



Síndrome de DiGeorge, un raro trastorno cromosómico

Autores:

Sialy de las Mercedes Rivera-López, <https://orcid.org/0000-0002-3030-2515>

Eduardo Antonio Hernández-González, <https://orcid.org/0000-00017325-6099>

Déborah Mitjans-Hernández, <https://orcid.org/0000-0002-2539-4961>

RESUMEN

Introducción: el síndrome de DiGeorge o velocardiofacial es una variante rara, que corresponde con una delección en el cromosoma 22 en el segmento 22q11. Este síndrome puede incluir anomalías faciales, cardiopatías congénitas, hipoplasia tímica, hipoparatiroidismo y trastornos renales, inmunológicos y psiquiátricos. Desde el punto de vista inmunológico, el espectro de la enfermedad abarca desde la forma más habitual con disminución de leve a moderada de linfocitos T circulantes. Muchos pacientes pueden llegar a la edad adulta requiriendo atención médica y seguimiento de por vida.

Objetivo: describir las características del Síndrome de DiGeorge.

Método: se realizó una búsqueda de información en las bases de dato Scopus, SciELO, PubMed, Lilacs, AmeliCA y Redib. Se seleccionaron 28 referencias.

Desarrollo: al encontrar un paciente sugerente de Síndrome de DiGeorge hay que realizar: un estudio analítico e inmunológico, ecografía abdominal para descartar alteraciones renales, ecocardiografía y estudios de hibridación in situ fluorescentes (FISH). Además los procedimientos para diagnosticar el síndrome de DiGeorge pueden incluir análisis de sangre y exámenes para detectar problemas del sistema inmunológico como radiografías.

Conclusiones: es de gran importancia prestar un oportuno tratamiento a esta enfermedad desde sus inicios. El manejo óptimo de los pacientes con síndrome de DiGeorge requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de estos,



incluyendo el tratamiento inmediato, la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como un apoyo constante de la familia.

Palabras clave: Síndrome de DiGeorge; Síndrome Velocardiofacial; Inmunidad; Timo

INTRODUCCIÓN

Las glándulas paratiroides son esenciales para la vida, pues desempeñan un papel central en el metabolismo del calcio. Su pequeño tamaño (entre 3 y 7 mm) no va en proporción con su importante función en la homeostasis. Constituyen el pilar fundamental del metabolismo fosfocálcico y contribuyen, junto con la vitamina D, a una dinámica compleja en la que intervienen el riñón, el hueso y el tubo digestivo ^{1, 2}

El timo es una glándula que se localiza en el tórax, caudal al tiroides, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos, que desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células. La eliminación de este órgano meses antes del nacimiento puede evitar el desarrollo de toda inmunidad celular, lo cual provoca un serio deterioro de las defensas inmunológicas que como es bien conocido dependen de los linfocitos T derivados del timo.³

El síndrome de DiGeorge, también conocido como síndrome miocárdico o síndrome de delección 22q11.2, es un trastorno caracterizado clínicamente por la tríada clásica de cardiopatía congénita y enfermedad endocrina con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria debido a aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y el timo. La ausencia congénita de timo y glándula paratiroides, fue descrita en 1968, por el Dr. Angelo M. DiGeorge, pediatra y endocrino estadounidense. Más tarde, se añadieron a este fenotipo las anomalías cardíacas, y el síndrome fue llamado “Síndrome de DiGeorge”(SDG). Antes de ser descrita por este científico las manifestaciones eran conocidas como síndrome cardiofacial⁴.

El término “síndrome de delección 22q11.2” incluye una serie de términos que anteriormente se pensaba que eran condiciones separadas, como el síndrome de



DiGeorge, el síndrome velocardiofacial y otros trastornos que tienen la misma etiología y genética, aunque sus características pueden diferir ligeramente.

Los problemas de salud comúnmente asociados con el síndrome de delección cromosómica 22q11.2 incluyen anomalías cardíacas, deterioro de la función del sistema inmunitario, paladar hendido, complicaciones relacionadas con niveles bajos de calcio en la sangre y retraso en el desarrollo con problemas emocionales y de comportamiento.⁵

Rodríguez M.⁶ et al, expreso que el SDG, puede afectar a muchos órganos y sistemas, dando lugar a alteraciones cardíacas, anomalías palatinas, dismorfias faciales, alteraciones en el desarrollo psicosocial, dificultades en el aprendizaje, etc., siendo las más características la inmunodeficiencia por déficit de células T y la hipocalcemia, aunque presentando una importante heterogeneidad clínica. Se consideraba, que este amplio espectro fenotípico, constituía diferentes entidades clínicas (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, síndrome cardiofacial) pero actualmente se sabe, que son etiológicamente idénticas y son denominadas como DS 22q11.2.

