

Protocolo

Evaluación y seguimiento inmunitario de los pacientes pediátricos afectados del síndrome de delección 22q11.2

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.

Versión 1 | **Fecha** Marzo 2026

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para una correcta evaluación inmunológica, seguimiento y medidas preventivas a tomar en el paciente en edad pediátrica afecto del síndrome de delección 22q11.2.

1. Justificación

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El síndrome de delección 22q11.2 puede afectar a muchos órganos y sistemas con posibilidad de múltiples manifestaciones clínicas asociadas, por lo que el seguimiento multidisciplinar es imprescindible. Entre las manifestaciones clínicas descritas encontramos: anomalías cardíacas congénitas (60-80%), defectos palatinos, autoinmunidad (10%) - principalmente en forma de citopenias autoinmunes, artritis y tiroiditis -, infecciones recurrentes (35-40%) - sobre todo por microorganismos no oportunistas y en su mayoría relacionadas con defectos anatómicos -, inmunodeficiencia celular T de diferente grado que requiere estudio para valorar medidas profilácticas así como una vacunación específica, alteraciones hormonales (hipocalcemia, hipoparatiroidismo), alteración del neurodesarrollo con dificultades en el aprendizaje y retraso psicomotor y trastornos psiquiátricos. Por ello, se requiere el control conjunto por múltiples especialistas y se recomienda también el apoyo psicológico al paciente y su familia.

El síndrome de delección 22q11.2 no tiene un tratamiento curativo en la mayoría de los pacientes. Una excepción muy poco frecuente son los casos asociados a atimia congénita (<1%), que implica una inmunodeficiencia muy

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

grave con práctica ausencia de linfocitos T y un comportamiento clínico similar al de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), cuyo tratamiento es el trasplante de timo (TT).

2. Objetivo

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con síndrome de delección 22q11.2 desde el punto de vista inmunitario.

3. Profesionales implicados

Profesionales que atiendan a pacientes afectados del síndrome de delección 22q11.2.

4. Población diana

Pacientes pediátricos (<18 años) afectados del síndrome de delección 22q11.2 y controlados en nuestro centro. Actualmente es el servicio de Genética quien realiza la coordinación de la atención de estos pacientes y se dispone de un protocolo global de seguimiento.

Posteriormente, y a partir de los 18 años, solo los pacientes con compromiso inmunitario importante o manifestaciones autoinmunes o de desregulación inmunitaria serán transferidos a la Unidad de Inmunología de adultos según el correspondiente protocolo de transición ([ver aquí](#)).

5. Descripción del protocolo

5.1. Diagnóstico inmunológico del síndrome de delección 22q11.2

El diagnóstico inmunológico del síndrome de delección 22q11.2 se basa en los [criterios diagnósticos](#) de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID): microdelección 22q11.2 (identificada gracias a estudios genéticos como array-CGH) y signos de inmunodeficiencia consistente en infecciones recurrentes o graves y/o desregulación inmune.

El síndrome de delección 22q11.2 incluye pacientes con fenotipo de síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial o síndrome de anomalía facial conotruncal. Actualmente, el término usado es Síndrome de delección 22q11.2, y se suele reservar la denominación de Síndrome de DiGeorge a aquellos pacientes con fenotipo 22q11.2 pero en los que no se identifica la microdelección. Los pacientes con duplicación 22q11.2 puede presentar algunos fenotipos superpuestos con los de las delecciones, aunque a menudo de menor gravedad.

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

A nivel inmunológico, estos pacientes presentan una hipoplasia tímica de grado variable, asociada a una producción deficiente de linfocitos T. No obstante, no existe una correlación entre el tamaño de la delección y el grado de linfopenia T. Según la afectación de los linfocitos T, los pacientes se clasifican tal y como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación propuesta para los pacientes con delección 22q11.2 según el grado de linfopenia T asociada.

Terminología actualizada	Terminología previa
22q11.2del sin linfopenia T (CD3+ >1500 células/μl)	DiGeorge sin linfopenia T
22q11.2del con leve linfopenia T (CD3+ <1500 células/μl)	DiGeorge parcial
22q11.2del con atimia congénita (CD3+ <50 células/μl)	DiGeorge completo
22q11.2del con atimia congénita y desregulación inmune autólogo (síndrome tipo Omenn)	DiGeorge atípico (completo)

Fuente; tomado de Mustillo PJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development*. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):247-270. y Van Oers NSC, Sullivan KE. *The systemic effects of 22q11.2 deletion syndrome on immunity*. J Hum Immun. 2026;2(1):e20250190.

