

# Hallazgos clínicos en 32 pacientes con microdelección 22q11.2 asistidos en la ciudad de Córdoba, Argentina

## *Clinical findings in 32 patients with 22q11.2 microdeletion attended in the city of Córdoba, Argentina*

Dra. Cecilia del Carmen Montes<sup>a,b</sup>, Biol. Alicia Sturich<sup>a,b</sup>, Lic. Alejandra Chaves<sup>a</sup>, Dr. Ernesto Juaneda<sup>c</sup>, Dr. Julio Orellana<sup>d</sup>, Dr. Roberto De Rossi<sup>e</sup>, Lic. Blanca Pereyra<sup>a</sup>, Dr. Luis Alday<sup>c</sup> y Dra. Norma Teresa Rossi<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

La microdelección 22q11.2 es la más frecuente, afecta a 1/4000 a 1/6000 recién nacidos y tiene amplia variabilidad fenotípica. El diagnóstico se realiza por citogenética o hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Los objetivos del presente trabajo fueron describir las características clínicas de 32 pacientes con microdelección 22q11.2, y los hallazgos de otras anomalías cromosómicas y síndromes genéticos en pacientes fenotípicamente similares. La serie estuvo compuesta por 268 pacientes que tenían criterios clínicos de sospecha diagnóstica asistidos en los hospitales de Niños y Privado de Córdoba, desde el 1 de marzo de 2004 hasta el 31 de agosto de 2011. Se analizaron: edad en el momento del diagnóstico, sexo, manifestaciones clínicas y mortalidad. Resultaron positivos para esta delección, 32 pacientes (19 varones y 13 mujeres). El diagnóstico se realizó mayoritariamente en los primeros meses y años de vida (rango etario: 7 días a 31 años). Clínica: cardiopatías congénitas (22/32), hipoplasia-agenesia-tímica/infecciones recurrentes (10/32); hipotonía velopalatina (8/32). Cinco murieron, cuatro por complicación de su patología cardiovascular y uno por falla multisistémica. La expresividad clínica de la enfermedad fue variable.

**Palabras clave:** microdelección 22q11.2, FISH 22q11.2, DiGeorge/velocardiofacial, cardiopatía congénita.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.423>

a. División Genética Médica, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.

b. Sección Genética Médica, Hospital Privado, Centro Médico Córdoba.

c. Servicio de Cardiología.

d. División de Alergia e Inmunología.

e. Servicio de Cirugía Cardiovascular.

Hospital de Niños de la

Santísima Trinidad,

Córdoba.

### Correspondencia:

Méd. Cecilia del Carmen Montes:  
ceciliamontes69@hotmail.com

**Financiación:** Subsidio Grupos de Reciente Formación, Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba y Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 27-1-2013

Aceptado: 10-7-2013

### INTRODUCCIÓN

La microdelección 22q11.2 es la causa más frecuente de microdelección en los seres humanos y afecta a 1/4000 o 1/6000 recién nacidos vivos. En un 95% de los casos, el diagnóstico se realiza evidenciando la pérdida de material genético con técnica de FISH (hibridación *in situ* fluorescente). Tobías y cols. sugieren realizar la técnica de FISH para microdelección 22q11.2 en los pacientes con cardiopatías conotruncuales, o en los progenitores de los pacientes con microdelección 22q11.2, o cuando un paciente tenga dos o más de los siguientes hallazgos clínicos: dismorfias faciales (hendiduras palpebrales cortas y hacia abajo, orejas pequeñas, nariz larga con punta bulbosa, boca pequeña, micrognatia), anomalías cardíacas no conotruncuales, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea, retraso en el desarrollo/dificultad en el aprendizaje, anomalías inmunitarias/hipoplasia tímica.<sup>1</sup>

Entre otras características clínicas se incluyen déficit de atención y trastornos psiquiátricos.<sup>2</sup> Las anomalías cardíacas son variables; las más frecuentes son las conotruncuales.<sup>3</sup>

Las formas heredadas representan un 5% a 10% de los casos; para diagnosticarlas deben estudiarse los progenitores de los afectados.<sup>4</sup>

Los objetivos del presente trabajo fueron describir las características clínicas en 32 pacientes con microdelección 22q11.2 y los hallazgos de otras anomalías cromosómicas y síndromes genéticos en pacientes fenotípicamente similares.

### DESCRIPCIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, de 268 pacientes asistidos en los servicios de Genética Médica de los hospitales de Niños y Privado de Córdoba, desde el 1 de marzo de 2004 hasta el 31 de agosto de 2011, con sospecha clínica de síndrome de microdelección 22q11.2 por cumplir con los criterios enumerados por Tobías y cols.<sup>1</sup> Todos los pacientes, y los progenitores de los que resultaron positivos, fueron evaluados por un médico genetista

y derivados a las interconsultas pertinentes. El diagnóstico de laboratorio se realizó con citogenética con bandeado GTG y FISH. Para la técnica de FISH se empleó una sonda locus específica LSI Di George/VCFS, doble color, de Laboratorios Vysis (*Abbott Molecular Inc.*), región crítica 22q11.2, espectro anaranjado y una sonda de control región 22q13.3, espectro verde.

Se consideró normal la presencia de dos señales anaranjadas y dos señales verdes por célula, en el 100% de las metafases y en el 90% de los núcleos en interfase; microdelección positiva, la presencia de una señal anaranjada y dos señales verdes por célula; mosaico, la presencia de células normales y células delecionadas en un

10% de células en metafase y un 15% en células en interfase,<sup>5</sup> y microduplicación cuando se observaron tres señales anaranjadas y dos señales verdes, o dos señales anaranjadas, una de las cuales era doble de intensidad a la señal normal, y dos señales verdes (*Figura 1*).<sup>6</sup>

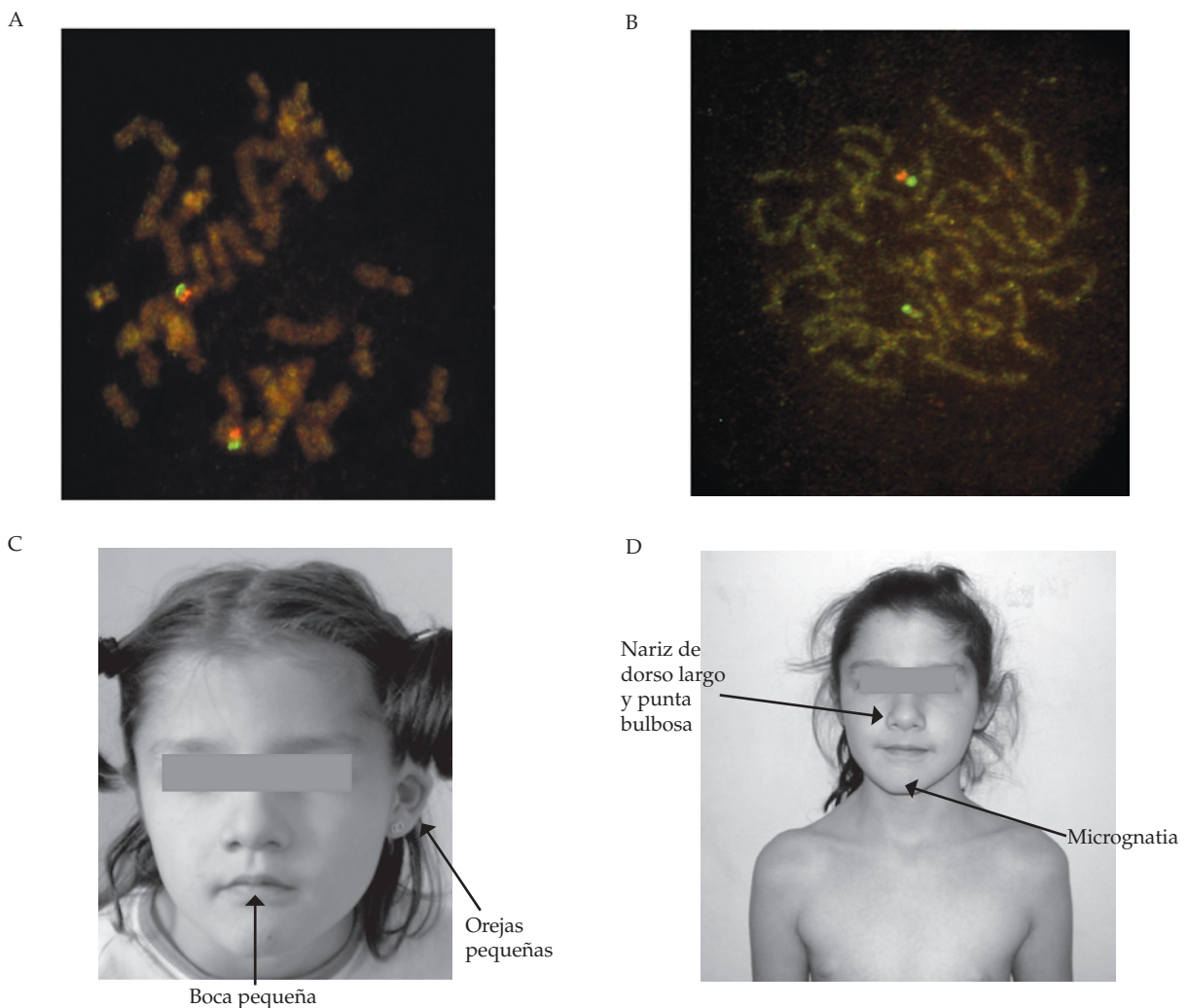
Las variables analizadas fueron: edad en el momento del diagnóstico, sexo, características clínicas y mortalidad.

