

Síndrome de deleción 22q11.2 distal



Fuentes y referencias

La información de esta guía está extraída en parte de la literatura médica. Se ofrecen el apellido del primer autor y la fecha de publicación para buscar los resúmenes o artículos originales en internet en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Si lo desea, puede obtener la mayoría de artículos desde Unique. Además, esta guía extrae información de una encuesta a miembros de Unique realizada en 2012/13. Cuando esta guía fue publicada en febrero de 2013 Unique tenía 10 miembros con síndrome de delección 22q11.2 distal, desde un lactante a dos adultos.

Síndrome de delección 22q11.2 distal

La delección 22q11.2 distal es una enfermedad genética rara causada por la pérdida de una pequeña porción en uno de los cromosomas 22, uno de los 46 cromosomas del cuerpo. Para un desarrollo adecuado, los cromosomas deben tener la cantidad exacta de material, ni más ni menos. Incluso pequeñas pérdidas de material pueden alterar el desarrollo, aunque no siempre ocurre así.

Información sobre los cromosomas

Los cromosomas son estructuras que se encuentra en el núcleo de las células del cuerpo humano. Cada cromosoma contiene miles de genes y se pueden comparar con manuales de instrucciones individuales que contienen toda la información genética que le dice al cuerpo cómo debe desarrollarse, crecer y funcionar. Los cromosomas (y los genes) se agrupan en pares, y cada cromosoma de un par procede de cada progenitor. Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas siendo en total 46 cromosomas individuales.

De estos 46 cromosomas, dos son los cromosomas sexuales que determinan el sexo. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tiene un cromosoma X y un cromosoma Y. El resto de cromosomas se agrupan en 22 pares, numerados del 1 al 22, de los más grandes a los más pequeños. Cada cromosoma tiene un brazo corto o petit (p) (mostrado arriba en el diagrama de la página 4) y un brazo largo (q) (la parte de abajo del cromosoma).

Deleciones cromosómicas

Un espermatozoide paterno y un óvulo materno llevan cada uno una sola copia de cada cromosoma. Cuando ambos se unen forman una única célula que ahora porta dos copias de cada cromosoma. Esta célula debe hacer muchas copias de sí misma (y de todos los cromosomas y el material genético) con el objetivo de construir todas las células que se van a formar durante el crecimiento y desarrollo humanos.

Ocurre algunas veces, que durante el proceso de formación del óvulo o el espermatozoide o bien durante este complejo proceso de copiado y replicado, partes de los cromosomas pueden desprenderse u organizarse de forma diferente a la normal. Las personas con una delección 22q11.2 distal tienen un cromosoma 22 intacto, pero una parte del brazo largo del otro cromosoma se ha perdido. A pesar de que el número y tipo exacto de genes que se ven afectados por la delección no siempre se conocen, el hecho de que falten genes puede tener consecuencias en el desarrollo físico e intelectual de una persona. Por tanto, se piensa que la mayor parte de las dificultades provienen de tener sólo una copia (en vez de las dos habituales) de un grupo de genes. Estamos aún aprendiendo sobre las funciones específicas de los genes de esta región. Es importante recordar que el resto de genes de un niño, su ambiente y su personalidad única también contribuyen a determinar su futuro desarrollo, sus necesidades y sus logros.

Mirando al 22q11.2

Los cromosomas no son visibles a simple vista, pero si se tiñen y se amplifican con un microscopio se puede ver que cada uno de ellos tiene un patrón distintivo de bandas claras y oscuras. Puede ver estas bandas en el diagrama del brazo largo del cromosoma 22 a la derecha. Estas bandas se numeran hacia fuera empezando en el punto superior del diagrama, donde se unen el brazo largo y el corto (el centrómero). Un número bajo como q11 indica que está más cerca del centrómero. Puede comprobar que q11.2 está bastante cerca del centrómero.

Incluso si ampliamos los cromosomas al máximo, unas 850 veces su tamaño original, un cromosoma 22 con la microdelección q11.2 seguiría viéndose normal. Las personas a las que les falta material en un cromosoma se dice que tienen una **delección**, pero cuando la cantidad perdida es tan pequeña que no se puede ver bajo un microscopio de alta resolución (en un cariotipo) se habla de **microdelección**. La **delección 22q11.2 distal** sólo se puede ver usando tecnología molecular o de ADN, en particular una técnica llamada **microarrays (array-CGH)**, que muestra pérdidas y ganancias de cantidades minúsculas de ADN en todo el genoma y puede demostrar si genes concretos están presentes o no. Se cree que los efectos de la **microdelección** están causados por la presencia de una única copia de estos genes, en vez de las dos habituales.



