
CASO CLINICO

Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso

22q11 deletion syndrome, case presentation

Drs.: Pablo Mattos Navarro*, Igor Salvatierra Frontalilla, Andrés Bartos Miklos*****

Resumen

Los síndromes de DiGeorge y Velocardiofacial son entidades clínicas incluidas en el síndrome de delección 22q11, la alteración genómica más frecuente encontrada en humanos, 1 por cada 4000 nacimientos. Por una parte incluye fenotipos extremos que no presentan dificultad en su identificación como también formas intermedias que complican su diagnóstico clínico. Presentamos el caso de un lactante menor de tales características, describimos el proceso mediante el cual llegamos a un diagnóstico presuntivo orientados por las manifestaciones multisistémicas, su manejo, pronóstico y una breve revisión de la literatura.

Palabras claves:

Rev. Soc. Bol. Ped. 2007; 46 (1): 24-8: malformaciones congénitas, Síndrome de DiGeorge, Síndrome de velo cardiofacial, síndrome de delección 22q11

Introducción

El síndrome de delección 22q11 es un cuadro de anomalía del desarrollo caracterizado por una haploinsuficiencia de una región genómica por delección de tres megabases en el cromosoma 22q1¹ y se asocia a una variedad de fenotipos clínicos que incluyen el Síndrome de DiGeorge, el Síndrome velocardiofacial, la anomalía facial conotruncal y defectos cardíacos congénitos esporádicos o familiares^{2,3}.

En el humano la delección cromosómica 22q11 es la delección intersticial más frecuentemente encontrada, de las cuales entre 5-10% son hereditarias. La delección ha sido asociada a malformaciones congénitas variables que comprometen diferentes órganos, con severidad y expresión variables⁵.

Abstract

DiGeorge syndrome and Velo-cardio-facial syndrome are clinical manifestations of 22q11 deletion syndrome, the most common genomic alteration found in humans, 1 for every 4000 births. On one side it includes extreme phenotypes that are easily identifiable, but some intermediate forms are difficult to recognize. We present the case of an infant that presented with features compatible with these syndromes, we describe the process that lead us to the diagnosis, the prognosis, and we present a brief revision of the literature.

Key words:

Rev. Soc. Bol. Ped. 2007; 46 (1): 24-8: congenital malformations, DiGeorge syndrome, velo-cardio-facial syndrome, 22q11 deletion syndrome

La incidencia estimada es mayor de 1 en 4.000 nacimientos⁴ y se ha descrito la microdelección intersticial 22q11 en un 5% de los recién nacidos con defectos cardíacos. Las cardiopatías congénitas que se observan son defectos del desarrollo del cono-truncal, siendo las formas más frecuentes la tetralogía de Fallot, el arco aórtico interrumpido y el tronco arterioso, así como la comunicación interventricular con y sin estenosis de la válvula pulmonar⁶. El cuadro es más amplio, observándose también anomalías otorrinolaringológicas, genitourinarias, de la función paratiroidea, inmunológicas y neurológicas.

La región 22q11 contiene genes que juegan un papel importante, durante la embriogénesis, en el desarrollo

* Médico Pediatra, Unidad de Terapia Intensiva pediátrica, Hospital Materno Infantil (HMI)

