



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE  
MICRODELECIÓN 22q11 EN PACIENTES ATENDIDOS EN  
EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DEL 2012 AL 2016**

**PRESENTADA POR  
LUIS EDUARDO CELIS GARCÍA**

**ASESORA  
FIORELLA RETIS HUAPAYA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GENÉTICA MÉDICA**

**LIMA – PERÚ**

**2018**



**Reconocimiento  
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN POSGRADO**

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE  
MICRODELECIÓN 22q11 EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS DEL 2012 AL 2016**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTADA POR**

**LUIS EDUARDO CELIS GARCÍA**

**ASESOR**

**DRA. FIORELLA RETIS HUAPAYA**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

|   | Páginas |
|---|---------|
| Portada                                       | i       |
| Índice  | ii      |
| <b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> |         |
| 1.1 Descripción de la realidad problemática   | 1       |
| 1.2 Formulación del problema                  | 2       |
| 1.3 Objetivos                                 | 2       |
| 1.3.1 Objetivos generales                     | 2       |
| 1.3.2 Objetivos específicos                   | 2       |
| 1.4 Justificación                             | 3       |
| 1.4.1 Importancia                             | 3       |
| 1.4.2 Viabilidad                              | 4       |
| 1.5 Delimitación                              | 5       |
| <b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>             |         |
| 2.1 Antecedentes                              | 6       |
| 2.2 Bases teóricas                            | 11      |
| 2.3 Definición de términos básicos            | 17      |
| <b>CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES</b>    |         |
| 3.1 Formulación de la hipótesis               | 19      |
| 3.2 Variables y su operacionalización         | 19      |
| <b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>               |         |
| 4.1 Diseño metodológico                       | 23      |
| 4.2 Diseño muestral                           | 23      |
| 4.3 Procedimientos de recolección de datos    | 24      |
| 4.4 Procedimientos y análisis de datos        | 24      |
| 4.5 Aspectos éticos                           | 25      |
| <b>CRONOGRAMA</b>                             | 26      |
| <b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>                 | 27      |
| <b>ANEXOS</b>                                 |         |
| 1. Matriz de consistencia                     |         |
| 2. Instrumentos de recolección de datos       |         |

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática

La microdelección 22q11 es la delección cromosómica más frecuente, afectando aproximadamente a unos 1/2000-6000 recién nacidos indistintamente de su origen.<sup>1</sup> El diagnóstico clínico del síndrome de microdelección 22q11 es todo un reto debido al amplio rango de características clínicas descritas (aproximadamente 180) y a la penetrancia incompleta. En la literatura se menciona: dismorfia facial, anomalía cardiaca congénita, retraso en el desarrollo psicomotor, inmunodeficiencia, trastorno psiquiátrico, etc.<sup>2,3</sup>

Los defectos cardiacos congénitos están presentes en el 74% de individuos afectados, predominando las anomalías conotruncales.<sup>4</sup> El factor cardiovascular es la causa más frecuente de muerte (>90%).<sup>5</sup>

Las anormalidades inmunes usualmente son el resultado de un desarrollo tímico deficiente que va desde la hipoplasia (>95%) hasta la aplasia (1%). A nivel celular, la disfunción de los linfocitos T, ya sea en número o función es la característica más frecuente. Clínicamente se evidencia una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias o gastrointestinales recurrentes.<sup>6</sup>

La hipocalcemia se considera una característica clásica del síndrome de microdelección 22q11 y puede estar presente en cualquier etapa de la vida. La asociación de anomalía cardiaca congénita conotruncal e hipocalcemia neonatal (70% de los casos) nos guían hacia el diagnóstico en los primeros meses de vida. El espectro clínico varía desde parestesias, hasta convulsiones o la prolongación del intervalo QT.<sup>7-9</sup>

El síndrome de microdelección 22q11 constituye un factor de riesgo importante para enfermedades mentales. Se reporta una alta prevalencia de esquizofrenia, desordenes

por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad y depresión.<sup>10</sup> La asociación con retraso del desarrollo (especialmente en el lenguaje) es frecuente.<sup>11</sup> La mayor parte de los pacientes tiene un coeficiente intelectual limítrofe (IQ 70-84), 1/3 presenta retraso mental de leve a moderado. Siendo el retraso mental severo estadísticamente más frecuente en la población adulta.<sup>12</sup>

En la mayoría de los casos (90%) la delección 22q11 resulta ser de novo, mientras que en un 10% de los casos resulta ser heredado de cualquiera de los padres.<sup>13</sup> En este último grupo, la recurrencia de la enfermedad asciende al 50%, contrastando con el 2-3% de recurrencia de los casos de novo.<sup>14</sup>

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son las características fenotípicas de los pacientes con el diagnóstico de síndrome de microdelección 22q11 atendidos en el Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), del año 2012 al 2016?

## **1.3 Objetivos**

Objetivo general

-Determinar las características fenotípicas de los pacientes con el síndrome de microdelección 22q11 en el HNERM en el periodo: 2012-2016.

Objetivos específicos

-Describir las características genotípicas de los pacientes con el síndrome de microdelección 22q11

-Explorar la correlación fenotipo-genotipo en los pacientes con diagnóstico de síndrome de microdelección 22q11.

## 1.4 Justificación

### 1.4.1 Importancia

Siendo la microdelección 22q11 la delección cromosómica más frecuente reportada en la literatura.<sup>1</sup> Cobra importante relevancia conocer el fenotipo, la forma de presentación, el genotipo, los problemas asociados, y otros aspectos, en este grupo de pacientes en la población peruana. No existe hasta el momento del presente trabajo de investigación publicación alguna en nuestro país acerca de este tema. Más aun cuando un estudio realizado por la CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) reportó una mayor prevalencia en la población hispana en comparación a otras etnias.<sup>15</sup> Un común denominador en este grupo de pacientes son las anomalías cardíacas congénitas (especialmente las conotruncales); además en una proporción de 1 a 3 tienen problemas extra cardíacos como: anomalías del paladar, anormalidades del sistema nervioso central, deficiencia inmunológica, dificultad en el aprendizaje, etc. Per se los defectos cardíacos congénitos representan la mayor causa de mortalidad, si a este hecho se le suman los problemas extra cardíacos la tasa de morbimortalidad se incrementaría.<sup>16</sup> Si bien el 90% de los casos la microdelección 22q11.2 resulta ser de novo<sup>13</sup>, un 10% puede ser heredado de alguno de los padres, por lo que el riesgo de recurrencia sería del 50%. La importancia del presente estudio radica en describir las características fenotípicas y otros aspectos acompañantes del síndrome de microdelección 22q11, para que en un futuro este trabajo de investigación sirva como guía para un diagnóstico detección precoz y una correcta intervención en este grupo poblacional.

