

Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 21

Mayo 2010

Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdelección 22q11.2

María Luisa Martínez-Fernández^{1,2}, Alexandra MacDonald¹, Isabel Aceña¹, María Dolores Sánchez-Izquierdo¹, Eva Bermejo^{1,2,3} y María Luisa Martínez-Frías^{1,2,4}.

(1) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III

(2) CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

(3) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España.

(4) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

CARACTERÍSTICAS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los síndromes de DiGeorge (DG), velo-cardio-facial (VCF) y otros (Tabla), no sólo muestran una gran variedad de manifestaciones clínicas, sino que muchas son comunes entre ellos, por lo que se consideró que constituían un rango continuo de manifestación debido al efecto de genes contiguos. Posteriormente se observó que muchos de los pacientes con alguno de esos síndromes tenían una microdelección del cromosoma 22 (pérdida de la región 22q11.2), que era la causa del síndrome. Esta microdelección es una de las más frecuentes en los seres humanos, ya que se ha estimado su frecuencia en 1 de entre 4.000-6.000 niños nacidos vivos¹. Sin embargo, estas cifras son aproximadas, ya que la variabilidad en su expresión clínica es tan grande (se han descrito más de 180 defectos distintos en los pacientes con estos síndromes)², que pueden pasar desapercibidos. Los rasgos más frecuentemente descritos se encuentran resumidos en la Tabla adjunta aunque, en general, son: anomalías faciales, defectos cardíacos, insuficiencia velofaríngea o paladar fisurado, alteraciones inmunológicas, dificultad para el aprendizaje, déficit de atención y problemas psiquiátricos. Dentro de los casos descritos existen desde aquellos que sólo presentan paladar fisurado o una cardiopatía tipo comunicación interventricular (CIV), hasta otros que manifiestan todos los defectos descritos más arriba. De la misma forma, algunos casos tienen la microdelección y otros, incluso aunque presenten las manifestaciones clínicas más características, no la tienen.

ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y FAMILIARES

En los pacientes que presentan varios defectos de los que constituyen el espectro de estos síndromes está indicada la realización del estudio de citogenética molecular (FISH o MLPA), ya que es la forma de detectar si existe la microdelección. El estudio también estaría indicado en pacientes que sólo tienen alguno de los defectos, sobre todo en las combinaciones de malformaciones cardíacas y de grandes vasos.

En general, los síndromes de DG y VCF son esporádicos y se deben a la microdelección 22q11.2. Sin embargo, se sugirió que los casos con varios familiares afectados y modelos de herencia autosómica dominante tenían el síndrome VCF. Aunque la pérdida en 22q11.2 que produce los síndromes de DG y VCF es generalmente esporádica, entre un 6 a 28% de los pacientes pueden tener la alteración cromosómica heredada. En alguno de estos casos heredados se ha observado que uno de los padres puede tener la microdelección 22q11.2 en un cromosoma del par 22, y una microduplicación 22q11.2 en el otro (por lo que la región no se pierde)³. En estos casos hay un incremento del riesgo de repetición en otros hijos. Por tanto, siempre se debe estudiar a los padres de niños con microdelección con el fin de realizar un buen asesoramiento genético.

TABLA con las características clínicas más frecuentes	DiGeorge (DG)	Velocardiofacial (VCF)	Sedlackova Shprintzen	Kouseff	Delección 22q11.2
Microdelección 22q11.2	+/-	+/-	+/-	+/- (a)	+
Hipoplasia de timo, paratiroides e hipocalcemia neonatal. Déficit de células T	+	+/--	+	+	+
Defectos del tubo neural				+	
Holoprosencefalia		+/--			
Microcefalia		+/-	+/-		+
Anomalías faciales	+	+			
Alteraciones oculares	+		+/-		+
Fisura paladar y/o LL+/-PH	+	+	+	+	+
Problemas faríngeos		+			+
Malformaciones cardíacas conotruncuales (tetralogía de Fallot, interrupción arco aórtico, CIV, tronco arterioso común...)	+	+	+	+	+
Defectos flujo cardíaco	+				+
Ausencia uterina/vaginal					+
Baja estatura	+	+	+/-	+	+
Problemas de aprendizaje	+/-	+/-	+		+/-
Retraso mental leve-grave			+	moderado	+/-
Problemas psiquiátricos	+/-	+/-	-		+/-
OTROS	++	+	+/-	Agenesia renal	Enfermedad de Graves +/-
Alteraciones en otros cromosomas	10p13-14 18q21.33	4q34.2-qter. 10p13-14			

+: indica presencia; -: ausencia; --: poco frecuentes; LL: labio leporino; PH: paladar hendido; CIV: comunicación interventricular (a) 22q11-q13. Se ha sugerido que es una entidad diferente, que es genéticamente heterogénea

MANEJO CLÍNICO

En la actualidad el tratamiento es sintomático; sin embargo, es muy importante el diagnóstico precoz, para que pueda establecerse en forma anticipatoria. Si tras una detallada exploración clínica incluyendo una ecocardiografía, se sospecha que puede ser un DG/VC, se debe confirmar lo antes posible si existe una microdelección mediante análisis de FISH o MLPA. También hay que evaluar el estado inmunológico y establecer un seguimiento riguroso en el paciente. Este seguimiento es imprescindible para detectar pronto los problemas de aparición tardía asociados: déficits auditivos, hipocalcemia, trombocitopenia, hipotiroidismo, complicaciones neurológicas e, incluso, trastornos psicóticos. Se debe planificar también una terapia para el lenguaje, junto con ayuda educacional y psicológica si fuera preciso.

DIRECCIÓN DE INTERÉS

El movimiento asociativo de pacientes y familias de afectados tiene gran importancia, tanto para ellos como para los profesionales encargados de su cuidado y seguimiento, ya que la información sobre el día a día de la enfermedad que les proporcionen los padres, les será de gran utilidad para un mejor abordaje individualizado del tratamiento.

Para los interesados, se ha constituido una asociación en Valencia, cuyos datos son los siguientes:

Asociación Valenciana del Síndrome del Cromosoma 22q11.

Calle Guillem de Castro, 65

46008 Valencia

<http://sindrome22q11.blogspot.com/>

Teléfono: 655949191. e-mail: miguelespa@gmail.es

<http://www.facebook.com/group.php?gid=348487873694>

Referencias

1. Botto, L. D.; May, K.; Fernhoff, P. M.; et al.: A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 112: 101-107, 2003.
2. (www.vcfseft.org).
3. Carelle-Calmels, N.; Saugier-veber, P.; Girard-Lemaire, F. et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. *New Eng. J. Med.* 360: 1211-1216, 2009.

Esta Hoja Informativa se ha realizado, en parte, con una ayuda de la Fundación 1.000 sobre Defectos Congénitos, y del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.