



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

SINDROME VELOCARDIOFACIAL: Una variante del espectro CATCH22

**VELOCARDIOFACIAL SYNDROME: A VARIANT OF THE
SPECTRUM CATCH22**

AUTORA: Laura Torralba García

DIRECTOR: Prof. Feliciano J. Ramos Fuentes

Facultad de Medicina.

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Universidad de Zaragoza 2016

INDICE

1.RESUMEN/ABSTRACT	3
2.INTRODUCCION	4
3.CASO CLINICO.....	6
4.DISCUSION	9
4.1 Fisiopatología	10
4.2 Variabilidad fenotípica	10
4.3 Diagnóstico.....	11
4.4 Nuestra paciente presenta	17
4.5 Diagnóstico diferencial	21
4.6 Tratamiento	23
4.7 Mirando al futuro	25
5. CONCLUSIONES	27
6. GLOSARIO.....	28
7. ANEXO I	29
8. BIBLIOGRAFIA.....	30

1. RESUMEN

El síndrome velocardiofacial (SVCF) es un cuadro clínico incluido en CATCH22, una microdelección en el cromosoma 22q11, que aparece en 1 de cada 4.000 recién nacidos vivos, por lo que es importante conocer la enfermedad. Esta patología tiene una gran variabilidad clínica, desde rasgos faciales característicos, alteraciones cardíacas, anomalías palatinas, déficit inmunitario, hipoparatiroidismo, dificultades a nivel fonoaudiológico, pedagógico y también psicológico y psiquiátrico. Es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante, pero en el 85% de casos es *de novo*. El pronóstico dependerá en gran medida de un diagnóstico precoz y un tratamiento y atención multidisciplinar. Presentamos un caso de una niña que comenzó con hipocalcemia grave a los días de nacer. El rápido diagnóstico, seguimiento y tratamiento global, han permitido que a día de hoy su pronóstico sea bueno, con un seguimiento continuo. Complementamos el caso con una revisión actualizada de la literatura.

ABSTRACT

Velocardiofacial Syndrome is a clinical profile included in CATCH22, a microdeletion in the 22q11 chromosome, that appears in 1 every 4,000 alive newborns; so it is important to know this disease. This pathology has got a high clinical variability, from facial characteristics, cardiac alterations, palatial anomalies, immune deficit, hypoparathyroidism, to difficulties in phonoaudiological, pedagogical and psychological and psychiatric aspects. It is a genetic disease with autosomal dominant inheritance, but in the 80% of the medical cases is *de novo*. The prognosis will depend on an early diagnosis and a multidisciplinary medical treatment. We are presenting a girl's medical case who started with a severe hypocalcaemia shortly after birth. The early diagnosis, follow-up and global treatment have allowed that, nowadays, her prognosis is positive, with a continuous follow-up. We are completing the case with an updated revisión of the literature.

PALABRAS CLAVE

Síndrome Velocardiofacial, CATCH22, delección 22q11, gen *TBX 1*.

KEYWORDS

Velocardiofacial Syndrome, CATCH 22, 22q11 deletion, gene *TBX 1*.

2. INTRODUCCION

El Síndrome¹ Velocardiofacial (SVCF) es un cuadro clínico que forma parte del llamado espectro CATCH22, caracterizado por una microdelección en el brazo largo del cromosoma 22.

Al producirse la pérdida de este fragmento específico se pierden más de treinta y cinco genes que están dentro de la región afectada, los cuales intervienen en la migración de células de la cresta neural y participan en la formación de los órganos derivados de la tercera y cuarta bolsa faríngea: timo, glándula paratiroides, corazón, paladar y determinadas regiones del cerebro. Esta alteración tiene lugar en una fase crítica de la organogénesis².

Existe una gran variabilidad clínica, pero las principales manifestaciones clínicas forman el acrónimo conocido como → CATCH 22³:

1. **C**ardiopatía congénita.
2. Fenotipo **A**normal.
3. Hipoplasia **T**imo.
4. Fisura palatina (**C**left palate)
5. **H**ipocalcemia.
6. Delección **22q11**

Se conocen numerosas manifestaciones clínicas asociadas, entre las que destacan: Dificultad de aprendizaje con o sin discapacidad intelectual, hipoacusia neurosensorial y de transmisión, hipocrecimiento, convulsiones, anomalías esqueléticas, renales, oftalmológicas y trastornos de conducta (autismo, Asperger, TDAH, esquizofrenia, etc.).

En la actualidad se asume que dentro del CATCH 22, podemos encontrar los siguientes fenotipos⁴:

- 1) Síndrome Velo-cardio-facial
- 2) Síndrome de Di George
- 3) Síndrome conotruncal y de anomalía facial (CTAFS)

¹ Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L, Delicado A, Quero Jiménez J. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. An Esp Pediatr. 1996; 45:341-345

² Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16):2421-2426.

³ Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.

⁴ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

- 4) Síndrome cardiofacial de Cayler (asimetría facial con el llanto)
- 5) Algunos casos de síndrome de Opitz G / BBB

Las manifestaciones clínicas⁵ que podemos ver en estos pacientes son variadas, entre ellas se incluyen: rasgos faciales típicos, alteraciones cardíacas, anomalías del paladar, dificultades a nivel fonoaudiológico, dificultades de aprendizaje y alteraciones psicológicas y/o psiquiátricas. La gran variabilidad clínica que podemos encontrar hace que estos niños necesiten una atención e intervención profesional multidisciplinar, y especializada.

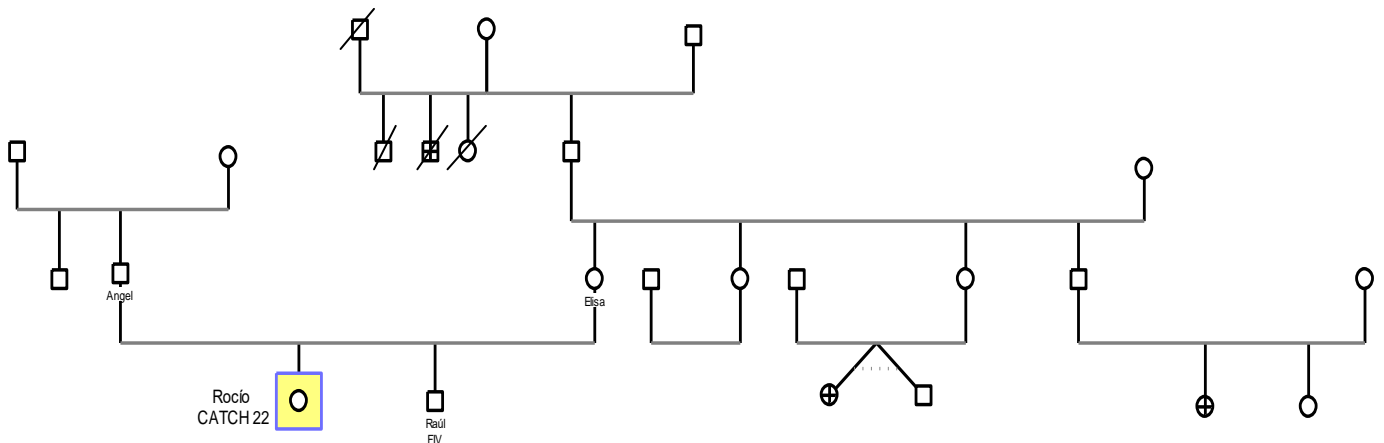
⁵ Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61