#### 1.4.2 Viabilidad

Antes de iniciar el trabajo de investigación se solicitará la autorización del comité de investigación del HNERM.

El presente trabajo cuenta con el apoyo del Servicio de Genética del HNERM.

#### **1.5 Delimitación**

Pacientes en edad pediátrica evaluados por consultorio externo de genética del HNERM con diagnóstico confirmado del síndrome de microdelección 22q11, en el periodo 2012-2016.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

No existe trabajo de investigación previo en la población peruana para poder contrastar datos. Sin embargo, la literatura reporta que la microdelección 22q11 se encuentra presente en el 90% de los casos con fenotipo completo del síndrome de DiGeorge.<sup>17</sup>

La literatura reporta que la enfermedad cardíaca congénita es un signo de alarma para el diagnóstico del síndrome de microdelección 22q11.2. Un estudio realizado en Brasil, cuyo objetivo fue describir las principales cardiopatías congénitas, así como los hallazgos fenotípicos, metabólicos, e inmunológicos en una serie de 60 pacientes diagnosticadas con el Síndrome de microdelección 22q11.2. El estudio incluyó a 60 pacientes con el síndrome de microdelección 22q11.2 evaluados entre el año 2007 y 2013 (M: F = 1.3, rango de edad de 14 días a 20 años y 3 meses) en un centro de referencia pediátrico para inmunodeficiencias primarias. El diagnóstico se estableció mediante la detección de la microdelección 22q11.2 utilizando FISH (n = 18) y / o MLPA (n = 42), en asociación con los hallazgos clínicos y de laboratorio. Se analizó la cardiopatía congénita, las características faciales, la hipocalcemia y los cambios inmunológicos. Las cardiopatías congénitas se detectaron en el 77% de los pacientes y el tipo más frecuente fue la tetralogía de Fallot (38,3%). Se detectaron dismorfismos craneofaciales en 41 pacientes: cara alargada (60%) y/o nariz alargada (53,3%), fisura palpebral estrecha (50%), orejas displásicas (48,3%), labios delgados (41.6%), dedos alargados (38.3%) y estatura baja (36.6%). La hipocalcemia se detectó en el 64,2% y el nivel de la hormona paratiroidea (PTH) disminuyó en el 25,9%. La disminución de los linfocitos totales, el recuentos de CD4 y CD8 estuvo presente en 40%, 53.3% y 33.3%, respectivamente. Se detectó hipogammaglobulinemia en un paciente y disminución de

las concentraciones de inmunoglobulina M (IgM) en otros dos pacientes. La sospecha del síndrome de microdelección 22q11.2 debe plantearse en todos los pacientes con cardiopatía congénita asociada a hipocalcemia y / o dismorfismos faciales, considerando que muchos de estos cambios pueden evolucionar con la edad. La microdelección 22q11.2 debe confirmarse mediante pruebas moleculares en todos los pacientes.<sup>18</sup>

Características comunes al Síndrome de microdelección 22q11.2 son la enfermedad cardíaca congénita y la fisura labiopalatina. Para tal motivo se realizó un estudio retrospectivo correlacionando estas dos características en una cohorte de 316 sujetos caucásicos con el Síndrome de microdelección 22q11.2 confirmados con las técnicas de FISH o Array CGH; quienes previamente fueron evaluados integralmente en el *Velo-Cardio-Facial Syndrome International Center at Upstate Medical University, Syracuse, NY*. Dicho estudio no encontró asociaciones significativas entre la cardiopatía congénita y el paladar hendido o la retrognatia. Se concluyó que si bien el modelo animal del Síndrome de microdelección 22q11.2 incluye las dos características clásicas antes mencionadas, esto no se cumple en los humanos.<sup>19</sup>

El síndrome de Microdelección 22q11.2 parecer ser más frecuente de lo que se ha descrito. Un estudio realizado en el *Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*. Que tuvo como finalidad describir características clínicas, laboratoriales y fenotípicas de pacientes con el Síndrome de Microdelección 22q11.2. Para tal motivo los pacientes se sometieron a pruebas clínicas y epidemiológicas estándar para detectar enfermedades cardíacas, anomalías faciales, trastornos neurológicos o del comportamiento, infecciones recurrentes y otras comorbilidades. El resultado fue que de 14 pacientes (entre los 8 meses y 18 años), solo uno de ellos no presentaba la microdelección

22q11.2. Los mayores hallazgos fueron: malformaciones conotruncuales (n=2), dismorfia facial (n=11), hipocalcemia (n=5), y un bajo recuento de linfocitos (n=2). Los autores concluyeron en la necesidad de sospecha del síndrome de microdelección 22q11.2 en todos los pacientes que presentan defectos cardíacos, anomalías faciales (asociadas o no con hipocalcemia) y trastornos inmunológicos, porque aunque la frecuencia del síndrome de microdelección 22q11.2 es alta, pocos pacientes con un diagnóstico confirmado son seguidos.<sup>20</sup>

En otro estudio más amplio realizado en el *Children's Hospital of Philadelphia*, que tuvo como objetivo identificar el fenotipo cardíaco asociado al síndrome de microdelección 22q11.2. Se evaluó a 1610 pacientes con defectos conotruncuales que fueron pesquisados para la delección 22q11.2. Se obtuvo como resultado que la frecuencia de la delección varió según el tipo anatómico primario. Independientemente del diagnóstico cardíaco, un arco aórtico anómalo se asoció fuertemente con la delección (OR 5.07, IC 95%: 3.66-7.04). En el subconjunto de la tetralogía de Fallot, el predictor más fuerte del estado de delección, fue la anomalía del arco aórtico (OR 3.14, IC 95%: 1.87-5.27,  $p < 0.001$ ), seguido de la atresia de la válvula pulmonar (OR 2.03, IC 95%: 1.02-4.02,  $p = 0.04$ ). Entre aquellos con ventrículo derecho de doble salida y la transposición de las grandes arterias, solo aquellos con una anomalía del arco aórtico tenían una delección del 22q11. Sin embargo, el cinco por ciento de los pacientes con un defecto del tabique ventricular conoventricular aislado y una anatomía normal del arco aórtico tenían una delección del 22q11, mientras que ninguno con un arco aórtico interrumpido tenía una delección del 22q11. El estudio concluyó que un subconjunto de pacientes con defectos conotruncuales está en riesgo de presentar una microdelección 22q11.2. Una anomalía de arco aórtico simultáneo aumenta el riesgo independientemente de la anomalía

intracardiaca. Estos hallazgos pueden dirigir el cribado genético para el síndrome de microdelección 22q11.2 en el paciente cardíaco.<sup>21</sup>

Existe una correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de microdelección 22q11.2, esta hipótesis fue puesta a prueba en un estudio de investigación realizado en el *Behavioral Neurogenetics Center (BNC) at Schneider Children's Medical Center, Petah-Tikva*, en Israel. Para tal caso se exploró la relación genotipo-fenotipo en una cohorte relativamente grande del Síndrome de microdelección 22q11.2, tratada y monitoreada en esa clínica usando un protocolo de evaluación integral y caracterización molecular detallada de la delección.

