

Protocolo de evaluación en investigación 22Q-11

Unidad de Neurodesarrollo y Neurología del Hospital Universitario San Cecilio.

Introducción

El síndrome 22q11.2 es un síndrome genético con una incidencia de alrededor de 1 por 4000 en niños nacidos vivos (Devriendt et al., 1998, Óskarsdóttir, et al., 2004). Si bien las características principales del síndrome consisten en defectos cardíacos congénitos, inmunodeficiencias, hipocalcemia, insuficiencias velofaríngeas, presencia de paladar hendido y dificultades de aprendizaje, el síndrome 22q11 se encuentra dentro de los síndromes con mayor variabilidad clínica, presentando más de 180 características asociadas con el mismo. A lo largo de su historia, ha recibido numerosos nombres, incluido síndrome velocardiofacial o Shprintzen, síndrome de Sedlac̣ková, síndrome de DiGeorge, síndrome de anomalías conotruncales y de la cara, síndrome Cayler y CATCH-22, entre otros. La diversidad de nombres refleja la variabilidad fenotípica que resulta de la delección 22q11.2 (Squarcione, Chiara Torti, Di Fabio, y Biondi, 2013). Pese al conocimiento de la localización genética del síndrome 22q11 que implica la delección de alrededor de 30-40 genes en el brazo largo del cromosoma 22, la expresión fenotípica del síndrome es muy heterogénea en cuanto a las características neuropsicológicas, clínicas y comportamentales del síndrome (Moberg, P, et al 2018).

En términos generales se suelen señalar problemas cognitivos y comportamentales, encontrando coeficientes intelectuales por debajo de 70 en aproximadamente el 50% de los pacientes y mayor incidencia de psicosis en la adolescencia y la adultez (Swillen et al., 1997, 2000; Gerdes et al., 2001; Niklasson et al., 2001, 2002; Barnea-Goraly et al., 2003); la heterogeneidad de los resultados sobre los efectos neuropsicológicos producidos por el síndrome 22q11 en dominios específicos obtenidos en la investigación, ponen de manifiesto la necesidad de realizar un protocolo de evaluación amplio con la

finalidad de aislar los componentes específicos del síndrome que estén en la base del resto de la sintomatología asociada (Moberg, P, et al 2018).

Existen numerosas investigaciones dirigidas a evaluar diferentes dominios neuropsicológicos asociados al síndrome. En estos estudios se han hallado, sobre todo, dificultades en función ejecutiva (Bish et al. 2005; Henry et al. 2002; Rockers et al. 2009; Sobin et al. 2004; Van Aken et al. 2010; Woodin et al. 2001), memoria verbal y no verbal (Bearden et al. 2001; Henry et al. 2002; Lajiness-O'Neill et al. 2005; Majerus et al. 2007), atención (Bearden et al. 2001; Swillen et al. 1999a, b; Woodin et al. 2001), funcionamiento visoespacial (Antshel et al. 2008; Cabaral et al. 2012; Simon et al. 2005) y visomotor (Howley et al. 2012), memoria de trabajo (Lajiness-O'Neill et al. 2005), lenguaje (Moss et al. 1999), matemáticas, concretamente en el cálculo y la representación de magnitud numérica (Woodin et al., 2001; De Smedt et al., 2006) y en teoría de la mente (Olszewski, A. K., 2014.).