3. CASO CLINICO

Recién nacida de 12 días que es llevada al servicio de Urgencias porque su madre refiere que desde que le dieron el alta de Maternidad presenta episodios de atragantamiento fuera de las tomas, acompañados en ocasiones de cianosis y de algunos temblores de extremidades, motivo por el que ingresa en observación.

La paciente fue producto de una gestación controlada, sin alteraciones detectadas. No consanguinidad. Parto a la 38⁺⁴ semana, eutócico, presentación cefálica, puntuación Apgar 9/10. Peso 3.030 g, longitud 48 cm, perímetro cefálico 34,5 cm.

ARBOL GENEALÓGICO



⊕ Enfermedad osteomuscular

Fuente: Elaboración propia

En la exploración física al ingreso destaca un buen estado general, piel bien perfundida e hidratada, fontanela anterior normotensa, secreción en ojo izquierdo (conjuntivitis). Auscultación cardiopulmonar: Soplo sistólico I/VI. Abdomen normal. Genitales normales. Resto de exploración física dentro de los límites normales para su edad.

Se realizaron exámenes de laboratorio rutinarios que identificaron una hipocalcemia (5,9 mg/dL) e hipomagnesemia (1,4 mg/dL). Durante el ingreso presentó en dos ocasiones movimientos clónicos de brazos, más en el derecho, coincidiendo con una disminución de la saturación de oxígeno.

Se inicia tratamiento con gluconato cálcico intravenoso y magnesio, corrigiéndose la hipocalcemia y la sintomatología asociada a la misma, por lo que día y medio después se decide pasar a gluconato cálcico vía oral. Inicialmente las cifras de calcio se elevaron hasta 9,7 mg/dL, con magnesio de 1,8 mg/dL para caer posteriormente a pesar del tratamiento oral, y volviendo a presentar cifras de calcio de 7,4 mg/dL con magnesio de 1,9 mg/dL y fósforo de 10,8 mg/dL y calcio iónico de 3,6 mg/dL. Se mantuvo terapia con 80 mg/kg/día de calcio vía oral y sulfato magnésico por vía intramuscular, añadiéndose tratamiento con vitamina D. Por otra parte, la conjuntivitis mejoró con tratamiento con colirio antibiótico.

Se envió a centro de referencia → Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, para completar estudio.

Posteriormente se realizó cariotipo, que fue normal (46, XX).

-Desarrollo psicomotor: Deambulación a los 16 meses. Bajar escaleras a los 24 meses. Escolarizada desde los 3 años, sociable a partir de los 5 años. Persiste retraso psicomotor. Come mal, con atragantamientos frecuentes.

-Exploración física a la edad de 6 años: Peso 13,3 Kg (p10-25), talla 109 cm (p3-10), perímetro cefálico 50cm (p50). Armónica, proporcionada. Presencia de dermatogrfismo. Fenotipo facial: Dolicocefalia, frente cuadrada prominente y amplia. Impresiona de hipertelorismo, comisura caída, ligera ptosis palpebral. Nariz con alas evertidas. Paladar alto, encías hipertróficas, anomalías en el esmalte dental, hipoplasia del mentón, ligera retromicrognata. Cuello normal. Además presenta estrabismo. Tórax con asimetría torácica por hipoplasia del pectoral izquierdo. Perímetro torácico 53,5 cm. Auscultación C/R: Soplo sistólico I-II/VI. Pulsos periféricos normales. Abdomen normal. Genitales femeninos con hipoplasia de labios menores, y ano ligeramente adelantado. A nivel músculo-esquelético se aprecia hiperlaxitud articular generalizada de predominio en extremidades superiores. Columna vertebral aparentemente normal.

Persisten los atragantamientos frecuentes y la voz es gangosa.

Los hallazgos más relevantes en esta paciente serían:

- fenotipo facial dismórfico
- soplo cardíaco (posible cardiopatía)
- alteraciones en el paladar (con voz gangosa)
- hipocalcemia neonatal

Se decidió consultar con la Unidad de Genética Clínica donde solicitaron la realización de FISH, que demostró la existencia de una sola señal positiva en el

cromosoma 22q11, lo que indica que existe microdelección en dicho cromosoma.
Fórmula cromosómica: **46, XX ish 22q11.2 (D22S553/S609/S942 -)** que se corresponde con un **cariotipo femenino con delección 22q11.2**.

4. DISCUSION

Rocío, fue diagnosticada de síndrome velocardiofacial, una variedad fenotípica dentro del CATCH 22.

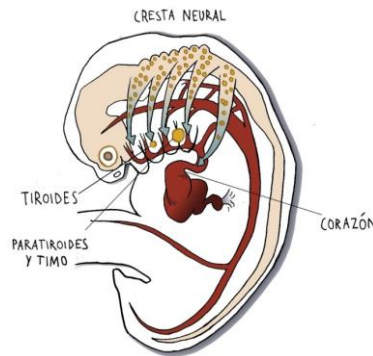
La delección en el cromosoma 22q11 es una de las delecciones que aparecen con más frecuencia en el ser humano y una de las más importantes. La incidencia que presenta es de un caso por cada 4.000 recién nacidos. No se aprecian diferencias entre sexos, ni tampoco que las diferencias étnicas influyan en su aparición.^{6 7}

Presenta un tipo de herencia autosómica dominante, la microdelección 22q11.2 tiene una transmisión familiar en el 25% de los casos. Alrededor del 85% de las personas que presentan esta delección corresponden a casos nuevos.⁸

En el caso de Rocío, siendo el estudio citogenético de los progenitores normales, se trata de un caso esporádico. Los portadores tienen un riesgo del 50% de transmisión a su descendencia, según si el gameto contiene o no la alteración. Actualmente está apreciándose un aumento de incidencia porque los pacientes con este síndrome están aumentando su supervivencia y teniendo descendencia.⁹

Como ya he comentado, en la región suprimida del cromosoma se ven afectados una serie de genes que llevarán a modificar la migración de las células de la cresta neural (imagen 1).