El análisis molecular en 142 sujetos con características del síndrome de microdelección 22q11.2 se realizaron mediante método de FISH y MLPA. Dichos pacientes fueron sometidos a una evaluación física y cognitiva estructurada. Se detectaron delecciones en 110 individuos, incluido uno con una delección distal atípica que no se detectó con la prueba FISH. La mayoría de los sujetos (88.2%) portaban la región típicamente eliminada de 3Mb y 11.8% portaban 4 tipos de delecciones que diferían en tamaño y ubicación.

No se encontraron correlaciones de genotipo-fenotipo estadísticamente significativas entre el tipo de delección y los datos clínicos, aunque se observaron algunas diferencias en la hipocalcemia y las anomalías cardiovasculares. El estudio concluyó que; la prueba de MLPA es un método molecular útil y asequible que combina un diagnóstico preciso y una caracterización detallada de la delección. Las variaciones en el tipo de delección y las manifestaciones clínicas impiden la detección de diferencias significativas en muestras de tamaño moderado, pero el análisis de individuos con delecciones únicas puede proporcionar una idea de los mecanismos biológicos subyacentes. Los futuros

estudios genotipo-fenotipo deberían implicar grandes colaboraciones multicéntricas empleando estándares clínicos uniformes y métodos moleculares de alta resolución.<sup>22</sup>

El síndrome de delección 22q11.2, causado por una microdelección en la banda del cromosoma 22q11.2 y que ocurre con una prevalencia de población de 1 en 2000. Hasta el día de hoy no ha habido evidencia de que el tamaño de la delección tiene una influencia en el fenotipo clínico. La mayoría de los estudios informan que el síndrome de delección 22q11.2 se asocia con discapacidad intelectual leve o límite. Hay un número limitado de informes sobre sujetos con discapacidad intelectual moderada o severa.

En un estudio se describió a 63 pacientes adultos con el síndrome de delección 22q11.2, incluidos pacientes con una discapacidad intelectual de moderado a grave. El tamaño de la delección se estableció con una salsa experimental de MLPA (P324), además del kit de MLPA comúnmente utilizado (P250). Se comparó el tamaño de la delección con el funcionamiento intelectual y la presencia de síntomas psicóticos durante la vida. El uso del kit MLPA experimental brinda información adicional sobre el tamaño de eliminación, solo cuando se combina con el kit MLPA común. Se pudo detectar once deleciones atípicas y en dos casos el tamaño de eliminación fue más corto que todos los otros "típicos". Se concluyó que el uso del kit experimental P324 proporciona información adicional sobre el tamaño de la delección, pero solo cuando se utiliza junto con el kit estándar P250.<sup>23</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### Introducción

El síndrome de microdelección 22q11 es un desorden genético relativamente común caracterizado por defectos cardiacos congénitos, malformaciones de paladar, facies

característica, problemas inmunológicos, problemas para el aprendizaje, hipocalcemia, etc. Este síndrome es causado por una deleción de material cromosómico del brazo largo del cromosoma 22 (22q) que provoca un amplio espectro de defectos.<sup>24</sup>

Una amplia variabilidad clínica ha sido reportada incluso dentro de una misma familia.<sup>25</sup> Siendo también descrita la discordancia entre gemelos homocigóticos.<sup>26</sup>

Modificaciones genéticas, cambios asociados o interacciones medioambientales han sido propuestos para explicar la variabilidad intrafamiliar. Mosaicismo somático o un “*second hit*” post zigótico han sido propuestos como mecanismos probables de la discordancia fenotípica. Aunque hasta el momento no hay una explicación definitiva.<sup>27</sup>

La mayoría de los pacientes tienen la misma deleción de 3MB en 22q11.2, que incluye unos 30 genes; mientras que en un 8% de los casos se presenta un deleción pequeña de 1.5 MB, que incluye unos 24 genes. Hasta el momento no se ha documentado, una correlación de severidad entre el fenotipo y los diferentes sitios de deleción.<sup>28</sup>

En la mayoría de casos, la deleción es un evento esporádico, mientras que un 8-28% de los casos son heredados y siguen un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>29</sup>

## Antecedentes

En 1965, DiGeorge describe a un paciente con hipoparatiroidismo y deficiencia de la inmunidad celular secundaria a hipoplasia tímica. El patrón de malformaciones rápidamente se expandió para incluir otros defectos derivados del tercer y cuarto arco branquial, así como rasgos faciales dismórficos.<sup>30</sup>

En 1978, Spritzen *et al.* Reportaron a un grupo de niños con fisura palatina e insuficiencia velofaríngea, defectos cardíacos, y una nariz prominente (denominándolo síndrome Velo-cardio-facial). Más adelante se determinó que los individuos con síndrome Velo-cardio-facial y la mayoría con la condición descrita por DiGeorge

comparten una delección del 22q11.2. Ahora se sabe que estos dos desordenes representan diferentes manifestaciones de un mismo defecto genético.<sup>31</sup>

## Epidemiología

La frecuencia aproximada es de 1 cada 4000 nacidos vivos. Siendo el síndrome por microdelección más frecuente. Representa el síndrome más común con fisura palatina e insuficiencia congénita velopalatina. Es la segunda causa más común de enfermedad cardíaca congénita después del síndrome de Down y la segunda causa de retraso del desarrollo representando aproximadamente 2.4% de los individuos afectados.<sup>32</sup>

## Genética

Sigue un patrón de herencia mendeliana del tipo autosómica dominante. Afecta a individuos portadores de una microdelección intersticial del cromosoma 22q11.2, que puede ser detectarse por la técnica de FISH. Hasta 30 genes han sido mapeados en la región de la delección. Muchas de las características fenotípicas aparentemente se relacionan con la haploinsuficiencia de uno de estos genes, TBX1. Este gen codifica para un factor de transcripción T-box, que juega un papel importante en el desarrollo temprano de los vertebrados.<sup>20</sup>

Cambios recurrentes en el número de copia han sido descritos a lo largo del genoma, en zonas de secuencias de ADN altamente repetitivos o también denominadas (LCRs); relacionados a un mecanismo de recombinación homólogo.<sup>33</sup>

