



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

### **Síndrome de delección 22q11.2: Revisión Bibliográfica**

### **22q11.2 deletion syndrome: a bibliographic review**

Autora:

**Paula Moreno Padollers**

Director:

**Alberto García Barrios**

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Departamento de Anatomía e Histología humana.

2022-2023

## ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción y objetivos .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Material y métodos .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Etiopatogenia.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Manifestaciones clínicas .....</b>	<b>7</b>
4.1. <i>ANOMALÍAS CARDÍACAS .....</i>	8
4.2. <i>HIPOPARIATOIDISMO E HIPOCALCEMIA .....</i>	11
4.3. <i>INMUNOLOGÍA.....</i>	12
4.4. <i>MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES.....</i>	13
4.5. <i>HABLA Y LENGUAJE .....</i>	15
4.6. <i>ASPECTOS COGNITIVOS Y DEL NEURODESARROLLO.....</i>	15
4.7. <i>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....</i>	16
4.8. <i>OTRAS MANIFESTACIONES.....</i>	17
<b>5. Diagnóstico.....</b>	<b>18</b>
<i>DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ASESORAMIENTO GENÉTICO .....</i>	21
<b>6. Manejo terapéutico .....</b>	<b>22</b>
<b>7. Pronóstico y seguimiento .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>28</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>29</b>

## **RESUMEN**

El síndrome de delección cromosómica 22q11.2 es una enfermedad genética rara, que, a pesar de su baja prevalencia, se considera una de las más frecuentes del ser humano con una casuística que afecta a 1/3.000-4.000 recién nacidos.

Las principales alteraciones asociadas a este síndrome se caracterizan por la aparición de una triada clínica que engloba anomalías cardíacas conotruncales, hipoplasia tímica e hipocalcemia. Sin embargo, al abarcar un fenotipo muy variable y amplio pueden aparecer otras afecciones asociadas como dismorfias faciales, anomalías palatinas (incompetencia velofaríngea, paladar hendido), alteraciones metabólicas, endocrinológicas, gastrointestinales, alteraciones conductuales y del neurodesarrollo e incluso una mayor predisposición al desarrollo de trastornos psiquiátricos.

La etiología de este síndrome se debe a una delección en el cromosoma 22, en el 90% por una mutación “de novo”, siendo el resto de los casos debidos a una herencia autosómica dominante.

El diagnóstico de esta patología suele suponer un reto clínico en numerosas ocasiones debido a la gran variabilidad fenotípica que pueden presentar los afectados, pero generalmente debe tener una base de sospecha clínica que sea confirmada mediante técnicas de análisis genéticos.

La gran variabilidad fenotípica que presentan los afectados por este síndrome plantea la necesidad de establecer un plan terapéutico y un seguimiento médico de la evolución del cuadro de por vida.

**Palabras clave:** delección 22q11.2, Síndrome de DiGeorge, gen TBX1, cardiopatías congénitas

## **ABSTRACT**

Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DS) is a rare genetic disease. It is considered one of the most common microdeletion syndromes in humans, with an estimated prevalence of 1 in 3,000-4,000 living births.

The major clinical manifestations of 22q11.2DS include conotruncal congenital heart disease, thymic hypoplasia, and hypocalcemia. However, the phenotype is highly variable and broad, including facial dysmorphism, palatal abnormalities (velopharyngeal incompetence, submucosal cleft palate...), metabolic, endocrine, or gastrointestinal anomalies, behavioral and development problems. Also, psychiatric illness is more prevalent in individuals with 22q11.2DS.

The syndrome is caused by a small part of chromosome 22 missing. In most cases, the syndrome occurs for the first time in the affected person; about 10% of cases are inherited from a parent, which is autosomal dominant inheritance.

Due to the highly phenotypic variety, diagnosis is a medical challenge. Once suspected, it must be confirmed by genetic tests. A holistic approach, addressing medical and behavioral needs, can be very helpful.

The management of these patients should include a multidisciplinary approach, and a lifetime of follow-up.

**Keywords:** 22q11.2 deletion, DiGeorge syndrome, TBX1 gene, congenital heart disease

## **1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

El Síndrome 22q11.2DS es una enfermedad genética rara, consecuencia de una delección en el cromosoma 22, específicamente en la región q11.2. Es considerada la delección autosómica más frecuente en el ser humano, a pesar de tener una prevalencia estimada de 1/3000-4000 recién nacidos vivos. (1-3)

Bajo el “Síndrome 22q11.2DS” se engloban una gran variedad de manifestaciones clínicas, lo que ha hecho que, a lo largo de los años, se le haya dado múltiples denominaciones, como ““síndrome de Di George”, “síndrome velocardiofacial”, “CATCH22”, “anomalía conotruncal” o “síndrome de Shprintzen” entre otros.

A pesar de esa gran variabilidad de manifestaciones clínicas, las más constantes en todos los casos se basan en la combinación de anomalías cardiacas congénitas, hipocalcemia, anomalías palatinas, dismorfia facial, retraso psicomotor e inmunodeficiencia.

Todo ello, hace que el diagnóstico, manejo y tratamiento de estos pacientes sea un reto clínico, y por tanto la atención optima de una persona con 22q11.2DS requiere el abordaje de un equipo multidisciplinar.(3)

El objetivo de este trabajo de Fin de Grado pretende ser un documento de consulta que exponga las recomendaciones para un correcto diagnóstico y manejo terapéutico de pacientes con síndrome 22q11.2DS.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo constituye una revisión bibliográfica acerca del síndrome de delección 22q11.2 en el que se ha realizado una búsqueda en las siguientes bases de datos:

- Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Scielo (<https://scielo.org/es/>)
- Science direct (<https://www.sciencedirect.com>)
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/es/>)

Las palabras clave: *22q11.2 deletion syndrome, Digeorge syndrome, microdeletion 22q11.2, genetic disorders*

La estrategia de búsqueda ha sido la siguiente:

Estrategia de búsqueda	Resultados
“22q11.2 deletion syndrome” AND “Digeorge syndrome”	1003 resultados
“22q11.2 deletion syndrome” Filtro: <i>Últimos 5 años</i>	972 resultados
“22q11.2 deletion syndrome” AND “diagnosis” Filtro: <i>Últimos 5 años</i>	893 resultados 362 resultados
“22q11.2 deletion syndrome” AND “treatment”	353
“22q11.2 deletion syndrome” AND “adult”	571 resultados

Para su elaboración se han revisado artículos en inglés y en español sin filtrar su fecha de publicación para poder dar un enfoque global de esta patología. La bibliografía de este trabajo se compone principalmente de artículos de revistas científicas, y de algunos estudios de casos (debido a la baja prevalencia de aparición de esta patología). Para la selección de los artículos se revisaron los resúmenes y la introducción, eligiendo los que más información podían aportar para un estudio en mayor profundidad.

### **3. ETIOPATOGENIA**

El síndrome 22q11.2 DS se produce como consecuencia de una microdeleción en el cromosoma 22, específicamente en la región q11.2. En concreto, se produce una pérdida de 1,5 Mb a 3 Mb del brazo largo de dicho cromosoma y a pesar de su baja prevalencia (1-3000-4000 recién nacidos), se considera la delección autosómica más frecuente en humanos.