Imagen 1: Migración de las células de la cresta neural en un embrión de 4-6 semanas.



Fuente: Ilustración de Lucas García-Miñaur (2)

⁶ Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16):2421-2426.

⁷ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

⁸ Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

⁹ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

4.1. Fisiopatología:

La delección más común está presente en el 85% de estos pacientes, se extiende desde la región A a la D del cromosoma 22 e incluye el gen *TBX1*. Las mutaciones de este gen, localizado en la región A-B del cromosoma 22q11.2, han sido encontradas en individuos con características clínicas del síndrome, en particular las anomalías cardíacas conotrunculares. El restante 15% de los individuos afectados tienen delecciones atípicas. Estas delecciones atípicas incluyen A-B, B-D, o supresiones C-D. Para poder identificar y diagnosticar estas últimas supresiones se tienen que emplear técnicas de una resolución superior, como los microarrays cromosómicos (CMA) o la sonda de amplificación dependiente de ligando múltiplex (MLPA), que veremos más adelante en el proceso diagnóstico. Esto ocurre porque en las atípicas un 34% no incluye la región A-B, como la fluorescencia comercialmente disponible en sondas de hibridación in situ (FISH), los genes *N25* y *TUPLE*, junto con *TBX1*, se encuentran dentro de A-B, ese porcentaje de atípicas no podrán beneficiarse de estas técnicas diagnósticas. Todavía no está claro qué otros genes deben ser eliminados, ya que las mutaciones en *TBX1* no dan lugar a todas las características del síndrome.¹⁰

El motivo de la elevada incidencia de este síndrome y de que el tamaño del fragmento de cromosoma que se pierde sea el mismo en casi todos los casos (95%), se debe a la estructura del ADN de esta región, flanqueada por elementos repetitivos de ADN prácticamente iguales, que predispone a que se produzca este tipo de alteración en la formación de las células reproductivas (espermatozoides y óvulos).¹¹

Un estudio de la recombinación del cromosoma 22 en los padres de los niños con una delección 22q11.2 detecta un exceso de eventos meióticos en el cromosoma 22q11, lo que sugiere que el cruce desigual sobre la base de origen puede dar lugar a la supresión¹².

4.2. Variabilidad fenotípica

Dentro del CATCH 22 hay diferentes fenotipos:

En el año 1978 el doctor Robert Shprintzen realizó en Estados Unidos un diagnóstico de 12 niños en los que se asociaron anomalías cardíacas, fisura palatina y alteraciones y dificultades en el aprendizaje y comportamiento, a las que denominó: Síndrome Velocardiofacial (SVCF).

¹⁰ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

¹¹ Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.

¹² Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16):2421-2426.

El síndrome velocardiofacial se asocia con frecuencia al síndrome de DiGeorge. Este fue descrito por el doctor Angelo DiGeorge, en 1965, cuando observó en recién nacidos una ausencia del timo e hipoparatiroidismo. Varios años después añadió otras características a la anterior descripción: alteraciones del sistema inmune, hipocalcemia y anomalías cardíacas.

Los dos nombrados son los más frecuentes.¹³

4.3. El diagnóstico de esta enfermedad se basa en:

Diagnóstico genético (A) + Diagnóstico clínico (B)

A) Genético: La delección del cromosoma 22q11.2 al principio fue identificada sobre la base de una delección macroscópica visible sobre un cariotipo, pero lo cierto es que la delección típica es submicroscópica, se trata de una microdelección.

La técnica FISH es la comúnmente empleada para el diagnóstico desde el año 1992.

El procedimiento FISH: “Hibridación in situ por fluorescencia”, suele ser realizado con una sonda específica que reconoce el cromosoma y una segunda sonda que se encarga de hibridar la región que suele estar suprimida. El diagnóstico se establece cuando la segunda sonda está ausente sobre el cromosoma. El único “problema” de la técnica FISH es que se emplea mucha mano de obra y la tecnología requiere la educación adecuada y rigurosa del equipo.¹⁴

Otro procedimiento para realizar el diagnóstico es mediante: múltiples ligaduras dependientes de sonda de amplificación (MLPA), o cromosómica de microarrays (CMA), de estas técnicas pueden beneficiarse las delecciones atípicas.

Actualmente, menos del 5% de los pacientes que presentan clínica diagnóstica y claramente sugestiva del síndrome de delección 22q11.2 tienen estudios citogenéticos de rutina normales y resultados normales en la prueba FISH. Sin embargo, esta cifra puede cambiar a medida que los individuos presentan delecciones atípicas o anidadas dentro de la DGCR (región cromosómica de DiGeorge), pero sin incluir el área que abarca el FISH N25 o TUPLE sondas, y como se ha dicho, se identificarán empleando tecnologías basadas en matrices o MLPA.¹⁵ (Véase tabla 1 en Anexo 1)

¹³ Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

¹⁴ Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16):2421-2426.

¹⁵ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington,

Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

-Al tratarse de una microdelección cromosómica se puede realizar estudio prenatal →

Cribado prenatal: actualmente, puede realizarse una prueba prenatal para realizar un diagnóstico genético cuando se aprecian alteraciones importantes visibles en la ecografía, tales como: enfermedad cardíaca congénita, polihidramnios, polidactilia, paladar hendido, anomalías renales... Además de estos casos en los que el feto estará con mucha frecuencia afectado, es muy importante valorar los embarazos que tienen un aumento del riesgo basado en la historia familiar, siendo posible si el diagnóstico se ha confirmado en un miembro de la familia.¹⁶ Un feto con un padre afectado merece un nivel más alto de selección que un feto identificado en la ecografía prenatal con alteraciones citadas anteriormente. Un feto en peligro por un hermano afectado, siendo los padres genotípicamente normales, también hay que hacer un cribado, pero la intensidad puede ser menos que para el feto en peligro debido a un padre afectado.

Las opciones que tenemos para llevar a cabo son: ecografía en gestación de 16 semanas, ecocardiografía fetal en gestación de 18 semanas, muestra de vellosidades coriónicas en gestación de 12 semanas, y amniocentesis en gestación de 16 semanas. El FISH o series de SNP pueden ser realizados sobre muestras de amniocentesis y vellosidades coriónicas.