De 268 pacientes que cumplieron con los criterios clínicos para realizar FISH, se diagnosticó microdelección 22q11.2 en 32 (11,94%).

De los pacientes positivos, 19 fueron varones. El rango etario fue de 7 días a 31 años.

La mayoría fueron diagnosticados en los

FIGURA 1. A. FISH negativa, dos regiones anaranjadas y dos regiones verdes. B. FISH positiva, una región anaranjada y dos regiones verdes. C y D. Fenotipo evolutivo de dos pacientes con microdelección 22q11.2 (5 y 9 años)



primeros meses y en la niñez, con casos aislados en la adolescencia y en la edad adulta.

En ningún paciente se diagnosticó microdelección en mosaico ni microduplicación de la región crítica 22q11.2. En 2 pacientes se evidenció delección con técnicas de citogenética.

Se pudieron estudiar ambos progenitores en 8 casos, y solo la madre en uno, encontrándose microdelección en un caso. No se dispone de datos de los 24 progenitores restantes. En 22 pacientes se encontraron cardiopatías congénitas, predominando las conotruncales; todos ellos tuvieron otras características fenotípicas asociadas (Tabla 1).

Se observó, además: hipoplasia-agenesia tímica o infecciones recurrentes en 10; fisura

palatina en 5, tres de estas, submucosas; hipotonía velopalatina con voz nasal en 8; escoliosis en 4, craneosinostosis en 2 y artritis reumatoide sistémica en 2. Otros síntomas, como llanto asimétrico, hipoparatiroidismo con convulsiones por hipocalcemia, microcórnea y córnea opaca, ano anterior y púrpura trombocitopénica idiopática crónica, estuvieron presentes, cada uno, en un paciente.

Cinco niños murieron durante el primer año de vida, en cuatro por complicación de su patología cardiovascular y en uno, por falla multiorgánica.

De los pacientes negativos para la microdelección 22q11.2, en 16 se realizaron otros diagnósticos. En 7 se encontraron

TABLA 1. Sexo, edad al diagnóstico y tipo de cardiopatías congénitas en pacientes con microdelección 22q11.2

Paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Cardiopatía congénita
1	Mujer	7 días	Coartación de aorta interventricular y conducto arterioso permeable*
2	Varón	7 años	Estenosis pulmonar, comunicación interventricular*
3	Varón	21 días	Comunicación interauricular, conducto arterioso permeable
4	Varón	1 mes	Tetralogía de Fallot*
5	Varón	3 meses	Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar*
6	Varón	19 años	Comunicación interventricular
7	Mujer	30 años	Estenosis pulmonar, comunicación interventricular *
8	Mujer	5 años	Tronco arterioso de tipo II*
9	Varón	6 años	Conducto arterioso permeable
10	Varón	9 años	Tetralogía de Fallot*
11	Mujer	31 años	Comunicación interauricular, agenesia pericárdica
12	Varón	5 meses	Tetralogía de Fallot con agenesia pulmonar*
13	Mujer	6 años	Válvula aórtica bicúspide, insuficiencia aórtica leve
14	Mujer	3 años	Interrupción del arco aórtico, comunicación interventricular *
15	Mujer	2 meses	Atresia pulmonar, comunicación interventricular, conducto arterioso permeable, colateral sistémico pulmonar, subclavia derecha aberrante *
16	Varón	3 años	Tetralogía de Fallot con ausencia de cresta supraventricular*
17	Varón	1 mes	Atresia pulmonar con colaterales sistémico-pulmonares*
18	Mujer	12 años	Tetralogía de Fallot*
19	Mujer	11 años	Comunicación interauricular, arco aórtico a la derecha*
20	Varón	3 años	Comunicación interventricular supracrestídea*
21	Varón	3 años	Tetralogía de Fallot*
22	Varón	16 días	Tronco arterioso de tipo I*

