









Delineación Clínica y propuesta de algoritmo para el diagnóstico del Síndrome del22q11.2

Clinical delineation and proposed algorithm for the diagnosis of del22q11.2 syndrome

Luis Alberto Méndez Rosado^{1*} , Yara Silva Gonzalez¹ , Anduriña Barrios Martinez¹ ,
Svetlana Vorsanova^{2,3} , Ivan Iourov^{2,3} , Alina García García⁴ 

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Laboratory of Molecular Cytogenetics of Neuropsychiatric Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia.

³Yurov's Laboratory of Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain, Mental Health Research Center. Moscow, Russia.

⁴Hospital Pediátrico Universitario "Willian Soler". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: albermen@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Méndez Rosado LA, Silva González Y, Barrios Martínez A, Vorsanova S, Iourov I, García García A: Delineación Clínica y propuesta de algoritmo para el diagnóstico del Síndrome del22q11.2. Rev haban cienc méd [Internet]. 2024 [citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5540>

Recibido: 01 de diciembre de 2023

Aprobado: 06 de mayo de 2024

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción: La delección en la región 22q11.2 es considerada la microdelección más frecuente en humanos, caracterizándose por una gran diversidad de rasgos clínicos, que hace difícil su diagnóstico.

Objetivo: Describir las características fenotípicas de los pacientes con diagnóstico molecular de delección 22q11.2 y sugerir un algoritmo de trabajo para una delimitación clínica más precisa de este síndrome.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico molecular de la delección provenientes de los laboratorios del Centro Nacional de Genética Médica de la Habana (21 pacientes) y del Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain, Mental Health Research Center de Moscú (5 casos). Fueron utilizados dos métodos moleculares para la detección de la delección: la hibridación in situ fluorescente y el microarray.

Los resultados son comparados con los reportes internacionales de estudios con grandes cantidades de pacientes analizados. Se reúne la información de todos los análisis suplementarios realizados en los pacientes para llegar a este diagnóstico.

Resultados: Las principales características fenotípicas encontradas en los pacientes diagnosticados con la delección 22q11.2, fueron los defectos congénitos craneofaciales, las cardiopatías congénitas, la hipoplasia del timo y la inmunodeficiencia celular. Su incidencia concuerda de manera global con lo reportado en la literatura internacional.

Conclusiones: De acuerdo a las características clínicas de estos pacientes fue creado un algoritmo de trabajo para lograr una mejor delineación clínica de la enfermedad en un síndrome caracterizado por su gran variabilidad fenotípica.

Introduction: Deletion in the 22q11.2 region is considered the most frequent microdeletion in humans, characterized by a great diversity of clinical features, which makes its diagnosis difficult.

Objective: To describe the phenotypic characteristics of patients with a molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and to suggest a working algorithm for a more precise clinical delineation of this syndrome.

Material and Methods: A descriptive study of the clinical characteristics of patients with molecular diagnosis of the deletion from the laboratories of the National Center of Medical Genetics in Havana (21 patients) and the Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain, Mental Health Research Center in Moscow (5 cases) was carried out. Two molecular methods were used for deletion detection: fluorescence in situ hybridization and microarrays. The results are compared with international reports of studies with large numbers of patients analyzed. Information on all supplementary analyses performed on patients to arrive at this diagnosis is collected.

Results: The main phenotypic characteristics found in patients diagnosed with 22q11.2 deletion were craniofacial congenital defects, congenital heart disease, thymus hypoplasia and cellular immunodeficiency. Their incidence is in overall agreement with that reported in the international literature.

Conclusions: According to the clinical characteristics of these patients, a working algorithm was created to achieve a better clinical delineation of the disease in a syndrome characterized by its great phenotypic variability.

Palabras Claves:

Del22q11.2, cardiopatías congénitas, dismorfias craneofaciales, hipocalcemia, hipoplasia del timo, síndrome Di George.

Keywords:

Del22q11.2, congenital heart disease, craniofacial dysmorphism, hypocalcemia, thymus hypoplasia, Di George syndrome.



