

SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q11.2

Autores: A. Cueto-González, T. Vendrell

Co-Autores: M. Serrano, E. Gabau.

Primera revisión: Enero 2013

Actualización: Marzo 2019

Versión: Castellano

XUEC en MALALTIES MINORIATIVES COGNITIU CONDUCTUALS DE BASE GENETICA EN EDAT PEDIATRICA



QUÉ ES EL SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q11.2

El síndrome de delección 22q11.2, descrito también anteriormente por sus características clínicas como Síndrome de DiGeorge o Velocardiofacial, es el síndrome de delección cromosómica más frecuente y la segunda causa genética de defectos cardíacos congénitos. Ocurre con una frecuencia aproximada de 1/2000-1/4000 recién nacidos vivos. A pesar de su alta prevalencia, a menudo no se diagnostica de forma precoz correctamente porque las características clínicas pueden ser leves o muy variables, no presentando todos los casos todas las características clínicas descritas en el síndrome. Así algunos padres de niños con delección 22q11.2 tienen la misma anomalía pero no tienen ninguna característica obvia ni retraso del desarrollo y no se han diagnosticado hasta que ha nacido un niño con rasgos más evidentes.

POR QUÉ SE PRODUCE

Esta causado por la pérdida de un pequeño fragmento de material genético (=delección) en una región concreta (=11.2) del brazo largo (=q) de uno de los cromosomas 22, que implica la pérdida de varios genes con consecuencias para el desarrollo y la salud de los pacientes.

Los cromosomas son estructuras formadas por ADN y proteínas, que contienen la mayor parte de la información genética que es imprescindible para el desarrollo y función normal de un organismo. Se encuentran en el núcleo de las células del organismo, 23 pares con un total de 46 y con una copia heredada de cada progenitor.

Estos cromosomas deben contener la cantidad correcta de material genético y la pérdida o ganancia puede suponer la presentación de anomalías congénitas y retraso del desarrollo con discapacidad intelectual y/ o trastorno del aprendizaje.

En este caso, el fragmento delecionado (=perdido) se encuentra en una región del genoma (=conjunto de genes contenidos en los cromosomas) con predisposición a perderse por su estructura con regiones duplicadas muy parecidas entre ellas que hacen que se apareen mal durante la división celular.

En la mayoría de los casos la pérdida se observa por primera vez en el paciente, ya que el óvulo o el espermatozoide que lo generaron perdieron esta región de forma accidental al copiar el material genético (=ADN) y por lo tanto el paciente recibe un cromosoma 22 con la delección y otro intacto. En este caso se dice que la delección es “de novo”, con progenitores no portadores de la delección.

Sólo en el 10% de los casos de delección clásica uno de los progenitores, padre o madre, tiene también la delección (=heredada de un progenitor). En algunos casos familiares (=heredados de un progenitor) las manifestaciones clínicas, expresión clínica, del progenitor que lo ha transmitido es leve y no ha sido diagnosticado anteriormente y es en el momento del diagnóstico del hijo/a en el que se diagnostica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS

Las características clínicas más destacadas son: Cardiopatía congénita (74%). Anomalías palatinas (69%), particularmente incompetencia velofaríngea, paladar hendido submucoso, úvula bífida y paladar hendido. Rasgos faciales característicos. Dificultades de aprendizaje (70% -90%). Trastorno del sistema inmune (77%).

Excepto por la posible gravedad de la alteración del corazón, los niños y adultos con la delección 22q11 suelen tener una supervivencia similar a la de la población general. Los problemas de salud que se enumeran son todos los que pueden presentarse y en un paciente concreto sólo unos pocos de ellos suelen ocurrir, no necesariamente deben presentar todos. Al tratarse de problemas múltiples (patologías de diferentes aparatos y/o sistemas), lo ideal es que la atención médica la realice un equipo multidisciplinar bien coordinado y dirigido por un genetista clínico que conozca en detalle este cuadro médico.

Todas estas consideraciones hacen que el paciente tenga muchas visitas médicas en el hospital. La existencia de un médico coordinador y de un equipo cohesionado deberá conseguir que la atención médica altere lo menos posible la vida familiar.

Apariencia física

Aunque muchos pacientes con este síndrome tienen rasgos faciales parecidos, éstos suelen ser sutiles y en muchos casos se consideran variantes de la normalidad, es decir el aspecto facial es reconocible por los especialistas que conocen el síndrome pero no suele ser notorio para el público en general y desde luego no supone una preocupación estética.

La cara suele ser alargada, la raíz nasal ancha y prominente, la nariz recta o “tubular”, las orejas suelen ser algo más pequeñas de lo normal, y pueden tener alguna anomalía en su formación.