\* Defecto conotruncal.

otras anomalías cromosómicas: a) inversión pericéntrica del cromosoma 2; b) anillo del 13, en mosaico; c) translocación (10q;8q); d) microdelección 4p16; e) duplicación (15)(q13q24), en mosaico; f) translocación robertsoniana (15;22) y g) translocación (9q;22q) (véanse los fenotipos en la *Tabla 2*). En los 9 pacientes restantes, se diagnosticaron otros síndromes genéticos: de Cayler, otopalatodigital, de Charge, de Opitz G/BBB, de Stickler, de Rubinstein-Taybi, displasia frontonasal con compromiso acromiólico, síndrome de Noonan y síndrome de Alagille.

## DISCUSIÓN

La detección de la microdelección 22q11.2 en pacientes con sospecha clínica fue del 11,94%. Este valor es similar al obtenido por el grupo de Kitsiou-tzeli y cols.,<sup>7</sup> quienes informaron una frecuencia del 12,2%, además de otras anomalías cromosómicas en 2 pacientes (1,4%). Brunet y cols. evaluaron a 295 pacientes referidos para técnicas de citogenética y FISH para delección 22q11.2; confirmaron el diagnóstico en 12 pacientes (4%) y detectaron otros reordenamientos cromosómicos en 5; en ningún caso encontraron microduplicación.<sup>6</sup> La frecuencia más alta en nuestra serie respecto de la de Brunet podría explicarse porque los pacientes que incluimos fueron evaluados clínicamente por médicos

genetistas. Halder y cols. publicaron una prevalencia de 6,16% en un estudio realizado en pacientes con cardiopatías congénitas en un centro de la India. En esta serie, al igual que en la nuestra, todos los pacientes diagnosticados tenían manifestaciones extracardíacas.<sup>8</sup>

En nuestra muestra se diagnosticaron 7 pacientes con anomalías cromosómicas y microdelección negativa. Brunet<sup>6</sup> y Kitsiou-tzeli<sup>7</sup> refieren también anomalías en los pares cromosómicos 2, 10 y 13, aunque difieren en las regiones cromosómicas involucradas con respecto a nuestros pacientes. Las anomalías cromosómicas diagnosticadas en los pacientes sin microdelección 22q11.2 de nuestra serie, al igual que lo descrito por otros autores,<sup>6,7</sup> sugerirían la presencia de otros locus genéticos o de factores epigenéticos, también relacionados con el fenotipo clínico de microdelección 22q11.2 (*Tabla 2*).

Los síndromes genéticos de diagnóstico clínico en nuestra serie fueron similares a los informados por Kitsiou-tzeli.<sup>7</sup>

Respecto de la edad en el momento del diagnóstico, fue temprano (primeros meses de la vida y en la niñez) en pacientes derivados por médicos capaces de reconocer el fenotipo evocador y que trabajaban en forma interdisciplinaria con un médico genetista. Al igual que Ballesta Martínez y cols., el diagnóstico

TABLA 2. Anomalías cromosómicas y clínicas en pacientes con microdelección 22q11.2 negativos

Anomalía cromosómica	Fórmula	Clínica
Microdelección 4 p16	ish del(4)(p16.2p16.2)(WHS-)	Fisura labiopalatina, cardiopatía conotruncal, hipogonadismo, lipocele
Inversión pericéntrica del cromosoma 2	46, XX, inv (2)(p11q33)	Facies alargada, nariz de punta bulbosa, hipoacusia, retraso intelectual
Duplicación del cromosoma 15 en mosaico	46,XX, dup(15)(q13q24)/ 46, XX	Facies alargada, reflujo nasal, conducto arterioso permeable, lenguaje escaso, retraso intelectual
Translocación robertsoniana (15;22)	45,XY, rob (15;22)(q10;q10) pat	Hipotonía, reflujo nasal, nariz bulbosa, retraso del lenguaje
Monosomía parcial 9q y trisomía parcial 22q	46,XY,der(9)t(9;22)(q34;q13.1) mat	Falla de crecimiento, anomalía en los miembros. Tetralogía de Fallot
Trisomía 8q parcial y monosomía 10q parcial	46,XX, der(10) t(8;10)(q24.1q26) pat	Dismorfias faciales, retraso en el desarrollo, ausencia del lenguaje
Anillo cromosómico y monosomía completa del cromosoma 13, en mosaico	46,XY, r(13)/ 45,XY-13	Retraso de crecimiento, facies alargada, dedos largos y finos, orejas pequeñas, escoliosis

tardío podría estar dado por el desconocimiento de la variabilidad fenotípica y la imposibilidad de contar con técnicas diagnósticas.<sup>9</sup>

