



CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA - REVISIÓN DE TEMAS

Síndrome de deleción 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico



Julián Ramírez-Cheyne^{a,b}, José Vicente Forero-Forero^{a,*},
Laura Yuriko González-Teshima^a, Antonio Madrid^c y Wilmar Saldarriaga^{a,b}

^a Grupo de Malformaciones Congénitas y Perinatales, Genética y Dismorfología de la Universidad del Valle y el Hospital Universitario del Valle (MACOS), Cali, Valle, Colombia

^b Departamento de Morfología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^c Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 10 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 26 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Genética;
Genotipo 22q11del;
Defectos cardíacos
congénitos

KEYWORDS

Genetics;
22q11del genotype;
Congenital heart
defects

Resumen El síndrome de deleción 22q11 consiste en una agrupación variable de características fenotípicas secundarias a la pérdida del material genético localizado en la banda 22q11.2. El espectro de deleción del 22q11 abarca varios síndromes, antes considerados independientes pero hoy relacionados con la misma etiología, con anomalías superpuestas incluyendo el síndrome de DiGeorge y el síndrome velocardiofacial, entre otros. Se trata de un síndrome pleiotrópico incluyendo: alteraciones en los sistemas cardíaco e inmunológico, dificultades en el aprendizaje y malformaciones del paladar entre las afecciones más comunes.

Se hizo una revisión de: la base embriológica de las malformaciones congénitas cardíacas, la epidemiología, la genética, la fisiopatología y los aspectos clínicos en el manejo de esta enfermedad. Dado que esta enfermedad rara es potencialmente una causa importante pero ignorada de morbilidad en Colombia, se propone también una estrategia para su búsqueda activa y se discuten aspectos relacionados con su diagnóstico.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

22q11 deletion syndrome: embryology and diagnostic algorithm

Abstract The 22q11 deletion syndrome is characterized by a variable group of phenotypic features secondary to the loss of genetic material located on the band 22q11.2. Its spectrum covers multiple syndromes, previously considered independent but nowadays related to the same etiology with overlapping anomalies, including DiGeorge and velocardiofacial syndromes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.forero@correounivalle.edu.co (J.V. Forero-Forero).

It presents alterations in the immune and cardiac systems, neurodevelopment and palatal defects amongst the most common problems.

This article is a review of the embryologic basis for the congenital heart defects, epidemiology, genetics, pathophysiology and clinical aspects of this disease. This is a rare disease but is a potentially underdiagnosed cause of morbidity and mortality in Colombia, for which a strategy for its active search is also proposed and diagnostic aspects are discussed.

© 2016 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de delección 22q11 consiste en una agrupación variable de características fenotípicas (ver [tabla 1](#), [tabla 2](#) y [fig. 1](#)), inicialmente consideradas como síndromes independientes, que tras la identificación de su origen en la microdelección de la denominada región crítica SDG (22q11.2), se conocen como síndrome de delección de la banda 22q11.2 (SD22q11.2)^{1,2}.

No obstante, las características craneofaciales pueden estar ausentes o ser muy sutiles en afectados no caucásicos e infantes caucásicos menores de 10 años de edad^{2,3}. De manera que la probabilidad de hacer un diagnóstico temprano de esta patología dependerá del conocimiento que el clínico tenga sobre las características fenotípicas no craneofaciales (ver [tabla 2](#)) que también hacen parte del síndrome^{1,2}.

Dentro de la región crítica de delección del síndrome de DiGeorge se encuentran varios genes, entre ellos el *TBX1* (T-box 1) ha sido identificado como el mayor contribuyente al fenotipo². Existen, sin embargo, otras causas etiológicas poco frecuentes entre las cuales se encuentran mutaciones puntuales en los genes *TBX1* o en *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7) y pacientes con exposición prenatal a isotretinoína o glicemia elevada¹.

La prevalencia de SD22q11.2 se ha calculado de 1 en 5.950 en la población general; 1 en 6.000 en caucásicos, afrodescendientes y asiáticos; y hasta 1 en 3.800 en hispanos. Además, 1 de cada 8 tetralogías de Fallot corresponden a esta delección⁴. No obstante, la prevalencia de esta alteración difiere en gran medida entre diferentes estudios poblacionales¹, razón por la cual se debe hacer un estudio independiente en cada región o entidad de salud.

El objetivo de esta publicación es realizar una revisión literaria de las bases embriológicas de las malformaciones cardíacas más comunes dentro de esta entidad sindrómica, así como de los aspectos epidemiológicos, genéticos y clínicos importantes dentro del manejo de pacientes con esta patología.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español publicada en la base de datos Pubmed utilizando los siguientes términos MESH ("Genetics", "DiGeorge Syndrome" y "22q11 Deletion Syndrome") usando diferentes combinaciones y conectores. Se limitó la búsqueda a artículos

Tabla 1 Características fenotípicas craneofaciales en SD22q11.2 (1,3,4, 6–11)