La delección antes mencionada provoca un defecto incompleto en el desarrollo del arco bronquial, que se manifiesta en forma de hipoparatiroidismo, hipoplasia del timo con inmunodeficiencia, cardiopatías conotruncuales, asociada a cambios en la cara y los riñones, trastornos mentales. Presenta una incidencia de 1 de 2,000 a 4,000 nacidos vivos, con presentación en un 96% de los casos; teniendo carácter autosómico dominante, es una rara alteración, que en el 90% de los casos corresponde a una microdelección del brazo largo (q) del cromosoma 22 en la porción 11.2, mientras que en el 10% restante puede originarse por otras delecciones o mutaciones puntuales, sugiriendo una heterogenicidad genética y la existencia de otros que determinan el mismo fenotipo⁷.

A pesar de que existen varios informes sobre esta enfermedad no se conocen publicaciones que sintetizen todo lo conocido sobre esta en estos últimos 5 años. Por lo que nos lleva preguntarnos: ¿En qué consiste el síndrome de DiGeorge?, ¿Cuáles son



sus signos y síntomas?, ¿Qué tratamiento presentan los pacientes con este trastorno? El presente trabajo tiene como objetivo describir las características del Síndrome de DiGeorge.

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa mediante los artículos recuperados en las bases de dato Scopus, SciELO, PubMed, Lilacs, BASE y Redib en el periodo comprendido entre abril de 2022 y agosto de 2022. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español; así como artículos publicados en el periodo 2018 a 2022. Se emplearon los términos “Historia del Síndrome de DiGeorge”, “Síndrome de DiGeorge”, “Signos y síntomas del Síndrome de DiGeorge”, “Síndrome de DiGeorge desde la Inmunología”, así como sus traducciones al inglés. Se seleccionaron las 28 referencias que cumplieron los criterios de valides



DESARROLLO

Las estructuras embrionarias asociadas con el síndrome de DiGeorge son principalmente los arcos tercero y cuarto y los sacos faríngeos. Hacia el día 23 del desarrollo embrionario se produce la fusión de los pliegues neurales, distinguiéndose tres estructuras: el ectodermo superficial, el tubo neural y la cresta neural. Estas células de la cresta neural migran desde las regiones anterior, posterior y cerebral hacia los núcleos faríngeos. Los arcos y las facetas son necesarios para formar estas estructuras. Los defectos en el Síndrome de DiGeorge son causados por una mala migración de las células de la cresta neural, lo que contribuye no solo a los cambios cardíacos, sino también a defectos en la formación del timo y las glándulas paratiroides.⁸

Una delección en la región 22q11.2 afecta la carga genética de unos 40-60 genes cuando faltan 3 Mb y de aproximadamente 30 genes cuando esta es de 1,5m Mb.⁵⁻⁷ La delección más común de 3Mb, descrita en el 85-90% de los individuos, se extiende desde la LCR-A a LCR-D e incluye TBX1, un gen responsable de las características comúnmente asociadas con malformaciones cardíacas, aplasia o hipoplasia del timo y las glándulas paratiroides, y otros defectos de SDG.^{9, 10}

El síndrome de DiGeorge se caracteriza por hipoplasia o aplasia de las glándulas paratiroides, lo que provoca hipocalcemia en los recién nacidos (apareciendo como tetraplejía), así como hipoplasia/aplasia del timo, que provoca hipocalcemia. . También



son comunes una variedad de malformaciones cardíacas que afectan principalmente el gasto cardíaco (tetralogía de Fallot, perturbación del arco aórtico, persistencia del tronco arterioso, etc.). Se pueden encontrar características fenotípicas faciales distintivas, como orejas bajas, paladar hendido corto, columna vertebral corta, boca pequeña, etc. Además, en muchos casos, el síndrome se asocia con retrasos psicosociales, que se manifiestan como retrasos en el aprendizaje e incluso ciertas enfermedades mentales como la esquizofrenia. Sin embargo, cada paciente con SDG es único en su presentación clínica. El número y la gravedad de los síntomas varían, incluso si son del mismo tipo genético. También varían con la edad, el género, la exposición ambiental y los cambios genéticos.¹¹