En el 90% de los casos, esta delección se produce de manera espontánea, es decir, de Novo, mientras que en el 10% restante su origen es congénito al presentar herencia autosómica dominante.(4,5) Esta delección cromosómica puede tener lugar por un error en el reordenamiento genético durante la meiosis, afectando a repeticiones de baja copia (LCR), por exposición a teratógenos como etanol y ácido retinoico o por la presencia de diabetes materna. (6)

Uno de los principales genes afectados en esta delección es el gen TBX1, responsable del control en el desarrollo del tercer y cuarto arco faríngeo. El desarrollo anómalo de estos arcos puede conllevar la aparición de anomalías del paladar, malformaciones del tracto de salida del corazón y trastornos en el desarrollo de la paratiroides y la ausencia o desarrollo incompleto del timo, por lo que la función inmunitaria de los linfocitos T y B puede verse afectada, con un aumento de la probabilidad de aparición de enfermedades relacionadas con el sistema inmune a lo largo de la vida. Otros órganos que pueden verse afectados son el cerebro, donde puede desarrollarse déficit cognitivo y trastornos del comportamiento, aumento de la frecuencia de convulsiones y esquizofrenia, desarrollo anómalo de la hipófisis). Además, se puede observar la formación anómala del sistema genitourinario y renal en incluso malformaciones óseas que incluyen escoliosis y pie equino-varo. (7)

#### ***Embriología del 3º y 4º arco faríngeo.***

A partir de la 4º y 5ª semana de vida intrauterina, la característica típica del desarrollo de la cabeza y cuello en el embrión son los arcos branquiales o faríngeos. En un inicio cada arco está constituido por un núcleo de tejido mesenquimático, recubierto por ectodermo de manera externa y por endodermo en su cara interna, separado por profundos surcos, denominados hendiduras branquiales o faríngea. (8)

Simultáneamente con el desarrollo de los arcos y hendiduras, aparecen las bolsas faríngeas, que son unas evaginaciones a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, la porción más cefálica del intestino mayor. Los arcos branquiales no sólo contribuyen a la formación del cuello, sino que también desempeñan un importante papel en la formación de la cabeza.

En la tabla 1 se muestra una breve descripción del 3º y 4º arco faríngeo y sus bolsas correspondientes.

<i>Arco faríngeo</i>	<i>Cartílago</i>	<i>Músculo</i>	<i>Inervación</i>
<b>3º</b>	Porción inferior del cuerpo del hioídes Asta mayor del hioídes	Estilofaríngeo Constrictores faríngeos superiores	Nervio glosofaríngeo
<b>4º</b>	Tiroides Cricoides Aritenoides Corniculado Cuneiforme	Cricotiroideo Periestafilino interno Constrictores de la faringe	Rama laríngea superior del Nervio vago
<i>Bolsa faríngea</i>	<i>Estructura</i>		
<b>3º</b>	Porción dorsal: Glándulas paratiroides inferiores Porción ventral: Timo		
<b>4º</b>	Porción dorsal: Glándulas paratiroides superiores		

*Tabla 1.- Arcos y bolsas faríngeas involucrados en el desarrollo del síndrome 22q11.2DS. Moreno, Paula 2023*

En resumen, el desarrollo anómalo del 3er y 4º arco es responsable de anomalías en el paladar, del tracto de salida del corazón, trastornos de las glándulas paratiroides y/o ausencia completa del timo.

#### 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La delección del cromosoma 22q11.2DS puede afectar a la salud y calidad de vida del portador desde el nacimiento hasta la edad adulta, y se han llegado a describir más de 180 manifestaciones físicas, funcionales y/o psicológicas asociadas (9,10)

Esta variabilidad fenotípica dificulta y retrasa el diagnóstico de esta patología lo que conlleva una mayor morbilidad, mortalidad precoz e incluso frustración en la persona afectada y sus cuidadores directos.

Algunas de estas manifestaciones clínicas pueden ser visibles ya en el feto y por lo tanto sospechar de una posible delección del cromosoma 22q11.2DS. Entre los más frecuentes se encuentran los defectos cardíacos congénitos: defectos conotruncales, anomalías vasculares o hipoplasia del desarrollo de cámaras cardiacas.

Además de patologías cardíacas se han observado anomalías en el timo, defectos del tracto urinario, polihidramnios o problemas neurológicos (defectos del tubo neural y anomalías cerebrales). Sin embargo, es importante destacar que los defectos cardíacos son la característica fenotípica prenatal sonográfica más frecuente.(7)

A pesar de la gran cantidad de manifestaciones clínicas, la sintomatología más frecuente asociada a este síndrome se caracteriza por la triada clásica: anomalías cardíacas conotruncales, hipoplasia del timo e hipocalcemia. (2,4,11)

Sin embargo, pueden existir diferencias entre los individuos afectados y/o de la misma familia observándose otras anomalías de tipo físico (predominantemente craneofaciales), metabólico, endocrino y a nivel de conducta y desarrollo.

#### ***4.1. ANOMALÍAS CARDÍACAS***

Las anomalías cardíacas de origen congénito se presentan en el 74-80% de los pacientes con delección del 22q11.2DS. En estos casos suelen observarse con más frecuencia aquellas que derivan de anomalías del desarrollo del bulbo arterioso, de los arcos aórticos o el septo ventricular, lo que conlleva a trastornos de lateralidad o bifurcación anómala de los arcos aórticos y que se traduce en presencia de arco aórtico derecho o de arco aórtico interrumpido de tipo B (IAA) (30%- 45%), comunicación interventricular (CIV) o defecto septal ventricular (DSV), tetralogía de Fallot (TF) o atresia pulmonar con defecto septal ventricular (AP-DSV) (12,5%) y el truncus arterioso (TA) (14%-25%) (Tabla 2). (12-14)

Anomalías cardíacas	Prevalencia (%)
<i>Tetralogía de Fallot</i>	49-83%
<i>Atresia pulmonar con CIV</i>	19 %
<i>CIV/DSV</i>	14-15 %
<i>Truncus arterioso</i>	13 %
<i>Interrupción del arco aórtico</i>	11,7 %
<i>Anillos vasculares</i>	5 %

<b>CIA</b>	2,1 %
<b>Ductus arterioso persistente</b>	1,7 %

Tabla 2: Principales anomalías cardíacas y su prevalencia.

#### 4.1.1. Descripción de las principales anomalías cardíacas

La **Comunicación Interventricular (CIV)** o **defecto septal ventricular (DSV)** constituye el defecto cardíaco congénito más común, con una incidencia de entre 14-15% entre los pacientes con síndrome 22q11.DS. La CIV puede aparecer en cualquier parte del tabique o septo interventricular, e incluso puede ser múltiple. En la mayoría de las ocasiones aparece ya en el lactante y se manifiesta como soplo cardíaco o déficit de crecimiento (Imagen 1).

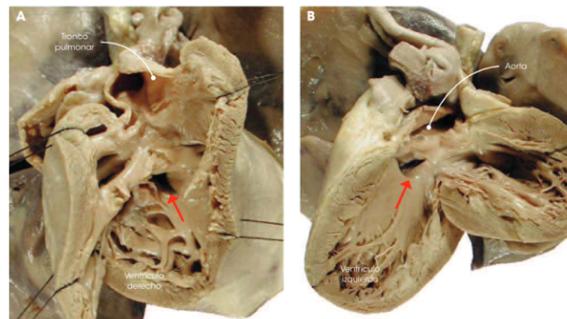


Imagen 1: Comunicación interventricular. A. disección del ventrículo derecho, vista anterior. B. Disección del ventrículo izquierdo, vista lateral. Obtenida de (14)

La **Tetralogía de Fallot (TF)**, la anomalía cardíaca congénita cianótica más frecuente, y que aparece en el 49-83% de los pacientes, viene determinada por cuatro manifestaciones: DSV, cabalgamiento de la aorta, estenosis pulmonar/subpulmonar (EP) e hipertrofia ventricular izquierda (Imagen 2). Estas malformaciones son debidas a un defecto de la tabicación troncoconal, en la cual el tabique responsable de la separación entre el canal aórtico y el canal pulmonar se desarrolla en el territorio correspondiente al canal pulmonar, originando una comunicación interventricular en la región perimembranosa que puede llegar a extenderse hasta el septum membranoso. (15-17)

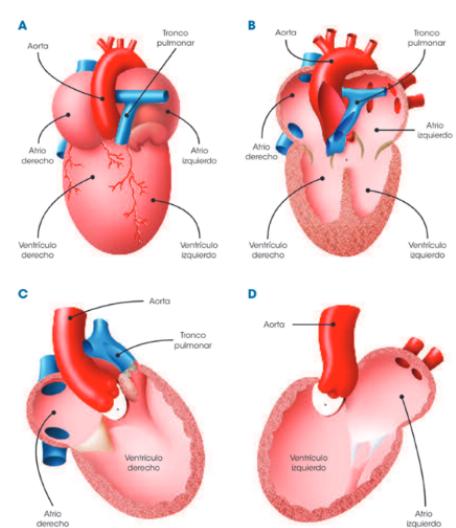


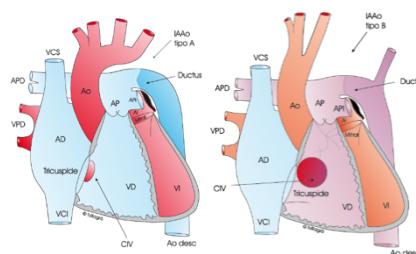
Imagen 2: Tetralogía de Fallot. A. Aspecto externo, vista anterior. B. Aspecto interno, vista anterior. C. Disección del ventrículo derecho. D. Disección del ventrículo izquierdo. Obtenida de (14)