El brazo largo del cromosoma 22 contiene un área de LCRs (LCR22A-H), que predispone a varias recombinaciones de CNVs recurrentes, la más común de estas es la delección de ~ 3 Mb entre ellas la (LCR22A-D). Esta es también la microdelección recurrente más común en los seres humanos, con una incidencia de aproximada de

1:4.000 nacimientos, aunque esto puede ser subestimado debido a la variabilidad fenotípica.<sup>34</sup>

Aproximadamente un 85% a 90% de individuos con Síndrome de microdeleción 22q11.2 tienen una deleción A-D de ~ 3 Mb, mientras que un 8-10% tienen una deleción de ~ 1.5-Mb en LCR22A-B (A-B); en menor cuantía se describen individuos con deleciones atípicas con al menos 1 punto de ruptura de un LCR no reportado. Ambas deleciones A-B y A-D resultan en un fenotipo similar, probablemente debido a la pérdida de genes críticos en común.<sup>35</sup>

Deleciones de regiones más distales han sido reportadas con frecuencia, destacando la similitud de las características fenotípicas con estas CNVs.<sup>36</sup>

Las deleciones proximales más típicas de 22q, tienen en común un punto de ruptura proximal en LCR22A, ya sea sobre AD o AB. La deleción de cualquiera de ellos resulta en uno de los síndromes de microdeleción con mayor prevalencia en los humanos.<sup>37</sup>

En general se acepta que más del 90% de deleciones proximales son de novo. Estudios han demostrado cierta predisposición al origen materno, atribuido a un mayor entrecruzamiento meiótico en las mujeres.<sup>38</sup>

Casos familiares con una expresividad variable están bien documentados, y la herencia de las deleciones proximales tanto de A-D y A-B, se ha observado que es tan alta como 28%.<sup>39</sup>

Un estudio realizado en cuatro años, reportó 426 deleciones proximales de 82 000 pacientes evaluados en el periodo postnatal con microarrays. De estos 25 (8%) correspondían a una deleción de la región A-B.<sup>40</sup>

La deleción que abarca LCR22B-D o LCR22C-D ha sido reportada como algunos autores como deleción proximal atípica, debido a que estas regiones no incluyen los

genes característicos del Síndrome de DiGeorge: TBX1 y HIRA. Siendo propuesto por Rump *et al.*, la denominación de “deleciones centrales”.<sup>41</sup>

Diferencias clave entre las deleciones proximales y centrales incluyen una menor incidencia de inmunodeficiencia, hipotonía, alteraciones del paladar, y problemas de conducta en los pacientes afectados de deleciones centrales. Aunque se observó que varios individuos tenían infecciones recurrentes, el desarrollo tímico en estos individuos fue normal, sugiriendo un gen crítico para el desarrollo tímico en la regio A-B.<sup>42</sup>

Basados en el sistema de clasificación de Mikhail *et al.*, la deleción distal tipo I abarca las regiones C-E, D-E, D-F. En este grupo de pacientes se reportó una mayor incidencia de eventos adversos pre-natales, condicionando la prematurez en algunos casos; aconsejándose en tales casos una monitorización cercana de la gestación.<sup>43</sup>

La deleción distal tipo II (E-F) ha sido reportada en 8 individuos. Debido al limitado número de casos reportados es difícil atribuirles características fenotípicas y de herencia propias.<sup>44</sup>

La deleción distal tipo III, se define por el compromiso del gen SMARCB1/INI1, que incrementa sustancialmente el riesgo de tumores rabdoideos en estos individuos.<sup>45</sup>

Síndrome de deleción 22q11.2: una revisión de las deleciones proximales, centrales y distales y su asociación con otras características.

Los genes considerados candidatos críticos en las características del Síndrome de DiGeorge son: HIRA, TBX1 y COMT.<sup>46,47,48</sup>

CRKL es considerado un gen candidato crítico para las deleciones centrales, relacionado a defectos cardíacos.<sup>49</sup>

La combinación de la pérdida del gen CRKL junto a TBX1 o a MAPK1 en individuo con deleciones A-D, resulta en una mayor probabilidad de defectos cardíacos que solo la

perdida de CRKL. Guris *et al.*, demostraron ratones que la interacción entre CRKL y TBX1 en el metabolismo del ácido retinoico produce un fenotipo parecido al S. DiGeorge.<sup>50</sup>

MAPK1/ERK2 es considerado un gen candidato crítico para las deleciones distales tipo 1.<sup>51</sup>

#### Enfermedad cardiovascular

Los defectos cardiovasculares congénitos son características importantes en los niños con el síndrome de microdeleción 22q11.2. En los últimos 20 años, muchos artículos han documentado varios tipos de malformaciones cardíacas congénitas.<sup>52</sup>

Los defectos cardiovasculares congénitos afectan al 75% de los pacientes, siendo la mayor causa de mortalidad (aproximadamente 90%). Representa un síndrome muy importante en cardiopediatría, después del síndrome de Down es la enfermedad genética más frecuente asociada con malformación cardíaca congénita.<sup>53</sup>

La malformación cardíaca congénita característica en el síndrome de microdeleción 22q11.2 es el defecto conotruncal, que consiste la anomalía del tracto de salida del corazón. Estas malformaciones incluyen a la tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con defecto septal ventricular, tronco arterioso, interrupción del arco aórtico, defecto septal ventricular y anomalías aisladas del arco aórtico.<sup>22</sup>

#### Inmunodeficiencia primaria

La inmunodeficiencia asociada al síndrome de microdeleción 22q11.2 se caracteriza principalmente por alteración de la inmunidad celular, con reducción de las células T secundario a una disfunción del timo. El espectro de la inmunodeficiencia asociado al síndrome de microdeleción 22q11.2 es bastante amplio. Típicamente mostrando una

reducción de la producción de las células T en los primeros meses de vida. Mientras que en etapas más avanzadas de la vida pueden presentar una pequeña o nula disminución de células T.<sup>23</sup>

### **2.3 Definición de términos básicos**

-Anomalías conotruncales: Aquellas malformaciones cardíacas que tienen relación con la tabicación del tronco y el cono (vía de salida), proceso que se realiza mientras los grandes vasos van tomando su ubicación definitiva sobre los ventrículos.

-Microdelección: Las microdeleciones consisten en la pérdida de material cromosómico, que comprende, en la mayoría de los casos entre 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, las cuales no pueden ser detectadas por análisis cromosómico convencional.

-Síndrome de microdelección 22q11: Es un cuadro con expresión fenotípica variable, causado por una delección submicroscópica en 22q11. Se sospecha en pacientes con alguna combinación de cardiopatía especialmente del tipo conotruncal, anomalías del paladar, hipocalcemia, inmunodeficiencia, trastorno del aprendizaje y facies característica, etc.