Se pueden agrupar las diferentes manifestaciones clínicas en diferentes áreas:

Los trastornos inmunológicos a menudo son el resultado del subdesarrollo de la glándula timo. A nivel celular, la disfunción de las células T, tanto numérica como funcionalmente, es la característica más común, ya que la mayoría de los pacientes tienen recuentos normales de células B y NK. Clínicamente, existe evidencia de una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias o gastrointestinales recurrentes. Debido a la expresión diferencial del defecto genético en este síndrome, los pacientes pueden presentar un deterioro funcional severo, con resultado de muerte neonatal temprana, mientras que en otros casos es menos evidente las manifestaciones clínicas típicas del síndrome, o tener un deterioro tan leve que es posible que no ser detectado y diagnosticado hasta la edad adulta.

Las malformaciones vasculares son una de las manifestaciones más comunes del síndrome de delección 22q11.2, de las cuales el tipo conotruncal es el más común. Otras alteraciones incluyen atrofia pulmonar, estenosis subclavia, origen cervical de la arteria subclavia y desviación de los grandes vasos. En algunos casos, las anomalías conotroncales pueden ir acompañadas de otras anomalías menos frecuentes, como una comunicación interauricular o interventricular, anomalías valvulares como la estenosis pulmonar y otras anomalías por defectos valvulares como la estenosis valvular pulmonar y otros.^{12, 13, 14}



Además de presentar las alteraciones mencionadas anteriormente se hace importante conocer y describir otras que al igual que las demás encontramos con frecuencia en el SDG tanto en niños como en adultos

Aplasia/inmunodeficiencia e inmunodeficiencia del timo

La inmunodeficiencia es secundaria a cambios en el timo que conducen a problemas en la producción o el funcionamiento de los linfocitos T. Aparecen poco después del nacimiento. Sin embargo, la hipoplasia del timo se encuentra con mayor frecuencia, o el timo no migra a su lugar adecuado en la cavidad torácica, lo que se manifiesta principalmente en una mayor susceptibilidad a las infecciones, particularmente en las vías respiratorias superiores y los oídos. . En la mayoría de los individuos se encuentra mayor susceptibilidad a la infección y se autorregula en la edad adulta, la inmunodeficiencia puede persistir en la edad adulta, existiendo un mayor riesgo de enfermedad autoinmune.

Enfermedades autoinmunes, estas se producen con una frecuencia más alta que en la población general. Algunas de ellas son: artritis reumatoide, hipotiroidismo, hipertiroidismo, vitíligo, anemia hemolítica.¹⁵

Enfermedades endocrinas

Hipoparatiroidismo: Se produce una hipocalcemia secundaria, que puede ser transitoria, permanente o recurrente. Ésta varía con la edad, corrigiéndose en la mayoría de los casos con el desarrollo, durante los primeros meses de vida (por la menor necesidad de hormona paratiroidea), aunque puede reaparecer en la infancia y adolescencia, o incluso en la edad adulta. Los síntomas de la hipocalcemia pueden variar desde ataques de temblor y calambres musculares, hasta desmayos e incluso crisis convulsivas en las formas más graves, que se dan principalmente en el período neonatal.

Alteraciones tiroideas Existe un riesgo de disfunción tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) que a menudo aparece después de los 10 años de edad. Esto también



se debe, a que el desarrollo de la glándula tiroides está determinada en parte por el gen TBX1. El hipotiroidismo es más frecuente en estos pacientes, mientras que el hipertiroidismo es secundario a la enfermedad autoinmune.¹⁶

Malformaciones craneofaciales.

- Malformaciones de la nasofaringe. Son muy frecuentes, aunque lo más característico es la presencia de fisura palatina submucosa y paladar hendido o incluso labio hendido. También se producen otras anomalías, como la úvula bilateral, y muchos pacientes presentan una función ocular anormal, que es una de las principales causas de deterioro del habla.
- Las fisuras intervertebrales son estrechas e inclinadas hacia arriba y hacia afuera, a veces acompañadas de presbicia.
- Las orejas son bajas, pequeñas, redondeadas, con lóbulos hipoplásicos, pegajosos o ausentes.
- Estenosis bucal e hipoplasia mandibular con reintervención.^{17, 18}

Desarrollo psicomotor y aprendizaje Estos niños sufren trastornos del desarrollo mental y motor, que se manifiestan en dificultades de aprendizaje, trastornos cognitivos tempranos, retraso del lenguaje y dificultades motrices en los primeros años. Estas deficiencias se vuelven más pronunciadas en la edad de la escuela secundaria.