La **Atresia pulmonar con DSV (AP-DSV)** es menos frecuente que la Tetralogía de Fallot, con una incidencia aproximada del 19%. Si no ha sido diagnosticado prenatal, la manifestación principal es la cianosis progresiva en el lactante y dificultades en la alimentación ya que el flujo sanguíneo pulmonar depende de la permeabilidad del conducto arterioso que se cierra de forma gradual y natural durante los primeros días de vida.(13,14)

El **Truncus Arterioso (TA)** se presenta en, aproximadamente, un 13% de los pacientes. como una cardiopatía congénita en la el *truncus arterioso* no se divide para dar lugar a las arterias pulmonares y la aorta. Por tanto, surge un único vaso o tronco común de los dos ventrículos, y su posterior bifurcación da lugar a las arterias pulmonares y a la aorta. La forma más frecuente de presentación es como un soplo cardiaco en el recién nacido junto con cianosis leve en el momento del nacimiento, o como insuficiencia cardiaca durante los primeros meses.

La **Interrupción del arco aórtico (IAA)** se presenta en torno a un 12% de los pacientes afectados. La IAA es una malformación congénita caracterizada por un arco aórtico discontinuo, a menudo con una interrupción física completa; aunque en ocasiones presenta continuidad fibrosa, pero sin comunicación entre la luz de ambos segmentos. (15,18) Hay tres tipos de IAA según el lugar donde se interrumpe el arco aórtico (Imagen 3):

- Tipo A: interrupción distal a la arteria subclavia izquierda
  - Tipo B: interrupción entre la arteria carótida común izquierda y la arteria subclavia. Este es el tipo más frecuente.
  - Tipo C: interrupción entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda.



**Imagen 3:** (a) IAA tipo A (b) IAA tipo B. Obtenida de(14)

Es habitual que se asocie un origen anómalo de la arteria subclavia derecha. La IAA suele asociarse también a otras anomalías cardíacas, la más frecuente DSV, y, en ocasiones, truncus arterioso o ventana aortopulmonar. Si no se hace un diagnóstico prenatal, los pacientes suelen presentar colapso brusco in extremis tras el descenso de la resistencia arterial pulmonar o el cierre del conducto arterioso. En raras ocasiones, los lactantes presentan soplo cardíaco u otros signos sugestivos de coartación aórtica si el conducto arterioso se mantiene permeable en cierta medida.(5,17,19)

Otras malformaciones cardíacas que también pueden aparecer en el síndrome 22q11.2DS, aunque de manera menos frecuente, son:

- |                                |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| - Anillos vasculares           | -Aorta bicúspide                  |
| - Ductus arterioso persistente | -Hipoplasia del corazón izquierdo |

Las cardiopatías pueden ponerse de manifiesto inmediatamente tras el nacimiento, dando lugar a un cuadro de cianosis o de colapso cardiovascular, así como aparecer en la **edad adulta.**(2,10,12,20)

#### **4.2. HIOPARATIROIDISMO E HIPOCALCEMIA**

El hipoparatiroidismo en los pacientes con delección del 22q11.2DS es secundario a desarrollo embriológico anormal, derivado del 3º y 4º arco faríngeo, de las glándulas paratiroides, (21) y se presenta en un 30-70% de los pacientes. (22-24)

El diagnóstico del hipoparatiroidismo suele realizarse en el recién nacido, pero algunos casos se retrasan hasta la edad adulta; bien porque han pasado inadvertidas al intentar tratar primero las alteraciones cardíacas o simplemente porque es el momento en el que los índices de crecimiento y las demandas de calcio son mayores. En ocasiones puede diagnosticarse como hipocalcemia de estrés o secundaria a infecciones, actos quirúrgicos o incluso embarazo. Las manifestaciones clínicas derivadas de la hipocalcemia en estos pacientes son muy amplias, y van desde ligeras parestesias hasta convulsiones. (25-27)

Si se ha confirmado el diagnóstico de SD22q11, el análisis para detectar hipoparatiroidismo debe realizarse con regularidad, al menos de manera anual. Y, al contrario, si un niño presenta hipoparatiroidismo sin causa determinada, deberá considerarse la posibilidad de SD22q11, ya que es la causa más habitual de hipoparatiroidismo aislado en la niñez.(28-30)

Si la hipocalcemia no se detecta en los primeros meses, puede volverse menos problemática a medida que disminuye la velocidad de crecimiento del niño y baja la demanda de calcio. Si esto sucede, puede que el hipoparatiroidismo no sea aparente hasta la pubertad, cuando vuelve aumentar el ritmo de crecimiento y la demanda de calcio. También puede suceder que la gravedad del hipoparatiroidismo aumente con la edad, ya que la capacidad de las glándulas para secretar la hormona disminuye. (1,12)

#### **4.3. *INMUNOLOGIA***

A nivel inmunológico, la aplasia/hipoplasia tímica provoca una falta de desarrollo de timocitos, ocasionando una inmunodeficiencia secundaria y un déficit de inmunidad adaptativa. (11,31–33)

Esta inmunodeficiencia no suele provocar un fallo en la función normal de los linfocitos T, sin embargo, en algunas ocasiones (40%) se ha visto una reducción leve-moderada de linfocitos T y deficiencia de anticuerpos, generalmente frente a bacterias encapsuladas, que provoca infecciones recurrentes en vías respiratorias. En casos muy extraños (1%) se ha observado un déficit inmunitario completo en los primeros meses de vida que predispone a graves y recurrentes infecciones respiratorias (entre las que destacan sinusitis crónica, otitis media recurrente, bronquitis y neumonía recurrente) y digestivas que pueden conllevar la muerte. A esto se le añade que estos pacientes tienen una incidencia mayor de alergias y de atopía que puede empeorar las infecciones. (34–36)

Además de la inmunodeficiencia secundaria, se une la asociación de insuficiencia velofaríngea y una mala coordinación muscular que contribuye a frecuentes infecciones de vías respiratorias altas, generalmente de carácter oportunista como *Pneumocystis jirovecii* y otros organismos fúngicos.(25)

Estos pacientes tienen también una mayor probabilidad para desarrollar enfermedades autoinmunes, como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), hipotiroidismo o hipertiroidismo (enfermedad de Graves), enfermedad celíaca y anemia hemolítica, lo que debe tenerse en cuenta en el seguimiento. La artritis reumatoide juvenil es 150 veces más frecuente en estos niños que en la población general. (37–39)

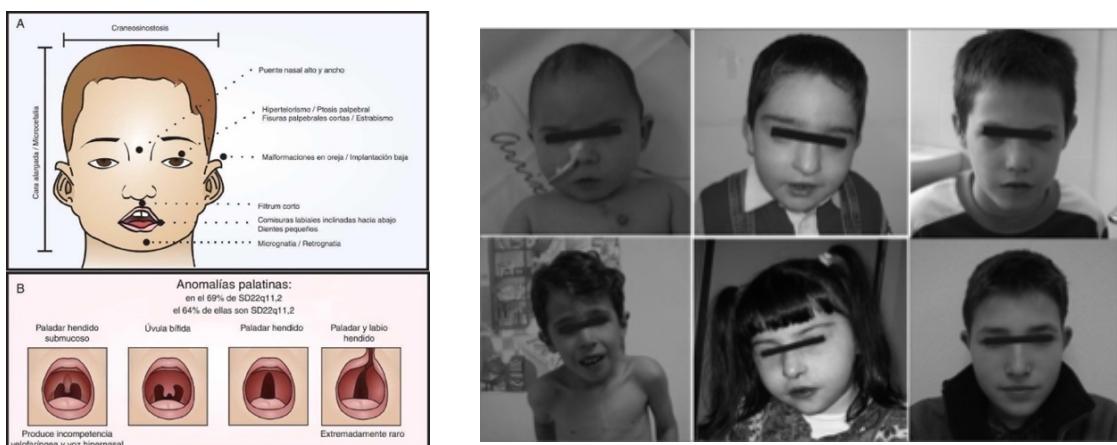
*En resumen, el grado y tipo de inmunodeficiencia es variable entre los pacientes, pero es determinante para el pronóstico a medio-largo plazo de estos, al aumentar la susceptibilidad de otros trastornos o enfermedades autoinmunes.*