-Técnica de MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples): Es un método reciente, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), de cuantificación relativa del número de copias normales y anormales de ácido desoxirribonucleico (ADN) de hasta 40 secuencias genómicas diferentes. La técnica MLPA posee muchas aplicaciones, incluyendo la detección de mutaciones, el análisis de perfiles de metilación, la cuantificación relativa de ARNm, la caracterización cromosómica de líneas celulares y muestras de tejido, la detección de variaciones en el número de copias del genoma, la detección de duplicaciones y deleciones en genes relacionados con la predisposición al cáncer humano y determinación de aneuploidías.

-Hipocalcemia: Trastorno hidroelectrolítico consistente en un nivel sérico de calcio total menor de 8.5 mg/dL.

-Linfocitos T CD3: Cuyos precursores surgen de la médula ósea y después migran y maduran en el timo, se subdividen además en poblaciones funcionalmente distintas, siendo las mejor definidas las células T cooperadoras (CD3+CD4+) y las células T citotóxicas (CD3+CD8+).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

El presente trabajo de investigación al ser de enfoque cuantitativo y alcance descriptivo, no requiere de una hipótesis.

### 3.2 Variables y su operacionalización

| Variable                 | Definición   | Tipo de variable según su naturaleza | Indicador o definición operativa | Escala de medición | Categoría y   | Valores de las categorías | Medios de verificación |
|--------------------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------|---|---------------------------|------------------------|
| Edad                     | Edad cronológica   | Cuantitativa                         | Edad en años                     | Razón              | Años  | <18                       | Historia clínica       |
| Sexo                     | Características del genero   | Cualitativa                          | Masculino o femenino             | Nominal            | Género  | Varón ( )<br>Mujer ( )    | Historia clínica       |
| Características faciales | Conjunto de rasgos faciales sugestivos del Síndrome de microdelección 22q. | Cualitativa                          | Presencia o ausencia             | Nominal            | -Micrognatia<br>-Oreja de implantación baja<br>-Pabellones auriculares mal plegados<br>Hipertelorismo<br>-Fisuras palpebrales cortas<br>-Parpados caídos<br>-Estrabismo<br>-Nariz bulbosa<br>-Filtrum corto<br>-Fisura labial | Historia clínica          |                        |

|                                 |  |              |                                      |         |   |                           |                  |
|---------------------------------|--|--------------|--------------------------------------|---------|---|---------------------------|------------------|
| Anomalías del paladar           | Alteraciones en la anatomía y/o la función del paladar   | Cualitativa  | Presencia o ausencia                 | Nominal | -Fisura palatina<br>-Úvula bífida<br>-Voz hipernasal.<br>-trastorno de la deglución   |                           |                  |
| Malformación cardiovascular     | Alteraciones del corazón y de los grandes vasos debido a un desarrollo embrionario defectuoso. | Cualitativa  | Presencia o ausencia                 | Nominal | Presencia de malformación cardiovascular  | Sí ( )<br>No ( )          | Sí ( )<br>No ( ) |
|                                 |  | Cualitativa  | Tipo de malformación cardiovascular. | Nominal | -Tronco arterioso común<br>-interrupción del arco aórtico<br>-doble salida de ventrículo derecho<br>-tetralogía de Fallot<br>-transposición de los grandes vasos<br>-atresia pulmonar<br>-otras |                           | Historia clínica |
| Características antropométricas | Medición de las principales dimensiones somáticas de los pacientes en edad pediátrica          | Cuantitativa | Peso en kg.                          | Razón   | Peso  | Kg                        | Historia clínica |
|                                 |  | Cuantitativa | Talla en cms.                        | Razón   | Talla   | cm                        | Historia clínica |
|                                 |  | Cuantitativa | IMC                                  | Razón   | Índice de Masa Corporal   | Kg/m <sup>2</sup>         | Historia clínica |
| Desarrollo psicomotor           | Progresión en la adquisición de  | Cualitativa  | Normal<br>Anormal                    | Nominal |   | Normal ( )<br>Anormal ( ) | Historia clínica |

|                            |   |              |  |           |   |                       |                  |
|----------------------------|---|--------------|--|-----------|---|-----------------------|------------------|
|                            | habilidades en el niño, siendo la manifestación externa de la evolución en la maduración del Sistema Nervioso Central | Cuantitativa | Edad de control cefálico                                       | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Edad de control axial  | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Edad de gateo  | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Bipedestación  | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Primero pasos  | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Primeras palabras  | Razón     | ( )   | Meses                 | Historia clínica |
| Trastornos de conducta     | Conjunto de conductas que implican oposición a las normas sociales y a los avisos de figuras de autoridad             | Cualitativa  | Presencia<br>Ausencia  | Nominal   | Sí ( )<br>No ( )                                      | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|                            |   | Cualitativa  | Tipo de trastorno de conducta                                  | Nominal   | -Déficit de atención<br>-<br>Hiperactividad<br>-Otros | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
| Trastornos de aprendizaje. | Son problemas que afectan la capacidad del niño de recibir, procesar, analizar o almacenar información.               | Cualitativa  | Presencia de trastorno de aprendizaje                          | Nominal   | Sí ( )<br>No ( )                                      | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|                            |   | Cuantitativa | Coefficiente intelectual                                       | Intervalo | CI  | Valor de CI           | Historia clínica |
| Estado inmunológico        | Estado del timo   | Cualitativa  | Estado del parénquima tímico                                   | Nominal   | Normal ( )<br>Hipoplasico ( )<br>Ausente ( )          | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|                            | Dosaje de inmunoglobulina G   | Cuantitativa | Anticuerpo perteneciente a la categoría de las gammaglobulinas | Razón     | Valores ajustados a la edad                           | Mg/dl                 | Historia clínica |
|                            | Dosaje de inmunoglobulina M   | Cuantitativa |  | Razón     | Valores ajustados a la edad                           | Mg/dl                 | Historia clínica |
|                            | Dosaje de inmunoglobulina A   | Cuantitativa |  | Razón     | Valores ajustados a la edad                           | Mg/dl                 | Historia clínica |