INTRODUCCIÓN

El síndrome debido a una deleción en la región 22q11.2 (del22q11.2) (OMIM #s 188400, 192430, 611867) es considerado la más frecuente microdeleción en el genoma humano y su prevalencia está en un rango entre 1:3000 a 1:6000 niños nacidos vivos^(1,2). Es un trastorno que se caracteriza clínicamente por la tríada clásica de cardiopatía congénita, endocrinopatía con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria, debida a aplasia o hipoplasia de la glándula paratiroides y del timo.⁽³⁾

La microdeleción 22q11.2 es la primera causa de hendiduras palatinas sindrómicas y considerada como la segunda causa de defectos cardíacos congénitos después del síndrome Down.⁽⁴⁾

El espectro clínico del 22q11 es marcadamente amplio, abarca la mayor parte de las estructuras y órganos biológicos del ser humano, y puede provocar alteraciones de los mismos de forma estructural o funcional. Existen más de 180 características diferentes asociadas al síndrome, y pueden incluir desde alteraciones leves a muy graves. Se pueden presentar manifestaciones clínicas que varían con la edad, así en edades pediátricas tempranas podemos observar una combinación de defectos cardíacos congénitos, regurgitación nasal, infecciones crónicas, un habla hipernasal, retardo del lenguaje y del neurodesarrollo, hipocalcemia, trastornos del comportamiento y del aprendizaje.⁽⁵⁾

En la adolescencia y la adultez se pueden hacer más evidentes los trastornos del comportamiento y las enfermedades psiquiátricas. En este síndrome las características faciales podrían ser de utilidad para el diagnóstico a cualquier edad del paciente.^(6,7,8,9)

Debido a la gran expresividad variable de este síndrome y las diferencias fenotípicas que pueden presentar los pacientes en las diferentes edades, se dificulta su diagnóstico clínico. El **objetivo** de esta investigación es obtener una mejor delineación clínica de los pacientes con el síndrome del22q11.2, si tenemos en cuenta aquellas características fenotípicas en pacientes con un diagnóstico molecular de la enfermedad. Esta experiencia sirve como base para sugerir un algoritmo de trabajo en el diagnóstico clínico del síndrome estudiado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo que incluyó 26 pacientes con diagnóstico molecular de la del22q11.2 procedentes de la base de datos del laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de la Habana (21 casos) y de la base de datos del *Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain, Mental Health Research Center of Moscú* (5 casos) durante el periodo 2010-2020. Este número de pacientes incluidos en la investigación coincidió con el total de los que tenían el diagnóstico molecular positivo para la enfermedad de cada laboratorio en el momento del estudio. Se examinaron las características clínicas de todos estos pacientes con un diagnóstico molecular de la enfermedad.

Fueron utilizados dos métodos moleculares para la detección de la deleción: el FISH (*fluorescence in situ hybridation*) mediante las sondas comerciales Vysis: LSI TUPLE1 spectrum orange/ LSI ARSA spectrum green y LSI NP-25 spectrum orange/LSI ARSA spectrum green. (Protocolo de Abbott Molecular con algunas modificaciones realizadas en el diagnóstico prenatal de la deleción⁽¹⁰⁾) y el cariotipo molecular realizado por microarreglos de polimorfismos de simples nucleótidos (Affymetrix Cytoscan HD, Nimblegene. HD Array version NA32.3).⁽¹¹⁾

Se estudiaron las siguientes variables:

Edad: Se clasificó en Prenatal; <1 año; 1-5 años; 6-12 años; 13-21 años; >21 años.

Tipo de muestra: Tipo de muestra que se obtuvo para realizar el diagnóstico. (Sangre periférica; sangre del cordón; líquido amniótico).

Alteraciones fenotípicas: Cualquier alteración del fenotipo. (Características faciales; cardiopatías congénitas; alteraciones inmunológicas; alteraciones cognitivas, psiquiátricas y del comportamiento; retraso del desarrollo psicomotor; otras).

Herencia de la enfermedad: Si la aberración es familiar o si aparece por primera vez en la familia. (Heredada; De novo).

La investigación se fundamenta en el cumplimiento de los principios éticos de Helsinki. Los autores declaran su compromiso de confidencialidad y protección de la información recogida. Se ha mantenido el anonimato de los pacientes y los datos de los estudios moleculares y la delineación clínica de cada paciente solo será utilizada con fines investigativos. Los autores aseguran la veracidad de los datos colectados. Los comités de ética de las instituciones involucradas en este trabajo han revisado y aprobado la investigación.

RESULTADOS

De los 26 pacientes analizados dos casos correspondieron a diagnóstico prenatal, ofertados a las madres porque eran portadoras de la del22q11.2, diagnóstico molecular realizado previamente en la Habana. En ambos casos presentaron anomalías en la ecografía fetal. (Tabla 1).