Categoría	Características
Craneales	Microcefalia Craneosinostosis Retrognatia o micrognatia
Facies	Cara alargada Asimetría facial con el llanto
Oculares	Hipertelorismo Fisuras palpebrales cortas Ptosis palpebral Estrabismo Ambliopía Embriotoxon posterior Vasos retinales tortuosos Vitreorretinopatía exudativa familiar Esclerocórnea
Nasales	Puente nasal alto y ancho
Orales	Filtrum corto Comisuras labiales inclinadas hacia abajo Dientes pequeños Hipodesarrollo de la cúspide lingual en los primeros premolares mandibulares Opacidad del esmalte
Oídos	Orejas de baja implantación y malformadas Otitis media recurrente Hipoacusia conductiva o neurosensorial
Anomalías palatinas	Paladar hendido Úvula bífida Paladar hendido submucoso produce voz hipernasal e incompetencia velofaríngea Labio y paladar hendidos (Extremadamente raro)
Dificultades en la alimentación	Pobre succión Regurgitación nasal Alteración de la deglución
Cerebrales estructurales	Polimicrogiria Fisura de Silvio agrandada

originales en humanos y otros animales ("humans" or "animals"), revisiones literarias o sistemáticas y guías de práctica clínica, con fecha de publicación entre el año de 1980 y el 23 de febrero de 2016. Además, se incluyeron por su pertinencia y relevancia artículos encontrados

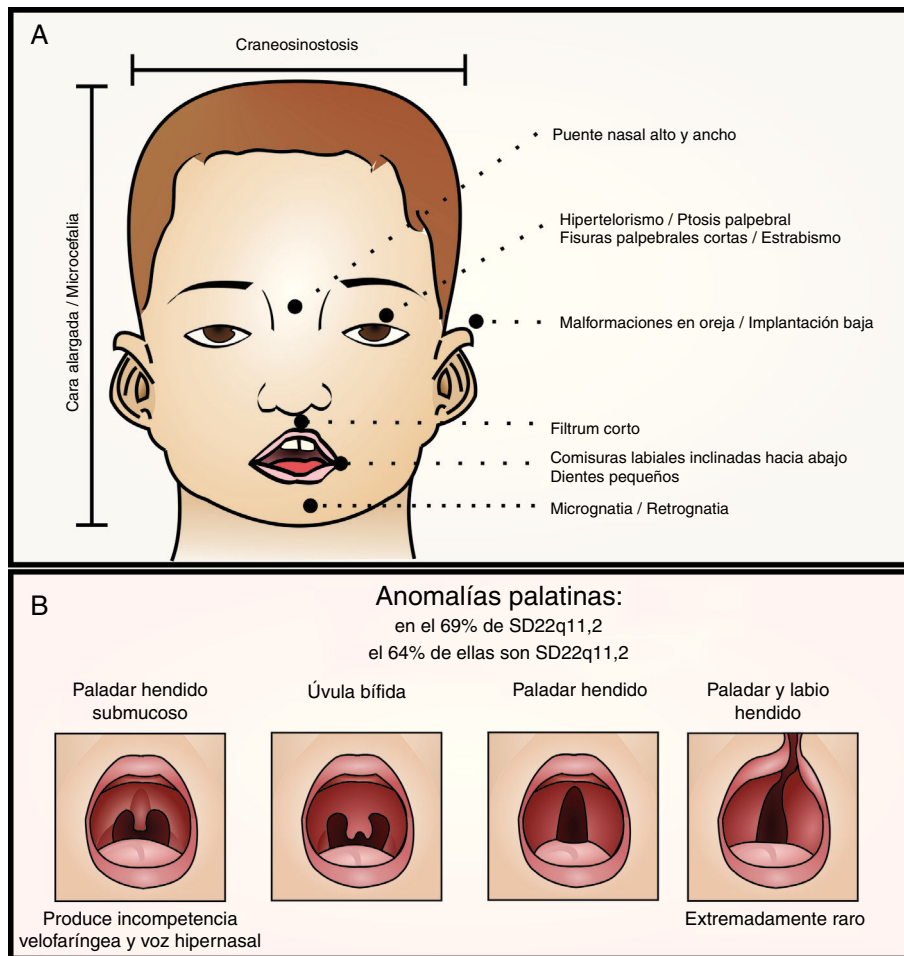


Figura 1 Fenotipo craneofacial del SD22q11.2. En el panel A se señalan las facies características del síndrome relacionadas también en la [tabla 1](#). En el panel B se diagraman las variantes de las anomalías palatinas en orden de compromiso de los componentes mucoso y óseo. Como grupo, las alteraciones palatinas están muy relacionadas con el síndrome, 64% de las personas con anomalías palatinas tienen SD22q11.2 y el 69% de los pacientes con SD22q11.2 tienen anomalías palatinas. Es muy raro que se presente, en este síndrome, el paladar y labio hendido.

en las bases de datos ScienceDirect, y SciELO. Se realizó un análisis excluyendo los artículos cuya metodología no era adecuada y se extrajo la información de los artículos elegidos a través de la producción de matrices para el manejo de la información.

Fisiopatología: genética y bases embriológicas

La cresta neural (CN) es una población celular multipotente originada en el tubo neural dorsal. Las células de la cresta neural (CCN) sufren una delaminación y migran para formar una larga lista de derivados. Algunas se convierten en células de Schwann en el sistema nervioso periférico, otras en los melanocitos, y las más craneales forman el ectomesénquima precursor de los tejidos duros y blandos de la cabeza y el cuello (hueso, dientes, parénquima y estroma de timo, paratiroides y tiroides)⁵. No obstante, mientras se realizaba la ablación de una porción de la CN para el estudio de la inervación parasimpática del corazón, se obtuvieron embriones sin septación aórtico-pulmonar, lo cual condujo a postular la existencia de una porción de la CN cuyas células tenían como

destino final el tracto de salida del corazón, y se denominó a esta porción “cresta neural cardíaca” (CNC)⁶.