|              |  |              |  |         |                             |                       |                  |
|--------------|--|--------------|--|---------|-----------------------------|-----------------------|------------------|
|              | Recuento de Linfocitos CD3+  | Cuantitativa | Linfocitos T totales                         | Razón   | Valores ajustados a la edad | Mg/dl                 | Historia clínica |
|              | Recuento de Linfocitos CD3+CD4+  | Cuantitativa | Linfocitos T helper                          | Razón   | Valores ajustados a la edad | Mg/dl                 | Historia clínica |
|              | Recuento de Linfocitos CD3+CD8+  | Cuantitativa | Linfocitos T citotóxicos                     | Razón   | Valores ajustados a la edad | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              | Número de neumonías/año  | Cuantitativa | Numero de eventos al año                     | Razón   | ( )                         | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              | Número de infecciones respiratorias altas/año  | Cuantitativa | Numero de eventos al año                     | Razón   | ( )                         | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              | Número de infecciones gastrointestinales/año   | Cuantitativa | Numero de eventos al año                     | Razón   | ( )                         | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              | Número de candidiasis/año  | Cuantitativa | Numero de eventos al año                     | Razón   | ( )                         | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              | Presencia de autoinmunidad   | cuantitativa | Enfermedades autoinmunes                     | Nominal | Sí ( )<br>No ( )            | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
| Hipocalcemia | Concentraciones de calcio total por debajo de la cifra de 8,5 mg/dl                                      | Cuantitativa | Niveles séricos de calcio total < 8.5 mg/ dl | Nominal | Sí ( )<br>No ( )            | Mg/dl                 | Historia clínica |
| Genotipo     | Información contenida en los cromosomas que puede ser analizada técnicas de citogenética y/o moleculares | Cualitativa  | Resultado de MLPA                            | Nominal | Microdelección              | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              |  | Cualitativa  | Resultado de FISH                            | Nominal | Microdelección              | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |
|              |  | Cualitativa  | Cariotipo en sangre periférica               | Nominal | Delección                   | Presencia<br>Ausencia | Historia clínica |

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño metodológico

Enfoque: cuantitativo; Alcance: descriptivo; Proyección: retrospectivo; N° de veces que se medirá la variable: transversal; Control de la variable: observacional; Estadística utilizada: descriptiva.

Es cuantitativo porque tiene como objetivo numerar las particularidades de una enfermedad; descriptivo, ya que especifica las características de una población; es retrospectivo, debido a que revisarán evaluaciones previas en las historias clínicas; transversal porque medirá una vez la variable, observacional porque no se manipulará variables; y de estadística descriptiva.

### 4.2 Diseño muestral

Población:

La población del estudio estará conformada por todos los pacientes atendidos en el Servicio de Genética del HNERM, con diagnóstico confirmado del síndrome de microdelección 22q11, en el periodo 2012-2016. (N=6)

Los criterios clínicos para la inclusión serán los siguientes:

- (I) Pacientes en edad pediátrica con fenotipo compatible con el síndrome de microdelección 22q11, confirmado con estudio molecular para la microdelección 22q11.
- (II) Pacientes atendidos en el servicio de genética del HNERM en el periodo 2012-2016.

Los criterios de exclusión:

- (I) Otros síndromes genéticos distintos al síndrome de microdelección 22q11.
- (II) Otros síndromes que causen trastornos inmunológicos distintos al síndrome de microdelección 22q11.
- (III) Pacientes con historia clínica incompleta.
- (IV) Pacientes atendidos en otra institución.

Tamaño de la muestra: al tratarse de una condición de muy baja prevalencia, la muestra será poblacional.

Selección de la muestra: no probabilístico.

#### **4.3 Procedimientos de recolección de datos**

Se revisaran las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Para recolectar la información de los registros médicos, utilizaremos una ficha de recolección de datos de elaboración propia (ver anexo 2).

#### **4.4 Procedimientos y análisis de datos**

La información recogida será ingresada a una base de datos del programa Excel. Para el análisis de los datos cuantitativos se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar). Para los datos cualitativos se utilizará frecuencia relativa y absoluta. En las variables paramétricas se hará uso de la prueba estadística T de Student, mientras que para las variables no paramétricas se hará uso de la prueba estadística de Chi cuadrado.

El análisis cuantitativo de los datos se realizara a través del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (IBM®SPSS). Los resultados se presentarán en tablas de doble entrada y gráficos de frecuencia.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Se solicitará el permiso institucional del HNERM para realizar el trabajo de investigación, a través de la oficina de capacitación y docencia. Se velará por mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

## CRONOGRAMA

|                               | Jun                  | Jul | Ago | Sep | Oct              | Nov              | Dic | Ene                  | Feb | Mar | Abr              | May |
|-------------------------------|----------------------|-----|-----|-----|------------------|------------------|-----|----------------------|-----|-----|------------------|-----|
| Elaboración del proyecto      | ████████████████████ |     |     |     |                  |                  |     |                      |     |     |                  |     |
| Desarrollo del proyecto       |                      |     |     |     |                  |                  |     |                      |     |     |                  |     |
| - Recolección de datos        |                      |     |     |     | ████████████████ |                  |     |                      |     |     |                  |     |
| - Sistematización             |                      |     |     |     |                  | ████████████████ |     |                      |     |     |                  |     |
| - Análisis de datos           |                      |     |     |     |                  |                  |     | ████████████████████ |     |     |                  |     |
| Elaboración del informe final |                      |     |     |     |                  |                  |     |                      |     |     | ████████████████ |     |

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial Syndrome. *ImmunolAllergyClin North Am* 2008; 28: 353–366.
2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1–18.
3. Gao S, Li X, Amendt BA. Understanding the role of TBX1 as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *CurrAllergyAsthma Rep*. 2013; 13(6):613–621.
4. Noël AC, Pelluard F, Delezoide AL, *et al*. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. *Am J MedGenet A*. 2014;16(11):2724–2731.
5. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med*. 2001;3:23–9.
6. Estefanía Vásquez-Echeverri, Federico Sierra, Claudia M. Trujillo-Vargas. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infectio*. 2016;20(1):45-55
7. Fujii S, Nakanishi T Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1086-9.
8. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1617–24.
9. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, *et al*. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *Afr J Psychiatry*. 2014;171:627-39.
10. Cascella M, Muzio M. R. Inicio temprano de discapacidad intelectual en el síndrome de delección del cromosoma 22q11.2. *RevChilPediatr*. 2015;86:282.
11. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Jun;169(2):172-81.
12. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):332–9.e1.
13. Donna M McDonald-McGinn, MS, CGC, Beverly S Emanuel, PhD, and Elaine H Zackai, MD, FACMG. 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews®* Last Update: February 28, 2013.
14. Bajaj S, Thombare TS, Tullu MS, Agrawal M. “FISHed” out the diagnosis: A case of DiGeorge syndrome. *J PostgradMed*. 2015 Oct 22.
15. Miller KA. FISH Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2008 3;8(1):e11-e19.
16. Pablo Marantz, M. Mercedes Sáenz Tejeira, Gabriela Peña, Alejandra Segovia. Mortalidad fetal y neonatal en pacientes con cardiopatías congénitas aisladas y asociadas a anomalías extracardíacas. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5):418-422.
17. Sintialole Nogueira Belangero, Fernanda T.S. Bellucco, Leslie Domenici Kulikowski, Denise M. Christofolini, Mirlene C. S. P. Cernach, Maria Isabel Melaragno. Delección

