



## PALABRAS CLAVES:

Síndrome de Deleción 22q11, Hibridación Fluorescente in Situ, Anomalías Múltiples, Cardiopatías Congénitas.

## ABSTRACT

**Introduction:** 22q11.2 deletion syndrome is an unbalanced structural chromosomal abnormality whose prevalence is estimated at 1/3000–1/6000 live births. It is due to a heterozygous deletion of contiguous genes in the 22q11.2 region. It has a wide clinical variability, 60%-80% present with congenital heart disease (CC) and conotruncal defects predominate. The diagnosis is confirmed by molecular cytogenetic techniques such as fluorescent in situ hybridization (FISH). The objective was to analyze the association of clinical characteristics with the result of the FISH technique in pediatric patients with suspected 22q11.2 deletion. **Methodology:** An observational, analytical, retrospective, cross-sectional study was carried out in pediatric patients studied for 22q11.2 deletion by FISH technique over a period of 10 years, in the Medical Genetics room of the H.I.A.E.P. "Sister Maria Ludovica". From the medical records, the variables were recorded: presence and type of congenital heart disease, palatal anomalies and phenotypic characteristics. The frequency of the variables was compared according to the FISH results. **Results:** 139 patients with clinical suspicion were included. 84.9% of the patients presented CC, 27.3% palatal anomalies and 40.2% characteristic phenotype. The deletion was detected at 18.7%. A positive FISH result was associated with a higher frequency of aortic arch interruption, pulmonary atresia with ventricular septal defect, bulbous nose, retrognathia, dysmorphic pinnae, and long fingers ( $p < 0.05$ ). In addition, a higher frequency of the 3 combined variables was observed in this group (30.8% vs 7.1%  $p$  value  $< 0.001$ ). **Conclusion:** The confirmation of the 22q11 Deletion Syndrome was more frequent in patients with the presence of particular clinical characteristics, which could guide the request for the FISH test.

## KEYWORDS:

22q11 Deletion Syndrome, Fluorescent in Situ Hybridization, Multiple Anomalies, Congenital Heart Disease.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q) es una anomalía cromosómica estructural cuya prevalencia estimada es de aproximadamente 1/3000 - 1/6000 nacidos vivos. Se origina de novo en el 90% de los casos y aproximadamente el 10% se hereda de un progenitor afectado de forma autosómica dominante. Se debe a una deleción heterocigota de genes contiguos en la región 22q11.2. Esta región cromosómica cuenta con la presencia de bloques de ADN repetitivo llamados low copy repeats (LCRs) y duplicaciones segmentarias (Ds), las cuales flanquean la región y facilitan la recombinación homóloga no alélica dando origen a deleciones. Además, el cromosoma 22 tiene repeticiones palindrómicas ricas en AT

que predisponen a participar en un número significativo de translocaciones aleatorias y recurrentes <sup>1,6</sup>.

El 85% de los casos, presentan una delección clásica en la región 22q11.2 que abarca un tamaño de 3 megabases (Mb) y comprende más de 40 genes. Por otra parte, se describen desbalances atípicos en el 5% de los casos, de 2 Mb y/o 1.5 Mb. Ambos incluyen los genes de la región de interés, principales responsables de las manifestaciones clínicas, entre los que se destaca TBX1. Con menor frecuencia se describen delecciones distales, que no involucran la región de interés <sup>1,2,4,5</sup>.

El SD22q tiene una amplia variabilidad clínica. Se caracteriza por presentar dismorfias, dentro de las cuales se pueden mencionar microcefalia, rostro alargado, asimetría facial al llanto, hendiduras palpebrales cortas y descendentes, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral, estrabismo, nariz con puente nasal alto y base ancha con punta bulbosa, filtrum corto, comisuras descendentes, boca estrecha, micrognatia, retrognatia, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, dedos largos y finos. No obstante, estas características pueden ser muy sutiles <sup>7,8</sup>.

Alrededor del 64% de los casos tienen cardiopatías congénitas (CC), dentro de las cuales podemos mencionar los defectos septales ventriculares, Tetralogía de Fallot, anomalías del arco aórtico, comunicación interauricular, atresia pulmonar con comunicación interventricular (CIV), tronco arterioso, conducto arterioso persistente, entre otros. Los defectos conotruncales son los más frecuentes. Las CC determinan una alta tasa de mortalidad durante el primer año de vida <sup>1,2,8</sup>.