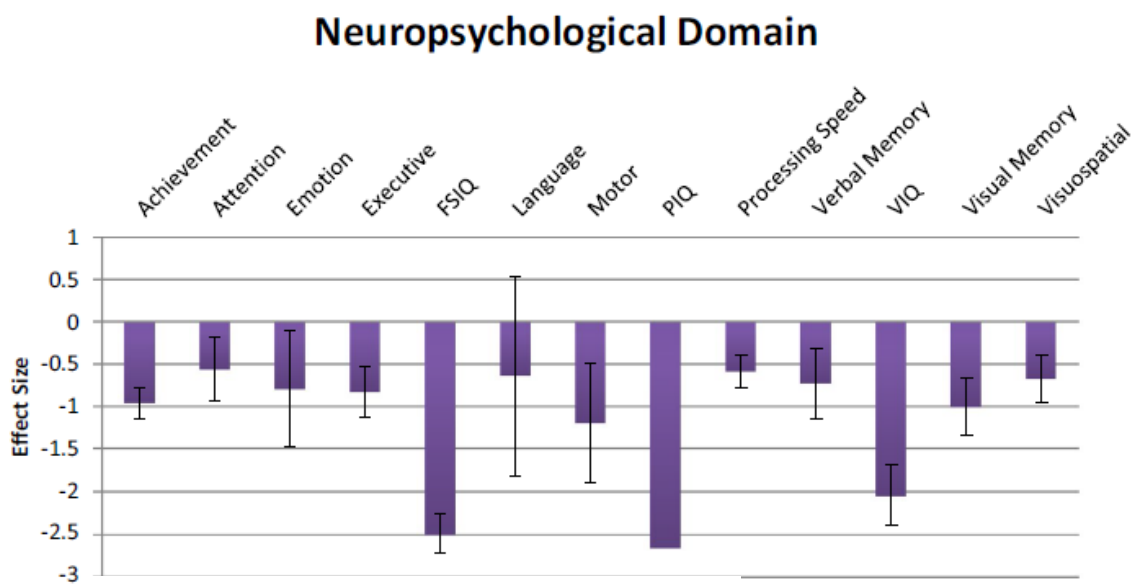


Gráfico extraído de Moberg, et al. (2018).

En general se indica la existencia de mayor afectación en los dominios no verbales (Andersson et al. 2008; Moss et al. 1999; Scherer et al. 1999, 2001), si bien algunos estudios apuntan que a un mayor deterioro verbal mayor es la probabilidad de sintomatología psiquiátrica en la adolescencia y la edad adulta.

Respecto al lenguaje y procesos lectores, los datos son inconsistentes respecto a la naturaleza específica de estos déficits. No se han encontrado

alteraciones significativas en procesos más automáticos como la repetición de oraciones, lectura de palabras y procesamiento fonológico, mientras se aprecian dificultades en comprensión lectora, y lenguaje expresivo (Solot et al. 2001; Woodin et al. 2001; De Smedt et al. 2006; Simon et al. 2005).

Vicari et al (2012) realizó una investigación comparando individuos con síndrome 22q11 y discapacidad intelectual asociada, con sujetos que no presentaban esta segunda condición. Llevó a cabo el estudio mediante una evaluación neuropsicológica con adolescentes 22q11, observando que si bien aquellos individuos con discapacidad intelectual presentaron dificultades en el lenguaje y en diversos aspectos de la memoria, en sujetos sin esta condición persistían las dificultades visoespaciales y en memoria corto plazo visual (visual-object short-term memory task); siendo posibles características específicas del síndrome 22q11. Estos autores descartan que individuos con síndrome 22q11 puedan ser considerados como un grupo único de un perfil neuropsicológico homogéneo, debiendo ser evaluados en relación a sus capacidades intelectuales globales (Vicari, et al., 2012).

No obstante, la mayor parte de los estudios contienen muestras pequeñas y presentan numerosas limitaciones metodológicas que dificultan la homogeneidad de los resultados, entre ellas el amplio rango de edad y desarrollo de los participantes seleccionados que ha dificultado llevar a cabo la aplicación de pruebas imposibilitando la realización de análisis estadísticos fiables (Niklasson, L., Rasmussen, P, Oskarsdottir, S. y Gillberg, C., 2002). El reciente estudio de meta-análisis realizado por Moberg et al., (2018) incide en este aspecto, concluyendo que el uso de muestras pequeñas en ausencia de grupos de comparación por edades y la cantidad de estudios de evaluación del funcionamiento cognitivo en un rango limitado de dominios neuropsicológicos, son insuficientes para establecer comparaciones fiables respecto al rendimiento entre dominios que permita identificar las deficiencias de mayor peso en el síndrome 22q11 (Moberg, P, et al 2018).

Una evaluación neuropsicológica completa de los sujetos afectados por este síndrome en nuestra comunidad, permitirá un perfil neuropsicológico de cada individuo con el fin de deducir los dominios más afectados. La comparación entre ellos aportará una visión más amplia de las funciones neuropsicológicas relacionadas con la sintomatología asociada y servirá de base para la planificación de intervenciones más precisas y ajustadas a las necesidades generales y concretas de cada individuo.