#### 4.4. MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES

A pesar la gran variabilidad fenotípica posible, la mayoría de los niños con el 22q11.2DS comparten una serie de dismorfias faciales, que aun siendo características no son suficientes para establecer el diagnóstico (Imagen 4 y 5). (9,40,41)

Entre los rasgos craneofaciales más frecuentes que aparecen destacan la craneosinostosis, asimetrías faciales, cara alargada, malares aplanados, hipertelorismo, fisuras palpebrales acortadas, raíz nasal ancha y punta de la nariz bulbosa (que se evidencia con la edad), alas nasales hipoplásicas, filtrum corto, comisuras labiales inclinadas hacia abajo, dientes pequeños, micrognatia/retrognatia y malformaciones en oreja con implantación baja.

Además de este, se puede observar ptosis palpebral, mayor riesgo de desarrollar cataratas, estrabismo y coloboma(12).



**Imagen 4 y 5:** Izquierda: Principales rasgos craneofaciales y anomalías palatinas. Obtenida de (7)

Derecha: Fenotipo facial característico en distintos pacientes con síndrome de delección 22q11.2. Obtenida de (9)

Una de las principales características que se presenta es que los niños con 22q11DS presenta una mezcla de todos estos rasgos lo que dificulta su diagnóstico. Además, las características craneofaciales pueden estar ausentes o ser muy sutiles en afectados no caucásicos y niños menores de 10 años, lo que supone un reto aumentado en el diagnóstico.

En la tabla 3 se describen las principales características fenotípicas asociadas con el síndrome 22q11.2DS. (9,42)

CATEGORÍA	CARACTERÍSTICAS	
<b>Craneales</b>	Microcefalia Craneosinostosis Retrognatia o micrognatia	
<b>Facies</b>	Cara alargada Asimetría facial con el llanto	
<b>Oculares</b>	Hipertelorismo Estrabismo Vasos retinianos tortuosos	Ptosis palpebral Ambliopía Esclerocornea
<b>Nasales</b>	Puente nasal alto y ancho	
<b>Orales</b>	Filtrum corto Comisuras labiales inclinadas hacia abajo Dientes pequeños	
<b>Oídos</b>	Orejas de baja implantación y malformadas Otitis media recurrente Hipoacusia conductiva o neurosensorial	
<b>Anomalías palatinas</b>	Paladar hendido Úvula bífida Incompetencia velofaríngea	
<b>Dificultades en la alimentación</b>	Regurgitación nasal Pobre succión Alteración de la deglución	
<b>Cerebrales estructurales</b>	Polimicrogiria Fisura de Silvio agrandada	

*Tabla 3. Características fenotípicas craneofaciales. Moreno, Paula 2023*

#### ANOMALIAS PALATINAS

Alrededor de un 70% de los pacientes con delección 22q11.2DS tiene una anomalía palatina.

La más frecuente, es la **insuficiencia velofaríngea (IVF)**, presente en el 30% de los pacientes que se produce por un cierre incompleto del esfínter velofaríngeo entre la

buco y la nasofaringe. (42-44). Como consecuencia de ello, los pacientes desarrollan una voz hipernasal con un habla característica: falta de consonantes orales (ej.: p, b, s, f, ch), consonantes orales sustituidas por nasales (ej.: n y m), emisión nasal (el aire se escapa por la nariz durante el habla), turbulencia nasal y voz calmada y de calidad anómala. (45,46)

Las **hendiduras del paladar y submucosas** están presentes en un 14% de los pacientes; y lo más habitual es que se ponga de manifiesto durante el periodo neonatal ya que tendrán problemas para mamar o tomar el biberón, que en consecuencia llevará a un déficit en la ganancia de peso. Estas alteraciones pueden ser: Paladar hendido submucoso, úvula bífida, labio leporino y ausencia del musculo elevador del paladar.

Las principales consecuencias de las anomalías palatinas son: problemas con alimentación desde el nacimiento, problemas auditivos (pérdida de audición neurosensorial y otitis media serosa) y problemas del habla y del lenguaje. (46)

#### **4.5. HABLA Y LENGUAJE**

El perfil de comunicación que se ha observado es muy variado y complejo, ya que puede ocurrir simultáneamente a otros problemas como dificultades de aprendizaje, otitis media recurrente y pérdida de audición, dificultades de comportamiento, así como las anomalías velofaríngeas y del paladar. (1,4,45) Por todo ello, se debe tener en cuenta ya desde el momento del nacimiento, que el lenguaje expresivo y receptivo pueden desarrollarse de forma más lenta: balbuceo limitado o ausente, retraso en la adquisición de vocabulario y/o, déficits concretos del lenguaje expresivo en edad preescolar.

En cuanto al habla, existen diversas situaciones que justifican este problema, como pueden ser las anomalías del paladar, tales como la hendidura evidente del paladar, hendidura submucosa y la disfunción velofaríngea.

#### **4.6. ASPECTOS COGNITIVOS Y DEL NEURODESARROLLO**

La mayoría de los pacientes con SD22q11.2 poseen un coeficiente intelectual en el límite de la normalidad (70-84), y entre un 30-40% tienen una discapacidad intelectual leve (coeficiente intelectual: 55-69).(12,47,48) La existencia de discapacidad intelectual grave es muy poco frecuente. El retraso cognitivo debe detectarse lo antes posible para poder abordarlo de manera multidisciplinar y adaptar a estos pacientes su proceso de escolarización, si precisa.

Aunque, incluso en ausencia de discapacidad intelectual (DI), los trastornos de atención, hiperactividad, los problemas de comportamiento y las alteraciones de las habilidades visoespaciales pueden afectar al aprendizaje escolar, sobre todo en las habilidades matemáticas y en aquellas áreas que requieren un razonamiento abstracto. (49)

Se ha observado que los síntomas de falta de atención son más comunes en personas con 22q11.2DS y TDHA, que en aquellos con TDHA idiopático, teniendo los primeros mayor probabilidad de presentar una serie de síntomas como(50):

- No son capaces de poner atención en detalles y cometan errores por descuido
- Parecen no escuchar cuando se les habla directamente
- No siguen las instrucciones y no son capaces de terminar una tarea.
- Evitan tareas que requieran un esfuerzo mental ininterrumpido

#### 4.7. TRASTORNOS PSIQUIATRICOS

Se ha observado que los pacientes con síndrome 22q11.2DS son más susceptibles a desarrollar problemas o alteraciones psiquiátricas, en todas las edades. (51,52)

Los trastornos psiquiátricos, de enorme variabilidad, que aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes se resumen en la tabla 4.