Nutrición y crecimiento

Es muy frecuente que los lactantes presenten dificultades para alimentarse por succión débil y vómitos frecuentes que pueden ser por la nariz (regurgitación nasal). Esta clínica se debe a la frecuencia de reflujo gastroesofágico (paso del contenido del estómago hacia el esófago) y a la debilidad de la musculatura del paladar y suele mejorar después del primer año.

El crecimiento suele ser normal y aunque durante la infancia suelen tener una talla baja, ésta se recupera y los adultos tienen una talla con dentro de percentiles normales, aunque con frecuencia unos pocos centímetros menos de lo esperado por las tallas familiares. Se han descrito algunos casos con deficiencia de hormona



de crecimiento o con hipotiroidismo, causas de talla baja que habrá que diagnosticar y tratar, aunque son infrecuentes en este cuadro



Defectos cardiacos congénitos

La malformación cardiaca es el problema médico más grave, cuando existe, y es la causa más frecuente de las muertes de estos pacientes en la edad infantil. Lo característico de estos enfermos es la afectación de la región conotruncal y del arco aórtico. Debe ser el Cardiólogo Infantil el que dará a conocer el pronóstico y la gravedad de cada defecto cardiaco concreto. En algunos de ellos, a pesar de la gran mejoría de las técnicas de cirugía cardiovascular, la corrección es difícil y el pronóstico reservado.



Inmunodeficiencia

La deleción 22q11 puede cursar con afectación del sistema inmunitario. La alteración del timo, un órgano inmunológico infantil, provoca una disminución de los linfocitos T. En estos pacientes son frecuentes las infecciones de repetición, habitualmente de vías respiratorias altas, cuya frecuencia disminuye con la edad. Es necesario determinar el estado de inmunidad para indicar si es necesario tratamiento y el calendario de vacunas específico.

Evolutivamente el 10% de los pacientes pueden padecer alguna enfermedad autoinmune lo que requiere el estudio básico de los anticuerpos circulantes.



Hipocalcemia

La bajada de calcio por anomalía de la glándula paratiroides es frecuente (17-60%). Durante el periodo de recién nacido acostumbran a ser más graves, pero suele desaparecer después. Posteriormente en adolescencia, embarazo o enfermedad puede manifestarse de nuevo. En los primeros meses, es a veces causa de crisis convulsivas, y debe ser tratada con suplementos de calcio cuando se identifica. También puede manifestarse como hipotiroidismo.



Afectación Genitourinaria

Hasta en un 40% de los pacientes afectados pueden presentar anomalías genitourinarias (agenesia renal unilateral, displasia poliquística renal, reflujo vesicoureteral), pero muy excepcionalmente esto condiciona una mala función de los riñones. En los varones los testículos no descienden del todo en el 10% de los casos. Todo esto obliga al estudio ecográfico abdominal de rutina al diagnóstico para prevenir posibles complicaciones.



Anomalías esqueléticas

Las anomalías esqueléticas si bien son muy poco frecuentes, requerirán en ciertos casos un seguimiento ortopédico o quirúrgico. Están descritas malformaciones vertebrales (hemivértebras, fusiones vertebrales, vértebras en mariposa, etc), escoliosis secundaria o idiopática y a nivel de extremidades son frecuentes la polidactilia, habitualmente preaxial y la campodactilia.

Afectación del paladar y del habla

Una minoría de pacientes presenta una fisura de paladar que deberá ser atendida y corregida por equipos quirúrgicos infantiles con experiencia. Además de la cirugía, los pacientes con fisura de paladar necesitarán la intervención de logopedas, ortodontistas, audiólogos y otorrinolaringólogos para su correcto tratamiento integral. Curiosamente los pacientes sin fisura del paladar abierta suelen necesitar también a estos especialistas, ya que presentan un movimiento lento y poco eficaz del velo del paladar para tragar y para hablar con voz normal, que se denomina Incompetencia velopalatina.

El estudio de la funcionalidad velofaríngea es imprescindible en estos pacientes. La regurgitación nasal de los alimentos puede ser el primer signo de insuficiencia velofaríngea y más adelante la voz nasal evidenciará el problema.

Hay que evaluar la posibilidad de tratamiento quirúrgico en los casos de Incompetencia velopalatina importante, y en todos la logoterapia y los cuidados audiológicos son necesarios.



Audición

Un 10% de los pacientes puede padecer sordera neurosensorial y hasta el 45 % una sordera conductiva secundaria a otitis de repetición. Este hecho agrava el problema del lenguaje y aunque no sea el factor más importante en la adquisición del mismo, es imprescindible el control audiológico.



Visión

La clínica ocular es común e incluye vasos retinianos tortuosos, embriotoxon posterior, ptosis (=caída de párpados) y estrabismo.