Trastornos psiquiátricos Existe una alta frecuencia de trastornos de ansiedad, en particular durante el período de la infancia y la adolescencia, y de trastornos de estrés y depresión, especialmente en los adultos. Son particularmente frecuentes en los niños los trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH).¹⁹

Trastornos funcionales pediátricos

- Trastornos de la alimentación y de tránsito: la mayoría son de origen mixto, como el reflujo gastroesofágico o la falta de coordinación e hipotonía de los músculos de la faringe-laringe. El estreñimiento puede estar presente.



- Anomalías musculo-esqueléticas: durante los primeros años de vida, la hipotonía suele estar presente. Pueden darse escoliosis tempranas debidas a las malformaciones vertebrales.
- Trastornos del sueño: asociados a patologías faríngeas o a apnea del sueño.
- Trastornos del habla: el desarrollo del lenguaje, presenta un retraso medio de unos dos años (se atenúa entorno a los 3-5 años).

Otras manifestaciones de los pacientes con síndrome de DiGeorge son hiperecogenicidad, oreja prominente con poca organización y micrognatia. Otros tipos menos comunes incluyen asimetría facial, descamación de la piel, estrías, microtia o anotia, entre otros. Algunos de estos rasgos se observan mejor en la niñez y la adolescencia. En los casos de sospecha clínica o biológica del síndrome, se debe determinar su base genética. Aunque el 90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen una presentación esporádica, hasta un 10% de los casos presentan herencia no paterna, con herencia autosómica dominante, por lo que también se debe realizar estudio molecular a los padres.²⁰⁻²²

¿Cómo diagnosticar el SDG?^{23, 24}

Los médicos realizan pruebas para confirmar un diagnóstico de síndrome de delección 22q11.2. Esto puede ocurrir:

Antes del nacimiento del bebé. Si una mujer tiene antecedentes familiares de síndrome de delección 22q11.2 o si una prueba prenatal muestra que su bebé en proceso de desarrollo podría tener un síndrome de delección 22q11.2, lo más probable es que el médico solicite pruebas como las siguientes:

- una ecografía del corazón del bebé (ecocardiograma fetal)
- una resonancia magnética fetal (RM fetal)

Después del nacimiento del bebé. Si un recién nacido presenta signos de síndrome de delección 22q11.2, el médico explorará al bebé y hará preguntas sobre cualquier afección médica que haya en su familia.



El médico puede solicitar pruebas como las siguientes:

- Una tomografía computada (TC)
- Una resonancia magnética (RM)
- Una ecografía de corazón
- Análisis de la concentración de calcio y de células que luchan contra las infecciones en la sangre del bebé
- También mandará pruebas genéticas al bebé, sus hermanos y sus padres

Más adelante en la vida. Hay algunas personas con el síndrome de delección 22q11.2 a quienes se les diagnostica este síndrome cuando son mayores a través de pruebas genéticas.

Alternativamente, este síndrome también se puede diagnosticar mediante la prueba comúnmente utilizada para la delección 22q11, hibridación in situ (FISH). Sin embargo, una FISH negativa no necesariamente descarta el diagnóstico, en pacientes con deleciones más pequeñas o atípicas, lo que en estos casos requiere de otras técnicas moleculares más específicas para establecer el diagnóstico, como la amplificación de sonda múltiple dependiente de la ligadura (MLPA) o comparativa. Hibridación genética (CGH).^{25, 26}

Tratamiento del SDG²⁷

El tratamiento específico del síndrome de DiGeorge será determinado por el médico, basándose en lo siguiente: la edad, estado general de salud y la historia médica; qué tan avanzada está la enfermedad; el tipo de enfermedad; la tolerancia a determinados medicamentos y procedimientos o a terapias específicas; sus expectativas para la evolución de la enfermedad. El tratamiento también dependerá de las características específicas de cada niño en particular y puede incluir lo siguiente aspectos:



Los defectos cardíacos serán evaluados por un cardiólogo. cirujano plastico y un terapeuta del habla evaluará un labio leporino y paladar hendido. Los Gastroenterólogos y los nutricionistas evaluarán las dificultades alimento. Todos los niños tendrán una evaluación inmunológica para controlar los trastornos de células T y deben evitarse infecciones frecuentes, vacunas de virus vivos. Todos los productos derivados de la sangre con fines de transfusión (si fueran necesarias) debe ser irradiado, a menos que sea aprobado por un médico especialista en inmunología.