Tabla1. Hallazgos ecográficos fetales en pacientes con diagnóstico molecular de la enfermedad			
Tipo de muestra analizada	Hallazgos ultrasonográficos	Tiempo de gestación	Resultado del embarazo
Sangre del cordón	Quistes del colédoco y pielectacia renal bilateral	25 semanas	Continuación del embarazo
Líquido amniótico	Arco aórtico derecho e hipoplasia tímica	21 semanas	Interrupción del embarazo

De los restantes 24 pacientes existieron 5 casos que eran menores de 1 año de edad, en todos predominaron las cardiopatías congénitas y los rasgos dismórficos. El retraso del desarrollo psicomotor se hizo más evidente a partir de los tres años predominando entre los pacientes adolescentes y jóvenes. El grupo de edad de 1-5 años fue el más representado con siete pacientes (cuatro cubanos y tres rusos), seguido del grupo de menores de un año con 5 pacientes y a continuación los grupos de 6-12 años, de 13-21 años y mayores de 21 con cuatro pacientes cada uno.

En las tablas 2 y 3 se muestran las características fenotípicas pormenorizadas de los pacientes estudiados postnatalmente en Cuba y Rusia.

Tabla 2. Principales características fenotípicas encontradas en los pacientes estudiados postnatalmente en Cuba																			
Alteraciones fenotípicas	P1 16 años	P2 5 años	P3 <1 años	P4 3 años	P5 <1 años	P6 22 años	P8 <1 años	P9 <1 años	P10 <1 años	P11 7 años	P12 3 años	P13 21 años	P14 6 años	P15 6 años	P16 23 años	P17 14 años	P18 14 años	P20 1 año	P21 15 años
Edad	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cara alargada	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cara triangular	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fisuras palpebrales estrechas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fisuras palpebrales cortas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pliegue epicántico bilateral	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hipotelorismo ocular	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Puente nasal plano en silla	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Puente nasal alto y ancho	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alas nasales hipoplásicas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nariz recta	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Filtrum largo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Boca pequeña	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Boca en carpa	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Orejas despegadas, acopadas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Orejas con hélix muy enrolladas	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tetralogía de Fallot	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pentalogía de Fallot	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CIV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CIV descentrada + doble arco aórtico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CIV + Atresia Pulmonar + ramas no confluentes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CIV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CIV subaórtica / anillo vascular	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 2 cont. Principales características fenotípicas encontradas en los pacientes estudiados postnatalmente en Cuba

Alteraciones fenotípicas	P1 16 años	P2 5 años	P3 <1 años	P4 3 años	P5 <1 años	P6 22 años	P8 <1 año	P9 <1 año	P10 <1 año	P11 7 años	P12 3 años	P13 21 años	P14 6 años	P15 6 años	P16 23 años	P17 14 años	P18 14 años	P20 1 año	P21 15 años
Edad																			
CIV perimembranosa pequeña + Estenosis pulmonar pequeña													x						
CIV subaortica + Estenosis Pulmonar																	x		
Arco aórtico derecho														x					
Aorta bicúspide			x																
Rama izquierda de la arteria pulmonar trunca + arco aórtico derecho				x															
Transposición de grandes vasos																		x	
Inmunodeficiencia celular		x						x		x			x						x
Hipoplasia del timo							x		x				x						
Retraso del desarrollo psicomotor. Trastornos del aprendizaje.	x	x		x		x						x	x			x	x	x	x
Broncoaspiración por reflujo				x															
Fonación hipernasal								x				x	x						
Convulsión por hipocalcemia							x					x							

P- pacientes. P7 y P19 casos con la delección detectados prenatalmente. CIV comunicación interventricular. CIA comunicación intraauricular.

Tabla 3. Características generales de los pacientes procedentes del laboratorio ruso					
Características de los pacientes	P22	P23	P24	P25	P26
Edad	4,5 años	5 años	8 años	15 años	4.5 años
Dismorfias faciales	x	x	x	x	x
Anomalías congénitas múltiples	x			x	
Retardo del neurodesarrollo. Trastornos del aprendizaje	x	x	x	x	x
Malformaciones cardíacas	X (foramen oval)				
Anomalías renales				x	
Convulsiones recurrentes		x	x	x	x
Fallo para progresar	x				
Desordenes del espectro autista			x		
Baja estatura					x

p- pacientes

En este estudio, 4 pacientes presentaron la mutación heredada de uno de los progenitores. En 12 pacientes se pudieron estudiar los padres y la mutación es aparentemente de novo. En los restantes o solo se estudió un progenitor o no se estudió ninguno de los dos.