Las anomalías palatinas (AP) están presentes en el 67% de los casos. La alteración más frecuente es la incompetencia velofaríngea, pero también pueden asociar úvula bifida, fisura de paladar submucoso, fisura de paladar secundario, fisura de paladar primario y fisura completa. Con menor frecuencia presentan inmunodeficiencia leve a moderada, hipoplasia tímica, retraso del neurodesarrollo, desórdenes psiquiátricos, malformaciones renales, retraso en el crecimiento, alteraciones esqueléticas, hipoparatiroidismo, afecciones oftalmológicas y auditivas, mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, etc <sup>7-9</sup>.

El diagnóstico se confirma mediante técnicas de citogenética molecular como la hibridación fluorescente in situ (FISH). El método de FISH es una técnica que permite detectar una secuencia específica de ADN, mediante el uso de sondas complementarias a la región en estudio, a fin de determinar la presencia o ausencia de la misma. Es capaz de identificar más del 90% de las delecciones involucradas en el SD22q (típicas de 3Mb y atípicas de 2-1,5Mb). Existen otras técnicas de biología molecular que reconocen delecciones más pequeñas útiles en pacientes con manifestaciones fenotípicas clásicas y estudio de FISH normal <sup>1,3,5,9</sup>.

La importancia del diagnóstico temprano radica tanto en permitir el correcto asesoramiento genético así como en orientar el abordaje del paciente para pre-

venir y tratar oportunamente las comorbilidades asociadas. El manejo requiere un abordaje multidisciplinario según las necesidades de cada paciente. Existen guías prácticas de atención pediátrica para el manejo de pacientes con SD22q<sup>10</sup>. Debido a que se dispone de poca información sobre la frecuencia y las manifestaciones de esta entidad en la población pediátrica atendida en nuestra institución, conocer la magnitud del problema y el perfil clínico-epidemiológico local permitirá planificar acciones de prevención adecuadas.

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas de los pacientes pediátricos de 0 a 16 años estudiados para delección 22q11.2 en la Sala de Genética Médica del HIAEP Sor María Ludovica, La Plata por técnica de FISH.

## **METODOLOGÍA**

Se llevó adelante un estudio observacional, analítico, descriptivo de corte transversal. Los datos fueron relevados de las historias clínicas de pacientes pediátricos de 0 a 16 años de edad con sospecha clínica de SD22q a los que se les realizó estudio citogenético con técnica de FISH para delección 22q11.2 en el período comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2022 en la Sala de Genética Médica del H.I.A.E.P. Sor María Ludovica, La Plata.

Se excluyeron del análisis las historias clínicas de pacientes con estudios citogenéticos con técnica de FISH para delección 22q11.2 en los que fracasó el cultivo, es decir, sin desarrollo

Se consideró FISH positivo a la presencia de la delección heterocigota de la región 22q11.2 y como negativo a la ausencia de la misma.

Se relevaron las variables: edad poner en meses, sexo y características clínicas. Se analizó la presencia y tipo de cardiopatía congénita (CC) clasificándose en tronco arterioso, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, atresia pulmonar con defecto del tabique ventricular, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular y otras. También se registró la presencia y tipo de anomalía palatina (incompetencia velofaríngea, úvula bífida, fisura submucosa, fisura de paladar primario, fisura de paladar secundario, fisura de paladar completa).

Se consideró fenotipo característico positivo a la presencia de 2 o más de las siguientes manifestaciones: hendiduras palpebrales cortas y/o descendentes, nariz bulbosa, micrognatia y/o retrognatia, pabellones auriculares displásicos, dedos y/u orjejos largos.

### **Análisis de datos:**

Los datos fueron volcados en una base de datos especialmente diseñada para esta investigación en el programa estadístico SPSS versión 27 para Windows.

Las variables cuantitativas se expresaron medias (o medianas) y desvíos (o rango intercuartil) y las variables cualitativas se analizaron como frecuencias (porcentajes). Los pacientes fueron agrupados según el resultado de la técnica de FISH positivo o negativo y se compararon las variables mediante test de Chi cuadrado y Fisher, según correspondiera.

Finalmente se compararon las tres variables entre el grupo de pacientes con re-

sultado de FISH positivo y el grupo con resultado negativo para establecer si existían diferencias en relación a la presencia de las variables analizadas.

Se consideró significativo un valor de  $p$  valor =  $<0,05$ .

### Aspectos éticos:

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación del H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica".

## RESULTADOS

Se incluyeron 139 historias clínicas de pacientes en los que se realizó técnica de FISH por presentar sospecha clínica de SD22q. El 50,4% de los pacientes eran de sexo femenino y la mediana de edad fue de 8 meses (RIQ 4; 32). El 84,9% de los pacientes presentaron CC, el 27,3% anomalías palatinas y el 40,2% fenotipo característico.