Los afectados pueden transmitirlo a su descendencia de forma AUTOSOMICA DOMINANTE, es decir, afecta igualmente a hijos mujeres y varones y en cada descendencia tiene un 50% de posibilidades de transmisión.

Las familias que ya tienen un niño afectado, lo más frecuente es que deseen realizarse pruebas paternas para definir el riesgo de repetición en futuros embarazos. Los padres en los que encontramos que presentan la delección requieren un asesoramiento en el que serán informados de que existe riesgo de repetición y la heterogeneidad fenotípica. Los padres que presentan un genotipo normal tendrían bajo riesgo en tener otro niño con el síndrome.

Para los padres que saben que tienen la delección y quieren tener hijos, tienen cuatro opciones: algunos optan por concebir naturalmente y por uno de los métodos de cribado comentados se puede detectar un feto afectado y la terminación del embarazo si los padres lo desean. El diagnóstico preimplantacional también sería una opción. Otra situación es emplear donante de óvulo o de esperma en función del padre afectado. Finalmente, la adopción de un niño es una solución para algunas familias.¹⁷

¹⁶ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>

¹⁷ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

B) Clínico:

Las manifestaciones del síndrome de delección 22q11 son las siguientes:

- Anomalías cardíacas congénitas (50-75%), principalmente a nivel conotruncular:
 - ✘ Tetralogía de Fallot
 - ✘ Defecto del septo ventricular
 - ✘ Persistencia del tronco arterioso
 - ✘ Interrupción del arco aórtico

Tabla 1: Anomalías cardíacas

Hallazgo cardiológico	% de individuos afectados
Tetralogía de Fallot (TOF)	20%
Interrupción del arco aórtico (IAA)	13%
Comunicación inter-ventricular (VSD)	14%
Tronco arterioso (TA) ¹	6%
Anillo Vascular	5.5%
Comunicación inter-auricular (ASD)	3.5%
VSD-ASD	4%
Otros ¹	10%
Normal	24%

Fuente: McDonald-McGinn et al.

¹Corazón izquierdo hipoplásico; estenosis pulmonar; salida doble del ventrículo derecho; válvula aórtica bicúspide; heterotaxia/canal A-V, transposición de los grandes vasos; atresia de la arteria pulmonar derecha; dilatación del arco aórtico; arterias subclavias aberrantes¹⁸.

- Hendiduras o insuficiencia de la función del paladar (69%).
- Problemas de la regulación del calcio con tendencia a la hipocalcemia (17-60%), siendo más grave en el periodo neonatal, posteriormente la homeostasis del calcio se normaliza con la edad, aunque hay que realizar seguimiento analítico a todos los pacientes.
- Inmunodeficiencia (77%) que ocurre por una hipoplasia del timo. La producción de células T es el defecto primario, ya que el papel del timo es llevar a cabo la maduración de estas células. Los defectos funcionales de las células T y de los anticuerpos son menos comunes, y son secundarios a esa

¹⁸ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

alteración primaria. La mayoría de las deficiencias significativas de las células T ocurren en el primer año de vida.

Esto da mayor predisposición a infecciones, sobre todo en los primeros años, como neumonía, sinusitis y otitis media, contribuyendo a su aparición también alteraciones como disfunción del paladar o reflujo gastroesofágico. También puede darse el desarrollo de enfermedades autoinmunes.^{19 20}

- Características faciales, presentes en la mayoría de los individuos del Norte de Europa.
- Problemas en el crecimiento: hay niños que se encuentran por debajo del percentil, teniendo todos ellos los factores de crecimiento IGF1 e IGFBP3 por debajo de las concentraciones normales, y en ocasiones déficit de la hormona del crecimiento.
- Alteraciones oftalmológicas.
- Alteraciones dermatológicas.
- Alteraciones musculoesqueléticas.
- Alteraciones renales.

Es asombrosa la gran variabilidad de presentación clínica que hay en las personas que presentan este síndrome, no sólo varía la presencia o no de estos problemas, sino también la gravedad. Además, es importante saber que no existe relación entre sí, es decir, que padecer una alteración cardíaca no predispone a tener más probabilidad de padecer un problema en el paladar.²¹

Todas estas alteraciones suelen estar presentes desde los primeros días de vida del paciente, o aparecen con el paso de los meses, pero este síndrome no solo se manifiesta con problemas médicos, sino que también tienen muchísima importancia y aparecen con frecuencia problemas que se detectan cuando el niño va al colegio, momento en el que es mayor y tiene que adquirir una serie de competencias:

- Alteraciones en el desarrollo psicomotor y dificultades de aprendizaje muy específicas (70-90%).
- Retraso en el desarrollo del lenguaje (80%)
- Déficit de la memoria de trabajo.
- Trastornos del comportamiento: déficit de atención, ansiedad, trastorno de oposición desafiante y trastorno obsesivo-compulsivo.

¹⁹ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

²⁰ Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.

²¹ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

- Mayor predisposición a la aparición de trastornos psiquiátricos en la edad adulta.
La frecuencia de esquizofrenia es veinte veces superior a la de la población que no padece el síndrome.

Lo que no se ha logrado explicar aún es la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas entre personas que han perdido la misma cantidad de material genético. Se considera que existen otros factores genéticos, no identificados por el momento, que modifican el impacto de la deleción en cada persona. Es de esperar que estos factores se vayan conociendo progresivamente en los próximos años.²²

Rocío padece dentro de CATCH 22, la variabilidad fenotípica conocida como Síndrome velocardiofacial.

En relación al Síndrome velocardiofacial, podrían describirse más de 180 anomalías asociadas, pudiendo presentar sólo algunas, y con diferentes estados de intensidad y gravedad.

La siguiente tabla recoge las características fenotípicas que se vieron en una revisión de 165 pacientes, pudiendo ver las manifestaciones más típicas:

Tabla 2. Características clínicas ordenadas en forma decreciente, en 165 pacientes con SVCF

Hallazgos clínicos	Individuos Afectados	%
Anomalías faciales	165	100
Defectos Cardiacos	136	82
Dificultades de aprendizaje y/o habla	132	80
Hipocalcemia neonatal	121	73
Anomalías esqueléticas	52	32
Anomalías palatinas	51	31
Facie de llanto asimétrico	35	21
Malformaciones renales	25	15
Anomalías genitales	19	11
Deficiencia de células T	97/141	69

Fuente: Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

-En primer lugar, destaca como característica clave el fenotipo facial de este síndrome, presente en el 100% de los casos:

Nariz grande, con punta ancha e hipoplasia de narinas.

²² Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.