Posteriormente, se realizaron estudios en el ratón, usando métodos transgénicos, para marcaje genético de las CCN. Los arcos faríngeos 3, 4 y 6, que son los más caudales, contienen arterias que forman los arcos aórticos 3, 4 y 6, los cuales al remodelarse forman las grandes arterias, la arteria carótida común, el arco aórtico definitivo y el ductus arterioso⁷⁻⁹. La CNC se ha ubicado desde el nivel de las placodas óticas hasta el nivel del somita 3, pues a través del modelo de ablación de la CNC en el pollo, estudios retrovirales en el pollo y experimentos de la línea Cre en el ratón, se ha establecido que estas CCN se desplazan ventralmente para hacer una pausa en la cresta circunfaríngea, y luego se abren camino entre el ectodermo y el endodermo de los arcos faríngeos 3, 4 y 6, hasta llegar al tracto de salida del corazón¹⁰. Llegan a los cojines endocárdicos del tracto de salida del corazón, quienes realizan la septación aórtico-pulmonar formando la aorta y el tronco pulmonar^{11,12}. Estos cojines han sido descritos como crestas dispuestas en espiral, que protruyen por miocardialización (invasión por miocardiocitos), y que están

Tabla 2 Características fenotípicas no craneofaciales en SD22q11.2 (1,10,12–15,29)

Categoría	Cracterísticas		
FENOTIPO FÍSICO	Cardiopatías	Tetralogía de Fallot Tronco arterioso	Coartación de la aorta Comunicación interauricular (CIA)
		Arco aórtico interrumpido Comunicación interventricular (CIV) CIV + atresia pulmonar	Estenosis pulmonar Corazón izquierdo hipoplásico Ductus arterioso persistente (DAP)
	Endocrinológicas	Otros defectos conotruncales Hipoparatiroidismo que causa tetanías neonatales, convulsiones y nefrocalcinosis	Deficiencia de la hormona de crecimiento con consecuente talla baja
	Alteraciones inmunológicas	Disfunción de Linfocitos B (LsB) Disfunción de Linfocitos T (LsT)	Enfermedades autoinmunes (AI) Laringomalacia
	Sistema respiratorio	Fístula traqueo-esofágica Tráquea corta con disminución anillos Cartílago tiroideo anormal	Traqueomalacia Broncomalacia
	Gastrointestinal	Atresia esofágica	Membrana glótica anterior congénita Malrotación intestinal (MRI)
	Renal y Genitourinarias	Estenosis/Atresia anal Duplicaciones renales Displasia renal multiquística	Agenesia renal Testículos no descendidos
	Esqueléticas	Hidronefrosis Escoliosis Ectrodactilia	Hipospadias Polidactilia Dedos largos y cónicos
	Dermatológicas Malignidades	Rash cutáneo Hepatoblastomas Carcinoma de células renales	Tumor de Wilms
	Cognitivas, psiquiátricas y comportamentales	Retraso del desarrollo psicomotor Trastorno de ansiedad Desórdenes del espectro autista Trastorno esquizoafectivo	Déficit de atención e hiperactividad Desórdenes afectivos Esquizofrenia

formadas a partir de tres poblaciones celulares mesenquimáticas diferentes.

La porción conal proximal de los cojines endocárdicos, que al protruir da origen a la masa de las valvas semilunares, se forma a partir de células endocárdicas locales que, inducidas por el miocardio conal, sufren una transformación epitelio-mesenquimática. Mientras esta masa va protruyendo, van sufriendo un remodelamiento, para dar origen a las válvulas semilunares (3 cúspides). Se han encontrado CCN en los ápices de las cúspides de válvulas en estadios temprano de su desarrollo en el ratón y el pollo^{12,13}, pero no en las válvulas maduras del ratón⁸, por lo cual se plantea que las células de la CNC son reemplazadas por

células mesenquimáticas (que antes eran endocárdicas)¹⁰. En el ratón, las células de la CNC tienen un papel en el establecimiento de la arquitectura valvular adecuada, posibilitando el remodelamiento valvular tardío y la apoptosis mesenquimática¹⁴.

La porción conal distal de los cojines, que al protruir ayuda a formar la parte proximal del septo aórtico-pulmonar, se forma a partir de las células mesenquimáticas provenientes de los arcos faríngeos y por las células de la CNC (sobre todo en los ratones).

La porción truncal de los cojines endocárdicos, que es la más distal, tiene forma de U invertida; ayuda a formar la parte distal del septo aórtico pulmonar en un sentido

Tabla 3 Clasificación de los defectos relacionados con la cresta neural cardiaca (CNC) (32,39–42,44,46,47,49,50,58)

Defectos relacionados con CNC	
Ausencia de la contribución estructural directa de las células de la CNC	Alteración de la señalización y/o interacción tisular secundaria a la ausencia de las células de la CNC
Defectos del septo del conotrunko	Defectos de la arquitectura de las válvulas semilunares
Defectos del músculo liso de las arterias persistentes de los arcos aórticos (que formarán grandes arterias)	Defectos del sistema conducente cardiaco
Defectos del parénquima y estroma de timo, paratiroides y tiroides	Defectos del patrón adecuado de los derivados de los arcos aórtico 3, 4 y 6
Defectos de la inervación parasimpática cardiaca	Defectos del alineamiento ventrículo-arterial

de distal a proximal, ya que sus prolongaciones protruyen de distal a proximal; y se forma a partir de células de la CNC^{11,15,16}.

