

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Síndrome de Microdelección del Cromosoma 22q11.2

Dr. Sebastián Martínez G.

Gineco-Obstetra

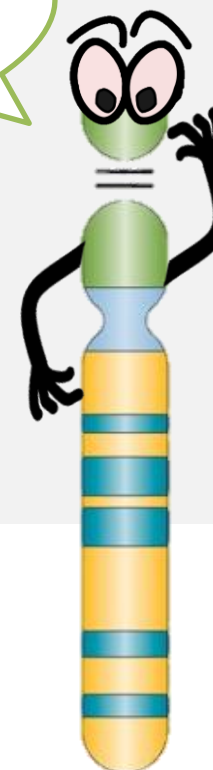
Universidad de La Frontera

Programa de formación de especialistas en Medicina Materno Fetal

Universidad de Chile

22 de Septiembre de 2020.-

Hey! No te ves muy bien



Siento que me falta algo



Introducción

Delección

- Pérdida de material genético causada por rotura de cromosoma.
- Delecciones de al menos 5 Mb son usualmente visibles a la microscopía.

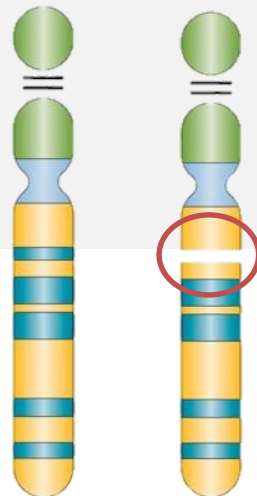
Microdelección

- Muy pequeñas para ser vistas al microscopio con métodos convencionales.
- Típicamente entre 1 a 3 Mb.
- Suelen comprometer varios genes contiguos.
- Pueden ser demostradas usando técnicas complementarias

El tamaño y localización exacta que causa un síndrome puede variar, pero hay una región crítica específica consistentemente involucrada.

Haploinsuficiencia

- Situación en la cual la proteína producida por una sola copia de un gen normal, no es suficiente para garantizar una función normal.



Microdeleciones cromosoma 22.



22q11.2: Síndrome de DiGeorge / Síndrome velocardiofacial.

- Región rodeada de “low copy repeats” (LCR).
- Deleción típica de 3Mb que incluye al gen TBX1 (LCR22-1 y LCR33-3)

22q.11.2 distal: Síndrome de Deleción distal.

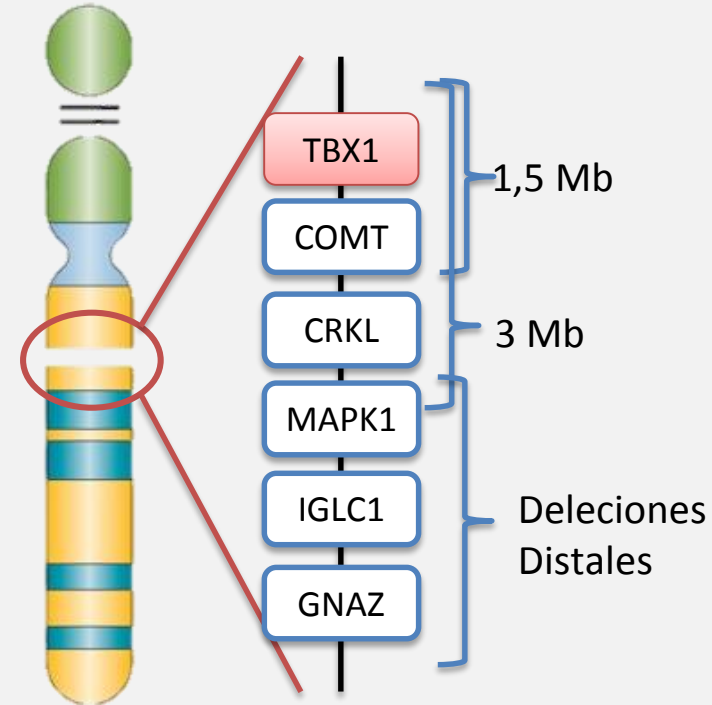
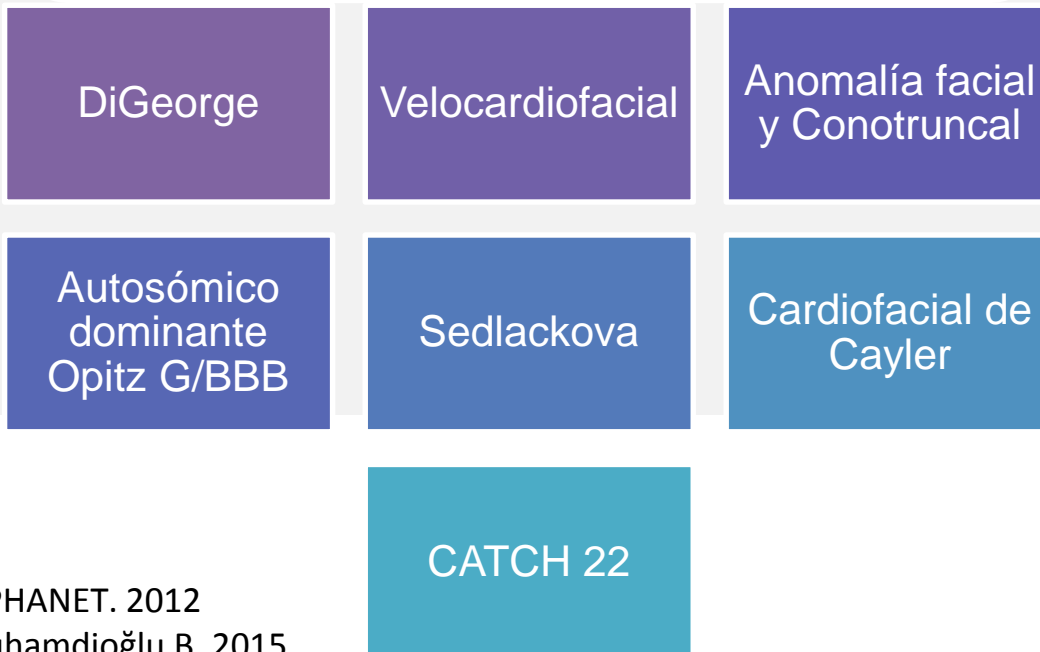
- Deleción distal al anterior.
- Deleción de 2.1 o 1,4 Mb según LCR comprometidos.
- Dismorfias, prematuridad, restricción de crecimiento pre y post natal, retraso del desarrollo, alteraciones esqueléticas moderadas. Algunas cardiopatías.