- 22q11.2 en Pacientes con Defecto Cardíaco Conotruncal y Fenotipo del síndrome de la Delección 22q11.2. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(4):298-302).
18. Marcília S. Grassi, Et. Al. Congenital Heart Disease as a Warning Sign for the Diagnosis of the 22q11.2 Deletion. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(5):382-390.
  19. Marcia A. Friedman, Nathaniel Miletta. Cleft Palate, Retrognathia and Congenital Heart Disease in Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Phenotype Correlation Study. *J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 September ; 75(9): 1167–1172.
  20. Fomin ABF, Pastorino AC, Pereira AC, Kim CA, Carneiro-Sampaio M, Abe Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics*. 2010;65(9):865-869.
  21. Shabnam Peyvandi, Philip J Lupo, Jennifer Garbirani, Sharon Edman. 22q11.2 Deletions in Patients with Conotruncal Defects: Data from 1610 Consecutive Cases. *Pediatr Cardiol*. 2013 October ; 34(7): 1687–1694.
  22. Michaelovsky et al.: Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Medical Genetics* 2012 13:122.
  23. LJM Evers, J. JM. Engelen, et al. The use of two different MLPA kits in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2016 Apr; 59(4): 183–188.
  24. Kathleen Fergus, MS, CGC. Deletion 22q11 syndrome. In: Brigham Narins, project editor. *The Gale Encyclopedia of Genetic Disorders*, 2nd. Canada: Thomson Gale, 2005. p. 331-35.
  25. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, Marino B: Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003, 63:308–313.
  26. Halder A, Jain M, Chaudhary I, Varma B: Chromosome 22q11.2 microdeletion in monozygotic twins with discordant phenotype and deletion size. *Mol Cytogenet* 2012, 5:13.
  27. Emilia Cirillo, Giuliana Giardino, Vera Gallo: Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 Deletion syndrome subjects. Cirillo et al. *BMC Medical Genetics* 2014, 15:1
  28. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, Patanjali SR, Weissman SM, Anyane-Yeboah K, Warburton D, Scambler P, Shprintzen R, Kucherlapati R, Morrow BE: Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997, 61:620–629.
  29. Thompson PW, Davies SJ: Frequency of inherited deletions of 22q11. *J Med Genet* 1998, 35:789.
  30. DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr* 1965-67:907.
  31. Kenneth Lyons Jones, Marilyn C. Jones, Miguel Del Campo. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 7th ed. China: Elsevier, 2013.
  32. Harold Chen. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. 2<sup>nd</sup> ed. USA: Springer Science+Business Media, 2012.
  33. Stankiewicz P, Lupski JR: Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 18: 74–82 (2002).
  34. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG: Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med* 15: 478–481 (2013).

35. Weisfeld-Adams JD, Edelmann L, Gadi IK, Mehta L: Phenotypic heterogeneity in a family with a small atypical microduplication of chromosome 22q11.2 involving TBX1. *Eur J Med Genet* 55: 732–736 (2012).
36. Racedo SE, McDonald-McGinn DM, Chung JH, Goldmuntz E, Zackai E, et al. Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am J Hum Genet* 96: 235–244 (2015).
37. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH: 22q11.2 deletion syndrome, in Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, et al (eds): *GeneReviews(R)* [Internet]. (University of Washington, Seattle 1999).
38. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Herman S, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *Am J Hum Genet* 92: 439–447 (2013).
39. Fernández L, Lapunzina P, Pajares IL, Criado GR, García-Guereta L, et al: Higher frequency of uncommon 1.5–2 Mb deletions found in familial cases of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 136: 71–75 (2005).
40. Rachel D. Burnside. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet Genome Res* 2015;146:89–99.
41. Rump P, de Leeuw N, van Essen AJ, Verschuuren- Bemelmans CC, Veenstra-Knol HE, et al. Central 22q11.2 deletions. *Am J Med Genet A* 164A:2707–2723 (2014).
42. Rachel D. Burnside. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet Genome Res* 2015;146:89–99
43. Mikhail FM, Burnside RD, Rush B, Ibrahim J, Godshalk R, et al: The recurrent distal 22q11.2 microdeletions are often de novo and do not represent a single clinical entity: a proposed categorization system. *Genet Med* 16: 92–100 (2014).
44. Yu S, Graf WD, Ramalingam A, Brawner SJ, Joyce JM, et al: Identification of copy number variants on human chromosome 22 in patients with a variety of clinical findings. *Cytogenet Genome Res* 134: 260–268 (2011).
45. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 17: 31–38 (2011).
46. Ogata T, Niihori T, Tanaka N, Kawai M, Nagashima T, et al. TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLoS One* 9:e91598 (2014).
47. Chen M, Yang YS, Shih JC, Lin WH, Lee DJ, et al. Microdeletions/duplications involving TBX1 gene in fetuses with conotruncal heart defects which are negative for 22q11.2 deletion on fluorescence in-situ hybridization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43: 396–403 (2014).
48. Prasad SE, Howley S, Murphy KC: Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 14: 26–34 (2008).
49. Racedo SE, McDonald-McGinn DM, Chung JH, Goldmuntz E, Zackai E, et al: Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am J Hum Genet* 96: 235–244 (2015).

50. Guris DL, Duester G, Papaioannou VE, Imamoto A: Dose-dependent interaction of Tbx1 and Crkl and locally aberrant RA signaling in a model of del22q11 syndrome. *Dev Cell* 10: 81–92 (2006).
51. Samuels IS, Karlo JC, Faruzzi AN, Pickering K, Herrup K, et al. Deletion of ERK2 mitogen activated protein kinase identifies its key roles in cortical neurogenesis and cognitive function. *J Neurosci* 28: 6983–6995 (2008).
52. Bruno Marino, Federica Mileto, Maria Cristina Digilio, Adriano Carotti and Roberto Di Donato. Congenital cardiovascular disease and velo-cardio-facial syndrome. In: Kieran C. Murphy and Peter J. Scambler. Editors. *Velo-Cardio-Facial Syndrome. A Model for Understanding Microdeletion Disorders*. 1st ed. USA. Cambridge University Press. 2005. p. 46-82.
53. Cristina Miuki Abe Jacob , Cristina Kokron, Luiz Vicente Rizzo, Luciana Maria de Andrade Rivero. Inmunodeficiencia primaria. En: Benita G. SoaresSchvartsman, Paulo TaufiMaluf Jr., *Alergia e imunología para el pediatra*. 2da ed. Brasil: Manole, 2010. p. 97,98.