La técnica de FISH detectó y confirmó la microdeleción en el 18,7% ( $n=26$ ) de los casos.

En la Tabla 1 se presenta la comparación de la frecuencia de cada tipo CC según el resultado de la técnica de FISH.

**Tabla 1.** Tipo y Frecuencia de Cardiopatías congénitas según resultados de técnica de FISH

Cardiopatías Congénitas	FISH positivo (n=26)	FISH negativo (n=113)	p valor
Tronco arterioso	15,4%	4,4%	0,063**
Tetralogía de Fallot	11,5%	10,6%	1**
Interrupción del arco aórtico	15,4%	1,8%	0,011**
Atresia pulmonar con CIV*	34,6%	5,3%	$<0,001$
Transposición de grandes vasos	3,8%	18,6%	0,076 **
Comunicación interventricular	3,8%	13,3%	0,305**
Otras	15,4%	33,6%	0,096**

\*CIV: comunicación interventricular. \*\* Test exacto de Fisher.

No se halló una asociación significativa entre la frecuencia de al menos la presencia de 1 CC y el resultado del FISH. Tanto el grupo de pacientes con resultado positivo como negativo para SD22q tenían elevada frecuencia de CC (88,5% y 84,1% respectivamente, con  $p$  valor = 0,573). Sin embargo, se halló una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de interrupción del arco aórtico y atresia pulmonar con CIV en pacientes con FISH positivo ( $p$  valor = 0,011 y  $<0,001$  respectivamente).

Por el contrario, aunque la diferencia no fue significativa la transposición de grandes vasos se observó principalmente en los casos con resultado de FISH negativo.

Con respecto a las anomalías palatinas, se halló una asociación estadísticamente significativa entre el FISH positivo y el total de anomalías palatinas

(46,2%, p valor = 0,017), sin embargo no se observó una asociación entre el resultado del FISH y alguno de los tipos de anomalía registrada. Tabla 2.

**Tabla 2.** Frecuencia y tipo de anomalías palatinas según resultado de técnica de FISH.

Anomalía palatina	FISH positivo (n=26)	FISH negativo (n=113)	p valor
Insuficiencia velofaríngea	3,8%	3,5%	1*
Úvula bífida	0	1,8%	1*
Fisura submucosa	19,2%	8%	0,85
Fisura de paladar secundario	19,2%	11,5%	0,290
Fisura completa	3,8%	4,4%	1*

En la Tabla 3 se presentan las características fenotípicas según resultado de FISH. Respecto a los pacientes con 2 o más manifestaciones, se halló una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con fenotipo característico y el FISH positivo (76,9% vs 31,9% p valor =  $\leq 0,001$ ). Así mismo, se halló una asociación entre el FISH positivo y la presencia de nariz bulbosa (65,4%, p valor =  $< 0,001$ ), micrognatia (30,8%, p valor = 0,06), retrognatia (42,3%, p valor = 0,03) y pabellones auriculares dismórficos (57,7%, p valor =  $< 0,001$ ) (tabla 4).

**Tabla 3.** Tipo y frecuencia de características fenotípicas según resultado de técnica de FISH.

Fenotipo característico	FISH positivo (n=26)	FISH negativo (n=113)	p valor
Hendiduras palpebrales cortas	19,2%	9,7%	0.171
Hendiduras palpebrales descendentes	7,7%	9,7%	1*
Nariz bulbosa	65,4%	21,2%	$< 0,001$ *

En el grupo de pacientes con FISH positivo se observó mayor frecuencia de las 3 variables combinadas (cardiopatía, anomalía palatina y fenotipo) que en el grupo de pacientes con FISH negativo (30,8% vs 7,1% p valor =  $\leq 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

El SD22q es una anomalía cromosómica estructural desbalanceada que consiste en una delección heterocigota de alrededor de 3Mb en la región 22q11.2. Es la microdelección sindrómica más frecuente. Si bien esta condición tiene una presentación clínica heterogénea se caracteriza por una serie de manifestaciones asociadas con mayor frecuencia, dentro de las que podemos mencionar fenotipo característico, cardiopatía cardíacas, anomalía palatinas, inmunodeficiencia, endocrinopatía y retraso madurativo. El diagnóstico se confirma con la identificación de una delección heterocigota en la región 22q11.2 por medio de técnicas específicas <sup>1</sup>. En el presente estudio se confirmó el diagnóstico en el 18,7% de los pacientes estudiados. Nuestro porcentaje es menor al reportado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (38%)<sup>2</sup>. Consideramos que esta diferencia

podría radicar en criterios de inclusión para estudio citogenético menos estrictos, basados solamente en el tipo de CC.