Dentición

En general, suelen tener más problemas dentales que sus compañeros e incluye esmalte dental deficiente y exceso de caries dentales. Se recomienda el cuidado dental regular y seguimiento odontológico.



Retraso psicomotor y dificultades de aprendizaje

En la mayoría de pacientes los avances motores de los primeros dos años ocurren normalmente aunque pueden retrasarse el gateo o la marcha. La hipotonía que presentan (=debilidad muscular) también afecta a la coordinación y manipulación de objetos y la adquisición de otras habilidades como pintar, comer o vestirse solo puede estar retrasada.

El habla suele aparecer más lentamente, y siempre habrá que conseguir una audición lo más normal posible. Por el retraso del habla y la voz nasal suele ser importante la logopedia. Se recomienda que en todos los lactantes ya diagnosticados de la delección, se inicie un programa de intervención temprana durante el primer año.

La inteligencia y las capacidades de cada paciente son muy variables, y se considera que la inteligencia es normal en la mitad de los pacientes y la otra mitad tienen cocientes intelectuales menores de 70, lo que se considera discapacidad intelectual leve. En todos los pacientes se deberá vigilar el rendimiento escolar y proporcionar las ayudas necesarias para conseguir que los pacientes alcancen su potencial máximo de aprendizaje. La mayoría de ellos suelen acudir a educación integrada con refuerzo pero algunos necesitan programas de educación especial sobre todo en edades más avanzadas. La mayoría de los pacientes tienen dificultades evidentes en áreas específicas, así la resolución de problemas, las matemáticas y la comprensión lectora requieren una ayuda especial en la escuela.

Hay que tener en cuenta que, aún hoy día, la corrección quirúrgica de los problemas cardíacos puede suponer un riesgo de daño cerebral y algunas dificultades de los pacientes pueden deberse a esto y no a la presencia de la delección y su impacto en el aprendizaje.



Conducta y patología Psiquiátrica

Las habilidades sociales a menudo están poco desarrolladas, lo que dificulta a los niños y mayores las relaciones sociales y la capacidad de para iniciar amistades. Su habla, poco clara, puede contribuir también a esta dificultad. A menudo son tímidos, inmaduros e impulsivos.

Son más propensos a tener trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y aunque la mayoría de los niños con delección 22q11.2 no requieren medicamentos para tratar estos trastornos del comportamiento, algunos informes sugieren que el TDAH puede ser tratado con éxito con la medicación apropiada.

Más adelante, durante la adolescencia y la edad adulta, las personas afectas tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud mental como depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia y trastorno bipolar. Parece existir un 30% de riesgo de que estos pacientes en la edad adulta padezcan una enfermedad psiquiátrica, desde trastorno bipolar a esquizofrenia y por lo tanto, se recomienda que todas las personas con este síndrome sean examinadas para los síntomas predictivos de enfermedad psiquiátrica para permitir el diagnóstico y tratamiento tempranos

DIAGNÓSTICO



La deleción (=pérdida de material genético) que causa este síndrome es submicroscópica, no visible con técnica de estudio de cariotipo al microscopio óptico, y sólo puede ser identificada con tecnología molecular:

- Técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) para analizar, con una sonda fluorescente específica, la presencia de una o dos copias de la región 22q11.
- Aplicación de microArray-CGH cromosómico que puede detectar pequeñas pérdidas de material genético.

RIESGO DE RECURRENCIA

Todos tenemos dos copias de cada cromosoma, y al fabricar las células germinales o reproductivas, óvulos y espermatozoides, damos una copia de las dos, quedando 23 cromosomas. Por tanto un paciente con la deleción 22q11.2 en un cromosoma del par 22 tendrá la mitad de sus células reproductivas con esta anomalía mientras que la otra mitad serán normales y, al azar, el riesgo de tener un hijo con la misma deleción será del 50%.

En el caso más común de que la deleción sea “de novo” (=cuando los padres del afectado no tienen la deleción) el riesgo es muy bajo (<1%) de tener un nuevo hijo afectado. Esto se explica por la posibilidad de que haya más de una célula germinal con la deleción.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La presencia de la deleción puede comprobarse durante el embarazo en tejidos fetales o placentarios. Tanto en una biopsia corial (toma de un trocito de placenta) en la semana 12, como en el líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis, alrededor de la semana 15. Estudiar la presencia de la deleción sirve para dar el diagnóstico certero a la familia, y posibilita la interrupción de la gestación si así lo desean los progenitores. Hay que tener en cuenta de que ambas pruebas tienen un riesgo de pérdida de la gestación pequeño, pero real de aproximadamente el 1%.