Causas clínicas de muerte: Aplasia Tímica., Sepsis Generalizada, Shock séptico.²⁸

CONCLUSIONES

El Síndrome de DiGeorge es un trastorno genético con cuadros variables presentes en cada persona que lo padece. Sin embargo, las condiciones que son comunes del síndrome incluyen determinados defectos cardiacos, efectos en el aspecto del rostro y ausencia o subdesarrollo del timo y las glándulas paratiroides. Es de gran importancia prestar un oportuno tratamiento a esta enfermedad desde sus inicios. El manejo óptimo de los pacientes con Síndrome de DiGeorge requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones de carácter metabólico o infeccioso. Otro punto importante es el soporte psicológico para el paciente y su familia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz-Hidalgo Carlos. El último descubrimiento anatómico: las glándulas paratiroides o Glandulae parathyreoideae de Owen-Sandström-Gley. Cir. cir. [revista en la Internet]. 2022 Feb [citado 2022 Jul 03] ; 90(1): 140-149. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2022000100140&lng=es. Epub 14-Feb-2022. <https://doi.org/10.24875/ciru.20001307>.
2. Marino L, Sykiotis GP. Patología de las glándulas paratiroides. EMC - Otorrinolaringol [Internet]. 2019;48(2):1–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347519419802>
3. Madrigal Mora L, Yanes Milian Belkys, Márquez CML, Naranjo Herrera Y, Herrera Cataya CE, Espinosa Vasquez M. El TIMO ÓRGANO PRIMARIO DE LA RESPUESTA INMUNE. In: Morfovirtual 2020. [revista en la Internet]. 2022 Feb



- [citado 2022 Jul 03] ; 90(1): 140-149. Disponible en: <http://morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/220>
4. Acosta-Aragón MA, Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T. Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: reporte de un caso. Med Lab [Internet]. 2020 [citado el 29 de junio de 2022];24(1):69–76. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/15>
 5. Hernández Antón R, Blanco Garrote JA. De los síntomas psicóticos al síndrome de DiGeorge. Psiquiatr Biol [Internet]. 2018;25(2):79–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134593418300277>
 6. Rodríguez M. Estudio de regiones de ADN por MLPA para screening de enfermedades hereditarias [Internet]. Tecnolab. 2016 [cited 16 May 2016]. Available from: http://tecnolab.com.ar/literatura.php?noticia_ID=26&osCsid=b6f7bea3c3d49bbeed2b63a49ee44353
 7. Domínguez Carrillo LG, Sánchez Lezama F, Armenta Flores R. Síndrome de delección 22q11.2 en adulto femenino: síndrome de DiGeorge. Acta méd. Grupo Ángeles [revista en la Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Jun 29] ; 17(4): 380-384. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032019000400380&lng=es. Epub 27-Sep-2021.
 8. Sierra Santos L, Casaseca García P, García Moreno A, Martín Gutiérrez V. Síndrome de Di George. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2019 Jun [citado 2022 Jun 30]; 7(2):141-143. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2014000200010&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2014000200010>.
 9. Aglony IM, Lizama CM, Méndez RC, Navarrete C, Garay F, Repetto LG et al . Clinical findings and immunologic variability in 9 patients with DiGeorge syndrome. Rev. méd. Chile [Internet]. 2018 Ene [citado 2022 Jun 30] ; 132(1): 26-32.



- Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000100004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004000100004>
10. DiGeorge Syndrome | Immune Deficiency Foundation [Internet]. Primaryimmune.org. 2021 [cited 30 Jun 2022]. Available from: <http://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specificdisease-types/digeorge-syndrome/>
 11. de la Guardia Peña OM. Enfermedades del timo por exceso y por defecto. Rev cuba hematol inmunol hemoter [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 29];35(3):1–10. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi>
 12. Rafael Fabiano R, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2018; [cited 2022 Jun 29];29(2):251–60. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038937018>
 13. Freitas AR, Sousa E, Loureiro JL, Santos M. Síndrome de DiGeorge: Dismorfia Facial Chave para o Diagnóstico. Medicina Interna [Internet]. 2018 Jun [citado 2022 Jun 30] ; 25(2): 121-122. Disponível em: http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2018000200011&lng=pt. <https://doi.org/10.24950/rspmi/imagem/214/2/2018>.
 14. Fomin A, Pastorino AC, Kim Chong A, Pereira CA, Carneiro-Sampaio M, Abe-Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. Clinics [artículo en Internet]. 2019 [cited 30 Jun 2022]; 65(9): [865-869]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-93922016000100009&lng=en.
 15. Vásquez Echeverría E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C, Lince R, et al. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. Infect. [Internet]. 2018 Jan [cited 2022 Jun 27]; 20(1): 53-5. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922016000100009&lng=en.
 16. McKusick V, Kiffin C, Hamosh A, O'Neill M, Tyler G. OMIM Entry -188400-DIGEORGE SYNDROME; DGS [Internet]. 2019 [cited 26 Jun 2022]. Available from: <http://www.omim.org/entry/188400>



17. Rafael Fabiano RM, Zen Paulo RG., Roman T, Graziadio C, Paskulin Giorgio A. Síndrome de deleção: compreendendo o CATCH22. Rev. Paul. Pediatr. [artículo en Internet]. 2020 [cited 29 Jun 2022]; 27(2): [211-220]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-
18. Guris, D. L., Fantes, J., Tara, D., Druker, B. J., Imamoto, A. 2001. Mice lacking the homologue of the human 22q11. 2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nature genetics*, [artículo en Internet]. 2018 [cited 29 Jun 2022]; 27(3): 293-298. http://tecnolab.com.ar/literatura.php?noticia_ID=26&osCsid=b6f7bea3c3d49bbeed2b63a49ee44353
19. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Macías Abraham C. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 Dic [citado 27 Jun 2022]; 29(4): 349-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400005&lng=es.
20. Yahya H. El engaño del evolucionismo. La falacia de los órganos atrofiados. [Internet]. 2019 Enero. Istanbul: Global Publishing; [Citado 28 Jun 2022] Disponible en: <https://harunyahya.es/es/Libros/639/el-engano-del-evolucionismo/chapter/983>
21. Chavarria–Bayot X. Global Publishing; 2021 [Citado 28 Jun 2022] Disponible en: <https://harunyahya.es/es/Libros/639/el-engano-del-evolucionismo/chapter/983>
22. Nolasco-de la Rosa AL, Mosiñoz-Montes R, Nuñez-Trenado LA, Román-Guzmán E, Chávez-Villicaña CE, Naranjo-Hernández G. Thymoma in childhood. A case report and review of literature. 2017 [Citado 28 Jun 2022]; 84(4):324-8. doi: 10.1016/j.circir.2015.04.034 Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922016000100009&lng=en.
23. Martínez A. Comportamiento del sistema inmune en malnutrición, obesidad y trastornos alimentarios. ALAN. 2018 Oct [cited 2022 Jun 13]; 65 (Supl1): Disponible en: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2015/suplemento-1/art-17/>



24. Diagnóstico de enfermedades genéticas. Universidad de Navarra. [Internet]. Unav.es. 2021 [cited 28 Jun 2022]. Available from: <http://www.unav.es/ocw/genetica/tema10-2.html>
25. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna 19^a ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2016. [Cited 29 Jun 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1717>
26. HIBRIDACION IN SITU. FISH [Internet]. Iqb.es. 2018 [cited 27 Jun 2022]. Available from: <http://www.iqb.es/monografia/fichas/ficha033.htm>
27. Román-Gonzalez A, Zea-Lopera J, Londoño-Tabares Sergio Alberto, Builes-Barrera Carlos Alfonso, Sanabria Alvaro. Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. Iatria [Internet]. junio de 2018 [citado el 30 de junio de 2022]; 31(2): 155-165. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932018000200155&lng=en. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n2a04>
28. 22q11.2 Deletion - 22q.org [Internet]. 22q.org. 2018 [cited 25 Jun 2022]. Available from: <http://www.22q.org/about-22q/new-diagnosed/deletion/>