Para el diagnóstico fenotípico inmunológico es necesario realizar un estudio de poblaciones linfocitarias básicas y avanzadas que incluyan linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+, CD4+ vírgenes y emigrantes tímicos recientes (RTE) para valorar el grado de linfopenia y descartar una posible atimia congénita (linfocitos T CD3+ <50 células/μL). Los pacientes nacidos en Cataluña disponen además de los valores de los círculos de escisión del receptor de células T (TREC) realizados en la prueba de cribado neonatal que aporta información sobre la capacidad del timo para generar nuevas células T funcionales y cuyo resultado alterado aumenta la posibilidad de tener una linfopenia T. El estudio de la función linfocitaria con fitohemaglutinina (PHA), se recomienda realizarla en los pacientes con linfopenia T grave o sospecha de atimia congénita, aunque su valor es relativo y es más consistente la determinación de linfocitos CD4+ vírgenes y RTE. Con estos resultados se determinarán las recomendaciones acerca de las precauciones e intervenciones a seguir respecto a la necesidad de profilaxis antimicrobianas y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas.

En algunos estudios se ha descrito la asociación de autoinmunidad con valores disminuidos de linfocitos B de memoria (*switched*) y de linfocitos T CD4+ vírgenes.

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

5.2. Profilaxis antimicrobiana y vacunación en los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 según la afectación inmunitaria asociada.

Como se ha comentado anteriormente, con la excepción de las formas asociadas a atimia congénita que pueden ser candidatas a TT, en la actualidad, no se dispone de un tratamiento curativo para el síndrome de delección 22q11.2. Sin embargo, se deben valorar opciones preventivas y un subgrupo de pacientes puede beneficiarse de profilaxis antimicrobiana en función del grado de linfopenia T que presenten. En este contexto, los criterios para la profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* mediante la administración de trimetoprim-sulfametoxazol oral (a partir de las 4 semanas de vida, a dosis de 5 mg/kg/día administrado tres veces por semana) se han extrapolado de las recomendaciones establecidas para pacientes pediátricos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (disponible [aquí](#)). Dichos criterios incluyen, menores de 6 años, un porcentaje de linfocitos T CD4+ inferior al 15 % o un recuento absoluto menor de 500 células/mm³, y a partir de los 6 años, valores de CD4+ inferiores a 200 células/mm³ o por debajo del 15 %.

Respecto a la vacunación, todas las vacunas inactivadas están indicadas según el calendario vacunal vigente. También se recomienda administrar la vacuna frente al neumococo 23-valente (2 dosis) en pacientes mayores de 2 años en pauta secuencial a la 15-valente. Cuando esté disponible la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PNC20) para población pediátrica, se administrará reemplazando la pauta secuencial actual. El número de dosis de PNC20 dependerá de la edad de inicio de la vacunación. Además, en breve, se prevé la desaparición de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PN23V) del mercado.

La vacunación frente a gripe (vacuna inactivada) y SARS-CoV-2 está recomendada anualmente para los pacientes y sus convivientes.

En cuanto a las vacunas vivas atenuadas de los 12 meses de edad, si se pueden administrar siempre que el paciente cumpla los criterios de la tabla 2. En el caso de la vacuna oral frente al rotavirus, se recomienda administrarla si se cumplen los criterios 1, 2 y 4.

Tabla 2. Criterios recomendados para la administración de las vacunas vivas atenuadas de los 12 meses de edad en los pacientes con síndrome de delección 22q11.2.

Resultados de laboratorio	Comentario
1. CD4 $\geq$ 400 células/mm ³ (valor absoluto)	Recomendado
2. CD8 $\geq$ 200 células/mm ³ (valor absoluto)	Recomendado
3. IgG antitetánica protectora ($\geq$ 3 semanas tras la 3. ^a dosis) †	Recomendado
4. Porcentaje de CD45RA+ CD3+/CD4+ > porcentaje de CD45RO+ CD3+/CD4+	Utilizar datos de la evaluación más precoz

† La determinación de anticuerpos IgG frente al antígeno de superficie de la hepatitis B puede considerarse una alternativa razonable si no se dispone de IgG frente a tétanos.