La septación aórtico-pulmonar definitiva implica que haya una desaparición del endocardio que reviste los cojines endocárdicos, que permita una mezcla de mesénquima y miocardio entre los cojines opuestos, y por tanto, su afrontamiento. Se ha propuesto un papel activo de las células de la CNC en este proceso de fusión, pues se ha encontrado la presencia de estas células en el subendocardio de la porción proximal del septo, formando una especie de costura en el septo postfusión^{11,12}.

Se ha observado que no todas las células de la CNC llegan hasta el tracto de salida del corazón, sino que algunas se quedan en la región de los arcos aórticos, ya que si bien no son necesarias para la formación de estos arcos, sí lo son para su remodelación¹⁷; otras se quedan a ese nivel para formar el músculo liso de las arterias de los arcos¹⁸, y otras contribuyen a la formación del tracto de entrada del corazón (cerca al sistema conducente). Se sabe que las CCN proveen la totalidad de la inervación parasimpática cardiaca⁶, y que son los miocardiocitos los que se especializan para formar el sistema conducente cardiaco¹⁹. Hay discusión sobre si algunas de las CCN ayudan a conformar el sistema conducente cardiaco, pues aunque se han encontrado CCN en el tracto de entrada cerca del sistema conducente en los embriones del pollo y del ratón^{20,21}, se han encontrado células negativas para Mesp-1 en el sistema His-Purkinje²²; y se han encontrado CCN en el sistema conducente central¹³. Así que algunos consideran que no hay evidencia suficiente¹⁹. En lo que sí hay acuerdo es en que las CCN tienen un papel en el desarrollo adecuado del sistema conducente, pues en los pollos con ablación de la CNC se produce un retardo en la maduración de la función del sistema conducente^{13,20,21,23}; y la delección de Hf1b en la CCN produce una disfunción del receptor de neurotropina trKC y consecuentemente una disfunción de la conducción atrial y atrioventricular²⁴. De acuerdo a los hallazgos de todos estos estudios en modelos animales, los defectos relacionados con la CNC podrían clasificarse en dos grandes grupos: el de los causados por ausencia de la contribución estructural directa de las células de la CNC, y el de los causados por alteración de la señalización y/o interacción tisular secundaria a la ausencia de las células de la CNC (ver [tabla 3](#)).

Existe una población celular que contribuye a la formación del tracto de entrada y del tracto de salida cardiacos,

ubicada en la faringe caudal ventral justo detrás de la unión del tracto de salida a la faringe, a la cual se le ha denominado "segundo campo cardiaco"²⁵. La disfunción de estas células se asocia a defectos de mal alineamiento ventrículo-arterial. En embriones con ablación de la CNC, se observó que los tractos de salida no septados tenían también dextroposición, y que había una proliferación celular aumentada en el campo cardiaco secundario, lo cual llevó a plantear que la proliferación adecuada de estas células permite un alargamiento del tracto de salida y secundariamente un correcto alineamiento VA. Además, para el desarrollo normal del campo cardiaco secundario se necesita la presencia de células de la CNC²⁶, pues estas ejercen una regulación de la actividad secretora en la faringe, modulando la expresión de FGF8 y por tanto la acción sobre su receptor, y esto a su vez permite mayor diferenciación y supervivencia celular. El manejo de modelos con deficiencia de la CCN con un bloqueador del receptor FGFR1, SU5402, Ac anti-FGF8 lleva a un rescate del plegamiento, alineamiento del tracto de salida y la función miocárdica; pero no del tronco arterioso^{10,27}. Es decir, persiste la anomalía producida por la falta estructural de la CCN y se rescata la señalización.

El fenotipo de los embriones con ablación de la CNC incluye las malformaciones cardiacas mencionadas y alteraciones de las glándulas del cuello^{6,17,28–30}. Como se ve, varias de las características fenotípicas de los embriones con ablación de la CNC se traslapan con las de los pacientes con SD22q11.2 (ver [tabla 4](#)).

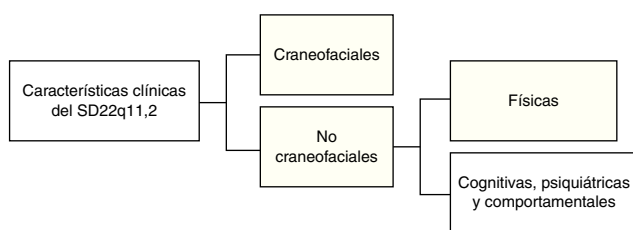
Se sabe que la región cromosómica 22q11 está flanqueada por secuencias de ADN repetitivo, las cuales pueden llevar a entrecruzamiento no alélico durante la meiosis (espermatogénesis u ovogénesis), y por tanto, a microdelecciones. La delección más común se encuentra en el 85% de los pacientes con SD22q11.2, tiene un tamaño de 3 millones de pares de bases y comprende aproximadamente 40 genes entre los cuales se encuentran el TBX1 (aparentemente el más correlacionado con el fenotipo), el HIRA y el UFD1L^{2,31}.