Objetivos generales y específicos de la investigación

Los objetivos generales:

- Obtener un perfil de funcionamiento neuropsicológico característico de pacientes en edad pediátrica (niños y adolescentes) con el síndrome 22q11.
- Detectar aquellos dominios neuropsicológicos más afectados en la base del rendimiento cognitivo característico de esta población.
- Otorgar evidencia en favor de la realización de actuaciones coordinadas entre distintos profesionales de la salud que contemplen el funcionamiento neuropsicológico de las personas con síndrome 22q11.

Objetivos específicos:

- Obtener datos sobre el funcionamiento neuropsicológico de niños y adolescentes afectados con el síndrome 22q11.
- Proporcionar información que faciliten protocolos de evaluación e intervención generales y adaptados a cada caso.
- Realizar a cabo una evaluación exhaustiva de todos los procesos neuropsicológicos en 22q11, comparando puntuaciones obtenidas en dominios verbales y no verbales.
- Observar la relación existente entre dominios neuropsicológicos afectados y enfermedades psiquiátricas observadas.

Método

Características de la muestra

El proyecto de investigación tiene como objetivo la evaluación de sujetos con el síndrome 22q11 de entre 6 y 16 años de edad, sin presencia de otras alteraciones que afecten los dominios neurocognitivos evaluados y puedan, por tanto, alterar los resultados propios de este síndrome.

Protocolo del estudio

Se iniciará el estudio después de dar información detallada por escrito de la investigación a los padres y previa firma de consentimiento informado según la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección d datos de Carácter Personal y la ley 41/2002 de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El protocolo de evaluación consistirá en un total de 3 horas de administración de pruebas, repartidas en 2 sesiones de 1 hora 30 minutos con un descanso intermedio de 20 minutos cada una. Al inicio de la primera sesión, se entregarán los siguientes cuestionarios cuyos resultados se recogerán en la segunda sesión de evaluación:

- Cuestionario sociodemográfico personalizado
- Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI)
- Inventario de depresión de Beck (BDI)
- Cuestionario de evaluación conductual de la función ejecutiva (BRIEF-2)
- Cuestionado de evaluación del comportamientos de 6 a 16 años (CBCL)

Posteriormente, se procederá a administrar las pruebas en el siguiente orden:

Primera Sesión	Segunda Sesión
Cubos (WISC-V) Semejanzas (WISC-V) Matrices (WISC-V) Dígitos (WISC-V) TAVECI corto plazo	Atención auditiva y flexibilidad cognitiva (NEPSY-II) Inhibición (NEPSY-II) Clasificación de animales (NEPSY-II) Compren. de instrucciones (NEPSY-II) Figura compleja de Rey corto plazo
20' Descanso	20' Descanso
TAVECI largo plazo Vocabulario (WISC-V) Balanzas (WISC-V) Puzles Visuales (WISC-V) Span de dibujos (WISC-V) Búsqueda de símbolos (WISC-V) Aritmética (WISC-V y BAS-II)	Figura compleja de Rey largo plazo Fluidez verbal (NEPSY-II) Test de colores y palabras (STROOP) Test del Zoo Reconocimiento emocional (NEPSY-II) Teoría de la mente (NEPSY-II) Golpeteo con los dedos (NEPSY-II)

Con el objetivo de evaluar los dominios neuropsicológicos reflejados en la siguiente tabla:

Dominios neuropsicológicos evaluados	
FUNCIÓN EJECUTIVA	PRUEBA UTILIZADA
Atención auditiva	Atención sostenida y selectiva auditiva (NEPSY-II)
Flexibilidad	Test de colores y palabras STROOP Atención sostenida y selectiva auditiva (NEPSY-II)
Inhibición	Inhibición (NEPSY-II)
Memoria de trabajo	
- Auditiva	Dígitos (WISC-V)
- Visual	Span de dibujos (WISC-V)
Planificación	Test del Zoo
Clasificación	Clasificación animales (NEPSY-II)
LENGUAJE	
Comprensión verbal	Compren. instrucciones (NEPSY-II)
Fluidez verbal semántica y fonológica	Fluidez verbal (NEPSY-II)
Velocidad lectora	Test de colores y palabras (STROOP)
Comprensión verbal y vocabulario	Semejanzas y Vocabulario (WISC-V)
MEMORIA Y APRENDIZAJE	
Memoria Visual	Figura compleja de Rey
Memoria verbal	TAVECI
Aprendizaje	TAVECI
COGNICIÓN SOCIAL	