## ANEXO 1

### Matriz de consistencia

| Título de la Investigación   | Pregunta de Investigación  | Objetivo de la Investigación   | Tipo y diseño de estudio  | Población de estudio y procesamiento de datos   | Instrumento de recolección |
|--|--|--|---|---|----------------------------|
| CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11 EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DEL 2012 AL 2016 | ¿Cuáles son las características fenotípicas de los pacientes con el diagnóstico de síndrome de microdelección 22q11 atendidas en el Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), del año 2012 al 2016? | Objetivos generales:<br>-Descripción de las características fenotípicas de los pacientes con el síndrome de microdelección 22q11 en el HNERM en el periodo: 2012-2016. | Enfoque: cuantitativo;<br>Alcance: descriptivo;<br>Proyección: retrospectivo; N° de veces que se medirá la variable:<br>transversal;<br>Control de la variable: observacional;<br>Estadística utilizada: descriptiva. | La población del estudio estará conformada por todos los pacientes atendidos en el Servicio de Genética del HNERM, con diagnóstico confirmado del síndrome de microdelección 22q11, en el periodo 2012-2016. (N=6)  | Ver anexo 2                |
|  |  | Objetivos específicos:<br>-Describir de las características genotípicas de los pacientes con el síndrome de microdelección 22q11.2                                     |   | Los criterios clínicos para la inclusión serán los siguientes:<br>(I) Pacientes en edad pediátrica con fenotipo compatible con el síndrome de microdelección 22q11, confirmado con estudio molecular para la microdelección 22q11.<br>(II) Pacientes atendidos en el servicio de genética del HNERM en el periodo 2012-2016.<br>Los criterios de exclusión:<br>(I) Otros síndromes genéticos distintos al Síndrome de microdelección 22q11.<br>(II) Otros síndromes que causen trastornos inmunológicos distintos al síndrome de microdelección 22q11.<br>(III) Pacientes con historia clínica incompleta.<br>(IV) Pacientes atendidos en otra institución. |                            |
|  |  | -Explorar la correlación fenotipo-genotipo en los pacientes con diagnóstico de síndrome de microdelección 22q11  |   | Se revisaran las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Para recolectar la información de los registros médicos, utilizaremos una ficha de recolección de datos de elaboración propia.   |                            |

## ANEXO 2

### CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11 EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DEL 2012 AL 2016

(1) Código del participante: \_\_\_\_\_

(dd/mm/aaaa de nacimiento seguido de inicial de: 1er apellido, 2do apellido y 1er nombre)

(2) Fecha de recolección de datos: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

(3) Nombre de la persona que recolecto los datos: \_\_\_\_\_

#### DATOS GENERALES:

(4) Edad: \_\_\_\_\_ años

(5) Sexo: 0. Femenino ( ) 1. Masculino ( )

(6) Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

#### FENOTIPO:

(7) CARACTERÍSTICAS FACIALES: (marcar con "X" en caso de estar presente)

- |  |     |                    |     |
|--|-----|--------------------|-----|
| a. Micrognatia                         | ( ) | g. Estrabismo      | ( ) |
| b. Oreja de implantación baja          | ( ) | h. Nariz bulbosa   | ( ) |
| c. Pabellones auriculares mal plegados | ( ) | i. Filtrum corto   | ( ) |
| d. Hipertelorismo                      | ( ) | j. Fisura labial   | ( ) |
| e. Fisuras palpebrales cortas          | ( ) | k. otros:          | ( ) |
| f. Párpados caídos                     | ( ) | especificar: _____ |     |

(8) ANOMALIAS DEL PALADAR:

- |                    |     |                               |     |
|--------------------|-----|-------------------------------|-----|
| a. Fisura palatina | ( ) | c. Voz hipernasal.            | ( ) |
| b. Úvula bífida    | ( ) | d. Trastorno de la deglución. | ( ) |

(9) MALFORMACIÓN CARDIOVASCULAR: 0. No ( ) 1. Sí ( )

- |                                  |     |                                       |     |
|----------------------------------|-----|---------------------------------------|-----|
| a. Tronco arterioso común        | ( ) | d. Transposición de las grandes vasos | ( ) |
| b. Interrupción del arco aórtico | ( ) | e. Atresia pulmonar                   | ( ) |
| c. Tetralogía de Fallot.         | ( ) | f. Otras                              | ( ) |
|                                  |     | especificar: _____                    |     |

**ANTROPOMETRIA** Fecha: \_\_\_\_\_

(10) Peso (kg): \_\_\_\_\_

(11) Talla (cms): \_\_\_\_\_

(12) IMC: \_\_\_\_\_

(13) **DESARROLLO PSICOMOTOR** 0. Normal ( ) 1. Anormal ( )

(14) Edad de control cefálico: \_\_\_\_\_ (17) Bipedestación: \_\_\_\_\_

(15) Edad de control axial: \_\_\_\_\_ (18) Primeros pasos: \_\_\_\_\_

(16) Edad de gateo: \_\_\_\_\_ (19) Primeras palabras: \_\_\_\_\_

- (20) **TRASTORNO DE LA CONDUCTA**                      0. No ( )                      1. Sí ( )
- (21) Déficit de atención                                      0. No ( )                      1. Sí ( )
- (22) Hiperactividad    0. No ( )                      1. Sí ( )
- (23) Otros:    0. No ( )                      1. Sí ( )

Especifique: \_\_\_\_\_

- (24) **TRASTORNO DE APRENDIZAJE**                      0. No ( )                      1. Sí ( )
- (25) Medición de CI:                                      \_\_\_\_\_ (según evaluación neuropsicológica)
- (26) **HIPOCALCEMIA**    0. No ( )                      1. Sí ( )
- (27) Valor de calcio sérico (mg/dl): \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**ESTADO INMUNOLOGICO**

- (28) Estado del timo                      0. Ausencia ( )                      1. Hipoplasia ( )                      2. Normal ( )
- (29) Dosaje de inmunoglobulina G                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (30) Dosaje de inmunoglobulina M                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (31) Dosaje de inmunoglobulina A                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (32) Recuento de Linfocitos T CD3                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (33) Recuento de Linfocitos T CD3CD4                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (34) Recuento de Linfocitos T CD3CD8                      0. Elevado ( )                      1. Normal ( )                      2. Bajo ( )

Especifique valor y fecha: \_\_\_\_\_

- (35) Número de neumonías/año: \_\_\_\_\_

- (36) Número de infecciones respiratorias altas/año: \_\_\_\_\_

- (37) Número de infecciones gastrointestinales/año: \_\_\_\_\_

- (38) Número de candidiasis/año: \_\_\_\_\_

**GENOTIPO:**

- (39) MLPA: \_\_\_\_\_

- (40) FISH: \_\_\_\_\_

- (41) Cariotipo en sangre periférica: \_\_\_\_\_