Aspectos clínicos

Las características fenotípicas que se han descrito en pacientes con SD22q11.2 son diversas, aquí se han clasificado en dos grandes grupos: características craneofaciales y no craneofaciales (ver [fig. 2](#) y [tablas 1 y 2](#))^{2,3,31–39}.

Tabla 4 Fenotipo por ablación de la cresta neural cardiaca vs. fenotipo por SD22q11.2 (1,32,36,57-60)

Hallazgos fenotípicos en la ablación de la CNC	Frecuencia (%)	Presencia en fenotipo por SD22q11.2
Anomalía		
Septación defectuosa del tracto de salida: tronco arterioso persistente.	90%	Sí
Patrón anormal de las arterias de los arcos aórticos y las grandes arterias: aorta interrumpida, arco aórtico doble.	100%	Sí
Plegamiento anormal del tubo cardiaco y mal alineamiento del polo arterial: ventrículo derecho de doble salida.	10%	Sí
Comunicación interventricular	¿?	Sí
Disfunción miocárdica: reducción de acoplamiento excitación-contracción, contractilidad y corriente tipo L de Ca +2	100%	¿?
Estenosis infundibular y de la válvula pulmonar (visto en el modelo murino PuDTK:Wnt1-Cre, pero no en el pollo)	¿?	¿?
Alteraciones de las glándulas del cuello: hipoplasia/aplasia de timo tiroides paratiroides	100%	Sí

**Figura 2** Clasificación de las características clínicas del SD22q11.2.

Características craneofaciales

Dentro de las características fenotípicas craneofaciales (ver [fig. 1](#)), encontramos varias posibilidades^{3,31-38}. De estas es pertinente resaltar las anomalías palatinas, presentes en el 69% de los pacientes con SD22q11.2 y las cuales presentan una gran variabilidad clínica^{31,38}. Los pacientes con esta alteración genética pueden presentar paladar hendido, úvula bifida, paladar hendido submucoso con incompetencia velofaríngea y voz hipernasal, y rara vez labio y paladar hendido (ver [fig. 1B](#))^{3,31,35,38}.

Al respecto, un 36% de los pacientes presentan dificultades en la alimentación debido a la pobre succión y regurgitación nasal secundaria a incompetencia velofaríngea, que suele mejorar al año de vida; y/o alteración de la deglución, con defectos en las fases orofaríngea y cricofaríngea^{2,31}.

Sistema cardiaco

Podemos encontrar cardiopatías en 74-80% de los pacientes con SD22q11.2^{2,39,31,37,40-43}. Entre las identificadas, algunas suelen diagnosticarse en la infancia: tetralogía de Fallot, tronco arterioso, arco aórtico interrumpido; otras suelen diagnosticarse después de los 2 años: comunicación interventricular (CIV), atresia pulmonar con CIV, otros defectos conotruncales; y otras se han reportado solo ocasionalmente: anillo vascular, trasposición de grandes arterias con

CIV, coartación de la aorta, comunicación interauricular, estenosis pulmonar, corazón izquierdo hipoplásico, ductus arterioso persistente^{31,44}. Por ello se recomienda la realización de un electrocardiograma y un ecocardiograma a todo paciente diagnosticado con la delección si no se ha hecho antes y valoración con cardiología pediátrica para la corrección de la anomalía si alguna malformación es evidente².

Sistema inmunológico

También podemos encontrar alteraciones inmunológicas en el 77% de los pacientes secundarias a hipoplasia/aplasia del timo^{31,45}. Este hallazgo tiene su mayor relevancia entre los 3 y los 6 meses de edad, cuando los pacientes empiezan a presentar infecciones por microorganismos típicamente asociados a deficiencia de linfocitos T (LsT) como: hongos, *Pneumocystis (carinii) jiroveci*, e infecciones virales diseminadas^{46,47}. Teniendo como criterio la respuesta proliferativa de LsT a mitógenos, se ha sugerido una clasificación del fenotipo inmunológico (ver [fig. 3](#))^{48,49}. Así, si la respuesta es baja o normal, los afectados pueden clasificarse como pacientes con SD22q11.2 parcial y sus parámetros inmunológicos pueden mejorar con el tiempo; si la respuesta es nula, los afectados pueden clasificarse como pacientes con SD22q11.2 completo con niveles muy bajos de LsT en sangre periférica^{48,49}.

También se han descrito pacientes con hallazgos que reflejan disfunción de linfocitos B (LsB), como hipogamaglobulinemia o deficiencia selectiva de Acs (IgA), secundaria probablemente a deficiencia de LsT ayudadores^{2,50}. Además, se ha encontrado una prevalencia aumentada de enfermedades autoinmunes (AI) como la artritis reumatoidea (AR) juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática^{51,52}, citopenias (Síndrome de Evans)⁵³, uveítis AI⁵⁴ y eczema severo⁵⁵. Se recomienda al momento del diagnóstico un estudio del perfil inmunológico mediante conteo diferencial de leucocitos, cuantificación de las inmunoglobulinas G, A y M². Sólo 1% de los pacientes SD22q11 no tienen linfocitos T requiriendo valoración para el trasplante de Timo y profilaxis contra

Tabla 5 Fenotipos de alta probabilidad para SD22q11.2 (11,12)