Existen 3 casos principales en los que estas pruebas prenatales están justificadas:

1. Cuando uno de los progenitores está afectado, y el riesgo de transmisión es elevado, del 50%
2. Cuando se detecta por ecografía un defecto cardíaco congénito que afecta a la región conotruncal del corazón o del arco aórtico, y en caso de fisura del paladar para definir si estos defectos están causados por la deleción y poder comunicar a la familia el resto de problemas asociados con este diagnóstico.
3. Cuando la pareja ha tenido un hijo con la deleción “de novo”, a pesar de que su riesgo es muy bajo, suelen solicitar la realización de la prueba. Esta está especialmente recomendada si existe otra causa para hacer una prueba invasiva (cribado prenatal alterado o ecografía con anomalías).

REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Cuando un afectado quiere tener hijos pero considera que no quiere enfrentarse a una posibilidad del 50% de interrumpir la gestación por afectación fetal, puede plantearse el uso de la Inseminación o la fecundación in vitro:

- La pareja puede decidir recurrir a la donación de la célula reproductiva que sustituya la del padre (=espermatozoide) o madre (=óvulo) con la deleción.
- Puede realizarse, en los embriones generados con las células reproductivas de ambos progenitores, un diagnóstico genético preimplantación (DGP) antes de implantar los embriones. La mayor dificultad para este procedimiento es el bajo rendimiento a la hora de conseguir un embarazo y la disponibilidad limitada en la sanidad pública para realizar estas técnicas con limitación del número de casos y por consiguiente largas listas de espera.

RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

Ante la sospecha de Síndrome de Deleción 22q11, se debe derivar al paciente a un especialista en genética clínica para evaluación y estudio genético que permite la confirmación de la sospecha diagnóstica.

ES CONVENIENTE QUE EL PACIENTE Y LA FAMILIA SEAN DERIVADOS A UNA DE LAS UEC EXPERTAS EN SÍNDROME DELECIÓN 22q11,2, PARA PODER REALIZAR UN SEGUIMIENTO ESTRICTO, REGISTRAR AL PACIENTE Y PODER OFRECER ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN.

Una vez confirmado el diagnóstico se dará información y asesoramiento genético a los padres, se indicaran exploraciones para descartar posibles patologías asociadas y se establecerá y coordinará el seguimiento clínico de los distintos especialistas. (Tabla 1)

También el Genetista Clínico tendrá contacto con los centros educativos (profesorado, EAP...), psicólogos, centros de atención temprana (CDIAP)... y otros especialistas que controlan a estos pacientes.

Tabla 1. Seguimiento clínico de pacientes con delección 22q11.2

Valoración	Diagnóstico	Lactancia 1-12 meses	Primera infancia (1-5 años)	Segunda infancia (6-11 años)	Adoles_ cencia (12-21 años)	Edad adulta (>21 años)
Genética clínica	1	1	1	1	1	1-2
Nutrición	SP	SP	SP	SP	SP	SP
Cardiología	1	SP	SP	SP	SP	SP
Neurología	1	1	1	1	1	SP
Endocrinología	1	1	1	1	1	1-2
Foniatría y logopedia	1	X	X	SP	SP	SP
Inmunología	1	1	1	SP	SP	SP
Cirugía maxilofacial	1	SP	SP	SP	SP	SP
Odontología	1		1	1	1	1
Oftalmología	1	SP	X	SP	SP	SP
COT	1	SP	1	1	1	SP
ORL	1	X	X	X	X	X
Ecografía abdominal	1	SP	SP	SP	SP	SP
Psiquiatría	1/SP		SP	1	1	1
XUEC	Ser visitado, al menos una vez, por un centro XUEC; para ser incorporado en el registro de enfermedades raras de CatSalut (REMIN)					

1: una vez al año; 2 dos veces al año; X: al menos una vez; S: seguimiento; SP: si precisa

ENLACES DE INTERÉS

ASSOCIACIO CATALANA DE LA SÍNDROME 22q

www.22q.cat

22qatalunya@gmail.com

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA SÍNDROME 22q11

www.22q.es

ORPHANET: www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=1727
www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=1727

DEPARTAMENT DE TREBALL, AFERS SOCIALS I FAMILIES

http://benestar.gencat.cat/ca/ambits_tematicos/infancia_i_adolescencia/infants_amb_trastorns_en_el_desenvolupament_o_amb_risc_de_patir-los/atencio_precoc

XARXES D'UNITATS D'EXPERTESA CLÍNICA (XUEC) EN MALALTIES MINORITÀRIES (MM)

<http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/unitats-expertesa-clinica-malalties-minoritariaries-UEC/>

HOSPITALES XUEC-MCC:

HOSPITAL VALL D'HEBRON: <https://www.vallhebron.com/es>

HOSPITAL PARC TAULÍ: <https://www.tauli.cat/tauli/>

HOSPITAL SANT JOAN DE DEU: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es>