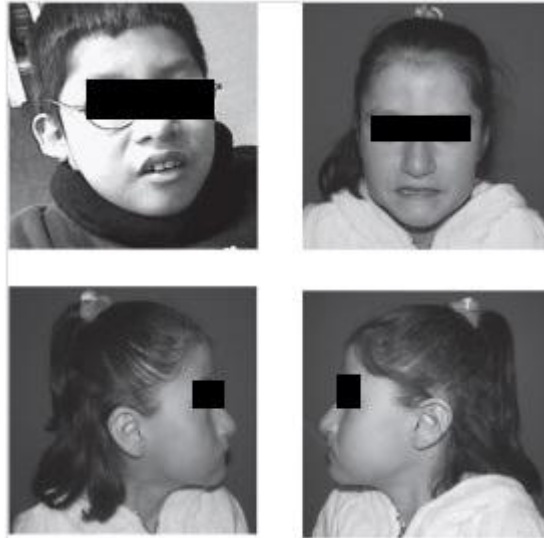
Fisuras palpebrales estrechas.

Comisuras labiales descendidas.

Facies característica de respiración bucal, con mejillas hipotónicas y boca entreabierta.

Orejas dismórficas.

Imagen 2: Características faciales



Fuente: Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

También es típico presentar dedos alargados, finos y sin pliegues.

Imagen 3: dedos característicos



Fuente: Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

-Alteraciones cardíacas, presentes en un 80%:

Defecto ventricular septal.

Tetralogía de Fallot.

Tronco arterioso.

Arco aórtico interrumpido.

Atresia pulmonar.

-Dificultades en el aprendizaje y habla.

-Hipocalcemia neonatal.

- Características palatinas:

Los pacientes con síndrome velocardiofacial presentan en un 31% de los casos, compromiso palatino, que puede ser:

Fisura submucosa.

Fisura velar.

Fisura velopalatina.

Fisura submucosa oculta.

En un porcentaje importante de pacientes hay insuficiencia velofaríngea sin fisura.²³

Tabla 3: Alteraciones en el paladar

Característica palatales	%
Insuficiencia Velofaríngea	27
Fisura Submucosa	16
Fisura Velar	11
Úvula Bífida	5
Fisura Labio y Paladar	2
Fisura Submucosa Oculta	8
Seguimiento a niños pequeños (hasta conseguir muestra de habla)	14
Normal	17

Fuente: M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

4.4. Nuestra paciente presenta:

- Facies típica:
 - Dolicocefalia
 - Frente cuadrada prominente y amplia
 - Comisuras bucales hacia abajo
 - Ptosis palpebral leve
 - Nariz con alas evertidas.
 - Micrognatia
 - Retrognatia leve

- Fenotipo manos: dedos delgados, alargados.

²³ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

- Sopro que fue estudiado: Rocío estaba clínicamente asintomática desde el punto de vista cardiovascular. Sin signos de insuficiencia cardiaca. Auscultación pulmonar con normoventilación bilateral. Auscultación cardiaca tonos rítmicos, sopro suave en mesocardio y focos de la base. Abdomen blando, depresible y sin presencia de masas.

ECG: ritmo sinusal a 99 lat/min. Trazado normal.

ECO 2D y DC: Estructuras y flujos cardíacos normales.

Diagnóstico principal: sopro funcional.

- Alteraciones en el paladar: insuficiencia velopalatina, que condicionaba sus continuos atragantamientos cuando era pequeña, motivo por el cual fue llevada a Urgencias con escasas semanas de vida, y alteración del lenguaje con voz nasal.

Fue intervenida quirúrgicamente mediante Faringoplastia según técnica de Hogan.

Además presentaba más alteraciones bucofaríngeas: paladar alto, hipertrofia de encías, anomalías en el esmalte dental.

Actualmente persiste la rinolalia abierta. Refiere además reflujo nasal de líquidos en alguna ocasión.

Los especialistas en Otorrinolaringología determinaron en su última revisión que se aprecia un paladar ancho y con injerto mucoso con buen aspecto. A la fibrolaringoscopia, se aprecian adenoides no obstructivas y un cierre del esfínter del paladar completo con la deglución, con injerto mucoso que oblitera aproximadamente el 50-60% de la luz. No consigue cerrar completamente con los fonemas oclusivos por falta de compensación con las paredes faríngeas laterales, que no consigue movilizar correctamente. Precisa de apoyo logopédico especializado para asegurar su correcto desarrollo del lenguaje y rendimiento escolar, ya que Rocío es una paciente compleja con un síndrome que afecta a distintos niveles.

- Hipocalcemia neonatal: presentó una crisis de hipocalcemia sintomática a los 12 días de nacer por la que fue ingresada y recibió tratamiento. Desde entonces no ha vuelto a tener hipocalcemia. Se realiza seguimiento con analíticas anuales, valorando tanto el calcio sérico como los niveles de calcio ionizado. También se evalúa la hormona paratiroidea por un posible desarrollo de hipoparatiroidismo, hormonas tiroideas por hipotiroidismo, y leucocitos y plaquetas para controlar el buen funcionamiento del sistema inmunitario.

- Alteraciones oftalmológicas: Rocío presentaba estrabismo convergente en el ojo izquierdo. Fue intervenida quirúrgicamente:
 - Retroinserción recto medio cuatro mm.
 - Acortamiento recto lateral siete mm.Actualmente hipermetropía corregida con gafas.

- Retraso psicomotor:
 - Sostén cefálico a los tres meses, deambulación a los dieciséis meses. Control de esfínteres a los tres años.
 - Retraso manipulativo fino y grueso.
 - Retraso en el desarrollo del lenguaje, siendo muy escaso hasta una edad avanzada, y con lenguaje mal articulado nasal.
 - Escolarizada desde los tres años, necesitando apoyo y logopedia.
 - Aprendizaje lento.
 - Sociable.
 - Orexia: crisis de atragantamiento desde que nació, en ocasiones con salida de alimentos por nariz. Dentición a los doce meses con dientes displásicos y con alteración del esmalte.

Rocío ha sido valorada en la consulta de Psiquiatría en numerosas ocasiones y recibe un seguimiento por su parte: refiere su madre que es pasiva responsable, dependiente, pero que no alcanza los objetivos que le plantean. Progresivamente tiende a aislarse pero mantiene sintonía afectiva, capacidad de esfuerzo y disciplina en las tareas. No hay sospecha de cambios de ánimo, síntomas de ansiedad, ni trastornos de la sensopercepción o contenido del pensamiento.