En la muestra de pacientes cubanos, tabla 2, se presenta una serie de características fenotípicas que son propias de los pacientes diagnosticados con el del22q11. Dentro de las dismorfias craneofaciales 10 pacientes presentaron boca pequeña, en 9 encontramos alas nasales hipoplásicas, en 5 fisuras palpebrales corta al igual que fonación hipernasal. Dentro de los defectos congénitos no craneofaciales cabe destacar que la cardiopatía fue la de mayor incidencia encontrada en 15 pacientes, dentro de ellas 2 pacientes presentaron Tetralogía de Fallot, al igual que arco aórtico derecho, aunque la mayoría presentó comunicación intraventricular combinada con otras cardiopatías. Además, la inmunodeficiencia celular se reportó en 7 pacientes, la hipoplasia de timo en 6.

Los trastornos del neurodesarrollo (retraso de desarrollo psicomotor y/o trastornos del aprendizaje) estuvieron presentes en 10 pacientes de Cuba y en los 5 pacientes estudiados en Rusia.

En la muestra de pacientes de Rusia, aun cuando no están tan detalladas las características fenotípicas de los pacientes va a existir un predominio de las dismorfias faciales y los trastornos del aprendizaje y/o trastornos del neurodesarrollo, presentándose una cardiopatía congénita en un paciente.

DISCUSIÓN

La gran heterogeneidad fenotípica que está presente en este síndrome dificulta una correcta delineación clínica, se hace imprescindible un diagnóstico claro y temprano de este padecimiento para permitir una actuación directa sobre el curso de la enfermedad que en ocasiones pone en riesgo la vida del niño. Por otra parte, la correcta delineación clínica permite la optimización de los recursos disponibles en los laboratorios, debido a los altos costos del diagnóstico molecular de esta enfermedad.

Los pacientes estudiados en la etapa prenatal con este síndrome estuvieron asociados a malformaciones renales y cardiopatías detectadas por la ecografía fetal principalmente después de las 20 semanas de gestación. Un resultado similar es reportado en la literatura internacional en los estudios de pacientes de diferente origen étnico.^(7,16)

En el grupo de pacientes que se analizó la gran mayoría son mayores de 3 años de edad. Las características clínicas de este padecimiento pueden variar con la edad del diagnóstico. Así tenemos que en los pacientes existió una alta prevalencia de las cardiopatías congénitas, los trastornos del neurodesarrollo (trastornos del aprendizaje, retraso psicomotor, desordenes del espectro autista) y los rasgos dismórficos de la cara.

Por el hecho de ser niños mayores de 3 años se facilita la evaluación de los trastornos del neurodesarrollo, específicamente los trastornos del aprendizaje, retardo del lenguaje y los rasgos autistas características más difíciles de evaluar en niños menores, especialmente en lactantes. Se debe tener en cuenta que el laboratorio de Rusia se especializa en el estudio de enfermedades mentales, lo cual podría añadir un sesgo en la elección de los pacientes que hacia este laboratorio se envían y en la prevalencia de estos rasgos en el presente estudio. No obstante, solo el 58 % (15/26) de los pacientes evaluados presenta alguna variante de trastornos del neurodesarrollo. En reportes internacionales se considera que aproximadamente el 70 % de estos niños presenta trastornos del lenguaje, trastornos psicóticos y el coeficiente de inteligencia de estos individuos, oscila entre el 55-85 % con una media del 70 % y los trastornos del aprendizaje son evidentes en la etapa preescolar-escolar sobre todo en lo referente a las matemáticas y la comprensión del lenguaje.^(1,7,12,13)