Trastorno psiquiátrico	Prevalencia en población general	Prevalencia en pacientes con 22q11.2DS (%)
Trastorno por déficit de atención (TDHA)	5%	30-46%
Trastorno del espectro autista (TEA)	0,13%	14-50%
Trastorno por ansiedad generalizada (TAG)	3,1%	11-29%
Depresión mayor	6,7%	6-20%
Esquizofrenia	0,4%	24%
TOC	1%	4-33%

*Tabla 4. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con síndrome 22q11.2DS.*

*Obtenida de (12)*

Es importante destacar que las enfermedades neuropsiquiátricas constituyen el grupo más amplio de problemas médicos de aparición tardía en estos pacientes, y generalmente suponen una elevada preocupación tanto para los pacientes como para sus familias, debido a la gravedad y al estigma social asociado que afecta a su calidad de vida y actividad diaria. (53,54)

Asimismo, la delección 22q11.2 es el factor de riesgo genético molecular más potente conocido hasta la fecha asociado a esquizofrenia, y el nacimiento prematuro puede suponer un factor de riesgo añadido a desarrollar enfermedades de tipo psicótico. Cerca de 1/3 de los pacientes desarrollan esquizofrenia durante la adolescencia o la juventud. (12,47,55), cuyos síntomas, edad de aparición y perfil cognitivo es indistinguible de la patología en la población general. (56,57)

Otros trastornos psiquiátricos que merecen destacarse son el trastorno de ansiedad, especialmente frecuente en adultos con 22q11.2SD; el trastorno del espectro autista y, en ocasiones, el trastorno de déficit de atención que aparecen durante la infancia, si bien no guardan relación aparente con la aparición más tardía de esquizofrenia. Los arrebatos emocionales o de genio, descritos en pacientes con SD22q11.2, pueden indicar la existencia de un trastorno de ansiedad o de enfermedad psicótica no tratada o insuficientemente tratada, y existen numerosos factores físicos que pueden contribuir a su aparición. (58,59)

#### 4.8. OTRAS MANIFESTACIONES

El fenotipo de estos pacientes puede ser muy variado y afectar prácticamente a la totalidad de aparatos y sistemas del cuerpo, por lo que se resumen en la tabla 5(1,9,60).

OTRAS MANIFESTACIONES	
<b>Aparato respiratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Laringomalacia/traqueomalacia/membrana laríngea</li><li>· Anillos vasculares (sibilancias o dificultad respiratoria)</li><li>· Estenosis subglótica</li></ul>
<b>Aparato gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· RGE</li><li>· Atresia esofágica</li><li>· Malrotación intestinal</li><li>· Enfermedad de Hirschsprung</li><li>· Hernia umbilical</li><li>· Estreñimiento</li></ul>

<b>Aparato genitourinario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Riñón poliquístico displásico</li> <li>· Criotorquidia bilateral persistente</li> <li>· Hipospadias</li> <li>· Hidronefrosis</li> <li>· Agenesia renal, agenesia útero/vagina</li> </ul>
<b>Aparato musculoesquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipotonía, hiperlaxitud ligamentaria</li> <li>· Escoliosis, anomalías vertebrales</li> <li>· Polidactilia, pie plano, pie zambo</li> </ul>
<b>Otros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Defectos en el esmalte dental y caries</li> <li>· Enfermedades autoinmunes: Artritis reumatoide juvenil, vitílico, enfermedad de Graves, enfermedad de Raynaud, trombocitopenia idiomática, anemia aplásica</li> <li>· Tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma de células renales</li> <li>· Enfermedad de Parkinson precoz</li> <li>· Déficit de GH</li> <li>· Obesidad</li> </ul>

*Tabla 5. Otras manifestaciones en pacientes con síndrome 22q11.2SD. Moreno, Paula 2023*

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome 22q11.2DS suele ser complejo por la multitud de manifestaciones fenotípicas y clínicas posibles que se presentan por lo que en numerosas ocasiones se dificulta y retrasa el diagnóstico. (7,52)

Por lo general, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante un fenotipo físico compatible, así como la presencia de ciertos criterios clínicos que encuadran con el diagnóstico de este síndrome.(27,61)

Para facilitar el diagnóstico, se han establecido una serie de fenotipos, denominados “fenotipos de alta probabilidad” como indicadores de la presencia de la delección y que varían en función de la etapa de vida del sujeto y que resumimos en la tabla 6.

“FENOTIPOS DE ALTA PROBABILIDAD”	
Etapa	Anomalías altamente sugestivas de 22q11.1DS
<i>Etapa neonatal</i>	Cardiopatías conotruncales Paladar hendido Hipocalcemia
<i>1er año de vida</i>	Inmunodeficiencia severa
<i>Cualquier edad (2 o más)</i>	Cardiopatías conotruncales Defectos palatinos y voz hipernasal Discapacidad del aprendizaje Problemas psiquiátricos/comportamentales Inmunodeficiencia / Hipocalcemia

*Tabla 6. Fenotipos de alta probabilidad. Obtenida de (7)*

Es importante para establecer un diagnóstico precoz la presencia de un alto grado de sospecha clínica y un examen minucioso de las características fenotípicas y clínicas que definen el síndrome 22q11.1DS.(1,12,16) En la tabla 7, se resumen las principales manifestaciones del cuadro clínico junto con la probabilidad de asociación al síndrome, que orientan a la realización del cribado.

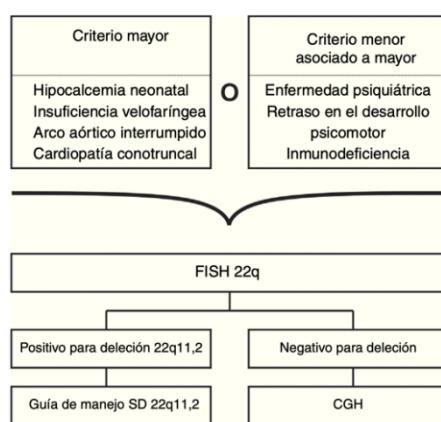
ANOMALÍA	Proporción de casos que son 22q11.2DS (%)	Indicación de buscar delección
<i>Cardiopatía conotruncal aislada</i>	20-30%	Sí
<i>Hipocalcemia neonatal</i>	74 %	Sí
<i>Arco aórtico interrumpido (IAA)</i>	50-60%	Sí
<i>Insuficiencia velofaríngea</i>	65 %	Sí
<i>Cualquier cardiopatía detectada tardeamente</i>	1 %	No
<i>Esquizofrenia</i>	0-6%	No

*Tabla 7. Indicaciones cribado 22q11.2DS. Obtenida de (7)*

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de en torno a 1 año de vida, pero se han notificado casos en la edad adulta.

Tras una alta sospecha clínica, se debe confirmar el síndrome mediante la demostración de la delección en el cromosoma 22. En la mayoría de los casos, el síndrome se debe a una **deleción de 3 millones de pares de bases (Mb) en la región cromosómica 22q11.2** que está flanqueada por repeticiones de bajo número de copias, producida por una recombinación meiótica no alélica durante la espermatogénesis u ovogénesis. En aproximadamente el 15% de los casos, la delección es de menor tamaño, pero dentro de la región de 3 Mb, y en estos casos suele ser de tamaño variable. Aunque también se han observado casos con delecciones atípicas. Se cree que la expresión variable del fenotipo 22q11.2 se debe a modificadores genéticos en el otro alelo de 22q11.2 o en otros cromosomas. (32,62)

La detección de la delección causante del síndrome puede ser realizada utilizando técnicas como hibridación fluorescente in situ (FISH), amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), array de hibridación genómica comparada (aCGH) o microarrays SNP de genoma completo (polimorfismo de nucleótido simple). (63–65) Lamentablemente, no existe un cribado generalizado específicamente dirigido a identificar el síndrome, ya que el cribado neonatal debería hacerse mediante FISH, MLPA o microarrays y no es un estudio rentable; y solo se realiza ante una sospecha clínica muy alta. El algoritmo diagnóstico que debería implantarse se muestra en la imagen 6.



**Imagen 6.** Algoritmo para la sospecha y confirmación diagnóstica del síndrome 22q11.2DS Obtenida de (7)

En la actualidad, la técnica más utilizada como método diagnóstico es la hibridación fluorescente in situ (FISH). Es una técnica muy fiable y precisa que incluso se puede utilizar en el diagnóstico prenatal.

Es capaz de evidenciar la mayoría de las delecciones 22q11.2 pero su limitación principal es que solo detecta una única secuencia diana dentro de la región proximal del mismo, pero no otras delecciones atípicas en el cromosoma 22.

Para subsanar este problema, se puede utilizar la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), que detecta delecciones atípicas o la técnica de microarray a pesar de que su capacidad de detección depende de la densidad de pruebas utilizada.