** Médico Genetista

***Médico Pediatra Neonatólogo, Profesor de Pediatría, UMSA, Director medico, Hospital Materno Infantil

Artículo recibido 12/12/06 y fue aprobado para publicar 12/3/07

normal de los órganos derivados de la tercera y cuarta bolsa faríngea, el timo, las glándulas paratiroides y la estructura conotruncal del corazón⁴. Entre estos genes se incluyen algunos factores de transcripción involucrados en el desarrollo cardíaco^{7,8}. El fenotipo más grave lo constituye el síndrome de DiGeorge, descrito en 1965, que incluye la implantación baja de orejas, filtrum corto, telecantus con fisuras palpebrales cortas, hipocalcemia por hipoplasia paratiroidea, defectos en el tracto de salida del corazón (ej., tetralogía de Fallot) y déficit inmunológico, principalmente de células T por hipoplasia del timo⁸. El Síndrome Velocardiofacial, conocido también como Síndrome de Shprintzen, combina anomalías cardíacas con una apariencia facial inusual, paladar hendido -a menudo submucoso-, baja talla y dedos largos, delgados e hiperextensibles. La facies se caracteriza por una nariz prominente, bulosa y alas nasales hipoplásicas, micrognatia, microcefalia y ocasionalmente anomalías oculares. El retardo mental, definido como un coeficiente intelectual menor a 70, está presente en un 50% de los casos y es usualmente leve⁹. Los rasgos clínicos pueden ser muy variables¹⁰. Existe un considerable solapamiento con el Síndrome de DiGeorge, la mayoría de los pacientes tienen la delección 22q11 a nivel molecular^{11,12}. La importancia de una correcta fenotipificación de los afectados con la delección 22q11 radica en el pronóstico resultante, dado que en el caso más severo, el Síndrome de DiGeorge, la supervivencia puede estar seriamente comprometida por la hipocalcemia de difícil corrección y un compromiso inmunológico importante que se complica con infecciones severas; mientras que en el Síndrome Velocardiofacial el cuadro clínico puede ser menos severo. La dificultad en la fenotipificación se hace evidente cuando se presentan las formas solapadas y no se puede establecer con facilidad el síndrome correspondiente, tal como presentamos en el presente caso.

Caso clínico

Recién nacido de sexo masculino, procedente de Caranavi, producto de séptimo embarazo, parto por

cesárea iterativa, con llanto inmediato e historia negativa para hipoxia, 2900 g de peso al nacimiento y alta hospitalaria al tercer día de vida. Presentó en su domicilio cianosis, vómitos, alzas térmicas, hiporexia e hipoactividad. Fue hospitalizado en Caranavi y se inició antibioticoterapia (ampicilina-gentamicina), por considerarse un cuadro de sepsis y una conjuntivitis bacteriana aguda, sin respuesta favorable al tratamiento, por lo que fue remitido a nuestro hospital.

Ingresó en mal estado general, al cuadro anterior se agregó estridor laríngeo, crisis de apneas y requirió ventilación mecánica. Las apneas remitieron; sin embargo presentó abundantes secreciones y posteriormente se agregaron crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, con un EEG patológico que reveló ondas lentas focalizadas, adicionándose a su tratamiento anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valproico y diazepam).

A los dos meses de edad presentó el siguiente fenotipo: baja talla proporcional (-2DS), perímetro cefálico adecuado para la talla, plagiocefalia sin craneosinostosis, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, baja implantación anterior del cabello, narinas hipoplásicas, orejas displásicas, rotadas hacia atrás, paladar ojival íntegro, micrognatia relativa, voz nasal, hernia umbilical, pulgar aducto bilateral, aracnodactilia en manos y pies, rigidez muscular con relativa hiperreflexia (Figura # 1).

Se encontró lo siguiente con los exámenes de gabinete: ecocardiografía: persistencia del conducto arterioso, TAC de cerebro con atrofia cortical, TAC de tórax con adenomegalias en mediastino, ecografía renal y de vías urinarias dentro de parámetros normales, hormonas tiroideas dentro de límites para la edad, hipoparatiroidismo, inmunoglobulinas G, A y M dentro de límites para la edad, hipocalcemia e hipercalcemia.