1 par de bases = bp
1,000 pares de bases = 1kb
1,000,000 pares de bases= 1Mb

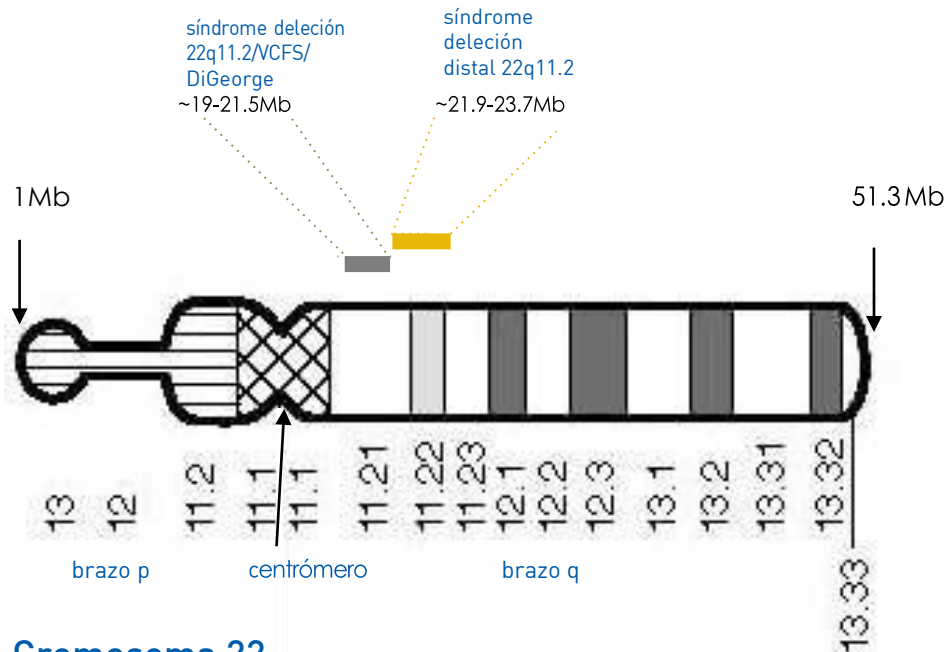
Síndrome de delección 22q11.2/VCFS/DiGeorge

Las microdelecciones del cromosoma 22q11.2 son una de las más comunes y afectan a 1 de cada 4000 bebés (Verhoeven 2010). La forma más común de delección 22q11.2 es la delección de 2.5-3Mb (véase el diagrama de la página 4), que causa el síndrome de delección 22q11.2, síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial (VCFS). Unique tiene una guía informativa diferente para estas delecciones [llamada **síndrome Velocardiofacial(síndrome de delección 22q11.2)**].

Sin embargo, esta guía se centra en los pacientes que tienen una delección menos frecuente que no se solapa con la delección 22q11.2 común (véase el diagrama). Estas delecciones se localizan más lejos (**distal**) al centrómero y por ello se llaman delecciones 22q11.2 distales.

Síndrome de delección 22q11.2 distal

La primera descripción de una persona con una delección 22q11.2 distal se hizo en 1999. Desde entonces, se han publicado más de 50 casos en la literatura médica mundial. Cuando un conjunto particular de rasgos ocurren en un patrón reconocible y consistente y en suficientes personas, como resultado de una causa única, la enfermedad se conoce como síndrome. Los rasgos de la delección 22q11.2 se deben a esto, por lo tanto la enfermedad se denomina **síndrome de delección 22q11.2 distal**. Parece que la delección ocurre de igual forma en hombres que en mujeres. Existen casos de personas que no están afectadas y que portan esta delección, habiéndose descubierto sólo tras el diagnóstico de un hijo. Al parecer, la delección 22q11.2 distal puede ser "silente" y nadie sabe cuántas personas pueden tener una forma silente de este síndrome.



Cromosoma 22

Su genetista o asesor genético le podrá decir los puntos dónde se ha roto el cromosoma de su hijo/a. Con una deleción 22q11.2 distal, los resultados serán algo parecido al siguiente ejemplo:

arr[hg19] 22q11.2 [21,808,980-23,756,843]x1

arr

hg19

El análisis fue de array (arr) por hibridación genómica comparada Genoma Humano versión 19. Esta es la secuencia de ADN de referencia a la que se refieren los pares de bases. Conforme más información se conoce sobre el genoma humano, se crean nuevas versiones del genoma y los números de los pares de bases pueden variar.

22q11.2

21,808,980-23,756,843

El cromosoma implicado es el 22, región q11.2

Los pares de bases entre 21,808,980 (alrededor de 21.8Mb) y 23,756,843 (alrededor de 23.8Mb) están delecionados. Si se resta el primer número al segundo se obtiene 1,947,863 (1.9Mb). Este es el número de pares de bases que se han delecionados (perdido).

x1

Esto significa que sólo hay una copia de estos pares de bases, no dos (una en cada cromosoma 22) como sería de esperar.

¿Cuánto sabemos?

Si se comparan diferentes niños y adultos con deleciones 22q11.2 distales se observa que muchos rasgos son muy similares. Esta guía informativa cuenta lo que se conoce sobre dichos rasgos. Comparar los resultados del array de tu hijo con los de otros, tanto en la literatura médica como en Unique, puede servir para tener una imagen general de qué esperar. Pero

habrá diferencias, a veces muy marcadas, entre su hijo y otros con un resultado similar en el array. Es muy importante ver a su hijo como un individuo único y no hacer comparaciones con otros con los mismos resultados genéticos. Después de todo, todos somos únicos.