Escolarización con dificultades de adaptación, integración y rendimiento. Déficit de la memoria de trabajo que dificulta el procesamiento de la información y el razonamiento abstracto necesario para resolver problemas, comprender bien lo que se lee y el cálculo matemático. Diagnosticada en Psiquiatría de Trastorno de déficit de atención, y timidez excesiva controlada y en tratamiento con Lisdexanfetamina (Evanse) con mejoría: se distrae, es muy dispersa, falta de atención.

Se aplicó a Rocío la escala de inteligencia para niños WISC-IV, en la que se obtuvieron los siguientes resultados en las diferentes esferas que se valoran:

*Capacidad intelectual global: Rocío obtuvo un CIT de 73, y su capacidad intelectual global, tal como es medida por WISC-IV, se clasifica como Promedio bajo / Punto débil normativo. Hay una alta probabilidad (95%) de que su

verdadero CIT se sitúa entre los valores 68-81. Este valor de CIT se sitúa en el percentil 4, es decir, que su puntuación mejora solamente al 4% de los niños de su edad en la muestra de tipificación.

*Comprensión verbal: se sitúa en el percentil 7 y se clasifica como Promedio bajo / Punto débil normativo. Representa la capacidad de Rocío para razonar con información previamente aprendida.

*Razonamiento perceptivo: se sitúa en el percentil 7 y se clasifica como Promedio bajo / Punto débil normativo. Es una medida de razonamiento fluido, el procesamiento espacial y la integración visomotora.

*Memoria de trabajo: se sitúa en el percentil 20 y se clasifica como Promedio / Dentro de límites. Mide la memoria a corto plazo y refleja la capacidad para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado. Implica atención, concentración, control mental y razonamiento.

*Velocidad de procesamiento: se sitúa en el percentil 5 y se clasifica como Promedio bajo / Punto débil normativo. Capacidad para realizar tareas simples, de tipo burocrático.

Tras esta evaluación a Rocío se le reconoció el grado de minusvalía:

1. Discapacidad del sistema neuromuscular por cromosomopatía autosómica de etiología congénita por labio leporino y/o fisura palatina de etiología congénita. Valoración parcial: 15%
2. Retraso madurativo por cromosomopatía autosómica de etiología congénita. Valoración parcial: 20%
3. Trastorno del desarrollo por trastorno del lenguaje de etiología congénita. Valoración parcial: 20%.
4. 1 punto por factores sociales complementarios.

Grado de discapacidad global (física y psíquica): 47%

Su discapacidad psíquica le coloca en una clara situación de minusvalía con merma clara del rendimiento, la capacidad de adaptación académica, laboral y social. Con un coeficiente intelectual total de 73 → capacidad intelectual límite o "borderline".

La detección de la deleción cromosómica 22q11.2 fue clave para diagnosticar a Rocío de CATCH 22, pero analizar completamente sus manifestaciones clínicas fue determinante para establecer como diagnóstico SINDROME VELOCARDIOFACIAL.

El diagnóstico de los pacientes con síndrome velocardiofacial que presentan cardiopatías congénitas severas, se realiza muy precozmente. El resto de los pacientes suele consultar de forma tardía, cuando se aprecian las alteraciones en el habla o dificultades de aprendizaje, normalmente en la etapa preescolar o escolar.²⁴

En el caso de Rocío no presentó alteraciones cardiacas, solo un soplo que resultó ser inocente, pero su episodio de hipocalcemia sintomática, atragantamientos, retraso psicomotor, etc., llevó a sospechar una alteración genética.

4.5. Diagnóstico diferencial

Todas las alteraciones encontradas y descritas en asociación con la deleción 22q11.2 también podrían encontrarse de manera aislada en una persona que por lo demás es totalmente normal.

Las mutaciones en el gen *TBX 1*, en la región A-B del cromosoma 22q11.2, también han sido halladas en personas que tienen alguna manifestación del síndrome de deleción 22q11.2, sobre todo alteraciones cardiacas, pero que no presentan la deleción en el cromosoma. Las mutaciones en *TBX 1* no dan lugar a todas las manifestaciones del síndrome, por lo que aun no está claro qué otros genes están involucrados.²⁵

- El **síndrome CHARGE** se caracteriza por presentar una serie de alteraciones genéticas:

Coloboma

Cardiopatía (Heart)

Atresia de coanas

Retraso psicomotor y del crecimiento

Genitales anómalos

Malformaciones en el oído (Ear) o sordera

También suele aparecer inmunodeficiencia, atresia renal y/o alteraciones palatinas.

²⁴ Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

²⁵ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

Se origina por una mutación en el gen *CHD7*, que codifica la proteína de unión al cromodominio de la ADN helicasa ²⁶ presente en un 65-70% de las personas que padecen CHARGE. La herencia es autosómica dominante, aunque en la mayoría de ocasiones se trata de casos de nueva aparición. La frecuencia es de 1/10000 nacidos vivos.²⁷

Como se ha comentado, hay individuos con características del síndrome de delección 22q11.2, que no tienen delección en ningún cromosoma ni mutación en el gen *TBX 1*. Sin embargo, muchos presentan posteriormente síndrome CHARGE, originado por mutaciones en *CHD7*.²⁸

- La **asociación VACTERL** es definida por la presencia de al menos tres de las siguientes malformaciones congénitas: enfermedad vertebral, enfermedad renal, cardíaca, alteraciones en las extremidades, atresia anal y/o fístula traqueo-esofágica. Presenta una incidencia de 1/10000 a 1/40000 nacidos vivos²⁹. El diagnóstico de esta asociación es clínico y por exclusión, ya que no se conoce su etiología.
- El síndrome conocido como **Smith-Lemli-Opitz**, de herencia autosómica recesiva, se caracteriza por un importante retraso en el crecimiento y psicomotor, alteraciones faciales (narinas evertidas, paladar hendido, ptosis palpebral, cataratas), problemas genitales, malformaciones en extremidades (polidactilia, sindactilia), Se produce una mutación en el cromosoma 11 en el gen *DHCR7*, encargado de generar la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, llevando a una disminución en la sangre del colesterol.³⁰
- El **síndrome de Goldenhar**, también conocido como displasia óculo-aurículo-vertebral. Tiene lugar por una alteración unilateral en el desarrollo del primer y segundo arco branquial cuyo desencadenante se desconoce, se plantea la posible exposición intraútero a factores ambientales. Presentan asimetría facial (malar, maxilar y mandibular) con hipoplasia del lado afecto, hipoplasia de la glándula parótida, paladar hendido, fisura del labio superior (labio leporino), hipoplasia o ausencia del pabellón auditivo con atresia del canal auditivo y posible sordera, alteraciones oftalmológicas como tumores que dificultan la

²⁶ Lobete Prieto CJ, Llano Rivas I, Fernández Toral J, Madero Barrajon P. El síndrome CHARGE. Arch. argent. pediatr. 2010; 108 (1).