El fenotipo particular del paciente más los hallazgos de gabinete sugirió un posible síndrome genético (cuadro # 1), hecho que requirió el concurso multidisciplinario de pediatras, endocrinólogos, cirujanos

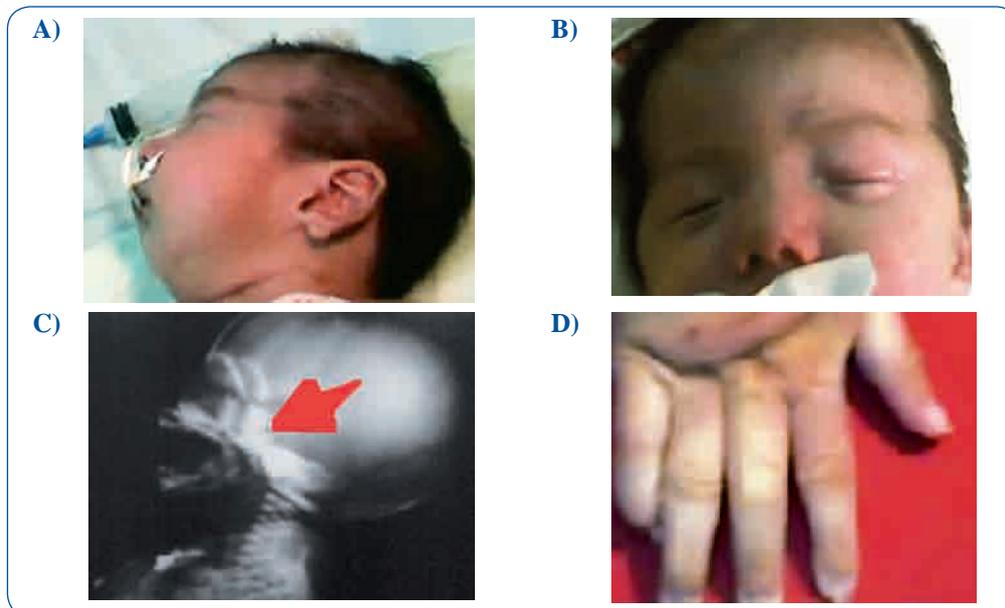


Figura # 1. A) Se observa: micrognatia relativa, oreja displásica, rotada hacia atrás, hipoplasia de lóbulos de la orejas. B) Fisuras palpebrales cortas, oblicuas hacia abajo, nariz recta con hipoplasia de alas nasales. C) Radiografía lateral de cráneo, se observa la platibasia, posición anómala baja de la silla turca y micrognatia D) Aracnodactilia y pulgar aducto

Cuadro # 1. Comparación clínica entre el síndrome de DiGeorge, Velocardiofacial y nuestro paciente para una edad de lactante menor

Fenotipo	S. DiGeorge	S. Velocardiofacial	Caso clínico
Crecimiento			
Talla baja	++	++	++
Peso bajo	++	++	++
Cabeza y cuello			
Facial (micrognatia)	+	+	+
Orejas			
Baja implantación de orejas	+	+	-
Sobreplegamiento del hélix	+	+	-
Anomalías del oído medio	+	+	-
Hipoacusia	+	++	-
Ojos			
Hipertelorismo	+	-	-
Fisuras palpebrales cortas y oblicuas	+	++	++
Estrabismo	+	-	-
Nariz			
Nariz Bulosa	+	++	+
Filtrum corto	+	+	-
Hipoplasia de narinas	+	+	+
Boca			
Paladar alto	+	+	+
Paladar hendido	+	+	-
Úvula bífida	+	+	-

Cardiovascular

Tetralogía de Fallot	++	++	-
Tronco arterioso	++	++	-
Interrupción del arco aórtico	++	++	-
Arco aórtico derecho	++	++	-
CIV	++	+++	-
PCA	+	+	+

Abdomen

Hernia umbilical	-	+	+
Hernia inguinal	-	+	-

Genitourinario

Agenesia renal unilateral	+		-
Displasia renal	+	+	-
Hidronefrosis	+	+	-

Neurológico

Retardo del desarrollo psicomotor	+	++	++
Retardo del desarrollo de lenguaje	++	++	
Tetania	+++	++	-
Convulsiones	+++	+	+