Rasgos más frecuentes

Cada persona con una deleción 22q11.2 distal es única y cada una de ellas tendrá diferentes problemas médicos y de desarrollo. Además, ninguna persona presentará todos los rasgos indicados en esta guía. Sin embargo, éstos son algunos de los rasgos más comunes:

- Algunos niños necesitarán apoyos en el aprendizaje. La cantidad de apoyo variará de un niño a otro
- El lenguaje suele estar retrasado y algunos niños tienen problemas en la articulación
- Retraso del crecimiento, tanto en el útero como después de nacer
- Problemas de corazón
- Dificultades de comportamiento, como dificultades de concentración y ansiedad
- Rasgos faciales particulares sutiles. Las familias pueden notar similitudes entre su propio hijo/a y otros con la misma deleción

¿Cuál es el pronóstico?

No estamos seguros aún, pero no parece que haya ninguna razón por la cual personas que están sanas no disfruten de una esperanza de vida normal y existe un cierto número de pacientes adultos en Unique y en la literatura médica publicada (véase Adultos con síndrome de deleción 22q11.2 distal página 12) (García-Minaur 2002; Beddow 2011; Michaelovsky 2012; Unique).

Embarazo y nacimiento

La mayoría de embarazos son normales pero algunos bebés nacieron de forma prematura

La mayoría de madres de bebés con el síndrome de deleción 22q11.2 distal no tuvieron problemas en el embarazo, tuvieron un parto normal y descubrieron que su hijo/a estaba afectado tras el nacimiento. Sin embargo, algunos bebés afectados con síndrome de deleción 22q11.2 distal nacieron de forma prematura (antes de las 37 semanas). Al menos 9 bebés de un total de 42 fueron prematuras y otros 3 nacieron en la semana 37 (Ben-Shachar 2008; Rodning 2008; Ogilvie 2009; Garavelli 2011; Verhoeven 2011; Fagerberg 2013; Unique). Algunos bebés sufrieron crecimiento intrauterino retardado (CIR). Este concepto se usa para describir a bebés cuyo crecimiento en el útero se enlentece dando lugar a bebés más pequeños de lo esperado para sus semanas de gestación. Dos bebés mostraron menos movimientos fetales en el útero de lo esperado. A un bebé se le detectaron problemas intestinales en la ecografía de la semana 13. Cinco madres, publicadas en la literatura médica, se sometieron a una amniocentesis seguida de un cariotipo convencional; una por edad materna avanzada y tres tras detectar una anomalía en las ecografías prenatales. En tres casos los resultados fueron interpretados como normales (debido al tamaño tan pequeño de la microdeleción), a pesar de que los bebés fueron diagnosticados con el síndrome 22q11.2 distal a posteriori. A un bebé se le realizó un arrayCGH después de la amniocentesis y se diagnosticó la deleción 22q11.2 distal. En otro caso, tras detectar la deleción la madre decidió interrumpir el embarazo en la semana 22 (Rodning 2008; Ogilvie 2009; Garavelli 2011; Verhagen 2012).

Alimentación y crecimiento

La alimentación y el crecimiento pueden estar afectados en los niños con síndrome de deleción 22q11.2 distal.

Algunos bebés nacen pequeños y con bajo peso, incluso teniendo en cuenta su edad gestacional (Ben-Shachar 2008; Unique).

Un bebé tuvo problemas de alimentación al inicio pero consiguió tomar el pecho a los dos meses de vida. Dos bebés de Unique y otro de la literatura médica tuvieron problemas de alimentación. Uno necesitó tomas pequeñas y frecuentes de bebé y siguió comiendo purés hasta los 5 años de edad; una chica con 24 años no muestra interés en la comida y todavía le cuesta comer. Otro no pudo tomar el pecho de bebé y con 5 años toma muy poca variedad de alimentos (Rodningen 2008; Verhoeven 2010; Unique).

Muchas personas con la deleción 22q11.2 distal son de baja estatura o están en la parte inferior del rango normal. Un niño recibe hormona de crecimiento (Ben-Shachar 2008; Rodningen 2008; Ogilvie 2009; Fernandez 2011; Verhoeven 2011; Michaelovsky 2012; Unique).

Un chico que era obeso con 11 años tuvo un retraso del crecimiento hasta los 6 años. Una miembro de Unique es alta pero significativamente más baja que sus tres hermanos y sufre de sobrepeso con 24 años. Otros tres niños en la literatura médica son obesos, y dos de ellos tenían mucho antojo por la comida.

Aprendizaje

Algunos niños con síndrome de deleción 22q11.2 distal tiene alguna dificultad de aprendizaje; la mayoría son leves.

Algunos niños con síndrome de deleción 22q11.2 distal no presentan discapacidad intelectual o de aprendizaje. En aquéllos en los que se ha visto dificultades en el aprendizaje, éstas son generalmente leves, moderada en un niño, y dos pacientes tenían una discapacidad intelectual más grave.