Teoría de la mente	Teoría de la mente (NEPSY-II)
Reconocimiento de emociones	Reconocimien. emocional (NEPSY-II)
PROCESAMIENTO VISOESPACIAL	
Proc. visoespacial manipulativo	Cubos (WISC-V)
Proc. visoespacial mental	Puzles visuales (WISC-V)
Procesamiento visoperceptivo	Figura compleja de Rey
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	
Velocidad de procesamiento	Claves (WISC-V) Búsqueda de símbolos (WISC-V)
RAZONAMIENTO	
Razonamiento fluido	Balanzas (WISC-V) Matrices (WISC-V)
ARITMÉTICA	
Cálculo simple	Aritmética (BAS-II)
Operaciones aritméticas	Aritmética (WISC-V)

La selección de pruebas se ha realizado bajo los siguientes criterios principales:

1. Disposición de baremos españoles completos comprendidos entre las edades de 6 y 16 años en ambos sexos para todas las pruebas.
2. Validación de las pruebas en la literatura científica de evaluación neuropsicológica.

Posibles implicaciones de la investigación

El estudio planteado de niños y adolescentes con el síndrome 22q11, puede ser el primer paso para estudiar variables neuropsicológicas y clínicas que puedan relacionarse con los frecuentes trastornos psiquiátricos desencadenados en la adolescencia, consensuados en la bibliografía. Atendiendo a la correlación positiva encontrada entre estos trastornos y una mayor afectación del lenguaje, todavía no bien especificada ni comprobada, consideramos que esta hipótesis puede determinar la línea de investigación a seguir en posteriores estudios.

Bibliografía

- Andersson F., Glaser B., Spiridon M., Debbane M., Vuilleumier P., y Eliez S. (2008). Impaired activation of face processing networks revealed by functional magnetic resonance imaging in 22q11.2 deletion syndrome. *Biological Psychiatry* 63(1), 49–57
- Antshel K. M., Peebles J., AbdulSabur N., Higgins A. M., Roizen N., Shprintzen R., et al (2008). Associations between performance on the Rey-Osterrieth complex figure and regional brain volumes in children with and without velocardiofacial syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 33 (5), 601–622.
- Barnea-Goraly N., Menon V., Krasnow B., Ko A., Reiss A., y Eliez S. (2003). Investigation of White matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1863-1869.
- Bearden C. E., Woodin M. F., Wang P. P., Moss E., McDonald-McGinn D., Zackai E., et al (2001). The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 447–464.
- Bish J. P., Ferrante S. M., McDonald-McGinn D., Zackai E., y Simon T. J. (2005). Maladaptive conflict monitoring as evidence for executive dysfunction in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Developmental Science*, 8(1), 36–43.