Cuando se diagnostica a una persona con SD22q11, debe ofrecerse la posibilidad de realizar un análisis de ambos progenitores mediante técnicas FISH, MLPA o CGH para descartar la microdelección en uno de ellos(65)

### DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

El **diagnóstico prenatal** debe realizarse en casos en que uno de los progenitores sea portador de la mutación, al haber un 50% de probabilidades de transmitirla a sus hijos. Asimismo, debería hacerse en casos donde existe un hijo portador de esta. Debido a este alto riesgo de transmisión, es importante plantearle a la familia la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal; y cuando sea posible, un diagnóstico genético preimplantacional. Para llevar a cabo el diagnóstico prenatal del síndrome 22q11.2DS se requiere una biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) realizada entre las semanas 10-12 de gestación o una amniocentesis realizada entre las semanas 15-16 de embarazo. Estas técnicas diagnósticas pueden conllevar riesgo de aborto de 1% o 0,5-1% respectivamente, por lo que habrá que informar a los progenitores de su riesgo-beneficio. (61,65)

A pesar de que estas dos pruebas confirmarán si el feto tiene o no la delección 22q11.2, es imposible predecir el grado de afectación del recién nacido en caso de portarla, por lo que una ecocardiografía fetal detallada entre las semanas 16 y 20 de la gestación puede determinar si el feto tiene alguna anomalía cardiaca congénita asociada, así como malformaciones craneofaciales, tamaño del timo y estructura de las extremidades. Sin embargo, la ecografía no podrá valorar si hay problemas cognitivos, endocrinológicos, o de cualquier otra índole.

Por otra parte, ante el hallazgo en un feto de anomalías cardíacas, polihidramnios, anomalías renales, malformaciones óseas y/o palatinas, debe tenerse en cuenta la delección 22q11.2DS como diagnóstico diferencial. (12)

En cuanto al **asesoramiento genético**, resulta un factor imprescindible en la atención y el seguimiento de todos los pacientes con síndrome 22q11.2DS y sus familiares en las diferentes etapas de su vida para proporcionarles información clara y actualizada acerca del modo de herencia y los problemas de aparición del síndrome y así ayudarles a tomar decisiones médicas y personales. (61,66,67)

Es por ello por lo que ante un caso de síndrome 22q11.2DS se debe plantear el siguiente algoritmo a los progenitores (tabla 8).

Padres	<ul style="list-style-type: none"><li>• 10% sindromes 22q1.2DS son heredados</li><li>• Pruebas genéticas recomendadas</li><li>• Si resultado negativo: se asume que la mutación ha sido "de novo"</li></ul>
Hermanos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si pruebas genéticas en padres positivas: 50% riesgo de tener la mutación</li><li>• Si pruebas genéticas negativas: el riesgo es algo mayor que en la población general por posible mosaicismo</li></ul>
Hijos	<ul style="list-style-type: none"><li>• 50% posibilidad de heredar la mutación (AD)</li></ul>

*Tabla 8- Algoritmo despistaje familiares. Moreno, Paula 2023.*

## 6. MANEJO TERAPÉUTICO

El síndrome 22q11.2DS es una enfermedad genética multisistémica con una expresión fenotípica muy variable entre individuos, y en la que, además, la presencia de cualquiera de las características típicas no predice que vayan a aparecer el resto.

Es por todo ello que el manejo de los pacientes afectados es extremadamente complejo y requiere un abordaje multidisciplinar e individualizado, teniendo en cuenta la edad, el fenotipo, la severidad y las necesidades de cada paciente. (3,4)

El tratamiento es puramente sintomático y esto hace que en cada rango de edad el manejo del paciente se va a centrar en aquellos problemas más relevantes(3), y que se muestran en la en la tabla 9:

<b>Recién nacido</b>	Anomalías cardíacas Hipocalcemia Inmunodeficiencia severa Malrotación intestinal
<b>Lactante (1m-2 años)</b>	Anomalías cardíacas Alimentación Hipocalcemia
<b>Primera infancia</b>	Desarrollo cognitivo-conductual/ intelectual Lenguaje Alimentación Anomalías palatinas Infecciones Anomalías cardíacas
<b>Escolar</b>	Desarrollo cognitivo Comportamiento Infecciones Anomalías cardíacas
<b>Adulto</b>	Independencia "" Alteraciones psiquiátricas Infecciones Anomalías cardíacas

*Tabla 9- Problemas más importantes a abordar por edades. Moreno, Paula 2023*

### Anomalías cardíacas.

Las anomalías cardíacas son una de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con síndrome 22q11.2DS, y las que además tienen una repercusión mayor en la calidad de vida de estos pacientes. Tanto es así, que las cardiopatías congénitas constituyen la 1<sup>a</sup> causa de muerte en niños afectos de 22q11.2DS, por lo que serán las primeras en tratarse. (3,4,16)

El tratamiento de las anomalías cardíacas suele requerir tratamiento quirúrgico para su resolución, salvo en casos excepcionales y aislados de CIV/DSV que pueden manejarse con tratamiento médico a base de diuréticos e IECA's.

Además, el riesgo quirúrgico y postquirúrgico de estos pacientes es mayor, debido a la presencia de patologías concomitantes como la hipocalcemia y la inmunodeficiencia. En estos casos se recomienda y requiere un manejo postquirúrgico individualizado.(4,68)

### **Hipocalcemia e hipoparatiroidismo.**

La hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo es frecuente que aparezca ya en el neonato y por ello debe ser también una prioridad a tratar mediante el uso de suplementos de calcio oral junto con Vitamina D. Otra alternativa sería la administración de PTH reciente disponibilidad y pocos resultados sobre su uso. (23,28,69)

### **Anomalías palatinas.**

Las malformaciones palatinas pueden derivar en dificultades para la alimentación en el recién nacido, y en caso de no resolverse, en problemas de desarrollo y crecimiento. (43,70) En niños con una hendidura evidente o con una hendidura submucosa del paladar, no deben extirparse las vegetaciones sin realizar antes un estudio del habla porque el niño puede quedarse con una voz hipernasal como resultado de que el paladar blando ya no puede cerrar la almohadilla adenoidal.

De manera general, se recomienda que el momento de la intervención debe ser siempre alrededor de un año de vida, para evitar repercusiones mayores en el proceso de adquisición del habla.

En conclusión, cualquier de las manifestaciones del síndrome que comprometa la vía oral, y por tanto tenga repercusiones en la alimentación del niño debe ser minuciosamente evaluadas. Para el manejo de las dificultades de alimentación se incluyen espesantes, medicamentos antirreflujo y sondas de alimentación nasogástricas o gastrostomías (temporales) siempre que sea necesario(12).

### **Inmunodeficiencia.**

La reconstrucción del sistema inmunitario es un punto esencial para estos pacientes y puede llevarse a cabo mediante dos métodos: trasplante de timo o trasplante de células T de sangre de donante compatible. Además, debe iniciarse siempre una profilaxis antifúngica, antivírica y anti-Pneumocystis junto con un tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas.

En estos pacientes, el uso de vacunas vivas debe evitarse, y en caso de trasfusión de hemoderivados estos deberían ser irradiados previamente para reducir al Enfermedad injerto contra huésped asociada.

No obstante, el grado de inmunodeficiencia y el tipo varían de un paciente a otro, por tanto, debe tratarse siempre de manera individualizada. (32,33,71)

### Aspectos cognitivos y lenguaje.

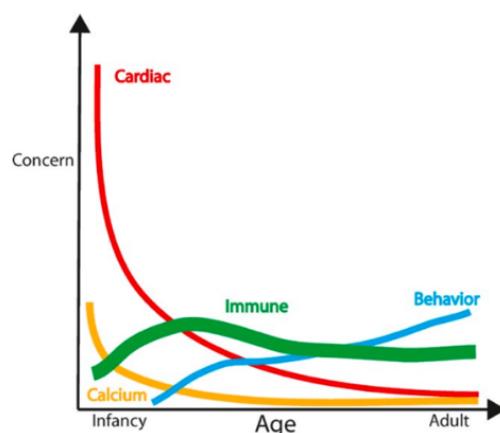
En niños y adolescentes con 22q11.2DS existe una amplia variedad de perfiles y capacidades cognitivas (desde una inteligencia límite hasta una discapacidad intelectual leve-moderado). Es por ello por lo que siempre se va a requerir un abordaje individualizado. Se recomienda una intervención educativa temprana que debe incluir ayuda en las áreas verbales (lenguaje, articulación y comprensión lectora) y no verbales (habilidades motoras, habilidades visuales-espaciales y memoria, entrenamiento matemático, atención y habilidades sociales).