Un niño de la literatura médica tuvo problemas de atención y otro fue diagnosticado con disgrafía (dificultades en recordar de forma automática y perfeccionar la secuencia de movimientos musculares necesarios para escribir letras o números) y discalculia (un problema que afecta a la capacidad de adquirir habilidades aritméticas) con 5 años. Otra chica recibió educación especial y estructurada porque presentaba dificultades con la planificación, la concentración y el cálculo, así como de percepción viso-espacial (habilidad para procesar e interpretar información visual sobre dónde se localizan los objetos en el espacio). Un grupo de niños se ha beneficiado de ir a colegios de educación especial (Ben-Shachar 2008; Beddow 2011; Garavelli 2011; Verhoeven 2011; Michaelovsky 2012; Verhagen 2012; Fagerberg 2013; Unique).

“ Le acaban de dar un iPad y le está ayudando mucho con su aprendizaje. Le cuesta mucho ponerse a intentar y aprender cualquier cosa – 5 años

“ Ella tiene Buena memoria aunque, a veces, ¡recuerda las cosas de forma diferente al resto de nosotros! Fue a un colegio de educación especial desde los 6 años. Los métodos de los profesores funcionaron – eran amables pero firmes y ella tenía sus rutinas y sus límites establecidos. – 24 años

Retraso del lenguaje y la comunicación

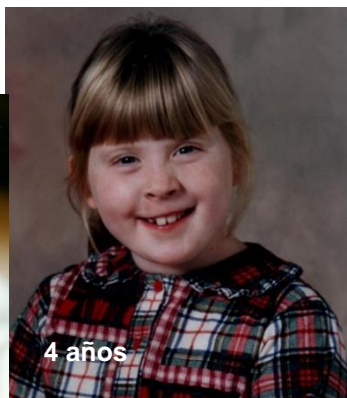
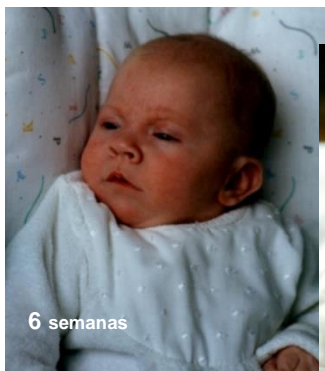
El retraso del lenguaje es habitual en niños con la deleción 22q11.2 distal

El desarrollo del lenguaje estaba retrasado en muchos, pero no en todos, los niños, pero no se conoce si el retraso está en línea con las habilidades cognitivas del niño.

Un niño tuvo problemas de articulación del lenguaje hasta los 5 años y un habla difícil de entender. A los 5 años y 10 meses su lenguaje estaba al nivel de un niño de 4 años. Un chico de 7 años tardó en hablar y aunque su pronunciación ha mejorado, todavía tiene dificultades con algunos sonidos. Tiene problemas para comprender órdenes y mensajes así como para entender frases largas. También tiene una voz muy aguda. Dos pacientes de 17 y 20 años tienen voz nasal. Una chica de 24 años habla con normalidad pero tuvo cierto retraso cuando era más pequeña. El lenguaje expresivo (hablar) parece estar más retrasado que el lenguaje receptivo (comprensión): los niños son capaces de entender más de lo que son capaces de expresar. La logopedia se ha demostrado muy eficaz para muchos niños. Un niño no tenía lenguaje con 6 años y otro tampoco con 18 años. (Rodningen 2008; Verhoeven 2010; Garavelli 2011; Michaelovsky 2012; Verhagen 2012; Unique).

“ Puede hablar un poco y se le entiende más, pero cuando empieza una conversación balbucea. Puede hacer frases de 2-3 palabras. También usa dibujos y Makaton para comunicarse – 5 años

“ Ella ahora habla normal pero tuvo un retraso de dos años en el desarrollo del lenguaje – 24 años



Comportamiento

Algunos niños con síndrome de deleción 22q11.2 distal tienen dificultades de comportamiento

Se han descrito varias personas con síndrome de deleción 22q11.2 distal con problemas de comportamiento. Cuatro niños han sido descritos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), hiperactividad o problemas de atención. Un niño, con desarrollo normal, tenía dificultades graves en su comportamiento, incluyendo agresividad descontrolada. Se ha descrito una persona con trastorno obsesivo compulsivo [TOC: un trastorno ansioso caracterizado por pensamientos intrusivos que producen ansiedad, comportamientos repetitivos que pretenden reducir la ansiedad o una combinación de dichos pensamientos (obsesiones) y comportamientos (compulsiones)] (Mikhail 2007; Ben-Shachar 2008; Rodningen 2008; Michaelovsky 2012; Verhagen 2012; Fagerberg 2013).

Una niña de 6 años tuvo ansiedad y dos chicas adolescentes tuvieron ansiedad grave. Una tenía inteligencia normal pero presentaba ansiedad, labilidad emocional e irritabilidad, normalmente relacionadas con eventos estresantes. La otra recibió un diagnóstico de trastorno psicótico (Verhoeven 2011; Michaelovsky 2012).

Un niño es descrito como calmado, positivo y cooperador. Sin embargo, en casa, desafía los límites establecidos por sus padres y en situaciones estresantes se comporta de forma rígida, prefiriendo las reglas y rutinas familiares (Rodningen 2008).

Dos niños han tenido problemas de sueño; a uno le cuesta quedarse dormido (Rodningen 2008; Verhoeven 2011).