Referente a las cardiopatías el 61 % (16/26) de los pacientes estudiados presentó alguna de estas malformaciones. Goldmuntz plantea que las cardiopatías están presentes en los individuos con este síndrome en un rango entre el 60-80 %. En este estudio predominaron los defectos del septo ventricular (comunicación interventricular), aislado o asociado a otras malformaciones, con ocho casos de 16 que presentaron algún tipo de malformación en el corazón para un 50 %, seguido de la tetralogía de Fallot con solo 2 casos. Respecto a la frecuencia de estas dos cardiopatías en este síndrome existen reportes diferentes en la literatura, así Campbell y colaboradores reportan como más frecuente los defectos septales interventriculares (DSV) con un 23% de aparición vs la tetralogía de Fallot con un 18 %.⁽¹⁵⁾ Coincidiendo con este criterio Poirsier y colaboradores en un gran estudio multicentrico en Francia encontraron las DSV en el 30,7 % de los pacientes con cardiopatías y la tetralogía de Fallot tan solo en el 17 % de estos pacientes. En cambio Rozas y colaboradores encuentran más frecuente la tetralogía de Fallot (20%) con respecto al DSV (14,7 %) ⁽¹⁷⁾ Existe una tendencia en Cuba, por parte de los progenitores, a la elección del aborto terapéutico cuando es detectada prenatalmente alguna malformación o síndrome de origen cromosómico.^(18,19) Esto podría inclinarnos a pensar que ante la detección de una tetralogía de Fallot (malformación cardiovascular de mayor riesgo para la vida) los porcentajes de abortos terapéuticos prenatales son mayores con respecto a los DSV, pero no es así, para ambas malformaciones cardiacas las tasas de interrupción de la gestación son idénticas (Dr. Carlos García, cardiólogo del Centro William Soler, comunicación personal, septiembre 2022)

Algoritmo para la delineación clínica del síndrome 22q11.2

Teniendo en cuenta la experiencia adquirida en el correcto diagnóstico (demostrada porque sus estudios moleculares son positivos) de estos pacientes, los autores han diseñado una estrategia para optimizar el análisis de esta mutación y evitar la odisea diagnóstica que a menudo sufren los pacientes con enfermedades raras o de baja prevalencia.^(20,21,22)

En la figura 1 se muestra un algoritmo que permite evaluar y diagnosticar a los pacientes con sospecha del SD22q11.2. Debemos tener en cuenta que debido a las características propias de este síndrome y la edad del paciente podremos observar diferentes manifestaciones clínicas. Primeramente, se debe confeccionar la historia clínica genética con un exhaustivo interrogatorio y examen físico que permita orientarnos más hacia el diagnóstico, debido a que una de las principales manifestaciones de este síndrome consiste en la presencia de dismorfias faciales típicas. Los exámenes complementarios serán indicados en dependencia de las individualidades de cada paciente. Generalmente cuando la presentación del síndrome es por convulsión neonatal, ya el paciente tiene realizado el ionograma debido a que puede estar ingresado en una sala de terapia intensiva, por lo que procedemos a revisar los valores de calcio iónico (2,2 a 2,75 mg/dl normal) para determinar si la convulsión pudiera ser originada por una hipocalcemia, e indicar calcio sérico (1,12 a 1,32 normal) para confirmación de esta, además se debe indicar hormona paratiroidea (PTH) (15 a 65 pg/ml valor normal) para determinar si existe hipoparatiroidismo. Luego se completan los estudios con ecocardiograma para descartar o confirmar cardiopatía conotruncal y ultrasonido (US) del timo para valorar si existe aplasia/hipoplasia de este.

Si la manifestación consiste en la sospecha de cardiopatía conotruncal debido a hallazgos por US prenatal, se debe confirmar la cardiopatía mediante un ecocardiograma. También debemos realizar US de timo para descartar la aplasia /hipoplasia de este, estudio de calcio sérico debido a que el paciente puede tener una hipocalcemia asintomática y así completar la sospecha de SD22q11.2.

Cuando las manifestaciones consisten en dismorfias faciales típicas del síndrome y/o trastornos del neurodesarrollo, identificadas en el examen físico se indican los estudios de calcio sérico, el ecocardiograma y el US de timo, por lo referido anteriormente.

