(5):1301–8.
54. M??rquez-??vila CS, Vizca??no-Alarc??n A, Garc??a-Delgado C, N????ez-Mart??nez PM, Flores-Ram??rez F, Reyes-de la Rosa A del P, et al. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(11):1886–91.

55. Maggadottir SM, Sullivan KE. The Diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013;1(6):589–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
56. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2011;90(1):1–18. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201101000-00001>
57. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Immunol*. 2007;66(1):1–7.
58. Miller KA. FISH Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2008;8(1):11–9.
59. Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, Driscoll DA, Elias ER, Russell BM, et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997;72(2):210–5.
60. Navon D, Shwed U. The chromosome 22q11.2 deletion: From the unification of biomedical fields to a new kind of genetic condition. *Soc Sci Med*. 2012;75(9):1633–41.
61. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Gathman B, Davis O, Sullivan KE. Immunoglobulin deficiencies: The B-lymphocyte side of digeorge syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(5):950–953.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.018>
62. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr*. 2002;14:678–83.
63. Piliro LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103(3):1020–5.
64. Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, Astete CP, Aracena M, et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet*. 2009;76(5):465–70.
65. Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* [Internet]. 1998;5(3):415–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=104536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
66. Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):226–30.
67. Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004;4(6):505–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640691>
68. Sullivan KE. Immunologic issues in VCF Syndrome chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*. 2002;15:103–8.

69. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(2):353–66.
70. Sullivan KE. DiGeorge Syndrome/Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1:438–44.
71. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(2):353–66.
72. Sullivan KE, Burrows E, McDonald McGinn DM. Healthcare utilization in chromosome 22q11.2 deletion patients with cardiac disease and low T cell counts. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(6):1630–4.
73. Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, et al. Lack of Correlation between Impaired T Cell Production, Immunodeficiency, and Other Phenotypic Features in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndromes (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1998;86(2):141–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090122997944639>
74. 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(3):430–6.
75. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF. Longitudinal Analysis of Lymphocyte Function and Numbers in the First Year of Life in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol* [Internet]. 1999;6(6):906–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC95796/> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC95796/pdf/cd000906.pdf>
76. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Zackai EH. CD4+ CD25+ T-Cell Production in Healthy Humans and in Patients with Thymic Hypoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(5):1129–31.
77. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, McDonald-McGinn D, Zackai E, Sullivan K. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol* [Internet]. 2010;136(3):409–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.04.011>