²⁷ Lobete Prieto CJ, Llano Rivas I, Fernández Toral J, Madero Barrajon P. El síndrome CHARGE. Arch. argent. pediatr. 2010; 108 (1).

²⁸ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

²⁹ D Solomon B. VACTERL/VATER Association. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011. DOI 10.1186/1750-1172-6-56.

³⁰ De la Torre Verdú M, Vázquez López M, Carrasco Marina L, Girós ML, Quijano Roy S, Arregui Sierra A. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Anomalía en la síntesis de colesterol. An Esp Pediatr. 1997; 46: 617-620.

visión, estrabismo, microftalmia, anoftalmia o apertura incompleta de los párpados.³¹

- El **síndrome de Alagille** tiene una gran variabilidad clínica: escasos conductos biliares intrahepáticos que llevan a coléctasis crónica, fenotipo facial característico (frente prominente, ojos hundidos, raíz nasal plana, mentón prominente), alteraciones en la segmentación vertebral dando hemivértebras de mariposa, displasia renal, enfermedad cardíaca congénita, embriotoxón posterior.³²
- Se realiza estudio molecular del Síndrome X Frágil: estudio de la mutación dinámica (CGG)_n del gen *FMR-1* por PCR y por hibridación con la sonda St 12.3. Se detecta un alelo en el rango normal (por debajo de 50 repeticiones) lo que descarta prácticamente el Síndrome X Frágil. Este análisis no detecta los muy raros casos de mutación o delección del gen *FMR1*.

Mutaciones naturales o inducidas de los genes que al parecer tienen un papel en el control del desarrollo de la cresta neural, de manera similar puede dar malformaciones que recuerdan a 22q11DS.³³

*Desde una perspectiva fonoaudiológica, resulta crucial familiarizarse con la historia típica y las características específicas del síndrome, ya que por lo general los pacientes que no son diagnosticados al nacer, consultan al Fonoaudiólogo y/u Otorrinolaringólogo por las dificultades de habla y voz. Esto permitiría efectuar una intervención fonoaudiológica temprana y una derivación oportuna.³⁴

4.6. Tratamiento

Dado que el síndrome de delección 22q11 afecta a diferentes órganos y sistemas, es recomendable que la atención de estas personas sea llevada a cabo por un equipo multidisciplinar.

Podremos contar con cualquiera de estas especialidades, en función de la clínica del paciente: pediatría general, genética, alergología, otorrinolaringología, cardiología, cirugía cardiovascular, psicología y atención al desarrollo del niño, odontología, endocrinología, nutricionista, gastroenterología, cirugía general,

³¹ Bustamante Cabrera G, Quispe Quisbert JP. Síndrome de Goldenhar. Revista de actualización clínica. 2014; 46: 2426-2430.

³² M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

³³ Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16):2421-2426.

³⁴ Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. Revista Chilena de Fonoaudiología. 2009; 9 (1): 41-61.

inmunología, neurología, neurocirugía, oftalmología, ortopedia, cirugía plástica, psiquiatría, neumología, foniatras, urología.

Deberemos adaptarnos siempre a las manifestaciones del paciente.³⁵

En los recién nacidos resulta de vital importancia realizar un completo examen físico, análisis de laboratorio y pruebas radiológicas, con el fin de dirigir toda la atención y recursos a tratar los problemas más importantes como anomalías cardíacas, hipocalcemia, inmunodeficiencia grave.

-En el caso de Rocío, durante los primeros meses de vida necesitó suplementos de calcio, luego sus valores se normalizaron, pero debe ser valorada periódicamente por un especialista de endocrino para el seguimiento de hipocalcemia y control del funcionamiento del tiroides.

-La principal causa de muerte es la patología cardíaca. En Rocío se detectó un soplo por el que fue rápidamente evaluada en Cardiología, concluyendo que era un soplo inocente sin importancia alguna.³⁶

-El déficit inmunitario conlleva un tratamiento agresivo de las infecciones, en pocas situaciones antibióticos profilácticos, tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, o trasplante de timo. Ante inmunodeficiencia no podrán administrarse al niño vacunas con virus vivos. Es importante reevaluar el estado inmunológico cada doce meses.³⁷ Rocío ha presentado hasta la fecha algún episodio de neumonía, tratado con antibiótico y respondiendo perfectamente. No ha tenido ningún problema inmunitario.

-Las alteraciones palatinas tienen una gran importancia, pudiendo dar como en Rocío problemas de atragantamiento y al comenzar a hablar voz gangosa y de difícil entendimiento.

Por eso resulta de vital importancia evaluar el paladar, la calidad de la voz y el lenguaje, la audición y la calidad de los dientes, ya que es frecuente la hipoplasia y la mayor tendencia a caries.

Rocío fue tratada por Otorrinolaringología de su insuficiencia velopalatina.

Es importante para mejorar su lenguaje el apoyo escolar con logopeda y especialista en audición y lenguaje.

También es necesario el refuerzo en el aula para apoyar su aprendizaje lento.

³⁵ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

³⁶ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

³⁷ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

-Tras los seguimientos y evaluaciones de Psiquiatría consideran que el apoyo educativo tiene que ser muy intenso y hay que potenciar la integración social para prevenir en la adolescencia mayor introversión y riesgo de síntomas paranoides.

Su discapacidad psíquica le coloca en una clara situación de minusvalía con merma clara del rendimiento, la capacidad de adaptación académica, laboral y social.

Presenta Trastorno de Déficit de Atención (TDA): se distrae, es muy dispersa, falta de atención... Y timidez excesiva.

En la actualidad en tratamiento con Lisdexanfetamina (Evanse®) 30mg 1-0-0 (desayuno-comida-cena) y Metilfenidato (Rubifen®) 20mg ½ si lo precisa, apreciándose ahora mejoría.

El diagnóstico precoz y la intervención de las enfermedades psiquiátricas mejoran el pronóstico a largo plazo.

Se continúa diariamente en el colegio (está en 1º ESO) con los siguientes objetivos:

- Aumentar la tonicidad de los órganos bucofonatorios, haciendo especial hincapié en la tonicidad del velo del paladar.
- Adquirir un correcto patrón respiratorio nasal-diafragmático.
- Mejorar la articulación de los fonemas alterados. Incrementar la intensidad, duración y direccionalidad del soplo y coordinarlo con la fonación.
- Conseguir un adecuado ritmo articulario. Enlentecer su habla.
- Aumentar el vocabulario.
- Lectura expresiva y comprensión lectora.