“ Le cuesta mucho ponerse a aprender cualquier cosa, piensa que todo es de broma. Él es muy amigable con otros niños y le encantan las películas, su perro, los trenes, los libros y su iPad – 5 años

“ Ella es muy cariñosa, tolerante, gentil, amable y hace reír a la gente. Está muy hecha a sus hábitos y le gusta que los días vayan según las rutinas familiares. Le gusta saber lo que va a comer y cuándo; y dónde está cada uno (de la familia) cuándo estarán en casa. Con todo ello, ella es un alma adorable con la que estar. Los cambios, sin embargo, pueden desenmascarar su lado más terco! Ella es sociable y atenta con los demás – 24 años



Niña de 6 años con sus dos hermanos pequeños

Habilidades motoras (sentarse, moverse, caminar)

Los niños con síndrome de deleción 22q11.2 distal sufren frecuentemente un leve retraso en sentarse y caminar

Una de las causas del retraso en la movilidad en los niños con una deleción 22q11.2 distal es el bajo tono muscular (hipotonía), descrita en varios individuos. Esto hace que algunos bebés y niños se sientan blandos al tacto y generalmente mejora y puede desaparecer con fisioterapia y ejercicios. Sin embargo, este problema significa que pueden tardar más en girar, sentarse, gatear y caminar. Por la información disponible, sentarse sin apoyo se consigue entre los 6 y los 20 meses (media de 11 meses) y caminar se consigue entre los 14 meses y los 5 años (media de 27 meses) (Rodningen 2008; Fernandez 2011; Verhoeven 2011; Verhagen 2012; Fagerberg 2013; Unique).

Un niño tiene una marcha rígida con menor rotación de la cadera y otro niño presenta torpeza motor y ha recibido fisioterapia (Rodningen 2008; Verhoeven 2011).

“Él se mueve bien. Le encanta hacer gimnasia y hace tan sólo una semana que ha empezado a montar en triciclo y le cuesta mucho aún – 5 años

“Ella se mueve con normalidad pero es muy sedentaria y no le gusta la actividad física – 24 años

Habilidades motoras finas y autocuidado

Las habilidades motoras finas se pueden afectar en niños con síndrome de deleción 22q11.2

Se conoce muy poco sobre las habilidades motoras finas de los niños con deleción 22q11.2 distal. Un niño de 7 años tiene dificultades con algunas habilidades motoras finas. Otro chico de 7 años tiene dificultades con actividades que implican coordinación compleja así como con las habilidades motoras finas (Rodningen 2008; Verhoeven 2010; Unique).

La retirada del pañal se conoce en sólo tres niños que consiguieron el control de esfínteres entre los 4 y 5 años. Uno de estos niños tuvo escapes varias veces al día hasta los 7 años cuando una rutina conductual con mucho esfuerzo paterno consiguieron que mejorara sustancialmente. Otro niño consiguió el control de esfínteres durante el día a los 5 años pero siguió usando pañal de noche hasta los 7 años (Rodningen 2008; Unique).



“Necesita mucha ayuda en todas las áreas aunque casi controla ya esfínteres durante el día y acaba de empezar a comer solo en el último mes – 5 años

“Tuvo retraso en todas las áreas de habilidades motoras finas – 24 años

Apariencia facial

Los niños con síndrome de delección 22q11.2 distal pueden tener unos rasgos faciales característicos sutiles.

Los bebés y niños con esta microdelección pueden tener diferentes rasgos faciales sutiles que, sin embargo, no los harían destacar entre un grupo de otros niños. Genetistas con experiencia en buscar estos rasgos pueden encontrar algunos como ojos hundidos y con fisuras hacia arriba, filtro liso (no hay surco vertical en la piel entre el labio superior y la nariz), labio superior fino, mentón pequeño y puntiago y orejas con forma anómala y con apéndices. Algunos niños pueden tener la cabeza más pequeña de lo normal (microcefalia) (Ben-Shachar 2008; Garavelli 2011; Verhagen 2012; Fagerberg 2013; Unique).

Manos y pies

No parece que los problemas de manos y pies sean frecuentes en el síndrome de delección 22q11.2 distal, aunque tres niños tienen meñiques incurvados (clinodactilia de los quintos dedos), un rasgo muy común en personas con un trastorno cromosómico y bastante común en la población general. Dos de esos niños tienen algunos dedos hiperextensibles (se doblan hacia atrás). Un niño tiene dedos largos; otro tiene uñas cortas y anchas y otro tiene braquidactilia (dedos cortos). Una chica de 24 años tiene las manos muy pequeñas con dedos afilados y articulaciones inusuales; también tiene los pies pequeños y afilados. Tres niños tienen los pies planos; uno de ellos también tiene un 'sandal gap' (un espacio aumentado entre el primer y segundo dedo del pie) y sindactilia (fusión) parcial de los dedos segundo y tercero de los pies. En resumen, hay un patrón de anomalías menores variables en manos y pies (Ben-Shachar 2008; Rodningen 2008; Ogilvie 2009; Garavelli 2011; Unique).