Característica clínica	Frecuencia en pacientes con SD22q11.2 (%)	Importancia en etapa neonatal	Importancia en el 1º año de vida	Importancia en el 2º y 3º años de vida	Importancia en la etapa escolar
Dificultad del aprendizaje/retraso del desarrollo	70-90		+	+	++
Cardiopatía	74-80	+	+	+	+
Inmunodeficiencia	77	+	++	+	+
Anomalía palatina	69	+	+	+	+
Hipocalcemia	17-60	++	+		
Dificultad para la alimentación	36	+	+		

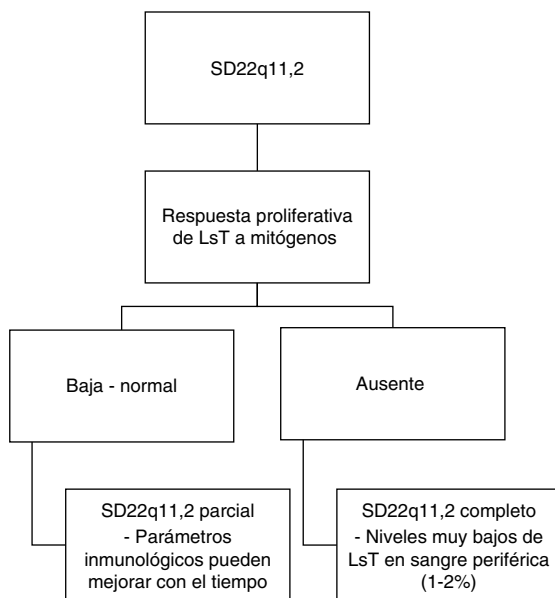


Figura 3 Clasificación del fenotipo inmunológico en el SD22q11.2.

micosis y *pneumocystis* junto con la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas².

Hipocalcemia

El hipoparatiroidismo es otra de las características fenotípicas no craneofaciales cuya consecuencia más notable es la

hipocalcemia, con tetanías y convulsiones neonatales, y la nefrocalcinosis³⁷. Igualmente, la hipocalcemia se presenta en 17-60% de los pacientes con SD22q11.2, no obstante, el 50% de los afectados no requieren suplementación al año de edad^{31,44}. Se sabe que aunque tengan niveles de calcio y hormona paratiroidea normales, en los pacientes con SD22q11.2 usualmente la reserva secretora de esta hormona está disminuida⁵⁶.

Fenotipos de alta probabilidad e indicaciones para buscar la delección

El fenotipo de alta probabilidad varía ligeramente a medida que el paciente avanza en su ciclo vital (ver [tabla 5](#))^{31,38}. Se han establecido fenotipos puntuales como indicaciones para buscar la delección, definidos mediante la facilidad de su hallazgo en cada etapa del ciclo vital⁵⁶. En la etapa neonatal comúnmente se presentan: las cardiopatías conotruncales, el paladar hendido y la hipocalcemia. Por el contrario durante la niñez temprana es común la deficiencia inmune severa. Los pacientes con SD22q11.2 pueden presentar a cualquier edad 2 o más de las siguientes: las cardiopatías conotruncales, los defectos palatinos, la voz hipernasal, el reflujo nasofaríngeo, la discapacidad del aprendizaje/RDSM, los problemas psiquiátricos/comportamentales, la inmunodeficiencia, la hipocalcemia y las facies típicas^{31,38}.

Igualmente, se ha calculado qué proporción de pacientes con ciertas anomalías específicas tienen delección en 22q, haciéndose recomendaciones sobre si se debe o no buscar la delección ante la presencia de dichas anomalías (ver [tabla 6](#))^{31,56}.

Tabla 6 Riesgo de delección en 22q en situaciones clínicas específicas

Anomalía	Qué proporción son SD22q11.2? (%)	Buscar SD22q11.2?
Cardiopatía conotruncal aislada	20-30	Sí
Hipocalcemia neonatal	74	Sí
Arco aórtico interrumpido	50-60	Sí
Insuficiencia velofaríngea	64	Sí
Cualquier cardiopatía detectada tardíamente	1	No
Esquizofrenia	0-6	No

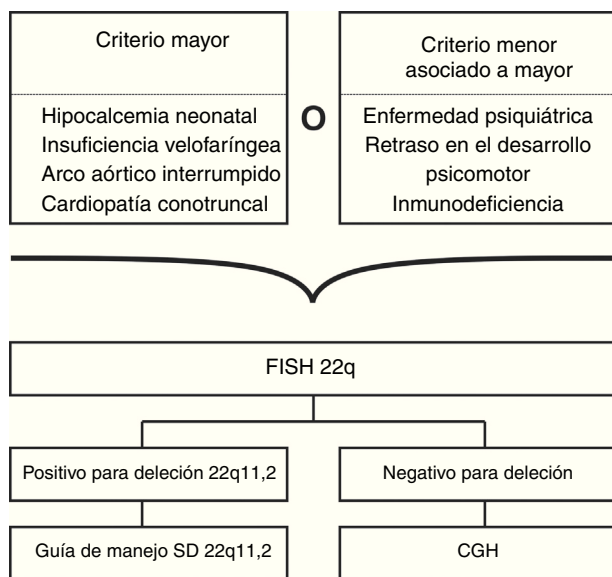


Figura 4 Algoritmo para la sospecha y confirmación diagnóstica de SD22q11.2.