En el aspecto del lenguaje, la corrección de las anomalías palatinas suele hacer que el lenguaje mejore, aunque la mayoría van a requerir tratamiento logopédico adicional. (12,72)

Se ha observado que la mayoría de los niños con delección 22q11.2DS se benefician de:

- Un entorno de aprendizaje muy estructurado
- Utilización de materiales y experiencias concretas (visuales)
- Instrucciones claras y concisas, repetidas varias veces
- Un entorno de aprendizaje alentador y con refuerzo positivo
- Ayuda en la memorización y el aprendizaje mediante técnicas visuales y esquemas

Como conclusión, el tratamiento óptimo de los pacientes con 22q11.2DS requiere un enfoque multidisciplinar(4,16), que incluya especialistas en genética, pediatría, endocrinología, cirugía plástica, inmunología, ORL, fisioterapia y logopedia, priorizando en cada etapa de la vida según la aparición de patologías (Imagen 6).



*Imagen 6- Representación esquemática de la evolución de los principales objetivos a lo largo de la vida de una persona con 22q11.2DS. Obtenida de (4)*

## 7. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Los pacientes con delección 22q11.2 DS van a requerir un seguimiento médico multidisciplinario durante toda la vida (Tabla 10).

SEGUIMIENTO		
Aparato/sistema	Evaluación	Frecuencia
<b>ORL</b>	Evaluación de la calidad de la voz nasal	Después de la aparición del lenguaje para detectar la incompetencia velofaríngea
	Evaluación auditiva	En lactantes, preescolares y escolares
<b>Inmunología</b>	Estudio de anticuerpos para evaluar la seroconversión	Entre 9-12 meses Considerar reevaluación antes de cualquier vacuna de virus vivos
<b>Endocrino</b>	Calcio iónico sérico	Cada 3-6m en lactantes Cada 5 años en la infancia Cada 1-2 años posteriormente Preoperatorio y postoperatorio Embarazo (de manera regular)
	TSH, T4 libre	Anual
<b>Oftalmología</b>	Evaluación oftalmológica	Entre los 1-3 años Aparición de síntomas
<b>Crecimiento/desarrollo</b>	Evaluación del desarrollo	Anual
<b>Musculoesquelético</b>	Seguimiento clínico de la escoliosis	Anual
<b>Dental</b>	Revisión dental	Cada 6m

Tabla 10-seguimiento pacientes con delección 22q11.2DS. Obtenida de (66)

A nivel cognitivo, pueden presentar desde un CI en el límite de la normalidad hasta una discapacidad intelectual leve-moderada, generando en la edad adulta déficits funcionales que repercute en su actividad diaria afectando a su autonomía personal y económica de manera directamente proporcional al grado de afección cognitiva del paciente (54,73) . El grado de discapacidad estará relacionado con la capacidad de comprender el manejo terapéutico a seguir, por lo que habrá que realizar un seguimiento de la toma de medicación y pautar una serie de recomendaciones a poder ser por escrito.

Estas disfunciones cognitivas influirán también en otros muchos ámbitos de la vida diaria, como el laboral y la gestión de la economía personal, donde deberán buscar trabajos que sean compatibles con las alteraciones que presenten (déficit cognitivo, poca tolerancia al estrés, bajo rendimiento físico). (74)

Por otro lado, hay diversos estudios recientes que relacionan el síndrome de delección 22q11.2 como un factor de riesgo alto de desarrollar la enfermedad de Parkinson precoz, llegando a estimar una prevalencia cercana al 5%. (75,76)

La edad media de fallecimiento está en torno los 40-50 años (46,4años exactamente), no superando la barrera de los 70 años, siendo las patologías cardiovasculares las causas más frecuentes asociadas al fallecimiento, asociadas por lo general a muerte súbita. (77) Así mismo, se han observado otras causas de fallecimiento menos relevantes son las arritmias, cáncer, ictus, neumonías, shock séptico y suicidio.(77,78) No obstante, los avances tecnológicos a nivel quirúrgico y de detección precoz pueden suponer un aumento en la esperanza de vida de estos pacientes.

Por último, el uso generalizado de tecnologías diagnósticas de la totalidad del genoma, el descenso de la mortalidad infantil, gracias a los avances en cirugía y atención pediátricas, la capacidad reproductiva y el riesgo de recurrencia del 50% en SD22q11.2 hacen prever un aumento de la población adulta con SD22q11.2 (diagnosticada o no). (10,12)

## **8. CONCLUSIONES**

1. El síndrome de delección 22q11.2 es una entidad que se debe a una microdelección en el cromosoma 22, y constituye la delección autosómica más frecuente en el ser humano (1/3000-4000 recién nacidos).
2. El 90% se debe a mutaciones “de novo”, mientras que hay un 10% que se deben a herencia AD.
3. El espectro clínico es muy heterogéneo y hay mucha variabilidad interindividual
4. La triada clínica clásica asociada se basa en anomalías cardíacas conotruncales, hipoplasia del timo e hipocalcemia, aunque pueden aparecer alteraciones en otros aparatos o sistemas.
5. El diagnóstico supone un gran reto clínico que debe basarse en la sospecha clínica y posterior confirmación con técnicas de análisis genético.
6. El manejo terapéutico de estos pacientes requiere un equipo multidisciplinar, desde un punto de vista médico, quirúrgico y ocupacional.
7. El pronóstico en la vida adulta resulta muy variable, requiriendo un seguimiento de por vida.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mcdonald-Mcginn DM, Hain H, Emanuel B, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews. 2020;1993-2022.
2. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, Montiel-Troya M, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Blanque R. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. Children. 2022;9(8):2-13.
3. McDonald-Mcginn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Medicine (Baltimore). 2011;90(1):1-18.
4. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Immunol Rev. 2019;287(1):186-201.
5. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: Current perspective. Appl Clin Genet. 2015; 8:123-32.
6. Digilio M. Cristina, Marino B, Formigari Roberto, Gianotti Aldo. Maternal Diabetes Causing DiGeorge Anomaly and Renal Agenesis. Am J Med Genet. 1995; 55:513-4.
7. Ramírez-Cheyne J, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Madrid A, Saldarriaga W. Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. Rev Colomb Cardiol. 2016;23(5):443-52.
8. Almeja Rojo MT, Iniesta Turpín JM. Embriología, anatomía topográfica y anatomía quirúrgica de las regiones cervico-faciales. En: Libro virtual de formación en ORL. Murcia: Sociedad española de otorrinolaringología y patología cervico-facial; 2014.
9. Ballesta Martínez MJ, Guillén Navarro E, López Expósito I, Bafalliu Vidal JA, Domingo Jiménez R, Guía Torrent JM, et al. Review of 22 patients with 22q11.2 deletion syndrome: Phenotype spectrum. An Pediatr (Engl Ed). 2008;69(4):304-10.
10. Wai Lun Alan Fung M, Nancy J. Butcher, Gregory Costain P, Danielle M. Andrade, Et al. Guía práctica para el seguimiento y tratamiento médico de adultos con síndrome de delección 22q11.2. Genet Med. 2017;599-609.