Problemas de salud

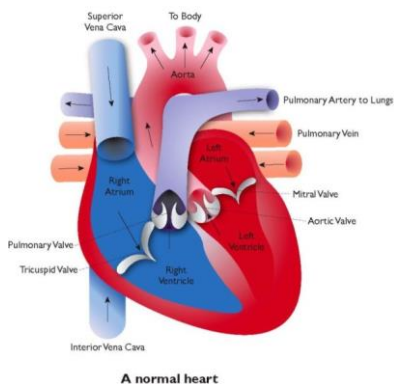
■ Problemas cardiacos

Los problemas cardiacos parecen ser bastante frecuentes en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 distal

Los problemas de corazón varían desde leves a anomalías complejas. Algunos niños nacieron con agujeros en la pared del corazón, algunos de los cuales se cerraron espontáneamente, mientras que otros necesitaron cirugía. Algunos pacientes tenían truncus arteriosus. En vez de tener vasos sanguíneos separados saliendo de cada lado del corazón, un bebé con truncus arteriosus tiene un vaso sanguíneo único que sale del corazón y que se ramifica en otros que van a los pulmones y al cuerpo. Este gran vaso se coloca sobre los dos ventrículos y la parte superior del tabique entre las dos cámaras, lo que da lugar a que haya un agujero en el corazón.

El tratamiento es con cirugía precoz.

Otro niño tuvo una válvula aórtica bicúspide [la válvula aorta sólo tiene dos valvas (solapas) en vez de las tres habituales. La válvula aórtica asegura que el flujo sanguíneo vaya sólo en una dirección. Si la válvula es bicúspide puede haber riesgo de que la válvula fugue. Esta forma de la válvula es relativamente común en la población general y normalmente se considera un problema menor. Tres niños tuvieron



tetralogía de Fallot [una malformación cardíaca compleja en la que la arteria que lleva la sangre a los pulmones tiene una entrada estrecha (estenosis pulmonar) unida a un agujero en el corazón]. Una minoría de pacientes tuvo problemas de corazón más complejos (Saitta 1999; García-Minaur 2002; Rauch 2005; Ben-Shachar 2008; Fernández 2009; Garavelli 2011; Verhoeven 2011; Breckpot 2012; Michaelovsky 2012; Verhagen 2012; Fagerberg 2013; Unique). Los niños con cardiopatías necesitan seguimiento cardiológico y tomar antibióticos preventivos antes de someterse a algunos procedimientos médicos como tratamientos dentales y cirugías. Este tratamiento previene una infección del corazón llamada endocarditis.

■ Paladar

Algunos niños tienen fisura del paladar y otro un paladar ojival (alto). Cuando el paladar no se forma correctamente durante el desarrollo surge la fisura del paladar. Consiste en una abertura en el cielo de la boca. El labio leporino ocurre cuando los tejidos que forman el labio superior no se fusionan durante el desarrollo prenatal. Tanto el paladar ojival como la fisura palatina pueden contribuir a las dificultades de alimentación precoces de algunos niños. Las anomalías del paladar también pueden dificultar el habla y la pronunciación (Ben-Shachar 2008; Michaelovsky 2012).

■ Vista

Pocos problemas de visión se han descrito. Tres pacientes son miopes y dos de ellos llevan gafas (Rodning 2009; Verhagen 2012; Unique).

■ Audición

La mayoría de niños han tenido audición normal pero parece existir un riesgo aumentado de dificultades auditivas. Un niño tenía sordera en un oído y llevaba un audífono. Un niño tuvo una pérdida auditiva fluctuante temporal causada por acumulo de moco detrás del tímpano (otitis serosa, que la mayoría de niños superan de forma natural. Si es grave o persistente se pueden colocar tubos en el tímpano para airear el espacio tras él (el oído medio) y mejorar la audición. Otro chico tuvo muchas infecciones de oído en la infancia (Rodning 2008; Verhagen 2012; Unique).

■ Otros

Otros problemas de salud que se han descrito en sólo uno o dos pacientes y que pueden estar o no relacionados con la microdelección pueden ser: dos niños con anomalías en el electroencefalograma (EEG, una prueba que estudia la actividad cerebral), uno de los cuales tomaba antiépilépticos; dos niños tuvieron infecciones recurrentes, uno las superó en torno a los 12-15 años; dos pacientes tuvieron una hernia inguinal (un bulto que se forma en el abdomen inferior con intestino dentro); una persona era celiaca (una enfermedad digestiva que cursa con intolerancia al gluten); un niño tuvo infecciones respiratorias y de orina recurrentes; uno tuvo displasia de cadera bilateral (inmadurez o desalineación de la cadera) y otro tuvo un ano imperforado (la apertura del ano está bloqueada o no existe) que requirió cirugía (Ben-Shachar 2008; Rodning 2008; Ogilvie 2009; Verhoeven 2011; Verhagen 2012; Fagerberg 2013; Unique).



Pubertad

La información disponible sobre la pubertad en chicos y chicas con síndrome de deleción 22q11.2 distal es limitada. Parece que la pubertad ocurre de forma general en tiempo y forma. Sin embargo, una mujer tuvo un desarrollo de las mamas incompleto y tiene excesivo vello facial (Unique).