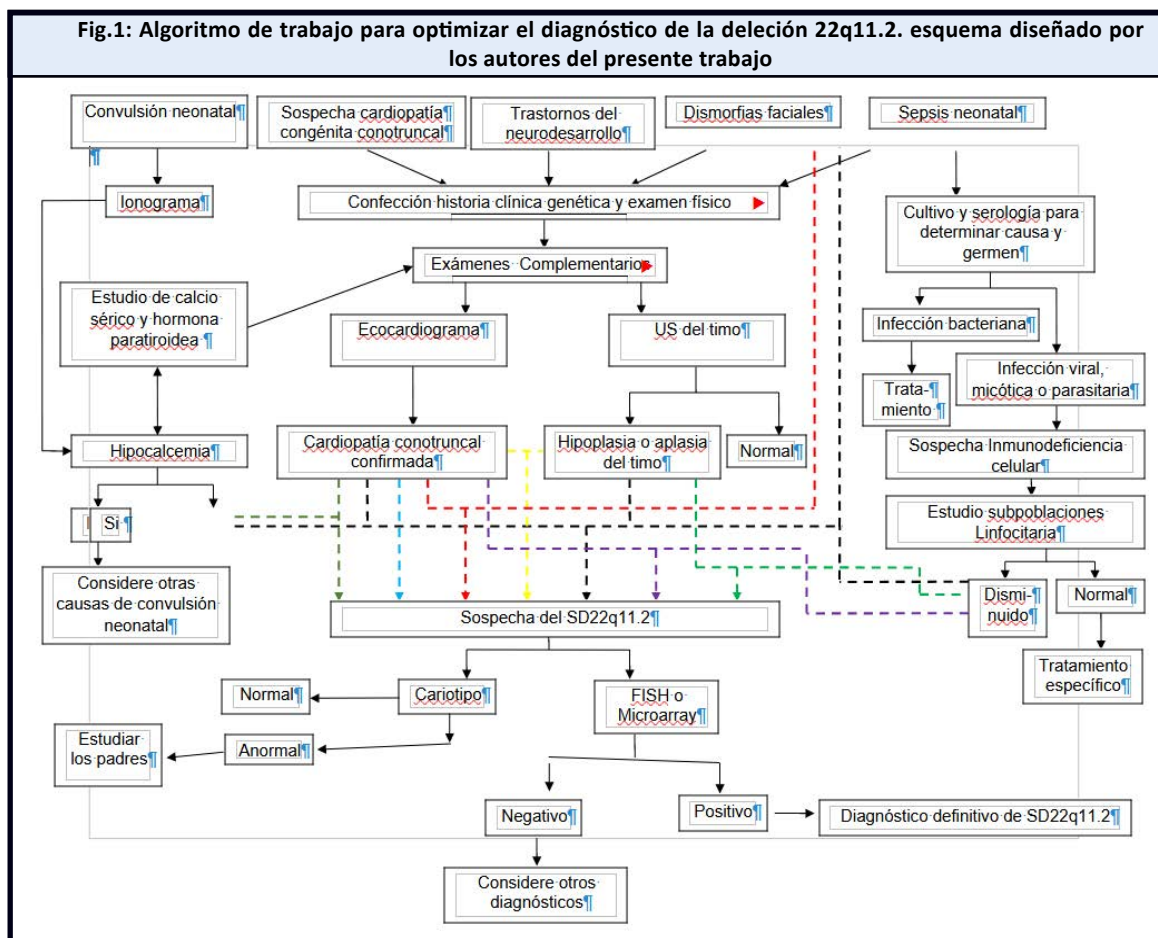
En cambio, cuando la manifestación es debida a sepsis neonatal, el paciente también debe estar ingresado en un hospital, aquí se evalúan los cultivos realizados para determinar el germen y la causa de la sepsis. Ante la presencia de una infección viral, bacteriana, parasitaria o micótica, se debe pensar en una posible inmunodeficiencia celular, por lo que es conveniente indicar estudio de subpoblaciones linfocitarias, para confirmar esta sospecha, además de realizarle los exámenes de calcio sérico, ecocardiograma y US de timo para completar la sospecha de SD22q11.2.

Una vez se obtenga una correcta delineación clínica de este síndrome se puede corroborar el diagnóstico mediante métodos moleculares disponibles. El FISH o los microarreglos son dos técnicas a utilizar para detectar la delección en 22q11.2.

No obstante, en paralelo a estas pruebas moleculares es recomendable hacer un cariotipo convencional al paciente, en ocasiones la región crítica de este síndrome no está afectada por una microdelección, si no por un reordenamiento en la estructura del cromosoma 22, que podría ser heredado de algún progenitor o que puede provocar la disrupción de algún gen de esta región (TBX1, DGCR8) esenciales para la expresión del fenotipo.^(23,24) En estos casos la frecuencia de recurrencia de la enfermedad puede variar y por tanto varía el asesoramiento genético a la familia.