Fuente; tomado de Mustillo PJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development*. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):247-270

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

En los pacientes con atimia congénita asociada y hasta la realización del TT, se recomienda la instauración de otras profilaxis antimicrobianas adicionales a la de *P. jirovecii* - y equivalentes a las de la IDCG - que incluye profilaxis antiviral con aciclovir oral (1000 mg/m²/día en dos o tres tomas), antifúngica con fluconazol oral (6 mg/kg cada 48 horas en menores de un mes y 6 mg/kg/día en mayores de un mes), así como la administración de gammaglobulina inespecífica por vía subcutánea o intravenosa a partir de las 2–3 semanas de vida. En cuanto a la vacunación, se contraindican todas las vacunas vivas atenuadas y respecto a las vacunas inactivadas, estas son seguras, pero por lo general no producen una respuesta protectora eficaz hasta que se logra la reconstitución de los linfocitos T.

5.3. Tratamiento curativo del síndrome de delección 22q11.2

La mayoría de los pacientes presentan una afectación inmunitaria leve-moderada y en estos casos no existe un tratamiento curativo.

En el caso de que se asocie una atimia congénita (<1% de los casos) y tal como se ha comentado previamente en este protocolo, se valorará como opción terapéutica el TT, aunque no modifica la evolución de las restantes comorbilidades propias del síndrome y su indicación requerirá una valoración global de las comorbilidades y pronóstico del paciente. Actualmente, el TT se realiza en solo dos centros a nivel mundial, el Great Ormond Street Hospital (Londres) y el Duke University Hospital (EE. UU.), con una supervivencia global del 75–80%. El procedimiento consiste en la implantación intramuscular de fragmentos de timo procedentes de donantes compatibles en grupo sanguíneo, generalmente en uno o ambos músculos cuádriceps. El tejido tímico se obtiene de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, tras un proceso de linfo-depleción y cultivo. Aproximadamente a los 6-9 meses, y con inmunosupresión leve -principalmente ciclosporina a dosis bajas-, se inicia la reconstitución inmunológica. Sin embargo, en los primeros meses postrasplante pueden aparecer fenómenos autoinmunes, especialmente citopenias o alteraciones tiroideas, lo que requiere un seguimiento clínico estrecho.

5.4. Seguimiento inmunológico de los pacientes con síndrome de delección 22q11.2

La tabla 3 muestra una propuesta de los biomarcadores inmunológicos a solicitar en el seguimiento inmunológico de estos pacientes. En aquellos con linfocitos T dentro del intervalo de referencia y situación clínica estable, no se considera necesaria la monitorización periódica de las subpoblaciones linfocitarias. En estos casos, se recomienda únicamente la determinación seriada de concentraciones de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), conforme a lo indicado en la tabla 3, dado que estos pacientes pueden presentar de manera progresiva alteraciones en la diferenciación de los linfocitos B, con el consiguiente desarrollo de una disfunción

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

en la producción de anticuerpos. Esta alteración es especialmente relevante en aquellos con antecedentes de infecciones bacterianas de repetición.

A nivel clínico se recomienda una visita anual para identificar la aparición de manifestaciones autoinmunes, como artritis, tiroiditis y citopenias. Estas dos últimas complicaciones se pueden monitorizar gracias al seguimiento por parte de endocrinología que precisan estos pacientes. También se describen manifestaciones inflamatorias como uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad intersticial granulomatosa pulmonar.

La evaluación de la respuesta vacunal frente a antígenos polisacáridos se realizará de forma individualizada, en función de la evolución clínica del paciente.

Tabla 3. Recomendaciones sobre los biomarcadores inmunitarios a monitorizar en el seguimiento ^a.

Biomarcadores	Al diagnóstico	8–11 meses	4–5 años	10 años y cada 5–10 años
Poblaciones TBNK	X	X	± ^b	
Linfocitos CD4+y CD8+ vírgenes	X			
IgG/IgA/IgM		X	X	X
Respuesta vacunal tétanos		X	X	±

^a Individualización de los casos. Pueden requerirse evaluaciones más frecuentes o más exhaustivas en pacientes con alteraciones analíticas significativas, infecciones recurrentes, graves u oportunistas, o con sospecha de autoinmunidad.