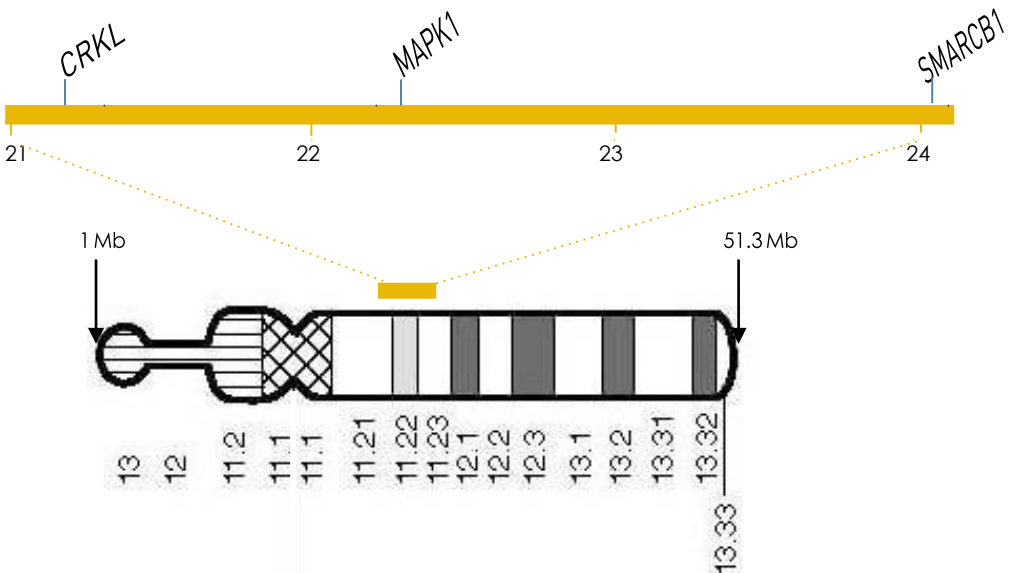
Adultos con síndrome de deleción 22q11.2 distal

Varios adultos se han descrito en la literatura y Unique tiene dos miembros adultos. Un padre y dos madres supieron que tenían la deleción 22q11.2 distal tras el diagnóstico de sus hijos. El padre descubrió que tenía la deleción a la edad de 35 años y no tenía problemas de salud ni de desarrollo más allá de otitis de repetición y una hernia inguinal en la infancia. Una mujer de 33 años tenía dificultades leves de aprendizaje y talla baja. Una madre de 37 años tenía hiperreflexia (reflejos exaltados) sin otros problemas añadidos. Un paciente de 18 años no tiene lenguaje pero tiene una personalidad feliz. Una mujer de 24 años tiene una discapacidad intelectual moderada y sus padres la describen como una chica encantadora (Verhagen 2012; Unique).

Habrà sin duda más personas, incluyendo adultos, con deleciones 22q11.2 distal. Conforme las técnicas moleculares necesarias para detectar esta microdeleción estén más disponibles, se podrá diagnosticar a más personas.

Investigación sobre el 22q11.2 distal

Los rasgos del síndrome de deleción 22q11.2 distal son el resultado de la pérdida de un número de genes que se encuentran en esta región. La mayoría de pacientes tienen una deleción aproximada de 0.4 a 2.1 Mb (400,000- 2 Millones de bases).



A pesar de que los genes asociados con el síndrome de deleción 22q11.2 distal no se han definido del todo, se han sugerido varios genes candidatos.

Se ha propuesto que los genes *CRKL* y *MAPK1* juegan un papel en las anomalías cardiacas que son comunes en el síndrome de deleción 22q11.2 distal (Breckpot 2012; Fagerberg 2013).

MAPK1 también parece estar asociado con el desarrollo de la placenta y por tanto tener una copia perdida de este gen en el síndrome de deleción 22q11.2 distal puede estar en relación con la tendencia a la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino. (Fagerberg 2013).

El gen *MAPK1* en ratones ha demostrado contribuir al comportamiento social y puede, por tanto, jugar un papel en los problemas de comportamiento vistos en algunos pacientes con la deleción 22q11.2 distal (Fagerberg 2013).

Deleciones muy distales que incluyen el gen *SMARCB1* se asocian con un riesgo aumentado de tumores rabdoideos malignos. Se sabe muy poco sobre la magnitud del riesgo de malignidad asociado con el síndrome de deleción 22q11.2 distal, pero se recomienda que las personas con una deleción que incluya el gen *SMARCB1* se sometan a un seguimiento prolongado y meticuloso para este tipo de tumores. La mayoría de pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 distal no tienen el gen *SMARCB1* delecionado (Beddow 2011; Chakrapani 2012; Fagerberg 2013).

Es importante recordar que mientras que identificar los genes responsables de ciertos rasgos del síndrome de deleción 22q11.2 distal es valioso y puede ayudar en estudios futuros, incluso si el supuesto gen responsable falta no siempre significa que el rasgo asociado esté presente. Otros factores genéticos y ambientales a menudo juegan un papel en determinar la presencia o ausencia de un rasgo particular.