Se observó que el 84,9% de los pacientes estudiados por técnica de FISH presentaban CC. Cabe mencionar que nos encontramos en un hospital de alta complejidad, centro de derivación de la provincia y por lo tanto la sospecha diagnóstica inicial suele basarse en el tipo de cardiopatía. El 88,5% de los pacientes con SD22q tenía CC, este porcentaje es mayor a lo reportado en la literatura, donde se ubica entre el 60 y 80%<sup>1-3,5,8,11,12</sup>. Creemos que la diferencia hallada podría encontrarse en consonancia con las observaciones anteriores. En coincidencia con lo publicado en la bibliografía, en el grupo de pacientes con SD22q encontramos que las cardiopatías conotruncales fueron las mayoritarias. Observamos que el 34,6% tenía atresia pulmonar con CIV y el 15,4% interrupción de arco aórtico, porcentajes similares a los publicados. La atresia pulmonar con comunicación interventricular (CIV) es una anomalía troncoconal considerada por algunos autores como una variante extrema de la tetralogía de Fallot, por lo que suele considerarse en la bibliografía dentro de esta CC. La Tetralogía de Fallot con atresia de la válvula pulmonar y, en particular, las anomalías del arco aórtico fueron los predictores más fuertes del estado de delección según el análisis realizado por Peyvandi<sup>11,13</sup>. Nuestros resultados muestran esta misma asociación.

Por otra parte, dentro del grupo de las cardiopatías relevadas se observó que el grupo de pacientes con SD22q el 3,8% tenía transposición de grandes vasos (TGV) y estaba presente en el 18,6 % de los pacientes con resultado de FISH negativos, lo cual está en concordancia con lo publicado en la bibliografía, donde se reporta que es menos frecuente que los pacientes con TGV tengan SD22q, a menos que se asocie con una anomalía del arco aórtico<sup>11,12</sup>.

Otra variable analizada fue la anomalía palatina donde se observó que estaba presente en el 46,2% de los pacientes con resultados positivos. Si bien la bibliografía reporta que la más común es la incompetencia velofaríngea, en nuestra población el porcentaje de pacientes con esta afección fue menor (3,8%). Consideramos que esto podría deberse a que un alto número de pacientes diagnosticados fueron estudiados inicialmente debido a la CC, se encontraban complejizados e internados en unidad de cuidados intensivos. Esta circunstancia impide un correcto examen físico y la valoración de la función del velo. A menudo, a los niños inicialmente diagnosticados con SD22q por un defecto cardíaco, se les descubre posteriormente la incompetencia velofaríngea<sup>1</sup>. Es importante tener en cuenta que la incidencia informada de anomalías palatinas varía ampliamente en la bibliografía y esto se debe a numerosos factores. Cabe destacar que la fisura de paladar submucoso y la úvula bífida también entran dentro del grupo de las más frecuentes. El diagnóstico de estas es más difícil de realizar en el período neonatal temprano, siendo la edad de evaluación del paciente un factor importante. Otro factor importante es la omisión durante la anamnesis de información acerca de dificultad en la alimentación, reflujo, regurgitación nasal, voz nasal, entre otros<sup>1,2,8,14,15</sup>.

En relación al fenotipo el 76,9% de los pacientes con SD22q cumplía con dos o más de las características fenotípicas evaluadas, mientras que solo el 31,9% de los pacientes con resultado negativo las presentaban. Cabe destacar que puede resultar difícil identificar el fenotipo en los pacientes en el periodo neonatal, pero evolutivamente la mayoría de ellos presentan algún rasgo facial característicos. En nuestra cohorte de pacientes las principales características fenotípicas fueron nariz bulbosa, pabellones auriculares displásicos y dedos largos. La complejidad de algunos cuadros es una limitante para lograr una evaluación correcta de estas manifestaciones. Es importante remarcar la relevancia de buscar estos rasgos en los pacientes y prestar principalmente atención cuando se asocian a CC, anomalía palatina, hipocalcemia, inmunodeficiencia y retraso del desarrollo. Muchas veces se sospecha el diagnóstico de SD22q cuando existe CC con fenotipo sugestivo, pero no se lo jerarquiza cuando se lo observa con otras anomalías<sup>8,15,16</sup>. Nuestro trabajo demuestra que el fenotipo es de suma importancia al momento de sospechar el diagnóstico, ya que fue una de las variables con mayor diferencia entre los pacientes positivos y negativos.