-Realizar una correcta evaluación oftalmológica antes de la edad escolar. Se intervino quirúrgicamente el estrabismo convergente izquierdo de Rocío. Sigue periódicamente acudiendo a revisiones porque tiene hipermetropía.

La orientación anticipada es difícil debido a la heterogeneidad en el fenotipo y las necesidades de los pacientes, pero un enfoque lógico para la evolución de las necesidades médicas es esencial para los padres.³⁸

4.7. Mirando al futuro

En el futuro, la capacidad de intervención durante el desarrollo fetal será muy importante, y la posibilidad de mejorar las necesidades neuropsiquiátricas con una mayor intervención podría dar en los adultos una función mejorada.

El momento óptimo para la determinación del riesgo genético y la discusión de la disponibilidad de pruebas prenatales es antes del embarazo. Es muy importante

³⁸ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

ofrecer consejo genético, explicando los posibles riesgos para la descendencia y las opciones reproductivas.

Debido a que la supervivencia es alta por los métodos diagnósticos disponibles y por el control y tratamiento multidisciplinar, la mayoría de los pacientes llegan a la edad adulta. Por lo que debemos dar asesoramiento a los adultos jóvenes que se ven afectados o en riesgo.³⁹ Tenemos que comunicarles que la descendencia de los individuos afectados tiene una probabilidad del 50% de heredar la delección 22q11.2. La prueba prenatal para los embarazos con un aumento del riesgo es posible si el diagnóstico se ha confirmado en un miembro de la familia, y para los embarazos en los que no hay mayor riesgo que presentar enfermedad cardíaca congénita u otras anomalías asociadas como paladar hendido , polidactilia, hernia diafragmática, anomalías renales, y polihidramnios, se han detectado por ecografía.⁴⁰

³⁹ M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

⁴⁰ M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.

5. CONCLUSIONES

1. La identificación precoz es la base fundamental para lograr una buena atención, y para ello la hipocalcemia, las cardiopatías complejas o las características faciales anormales asociadas con múltiples malformaciones deberán ser los signos de alerta para la sospecha temprana del síndrome de delección 22q11.
2. Resultará de gran importancia reconocer y posiblemente discriminar las características vocales, lingüísticas y/o pedagógicas descritas, en sus propios pacientes. Así mismo permitirá realizar nuevos diagnósticos o derivaciones a médicos especialistas, ya que muchos niños no son diagnosticados hasta la edad escolar por no presentar alteraciones más llamativas.
3. Teniendo en cuenta la incidencia de la delección 22q11: 1/4000 nacidos vivos, cabe esperar que habrá a nivel nacional alrededor de 18 casos anuales. Por eso es importante que se instauren en los hospitales los protocolos de diagnóstico por citogenética molecular (FISH) o bien alternativas por marcadores STRs, ya que es la única manera de confirmar el diagnóstico.
4. Un abordaje integral será decisivo para el futuro del niño.
5. La mayoría de pacientes, sobre todo en el síndrome velocardiofacial, tienen una larga esperanza de vida, por lo que se necesita una buena formación multidisciplinaria para atenderles en las diferentes etapas de la vida.

6. GLOSARIO

- **“Síndrome”** es una palabra que se usa en medicina para referirse a un conjunto de manifestaciones o alteraciones congénitas que derivan de una causa común. Palabra de origen griego *sindromos* y cuyo significado es “agrupación, cosas que van juntas”.
- **“Deleción”** es la pérdida de un fragmento de cromosoma y por consiguiente de la información genética contenida. Origen griego *deleterios* con significado “destruir, eliminar”.
- **“Microdeleción”** es una deleción pequeña, que no puede detectarse en un análisis de cromosomas con microscopio óptico, es decir, en el cariotipo. Para hallar estas microdeleciones hay que emplear técnicas moleculares y realizar estudio del ADN. El término “deleción submicroscópica” es equivalente a la microdeleción.⁴¹

⁴¹ Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.

7. ANEXO I

Table 1.

Summary of Molecular Genetic Testing Used in the 22q11.2 Deletion Syndrome

Chromosomal Region	Test Method	Mutations Detected ¹	Mutation Detection Frequency by Test Method ²
DGCR	Deletion/duplication analysis ³ ; FISH	Deletion of 22q11.2 DGCR	~95%
	Deletion/duplication analysis ³ ; chromosomal microarray or targeted analysis	The common A-D deletion	85%
		Atypical/nested deletions	15%

1. See Molecular Genetics for information on allelic variants.

2. The ability of the test method used to detect a mutation that is present in the indicated region

3. Testing that identifies exonic or whole-gene deletions/duplications not readily detectable by sequence analysis of the coding and flanking intronic regions of genomic DNA; included in the variety of methods that may be used are: quantitative PCR, long-range PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and chromosomal microarray (CMA) that includes this gene/chromosome segment.

Fuente: M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L, Delicado A, Quero Jiménez J. CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *An Esp Pediatr.* 1996; 45:341-345
2. Scambler P.J. The 22q11 deletion syndromes. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (16):2421-2426.
3. M McDonald- McGinn D, Sullivan, Kathleen E. MD, PhD. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome). 2011; 90 (1): 1-18.
4. Síndrome 22q.11 [Internet]. Madrid: 22q.es; Documentación. Disponible en: <http://www.22q.es>.
5. Alvarez D, Palomares M, Villena C. Descripción de características clínicas del síndrome velocardiofacial. *Revista Chilena de Fonoaudiología.* 2009; 9 (1): 41-61.
6. M McDonald-McGinn D, Beverly S. E, H Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/?report=printable>.
7. Mattos Navarro P, Salvatierra Frontalilla I, Bartos Miklos A. Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 2007; 46 (1): 24-8.
8. Lobete Prieto CJ, Llano Rivas I, Fernández Toral J, Madero Barrajon P. El síndrome CHARGE. *Arch. argent. pediatr.* 2010; 108 (1).
9. D Solomon B. VACTERL/VATER Association. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011. DOI 10.1186/1750-1172-6-56.
10. De la Torre Verdú M, Vázquez López M, Carrasco Marina L, Girós ML, Quijano Roy S, Arregui Sierra A. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Anomalía en la síntesis de colesterol. *An Esp Pediatr.* 1997; 46: 617-620.
11. Bustamante Cabrera G, Quispe Quisbert JP. Síndrome de Goldenhar. *Revista de actualización clínica.* 2014; 46: 2426-2430.