^b La indicación debe basarse en resultados analíticos previos, antecedentes infecciosos, accesibilidad, coste o realización de cirugía cardíaca con timectomía parcial tras los 8–11 meses de vida.

Fuente; tomado de Mustillo PJ, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development*. J Clin Immunol. 2023 Feb;43(2):247-270.

6. Documentos relacionados (protocolos, procedimientos y otros documentos con los que se vincula)

Título documento	Código
Plan de transición del paciente con una inmunodeficiencia primaria desde pediatría a la unidad de adultos	
Guía de vacunación de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias	
Síndrome de delección 22q11.2 (XUEC)	

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

7. Referencias

1. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, Notarangelo LD, Haddad E, Davies EG, de la Morena MT, Hartog N, Yu JE, Hernandez-Trujillo VP, Ip W, Franco J, Gambineri E, Hickey SE, Varga E, Markert ML. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol*. 2023 Febrero;43(2):247-270. doi: 10.1007/S10875-022-01418-Y.
2. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):422-5. doi: 10.1136/adc.86.6.422.
3. Howley E, Davies EG, Kreins AY. Congenital atimia: unmet needs and practical guidance. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Mar 13;19:239-254. doi: 10.2147/TCRM.S379673.
4. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, Morrogh DM, Adams S, Ip W, Worth A, Jones A, Meyer-Parsonson I, Gaspar HB, Gilmour K, Davies EG, Ladomenou F. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood*. 2019 Jun 13;133(24):2586-2596. doi: 10.1182/BLOOD.2018885244.
5. Crowley B, Ruffner M, McDonald McGinn DM, Sullivan KE. Variable immunodeficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2082-2086. doi: 10.1002/AJMG.A.38597.
6. Kreins AY, Bonfanti P, Davies EG. Current and future therapeutic approaches for thymic stromal cell defects. *Immunol Front*. 2021 Mar 18;12:655354. doi: 10.3389/FIMMU.2021.655354.
7. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete atimia. *Immunol Front*. 2013 Oct 31;4:322. doi: 10.3389/FIMMU.2013.00322.
8. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE; International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. Immunoglobulin deficiencies: The B lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatric*. 2012 Nov;161(5):950-3. doi: 10.1016/J.JPIDS.2012.06.018. Epub 2012 Jul 17. Errata in: *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):658. Gathman, Benjamin [corrected to Benjamin Gathmann, M A].
9. Ogunsola H, Malik S, Rogers H, Pearce BD. A Systematic Review of Autoimmunity in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Expert Rev Mol Med*. 2026 Jan 8:1-59. doi: 10.1017/erm.2026.10031.
10. Van Oers NSC, Sullivan KE. The systemic effects of 22q11.2 deletion syndrome on immunity. *J Hum Immunity*. 2026;2(1):e20250190.

Protocolo	Versión
Síndrome de delección 22q11.2 en el paciente pediátrico	1

Trazabilidad

Elaborado	Revisado	Validado
Nombre/cargo: Andrea Martín Nalda Facultativa especialista Servicio/comisión: UPIIP / Pediatría Dirección de referencia: Asistencial. HI	Nombre/cargo: Andrea Martín y Jacques G. Rivière Facultativos especialistas Pere Soler Palacín Jefe de Servicio Servicio/comisión: UPIIP / Pediatría Dirección de referencia: Asistencial. HI	Nombre/cargo: Pere Soler Palacín Servicio/comisión: UPIIP Dirección de referencia: Asistencial. HI
Fecha: Octubre 2025	Fecha: Marzo 2026	Fecha: Marzo 2026

No se garantiza la validez de este documento una vez impreso. La versión vigente está disponible en formato electrónico en el servidor.

Histórico de actualizaciones

Frecuencia de actualización programada cada 3 años		Próxima actualización 2029	
Versión	Motivo de la actualización	Responsable de aprobación de la versión	Fecha de cierre de la versión
1	Protocolo de nueva creación	Pere Soler Palacin	2026