La frecuencia y el tipo de cardiopatías relacionadas con la microdelección 22q11.2 en nuestros pacientes coincidieron con lo descrito en la bibliografía, con mayor incidencia de tetralogía de Fallot, seguida de defectos septales y anomalías de la válvula pulmonar.<sup>3</sup> La comunicación interauricular con agenesia completa del pericardio, presente en una paciente de nuestra serie y motivo de una publicación,<sup>10</sup> no ha sido descrita por otros autores en relación con este síndrome.

En nuestra serie, la frecuencia y el tipo de fisura palatina e hipotonía velopalatina son semejantes a los comunicados por Shprintzen.<sup>11</sup>

Coincidiendo con la bibliografía, se observó variabilidad intrafamiliar entre la paciente con microdelección 22q11.2 heredada por vía materna y su madre.

La primera presentó un fenotipo grave, con óbito en el período neonatal; su madre presentó un fenotipo más leve y abortos recurrentes; esta última asociación no ha sido informada hasta la fecha en otras publicaciones. El origen materno de la única forma heredada diagnosticada en nuestra serie se condice con lo expresado por otros autores acerca de una mayor frecuencia de transmisión por vía materna de las microdelecciones heredables.<sup>12</sup>

Anomalías anorrectales, escoliosis, esclerocórnea y microcórnea han sido también descritas por otros autores.<sup>13,15</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome por microdelección 22q11.2 tiene una amplia variabilidad fenotípica. El estado de alerta y el conocimiento de la variabilidad clínica de este síndrome por los integrantes del equipo de salud, junto con el trabajo interdisciplinario, contribuyen al diagnóstico temprano de estos pacientes. ■

## Agradecimientos

A todos los pacientes y sus familias que permitieron la publicación de estos datos y a los especialistas que nos derivaron sus pacientes y los siguen evolutivamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tobías ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arc Dis Child* 1999;81(6):513-4.
2. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):101-7.
3. Momma K. Cardiovascular Anomalies Associated with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1617-24.
4. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;3(10):789-804.
5. Halder A, Jaim M, Kabra M, Grupta N. Mosaic 22q11.2 microdeletion syndrome: diagnosis and clinical manifestations of two cases. *Mol Cytogenet* 2008;1:18.
6. Brunet A, Gabau E, Perich RM, Valdesoiro L, et al. Microdeletión and microduplication 22q11.2 screening in 295 patients with clinical features of DiGeorge/Velocardiofacial Syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140(22):2426-32.
7. Kitsiou-tzeli S, Kolialexl A, Fryssira H, Galla-Voumavouraki A, et al. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/velocardiofacial syndrome features. *In Vivo* 2004;18(5):603-8.
8. Halder A, Jain M, Chaudhary I, Kabra M. Prevalence of 22q11.2 microdeletion in 146 patients with cardiac malformation in a referral hospital of North India. *BMC Med Genet* 2010;11:101.
9. Ballesta Martínez MJ, Guillén Navarro E, López Expósito I, Bafalliu Vidal JA, et al. Revisión de 22 casos de delección 22q11.2: espectro fenotípico. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(4):304-10.
10. Juaneda E, Alday LE, Moreyra E, Zavanella C. Ecocardiografía bidimensional en la ausencia congénita de pericardio. *Rev Arg Cardiol* 1987;55:207-11.
11. Shprintzen R. Velo-Cardio-Facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14(1):3-10.
12. Kasprzak L, Der Kaloustian VM, Elliot AM, Shevell M, et al. Deletion of 22q11 in two brothers with different phenotype. *Am J Med Genet* 1998;75(3):288-91.
13. Nagasaki K, Itoh M, Naoki O, Kubota M, et al. Two cases of 22q11.2 deletion syndrome with anorectal anomalies and growth retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(7-8):585-6.
14. Colo D, Kruyt MC, Timmers-Raaijmakers BC, Castelein RM. Scoliosis in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(4):A4298.
15. Binenbaum G, McDonald-McGinn D, Zackai E, Walker M, et al. Sclerocornea Associated With the Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146(7):904-9.