Voz

Voz hipernasal	+	+	+
----------------	---	---	---

Rasgos Endocrinos

Hipoplasia de paratiroides	+++	+	+
Agenesia de paratiroides	+++	+	-
Hipoplasia tímica	++++++	+	-
Aplasia tímica	++++++	+	-
Tejido tiroideo accesorio	++	+	-
Hipotiroidismo	++	++	-

Inmunológicos

Defecto inmune debido a déficit de células T	+++	+	-
Susceptibilidad a infecciones	+++	+	+

Anomalías de laboratorio

Hipocalcemia neonatal	+++++	+	+
Hipocalcemia/ Hipercalciuria	+++	+	++
Déficit de células T	++++	+	-

nos maxilofaciales y genetista, hasta determinar el diagnóstico de síndrome de delección 22q11 con un fenotipo sobrelapado entre el Síndrome de DiGeorge y el Síndrome de Shprintzen.

Discusión

El síndrome de delección 22q11 es una anomalía descrita en todas las poblaciones del mundo, por ello debemos considerar posible su presencia entre nuestros neonatos, infantes, pre-escolares, púberes

e incluso adultos, dado que el espectro de manifestaciones es extremadamente variable. La identificación temprana es la base fundamental para lograr un abordaje oportuno y para ello la hipocalcemia, las cardiopatías complejas o las facies anormales asociadas con múltiples malformaciones deberán ser los signos de alerta para la sospecha temprana del síndrome de delección 22q11. Una correcta semiología para la rápida identificación de malformaciones mayores y menores deberá ser sustentada por un

adecuado entrenamiento de un equipo multidisciplinario. Si consideramos la frecuencia de la deleción 22q11 deberíamos esperar en La Paz alrededor de 12 casos por año y a nivel nacional alrededor de 18 casos anuales, lo cual significa que es tiempo de instaurar protocolos de diagnóstico por citogenética molecular (FISH) o bien alternativas por marcadores STRs que son las únicas pruebas que confirmarían el diagnóstico clínico.

Algunos pacientes podrían alcanzar una supervivencia larga, en el caso del síndrome velocardiofacial, y los equipos multidisciplinarios deberán estar preparados para ofrecer un soporte apropiado en las diferentes etapas de la vida, y los riesgos de recurrencia y la asesoría genética deberían optimizarse con la disponibilidad de tales pruebas en nuestro medio.

Agradecimientos: Dra. Olga Soliz, Jefa de Laboratorio HMI, Dr. Abel Moncada, Inmunólogo HMI, Dra. Sandra Siacar, Endocrinóloga HMI, Dr. Erick Arzabe, Cirujano Maxilo Facial Hospital de Niño

Referencias

1. Edelman L, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Human Molecular Genetics* 1999; 7:1157-67
2. Frutos C. Estudio de la microdeleción cromosómica en 22q11 en neonatos con cardiopatías conotruncales y del arco aórtico. *RELAN* 1998;1:69-73
3. Hokanson J. 22q11.2 microdeletions in adults with familial tetralogy of Fallot. *Genetics in Medicine* 2001;3:61-4.
4. Lindsay E. Chromosomal microdeletions: dissecting the 22q11 syndrome. *Nature Reviews Genetics* 2001;Nov.(2): 858-68
5. Scambler P. The 22q11 deletion syndromes. *Human Molecular Genetics*. 2000;16: 2421-6
6. Marino B. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med*. 2001; 3:45-8.
7. Momma K. Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11.2 deletion in adolescents and young adults. *Genetics in Medicine* 2001; 3:56-60.
8. Cuneo B. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13:465-72
9. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Fryns JP. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997; 34:453-8.
10. Britt Ravnan J, Chen E, Golabi M, Lebo RV. Chromosome 22q11.2 microdeletions in velocardiofacial syndrome patients with widely variable manifestations. *Am J Med Genet* 1996; 66:250-6.
11. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993; 30:813-7.
12. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992; 1:1138-9.