Por último, se observó que en el grupo de pacientes con diagnóstico confirmado, el 30,8% presentaba las tres características estudiadas en simultáneo (fenotipo, CC y anomalía palatina). Este dato es consistente con la bibliografía, donde se informa que las siguientes asociaciones: CC conotruncal y anomalía palatina, inmunodeficiencia y fenotipo característico, hipocalcemia y CC conotruncal, anomalía palatina y fenotipo característico son buenos indicadores para buscar la delección 22q<sup>8</sup>.

Consideramos que la diferencia entre la cantidad de pacientes con FISH positivo y negativo podría radicar en criterios de inclusión para estudio citogenético menos estrictos, basados solamente en el tipo de CC. Hay que prestar especial atención a las cardiopatías congénitas conotruncales, principalmente interrupción del arco aórtico y atresia pulmonar con CIV, sobre todo si las mismas se asocian a otras características clínicas distintivas. Por otra parte, deberíamos indagar mejor acerca de las manifestaciones clínicas de las anomalías palatinas y tener en cuenta el fenotipo de los pacientes. La presencia de las tres variables juntas aumenta la sospecha diagnóstica. Es importante solicitar estudio molecular a los progenitores. El diagnóstico temprano permite el correcto asesoramiento genético familiar y la toma de medidas acerca del abordaje multi e interdisciplinario de acuerdo a las necesidades de los pacientes con SD22q.

## CONCLUSIÓN

La confirmación del Síndrome de Delección 22q11 fue más frecuente en pacientes con presencia de características clínicas particulares lo que podría orientar la solicitud de la prueba de FISH.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: Adam MP, Mirzazadeh GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
2. Casali B, Villegas F, Armando R, Arguelles C, Del Carmen Fernández M, Arberas C, et al. Aplicación de Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) en pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Deleción 22q11.2. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2019;61(272):9-17
3. Montes C, Sturich A, Chaves A, Juaneda E, Orellana J, De Rossi R, et al. Hallazgos clínicos en 32 pacientes con microdeleción 22q11.2 asistidos en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5):423-427
4. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 19;1:15071.
5. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020; 184(1):64-72
6. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2008; 14(1):11-18.
7. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Fail Clin*. 2022; 18(1):155-164.
8. Julián Ramírez-Cheyne, José Vicente Forero-Forero, Laura Yuriko González-Teshima, Antonio Madrid, Wilmar Saldarriaga. Síndrome de deleción 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. *Rev Colomb Cardiol*. 2016; 23(5): 443-452
9. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15071
10. Obregón MG, Vilte MP, Zelaya G, Pérez F, Lafuente MV, Rodríguez E. Manejo del Síndrome Velo-Cardio-Facial de Di George. 1er ed. Guías de atención Pediátrica 2010. Disponible en: [http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap\\_historico/GAP2010-MANEJO-DEL-VC-FS-VERSION-IMPRESA.pdf](http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2010-MANEJO-DEL-VC-FS-VERSION-IMPRESA.pdf)
11. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, Woyciechowski S, Edman S, Emanuel BS, et al. 22q11.2 Deletions in Patients with Conotruncal Defects: Data from 1,610 Consecutive Cases. *Pediatric Cardiology*. 2013; 34(7):1687-1694.
12. Ziółkowska L, Kawalec W, Turska-Kmieć A, Małgorzata Krajewska-Walasek, Grażyna Brzezińska-Rajszyś, Daszkowska J, et al. Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr* 2008; 167(10):1135-1140.
13. Centella Hernández T, Stanescu D, Stanescu S. Atresia pulmonar con comunicación interventricular. *Cirugía Cardiovascular*. 2014; 21(2):132-137.
14. Jackson O, Crowley TB, Sharkus RJ, Smith R, Jeong S, Solot C, et al. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2019, 30; 1184-1195
15. M.J. Louzao Martínez, E. Guillén Navarro, I López Expósito, J.A. Carceller Vidal, R. Domingo Jiménez, J.M. Guía Torrent, et al. Revisión de 22 casos de deleción 22q11.2: espectro fenotípico. *Anales de Pediatría*. 2008, 69(4):304-310.
16. Kruszka P, Addissie YA, McGinn DE, Porras AR, Biggs E, Share M, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017, 173(4):879-888.

## AGRADECIMIENTO:

A todos los integrantes del Área de capacitación y formación de RRHH del IDIP, en especial a Ignacio Mendez y Lucrecia Fotia por su colaboración y dedicación.