Diagnóstico

Ante la variabilidad genética de un fenotipo sugestivo de SD22q11.2, la hibridación genómica comparativa con microarreglos (CGH por el inglés: comparative genomic hybridization array) es la prueba más apropiada, pues además, de detectar deleciones en 22q11.2, es capaz de detectar otras deleciones/duplicaciones, tanto grandes como submicroscópicas, y además, aunque por el momento no se ha demostrado ninguna correlación clínica de acuerdo al tamaño de la deleción, el CGH provee información detallada sobre los puntos de corte^{57,58}.

Si el CGH no es costeable, o no está disponible, la primera opción es solicitar un FISH para 22q11.2 con un cariotipo (ver fig. 4)^{2,31,59}, una segunda opción es solicitar el cariotipo y el Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), pues parece que esta última prueba es equivalente al FISH, y puede realizarse en ADN extraído de gotas de sangre de papel filtro^{2,31,59}.

Reflexión de los autores

- El SD22q11.2 tiene una incidencia de 1/2000–1/4000, pero se considera que dos grandes problemas son: el subdiagnóstico y el diagnóstico tardío.
- El SD22q11.2 es una causa frecuente de paladar hendido asociado a cardiopatía.
- Entre los pacientes con SD22q11.2, los que tienen mayor probabilidad de diagnóstico neonatal son los que tienen cardiopatías severas e hipocalcemia.
- Se han establecido fenotipos muy puntuales de cada etapa del ciclo vital como indicaciones para buscar la deleción: “cardiopatía conotruncal + paladar hendido”, “hipocalcemia + paladar hendido”, “deficiencia inmune severa”, etcétera.
- Todo paciente con cualquiera de las siguientes anomalías debería ser evaluado para deleción en 22q11.2:

- Cardiopatía conotruncal aislada.
- Hipocalcemia neonatal.
- Arco aórtico interrumpido.
- Insuficiencia velofaríngea.
 - Varias de las características fenotípicas de los embriones con ablación de la CNC se traslapan con las de los pacientes con SD22q11.2.
 - Si el CGH no es costeable, o no está disponible, las opciones son solicitar un FISH para 22q11.2 con un cariotipo, o solicitar MLPA y cariotipo.
 - Existen guías de manejo para SD22q11.2, que son el producto de consensos internacionales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;1443–52.
2. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: Guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014;173:757–65.
3. Butts SC. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):343–50.
4. 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 Pt 1:101–7.
5. Douarin N Le, Kalcheim C. *The Neural Crest*. Cambridge University Press; 1999.
6. Kirby M, Gale T, Stewart D. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* (80-). 1983;220(4601):1059–61.
7. Brown CB, Feiner L, Lu MM, Li J, Ma X, Webber AL, et al. PlexinA2 and semaphorin signaling during cardiac neural crest development. *Development*. 2001;128(16):3071–80.
8. Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development*. 2000;127(8):1607–16.
9. Lee M, Brennan A, Blanchard A, Zoidl G, Dong Z, Taberner A, et al. P0 is constitutively expressed in the rat neural crest and embryonic nerves and is negatively and positively regulated by axons to generate non-myelin-forming and myelin-forming Schwann cells, respectively. *Mol Cell Neurosci*. 1997;8(5):336–50.
10. Keyte A, Hutson MR. The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation*. 2012;84(1):25–40.