Tampoco debemos obviar que estos tipos de reordenamientos estructurales podrían afectar la estructura de genes no codificantes, productores de microARN, involucrados en mecanismos epigenéticos que influyen en la gran variabilidad fenotípica del síndrome, su severidad y penetrancia.⁽²⁵⁾

En el caso que las pruebas moleculares para la detección de la delección en la región crítica del síndrome sean negativas se debe pensar en otros eventos que podrían Provocar un fenotipo parecido al de esta enfermedad(fenocopias) como podrían ser una diabetes materna,⁽²⁶⁾ la exposición fetal al alcohol,⁽²⁷⁾ la exposición materna al ácido retinoico⁽²⁸⁾ o posibles delecciones en 10p13, 11q23-ter11.^(29,30) También podrían estar involucradas mutaciones puntuales en el gen CHD7 (conocido como el síndrome de CHARGE^(31,32) o mutaciones puntuales en el gen TBX1⁽³³⁾ Pero si este algoritmo que se plantea aquí se sigue cuidadosamente, es muy probable que algunos de estos pacientes con fenotipo parecido a la del22q11.1 nunca sean seleccionados para realizarse estudios moleculares.



Con la implementación de este algoritmo de trabajo se pretende optimizar la evaluación clínica de los pacientes, reducir los gastos en el diagnóstico y evitar la odisea diagnóstica en que muchas veces están implicados estos pacientes.

Como limitación del estudio se declara que existieron pocos pacientes analizados menores de los tres años de edad, lo que implica que las características fenotípicas de estos niños están poco representadas en este análisis.

CONCLUSIONES

De acuerdo a las características clínicas de estos pacientes fue creado un algoritmo de trabajo para lograr una mejor delineación clínica de la enfermedad en un síndrome caracterizado por su gran variabilidad fenotípica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altshuler E, Saidi A, Budd J. DiGeorge syndrome: consider the diagnosis. BMJ Case Rep [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];15(2):e245164. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bcr-2021-245164>
2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 [Citado 27/07/2023];1(1):1-19. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
3. Acosta-Aragón MA, Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T. Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: reporte de un caso. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2020 [Citado 27/07/2023];24(1):69-76. Disponible en: <http://doi.org/10.36384/01232576.15>
4. Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2023 [Citado 05/03/2024];23(4):213-22. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11882-023-01071-4>
5. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. Heart Fail Clin [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];18(1):155-64. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.009>

6. Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, Crowley TB, Orchanian-Cheff A, Andrade DM, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* [Internet]. 2023 [Citado 05/03/2024];25(3):100344. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.012>
7. Méndez-Rosado LA, de León-Ojeda N, García A, Sheth F, Gaadi A, Aziz Bousfiha A, et al. Clinical characterization of 72 patients with del(22)(q11.2q11.2) from different ethnic backgrounds. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022 [Citado 24/10/2023];23:158. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00374-x>
8. Provenzani U, Damiani S, Bersano I, Singh S, Moschillo A, Accinni T, et al. Prevalence and incidence of psychotic disorders in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];34(7-8):676-88. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/09540261.2022.2123273>
9. O'Rourke L, Murphy KC. Recent developments in understanding the relationship between 22q11.2 deletion syndrome and psychosis. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2019 [Citado 05/03/2024];32(2):67-72. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000466>
10. Méndez Rosado LA, Molina Gamboa O, Castelvi Lopez A, Soriano-Torres M, Suarez U, Garcia M, et al. Características del diagnóstico prenatal por FISH en Cuba. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 [Citado 05/03/2024];92(2):e822. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200003
11. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Silvanovich AP, Yurovet YB, et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2012 [Citado 05/03/2024];5:46. Disponible en <http://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>
12. Provenzani U, Damiani S, Bersano I, Singh S, Moschillo A, Accinni T, et al. Prevalence and incidence of psychotic disorders in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];34(7-8):676-88. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/09540261.2022.2123273>
13. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];43(3):1695-700. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10072-021-05825-8>
14. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2020 [Citado 05/05/2022];184(1):64-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31774>
15. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2018 [Citado 05/05/2022];176(10):2058-69. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.40637>
16. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, Missirian C, Le Caignec C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2016 [Citado 05/12/2022];24(6):844-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.219>
17. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [Citado 05/02/2023];14(1):195. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1170-x>
18. Rojas Betancourt I, González Salvat R, Padilla Guerra M, Martín Ruiz M, Lavaut Sánchez K, Fuentes Smith L. Actitudes de individuos de la población cubana hacia el aborto selectivo. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2007 [Citado 15/7/2023];1(2):15-20. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v1n2/rcgc01207.pdf>
19. Méndez-Rosado L, Hechavarría-Estenez D, de la Torre M, Pimentel-Benitez H, Hernández-Gil J, Perez B, et al. Current status of prenatal diagnosis in Cuba: causes of low prevalence of Down syndrome. *Prenat Diagn* [Internet]. 2014 [Citado 05/12/2022];34(11):1049-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.4421>
20. Chung CCY; Hong Kong Genome Project, Chu ATW, Chung BHY. Rare disease emerging as a global public health priority. *Front Public Health* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];10:1028545. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545>
21. Bordini BJ, Walsh RD, Basel D, Deshmukh T. Attaining Diagnostic Excellence: How the Structure and Function of a Rare Disease Service Contribute to Ending the Diagnostic Odyssey. *Med Clin North Am* [Internet]. 2024 [Citado 05/03/2024];108(1):1-14. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.06.013>
22. Kelly C, Szabo A, Pontikos N, Arno G, Robinson PN, Jules OB, et al. Phenotype-aware prioritisation of rare Mendelian disease variants. *Trends Genet* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2024];38(12):1271-83. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.tig.2022.07.002>
23. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr* [Internet]. 1982 [Citado 05/05/2022];101(2):197-200. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80116-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80116-9)
24. Bergman A, Blennow E. Inv dup(22), del(22)(q11) and r(22) in the father of a child with DiGeorge syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2000 [Citado 05/03/2024];8(10):801-4. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200525>