- Cabral M. H., Beaton E. A., Stoddard J., Simon T. J. (2012). Impaired multiple object tracking in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 4(1), 6.
- De Smedt B., Swillen A., Devriendt K., Fryns J. P., Verschaffel L., Ghesquiere P. (2006). Mathematical disabilities in young primary school children with velo-cardio-facial syndrome. *Journal of Genetic Counseling*, 17(3), 259–280.
- Gerdes M., Solot C, Wang P., McDonald-McGinn D. M., y Zackai E. H. (2001). Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genetics in Medicine* 3, 41-44.
- Henry J. C., van Amelsvoort T., Morris R. G., Owen M. J., Murphy D. G., Murphy K. C. (2002). An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia*, 40(5), 471–478.
- Howley S. A., Prasad S. E., Pender N. P., y Murphy K. C. (2012) Relationship between reaction time, fine motor control, and visual-spatial perception on vigilance and visual-motor tasks in 22q11.2 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 33(5), 1495-1502.
- Lajiness-O'Neill R. R., Beaulieu I., Titus J. B., Asamoah A., Bigler E. D., Bawle E. V., y Pollack R. (2005). Memory and learning in children with 22q11.2 deletion syndrome: evidence for ventral and dorsal stream disruption? *Child Neuropsychology*, 11(1), 55–71.
- Majerus S., Van der Linden M., Braissand V., y Eliez S. (2007). Verbal short-term memory in individuals with chromosome 22q11.2 deletion: specific deficit in serial order retention capacities? *American Journal of Mental Retardation*, 112(2), 79–93.
- Moberg, P. J., Richman, M. J., Roalf, D. R., Morse, C. L., Graefe, A. C., Brennan, L. Vickers, K., Tsering, W., Kamath, V., Turetsky, B., Gur, R. C., y Gur, R. E. (2018). Neurocognitive Functioning in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome: A Meta-Analytic Review. *Behavior Genetics*, 48, 259-270.
- Moss E. M., Batshaw M. L., Solot C. B., Gerdes M., McDonald-McGinn D. M., Driscoll D. A. et al., (1999). Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *The Journal of Pediatrics* 134(2), 193–198.

- Niklasson L., Rasmussen P., Óskardóttir S., y Gillberg C. (2001). Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 3, 79-84.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Óskarsdóttir, S., y Gillberg, C. (2002). Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44(1), 44-50.
- Olszewski A. K. (2014). Theory of Mind in Youth and Emerging Adults with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome, With and Without Comorbid Mood Disorder (Tesis doctoral). Eastern Michigan University, United States.
- Rockers K., Ousley O., Sutton T., Schoenberg E., Coleman K., Walker E., y Cubells J. F. (2009). Performance on the modified card sorting test and its relation to psychopathology in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53(7), 665–676.
- Scherer N. J., D'Antonio L. L., y Kalbfleisch J. H. (1999). Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 88(6), 714–723.
- Scherer N. J., D'Antonio L. L., y Rodgers J. R. (2001) Profiles of communication disorder in children with velocardiofacial syndrome: comparison to children with Down syndrome. *Genetics in Medicine* 3(1), 72–78.
- Simon T. J., Bearden C. E., Mc-Ginn D. M., y Zackai E. (2005). Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex* 41(2):145–155
- Sobin C., Kiley-Brabeck K., Daniels S., Blundell M., Anyane-Yeboah K., y Karayiorgou M. (2004). Networks of attention in children with the 22q11 deletion syndrome. *Dev Neuropsychol* 26(2):611–626.
- Solot C. B., Gerdes M., Kirschner R. E., McDonald-McGinn D. M., Moss E., Woodin M., et al. (2001) Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genetics in Medicine*, 3(1), 67–71.

- Squarcione, C., Chiara Torti, M., Di Fabio, F., y Biondi M. (2013). 22q11 deletion síndrome: a review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1873-1884.
- Swillen A., Devriendt K., Legius E., Eyskens B., Dumoulin M., Gewillig M., y Fryns J. P. (1997). Intelligence and psychological adjustment in velo-cardio-facial síndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics* 34, 453-458.
- Swillen A., Vandeputte L., Cracco J., Maes B., Ghesquiere P., Devriendt K., y Fryns J. P. (1999a). Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardiofacial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychology* 5(4), 230–241.
- Swillen A., Vogels A., Devriendt K., y Fryns J. P. (2000). Chromosome 22q11 Deletion Syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *American Journal of Medical Genetics* 97, 128-135.
- Van Aken K., Swillen A., Beirinckx M., Janssens L., Caeyenberghs K., y Smits-Engelsman B. (2010). Prospective control abilities during visuo-manual tracking in children with 22q11.2 deletion syndrome compared to age- and IQ-matched controls. *Research in Developmental Disabilities*, 31(3), 634–641.
- Vicari, S., Montovan, M., Addona, F., Costanzo. F., Verucci, L., y Menghini, D. (2012). Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behavior Genetics*, 42, 287-298.
- Woodin M., Wang P. P., Aleman D., McDonald-McGinn D., Zackai E., y Moss E. (2001). Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in Medicine*, 3(1), 34–39.