11. Yu HH, Chien YH, Lu MY, Hu YC, Lee JH, Wang LC, et al. Clinical and Immunological Defects and Outcomes in Patients with Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Immunol*. 2022;42(8):1721-9.
12. Wootton J, Wootton P, Boyle R, Joyce Dinakantha Kumararatne H. Documento de consenso sobre el síndrome de delección 22q11. 2015.
13. Lazzarin OE. Cardiopatías congénitas: Origen y alteraciones del desarrollo desde un punto de vista quirúrgico. *Rev Esp Pediatr*. 2012; 16:349-56.
14. Arteaga Martínez M, García Peláez I, Sánchez Gómez C. Desarrollo del sistema cardiovascular. En: Embriología humana y biología del desarrollo. Med Panamericana. 2021. p. 333-87.
15. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):35-42.
16. Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;213-22.
17. Gutierrez Gonzalez J, Mijares Muñoz M. Síndrome de DiGeorge asociado a tetralogía de Fallot. *An Med (Mex)*. 2010;55(2):92-6.
18. Repetto G, Guzmán M, Puga A, Calderón J, Astete C, Aracena M, et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet*. 2009;76(5):465-70.
19. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, Woyciechowski S, Edman S, Emanuel BS, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: Data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(7):1687-94.
20. Stelmaszewski DE V, Lafuente M V, Galeano F, Mouratian1 M, Zelaya G, Foncuberta ME, et al. Cardiopatías congénitas asociadas a la microdelección 22q11.2, en un hospital pediátrico. *Med Infant*. 2019;(2):92-8.
21. Rayannavar A, Levitt Katz LE, Crowley TB, Lessig M, Grand K, Goldmuntz E, et al. Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2099-103.
22. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM, et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):595-8.

23. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, et al. Endocrine Manifestations of Chromosome 22q11.2 Microdeletion Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2005;63(6):294-9.
24. Cheung ENM, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EWC, Silversides CK, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):190-6.
25. Weinzimer S. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2001;3(1):19-22.
26. Maggadottir SM, Sullivan KE. The Diverse Clinical Features of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):589-94.
27. Maalouf NM, Sakhaei K, Odvina C V. A Case of Chromosome 22q11 Deletion Syndrome Diagnosed in a 32-Year-Old Man with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4817-20.
28. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedeutour F, Lambert JC, Wagner-Malher K, Mas JC, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):47-52.
29. Lima K, Abrahamsen TG, Wolff AB, Husebye E, Alimohammadi M, Kämpe O, et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):345-52.
30. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):155-64.
31. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12).
32. Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(6):505-12.
33. Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimall J, Sullivan KE. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2366-72.
34. Pulvirenti F, Mortari EP, Putotto C, Terreri S, Fernandez Salinas A, Cinicola BL, et al. COVID-19 Severity, Cardiological Outcome, and Immunogenicity of mRNA

- Vaccine on Adult Patients With 22q11.2 DS. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):292-305.e2.
35. Menghi M, Micangeli G, Tarani F, Putotto C, Pirro F, Mariani A, et al. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Individuals Affected by DiGeorge Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4242.
  36. Borna S, Dejene B, Lakshmanan U, Schulze J, Weinberg K, Bacchetta R. Analyses of thymocyte commitment to regulatory T cell lineage in thymus of healthy subjects and patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Front Immunol.* 2023;14.
  37. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, Morrogh DM, Adams S, Ip W, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood.* 2019;133(24):2586-96.
  38. Fomin AB, Pastorino AC, Kim CA, Pereira AC, Carneiro-Sampaio M, Abe Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics.* 2010;65(9):865-9.
  39. Hare H, Tiwari P, Baluch A, Greene J. Infectious Complications of DiGeorge Syndrome in the Setting of Malignancy. *Cureus.* 2022;14(6).
  40. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, 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):101-7.
  41. Funato N. Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome. *J Dev Biol.* 2022;10(2):18-20.
  42. Driscoll DA, Boland T, Emanuel BS, Kirschner RE, LaRossa D, Manson J, et al. Evaluation of potential modifiers of the palatal phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome. *Cleft Palate Craniifac J.* 2006;43(4):435-41.
  43. Ysunza A, Chaiyasate K, Micale MA, McBrien MM, Bloom DA, Gibson DP, et al. 22q11.2 deletion detected by endoscopic observation of pharyngeal pulsations in a child with submucous cleft palate and persistent velopharyngeal insufficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(10):1789-94.
  44. Sullivan KE. DiGeorge syndrome/chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(5):438-44.
  45. Solot CB, Sell D, Mayne A, Baylis AL, Persson C, Jackson O, et al. Speech-language disorders in 22q11.2 deletion syndrome: Best practices for diagnosis and management. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019;28(3):984-99.

46. Persson C, Friman V, Óskarsdóttir S, Jönsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3071-9.
47. Antshel KM, Fremont W, Ramanathan S, Kates WR. Predicting Cognition and Psychosis in Young Adults With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull*. 2016;43(4):833-42.
48. Schneider M, Schaer M, Mutlu AK, Menghetti S, Glaser B, Debbané M, et al. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(6):425-36.
49. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(2):172-81.
50. Vorstman JAS, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M, et al. Cognitive Decline Preceding the Onset of Psychosis in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):377.
51. Bertrán M, Tagle FP, Irarrázaval M. Psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: a literature review. *Neurologia*. 2018;33(2):121-8.
52. Funke BH, Lencz T, Finn CT, DeRosse P, Poznik GD, Plocik AM, et al. Analysis of TBX1 Variation in Patients with Psychotic and Affective Disorders. *Mol Med*. 2007;13(7-8):407-14.
53. Mancini V, Maeder J, Bortolin K, Schneider M, Schaer M, Eliez S. Long-term effects of early treatment with SSRIs on cognition and brain development in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1).
54. Van L, Boot E, Bassett AS. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(3):191-6.
55. Chow EWC, Ho A, Wei C, Voormolen EHJ, Crawley AP, Bassett AS. Association of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome and gray matter volumetric deficits in the superior temporal gyrus. *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):522-9.
56. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: Report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *Am J Med Genet*. 1994;54(1):36-43.
57. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High Rates of Schizophrenia in Adults With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940.

58. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and psychiatric phenotypes in 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2015;36(8):639-50.
59. Morris E, Inglis A, Friedman J, Austin J. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: An exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med.* 2013;15(9):713-20.
60. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, Cooper S, Heung T, Chow EWC, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2017;19(2):204-8.
61. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30(10):813-7.
62. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child.* 1998;79(4):348-51.
63. Yakut T, Kilic SS, Cil E, Yapici E, Egeli U. FISH investigation of 22q11.2 deletion in patients with immunodeficiency and/or cardiac abnormalities. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(4):380-3.
64. Frascarelli M, Accinni T, Buzzanca A, Di Bonaventura C, Fanella M, Putotto C, et al. Similar grey matter abnormalities in 22q11.2DS and chronic schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Riv Psichiatr.* 2023;58(1):10-20.
65. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes (Basel).* 2023;14(1):160.
66. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015;17(8):599-609.
67. McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Genetic counseling for the 22q11.2 deletion. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):69-74.
68. Stransky C, Basta M, McDonald-Mcginn DM, Solot CB, Drummond D, Zackai E, et al. Perioperative Risk Factors in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome Requiring Surgery for Velopharyngeal Dysfunction. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(2):183-91.

69. Fung WLA, Chow EWC, Webb GD, Gatzoulis MA, Bassett AS. Extracardiac features predicting 22q11.2 deletion syndrome in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2008;131(1):51-8.
70. Jackson OA, Paine K, Magee L, Maguire MA, Zackai E, McDonald-McGinn DM, et al. Management of velopharyngeal dysfunction in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A survey of practice patterns. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 116:43-8.
71. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Science.* 2012;69(1):17-27.
72. Furniss F, Biswas AB, Gumber R, Singh N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: A review. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2206-13.
73. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2012;14(10):836-43.
74. Furuya K, Sasaki Y, Takeuchi T, Urita Y. Characteristics of 22q 11.2 deletion syndrome undiagnosed until adulthood: an example suggesting the importance of psychiatric manifestations. *BMJ Case Rep.* 2015.
75. Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 Deletion Syndrome–Associated Parkinson’s Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(1):11-6.
76. Dufournet B, Nguyen K, Charles P, Grabli D, Jacquette A, Borg M, et al. Parkinson’s disease associated with 22q11.2 deletion: Clinical characteristics and response to treatment. *Rev Neurol.* 2017;173(6):406-10.
77. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Hodgkinson KA, Oechslin E, Harris L, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(5):324-30.
78. Van L, Heung T, Graffi J, Ng E, Malecki S, Van Mil S, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2019;21(10).