25. Haller M, Mo Q, Imamoto A, Lamb DJ. Murine model indicates 22q11.2 signaling adaptor CRKL is a dosage-sensitive regulator of genitourinary development. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2017 [Citado 05/03/2024];114(19):4981-6. Disponible en: <http://doi.org/10.1073/pnas.1619523114>
26. Digilio MC, Marino B, Formigari R, Giannotti A. Maternal diabetes causing DiGeorge anomaly and renal agenesis. *Am J Med Genet* [Internet]. 1995 [Citado 05/05/2022];55(4):513-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550427>
27. Sulik KK, Johnston MC, Daft PA, Russell WE, Dehart DB, Opitz JM, et al. Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly. Critical ethanol exposure periods for craniofacial malformations as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet Suppl* [Internet]. 1986 [Citado 28/11/2022];2:97-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320250614>
28. Coberly S, Lammer E, Alashari M. Retinoic acid embryopathy: case report and review of literature. *Pediatr Pathol Lab Med* [internet]. 1996 [Citado 29/11/2023];16(5):823-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9025880/>
29. Daw S, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet* [Internet]. 1996 [Citado 07/09/21];13(4):458-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng0896-458>
30. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2004 [Citado 05/03/2023];129A(1):51-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30090>
31. Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, Martinovic J, Clément-Ziza M, Delezoide A-L, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J Med Genet* [Internet]. 2006 [Citado 05/05/2022];43(3):211-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.036160>
32. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, Sullivan KE. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics* [Internet]. 2009 [Citado 05/10/2022];123(5):e871-e877. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3400>
33. Wang Y, Wang O, Nie M, Li Y, Jiang Y, Li M, et al. Clinical and genetic findings in a chinese cohort of patients with DiGeorge syndrome-related hypoparathyroidism. *Endocr Pract* [Internet]. 2020 [Citado 05/03/2024];26(6):642-50. Disponible en: <http://doi.org/10.4158/EP-2019-0498>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la presente investigación.

Declaración de autoría

Luis A. Méndez Rosado: concepción y diseño del estudio, diagnóstico molecular, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito (borrador inicial), supervisión del desarrollo del trabajo por la parte cubana.

Yara Silva González: adquisición, análisis de los datos, confección del algoritmo, redacción del manuscrito (borrador inicial), interpretación de los resultados.

Anduriña Barrios: diagnóstico molecular, análisis e interpretación de los datos, supervisión del desarrollo del trabajo.

Svetlana Vorsanova: análisis formal, adquisición de fondos, supervisión y administración del proyecto de trabajo por la parte rusa.

Ivan Iourov: análisis formal, adquisición de fondos, supervisión y administración del proyecto de trabajo por la parte rusa.

Alina García García: concepción y diseño del estudio, diagnóstico clínico de los pacientes, investigación y metodología aplicada en la investigación.

Todos los autores anteriores están de acuerdo con la versión final de este manuscrito y han revisado el mismo, haciendo los arreglos que consideraron pertinentes y entre todos hemos llegado a esta versión final del documento.