11. Waldo KL, Lo CW, Kirby ML. Connexin 43 expression reflects neural crest patterns during cardiovascular development. *Dev Biol.* 1999;208(2):307–23.
12. Waldo K, Miyagawa-Tomita S, Kumiski D, Kirby ML. Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol.* 1998;196(2):129–44.
13. Nakamura T, Colbert MC, Robbins J. Neural crest cells retain multipotential characteristics in the developing valves and label the cardiac conduction system. *Circ Res.* 2006;98(12):1547–54.
14. Jain R, Engleka KA, Rentschler SL, Manderfield LJ, Li L, Yuan L, et al. Cardiac neural crest orchestrates remodeling and functional maturation of mouse semilunar valves. *J Clin Invest.* 2011;121(1):422–30.
15. Van den Hoff MJ, Moorman AF, Ruijter JM, Lamers WH, Bennington RW, Markwald RR, et al. Myocardialization of the cardiac outflow tract. *Dev Biol.* 1999;212(2):477–90.
16. Ward C, Stadt H, Hutson M, Kirby ML. Ablation of the secondary heart field leads to tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Dev Biol.* 2005;284(1):72–83.
17. Bockman DE, Redmond ME, Waldo K, Davis H, Kirby ML. Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the chick. *Am J Anat.* 1987;180(4):332–41.
18. Bergwerff M, Gittenberger-De Groot AC, Deruiter MC, Iperen L Van, Meijlink F, Poelmann RE. Patterns of paired-related homeobox genes PRX1 and PRX2 suggest involvement in matrix modulation in the developing chick vascular system. *Dev Dyn.* 1998;213(1):59–70.
19. Miquerol L, Beyer S, Kelly RG. Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc Res.* 2011;91(2):232–42.
20. Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC. A subpopulation of apoptosis-prone cardiac neural crest cells targets to the venous pole: multiple functions in heart development? *Dev Biol.* 1999;207(2):271–86.
21. Poelmann RE, Jongbloed MRM, Molin DGM, Fekkes ML, Wang Z, Fishman GI, et al. The neural crest is contiguous with the cardiac conduction system in the mouse embryo: a role in induction? *Anat Embryol (Berl).* 2004;208(5):389–93.
22. Kitajima S, Miyagawa-Tomita S, Inoue T, Kanno J, Saga Y. Mesp1-nonexpressing cells contribute to the ventricular cardiac conduction system. *Dev Dyn.* 2006;235(2):395–402.
23. Gurjarpadhye A, Hewett KW, Justus C, Wen X, Stadt H, Kirby ML, et al. Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(3):H1291–300.
24. St Amand TR, Lu JT, Zamora M, Gu Y, Stricker J, Hoshijima M, et al. Distinct roles of HF-1b/Sp4 in ventricular and neural crest cells lineages affect cardiac conduction system development. *Dev Biol.* 2006;291(2):208–17.
25. Dyer LA, Kirby ML. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol.* 2009;336(2):137–44.
26. Waldo KL, Hutson MR, Stadt HA, Zdanowicz M, Zdanowicz J, Kirby ML. Cardiac neural crest is necessary for normal addition of the myocardium to the arterial pole from the secondary heart field. *Dev Biol.* 2005;281(1):66–77.
27. Farrell MJ, Burch JL, Wallis K, Rowley L, Kumiski D, Stadt H, et al. FGF-8 in the ventral pharynx alters development of myocardial calcium transients after neural crest ablation. *J Clin Invest.* 2001;107(12):1509–17.
28. Besson WT, Kirby ML, Van Mierop LH, Teabeaut JR. Effects of the size of lesions of the cardiac neural crest at various embryonic ages on incidence and type of cardiac defects. *Circulation.* 1986;73(2):360–4.
29. Creazzo TL, Brotto MA, Burch J. Excitation-contraction coupling in the day 15 embryonic chick heart with persistent truncus arteriosus. *Pediatr Res.* 1997;42(6):731–7.
30. Porras D, Brown CB. Temporal-spatial ablation of neural crest in the mouse results in cardiovascular defects. *Dev Dyn.* 2008;237(1):153–62.
31. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. University of Washington: Seattle; 2013.
32. Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J AAPOS.* 2007;11(2):179–82.
33. Gilmour DF, Downey LM, Sheridan E, Long V, Bradbury J, Inglehearn CF, et al. Familial exudative vitreoretinopathy and DiGeorge syndrome: a new locus for familial exudative vitreoretinopathy on chromosome 22q11.2? *Ophthalmology.* 2009;116(8):1522–4.
34. Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Walker BM, Coleman K, Mach AM, et al. Sclerocornea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(7):904–9.
35. Baylis AL, Watson PJ, Moller KT. Structural and functional causes of hypernasality in velocardiofacial syndrome. A pilot study. *Folia Phoniatr Logop.* 2009;61(2):93–6.
36. Da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(2):e46–51.
37. Hacıhamdioğlu B, Berberoğlu M, Şıklar Z, Doğu F, Bilir P, Savaş Erdeve Ş, et al. Case report: two patients with partial DiGeorge syndrome presenting with attention disorder and learning difficulties. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(2):95–7.
38. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol. Images in Paediatric Cardiology.* 2005;7(2):23–34.
39. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2), 332-9.e1.
40. Cheng ATL, Beckenham EJ. Congenital anterior glottic webs with subglottic stenosis: surgery using perichondrial keels. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(7):945–9.
41. Kokitsu-Nakata NM, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. 22q11 deletion syndrome and limb anomalies: report on two Brazilian patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(5):561–6.
42. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, Hoyme HE, Yang SP, Adam MP, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):906–9.
43. Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA. Thymus transplantation in complete DiGeorge anomaly. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):61–70.
44. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol. Images in Paediatric Cardiology;* . 2005;7(2):23–34.
45. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):1–18.
46. Marcinkowski M, Bauer K, Stollenburg-Didinger G, Vogel M, Versmold H. Fatal aspergillosis with brain abscesses in a neonate with DiGeorge syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(12):1214–6.
47. Sánchez-Velasco P, Oejo-Vinyals JG, Flores R, Gómez-Román JJ, Lozano MJ, Leyva-Cobián F. Simultaneous multiorgan presence of human herpesvirus 8 and restricted lymphotropism of Epstein-Barr virus DNA sequences in a human

- immunodeficiency virus-negative immunodeficient infant. *J Infect Dis.* 2001;183(2):338–42.
48. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol.* 2013;4:322. October.
 49. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood.* 2004;103(3):1020–5.
 50. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Gathman B, Davis O, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr.* 2012;161(5):950–3.
 51. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr.* 2001;139(5):715–23.
 52. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11? *Am J Med Genet.* 1997;69(4):356–9.
 53. DePiero AD, Lourie EM, Berman BW, Robin NH, Zinn AB, Hostoffer RW. Recurrent immune cytopenias in two patients with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Pediatr.* 1997;131(3):484–6.
 54. Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. *Ophthalmic Genet.* 2010;31(1):24–9.
 55. Archer E, Chuang TY, Hong R. Severe eczema in a patient with DiGeorge's syndrome. *Cutis.* 1990;45(6):455–9.
 56. Erawati VB, Butler DF, Crowe MA, Frattarelli DA, Guduri S, Hussain I, et al. DiGeorge Syndrome [Internet]. *Medscape.* 2014 [cited 2015 Mar 4]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/886526-overview>.
 57. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiryeveva N, Holt A, Butler MG, et al. Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res.* 2009;124(2):113–20.
 58. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al., The American Society of Human Genetics. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749–64.
 59. Sørensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn.* 2010;12(2):147–51.