¿Cómo ocurrió esto?

En la mayoría de casos, la deleción 22q11.2 ocurre de imprevisto, sin una razón aparente. El término genético para describir esto es *de novo* (dn), a primera vista, ambos progenitores tienen cromosomas normales. Se cree que las deleciones 22q11.2 distal *de novo* son el resultado de un error que ocurre cuando se forma el óvulo o el espermatozoide de los progenitores. En un momento dado de la formación, todos los cromosomas, incluyendo los dos cromosomas 22, se emparejan e intercambian segmentos. Para emparejarse bien, cada cromosoma reconoce secuencias de ADN de apareamiento en su cromosoma compañero. Sin embargo, a lo largo de los cromosomas hay muchas secuencias de ADN que son tan similares que se piensa que se pueden emparejar de forma errónea. Aunque nadie ha visto esto nunca, se cree que cuando el intercambio de material genético se produce tras un mal emparejamiento, se deja fuera y se pierde un trozo del cromosoma. Un padre y tres madres han transmitido la deleción directamente a sus hijos (Verhagen 2012; Unique). Ya sea *de novo* o heredada, lo que es cierto es que no hay nada que se puede hacer como padre para prevenir que esto ocurra. No existen factores ambientales, nutricionales o de estilo de vida que causen las deleciones 22q11.2 distales. No hay nada que cada progenitor haya podido hacer antes o durante el embarazo que haya causado la microdeleción.

¿Puede ocurrir de nuevo?

Cuando los dos progenitores tienen sus cromosomas normales, es muy poco probable que otro hijo vaya a nacer con la deleción 22q11.2 distal u otra alteración cromosómica. Sin embargo, existe una posibilidad muy pequeña de que la deleción ocurriera durante la formación de los óvulos o espermatozoides de un progenitor. Cuando esto ocurre, hay una mínima posibilidad de que progenitores con cromosomas aparentemente normales pudieran tener otro hijo afectado.

Cuando uno de los progenitores tiene la misma deleción que el niño, la posibilidad de tener otro hijo con la deleción puede ser de hasta un 50% en cada embarazo. En familias donde el progenitor parece no estar afectado pero el hijo sí lo está, no podemos predecir si otro hijo con la deleción podrá verse afectado o no.

Si lo desean, los padres deben tener la oportunidad de reunirse con un especialista en Genética para discutir los riesgos de recurrencia específicos y las posibilidades de diagnóstico genético prenatal y preimplantacional (PGD).

El PGD requiere el uso de fertilización *in vitro* y biopsia de embriones, y sólo los embriones sanos se transfieren al útero materno. Si los padres eligen embarazarse de forma natural, existen opciones de diagnóstico prenatal como la biopsia de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis para estudiar los cromosomas del bebé. Los estudios suelen ser muy precioso, aunque éstos no están disponibles en todos los lugares del mundo.

¿Podría mi hijo con síndrome de deleción 22q11.2 distal tener también hijos con la microdeleción?

Sí, esto es posible. La literatura médica recoge casos de un padre y dos madres que han transmitido la deleción a sus hijos. Unique tiene un miembro que ha transmitido la deleción a cuatro hijos. No sabemos lo suficiente aún sobre la enfermedad como para estar seguros de si afecta a la fertilidad, pero parece que la fertilidad es normal. En cada embarazo, alguien con la deleción tiene un riesgo teórico del 50% de pasar la deleción y un 50% de posibilidades de tener un hijo no afectado. La capacidad de un padre de cuidar a un hijo está estrechamente relacionado con cualquier dificultad intelectual que pudiera tener el progenitor (Verhagen 2012; Unique).



Notas

Información y redes de apoyo



Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH9 9EE Tel:

+44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Hay un grupo de Facebook para familias afectadas por el síndrome de delección 22q11.2 distal en www.facebook.com

Únase a Unique para enlaces a familias, información y apoyo.

Unique es una organización benéfica sin ayudas gubernamentales, que se financia exclusivamente con donaciones o subvenciones. Si puedes, por favor, colabora donando a través de nuestra página web www.rarechromo.org/donate
Por favor, ¡ayúdanos para ayudarte!

Unique ofrece enlaces a páginas web externas para ayudar a las familias que estén buscando información y apoyo. Ello no implica que apoyemos su contenido o tengamos alguna responsabilidad con las mismas.

Esta guía informativa no sustituye al consejo médico personal. Las familias deben consultar con un médico cualificado en los aspectos relacionados con el diagnóstico genético y el manejo clínico. La información sobre cambios y mutaciones genéticas cambia cada día y, mientras que la información incluida en esta guía pretende ser la mejor disponible en la fecha de publicación, algunos hechos pueden variar con el tiempo. Unique intenta mantener la información actualizada y revisar sus guías publicadas según se requiera. Compilado por Unique y revisado por la Dra. Christina Fagerberg, Odense Universitetshospital, Dinamarca y el Dr. Shay Ben Shachar, The Genetic Institute, Tel Aviv, Israel. Traducida al español por Álvaro Martín-Rodríguez, médico pediatra (Sevilla, España).

2013 Version 1 (SW)

Copyright © Unique 2008, 2013