22q13.3: Síndrome Phel-McDermid.

- Engloba SH3 y SHANK3
- Hipotonía, retraso global del desarrollo, retraso del habla, crecimiento normal o aumentado. Alteración severa del lenguaje y autismo.

SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11.2

Conjunto de manifestaciones clínicas causadas por una deleción en el brazo largo del cromosoma 22, específicamente en la región 22q11.2



La haploinsuficiencia del gen TBX1 en particular, es responsable de la gran mayoría de las manifestaciones físicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

Global

- 1/2.000 – 1/4.000 RNV

Caucásicos, afrodescendientes y asiáticos

- 1/6.000

Hispanos

- 1 /3.800

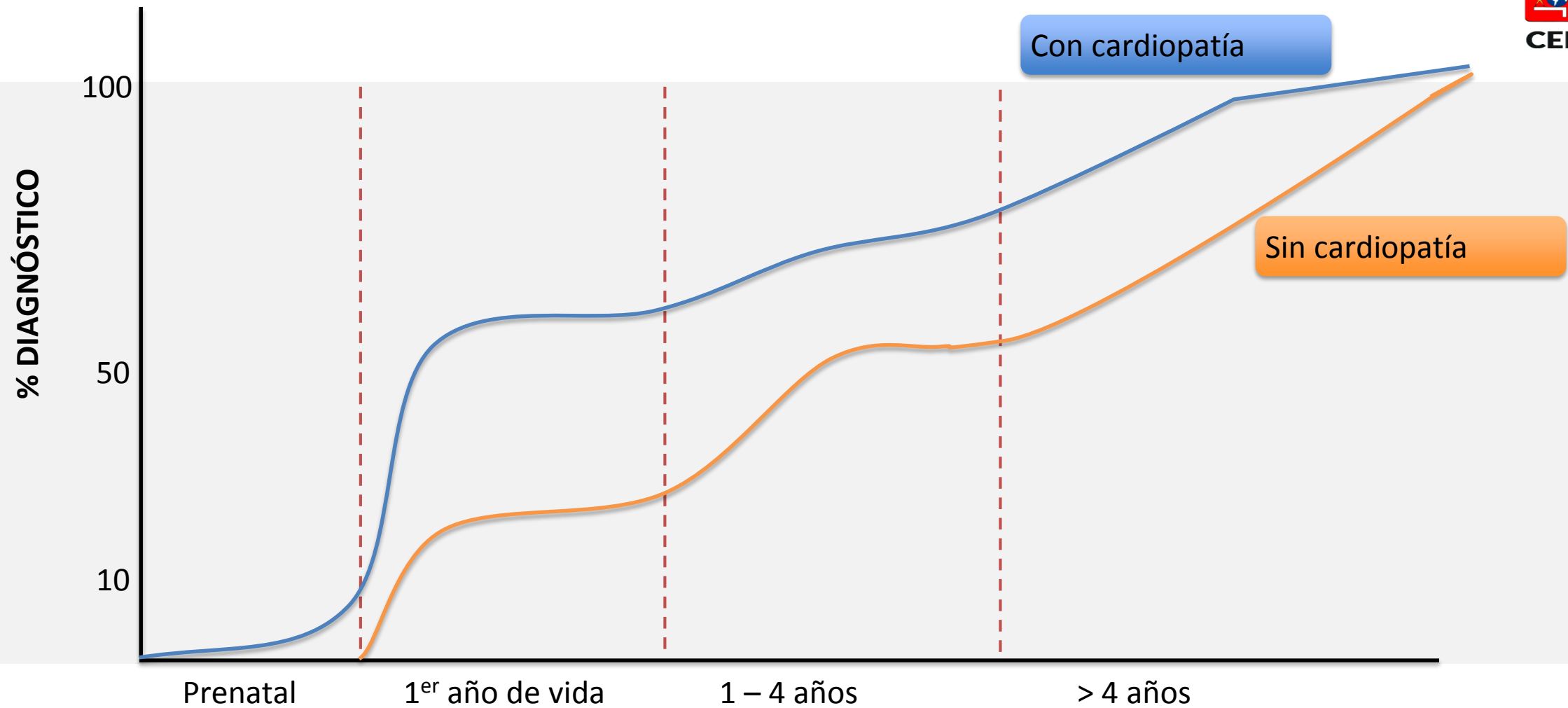
1 de cada 8 tetralogías de Fallot corresponden a esta delección

Afecta de igual manera a mujeres y hombres

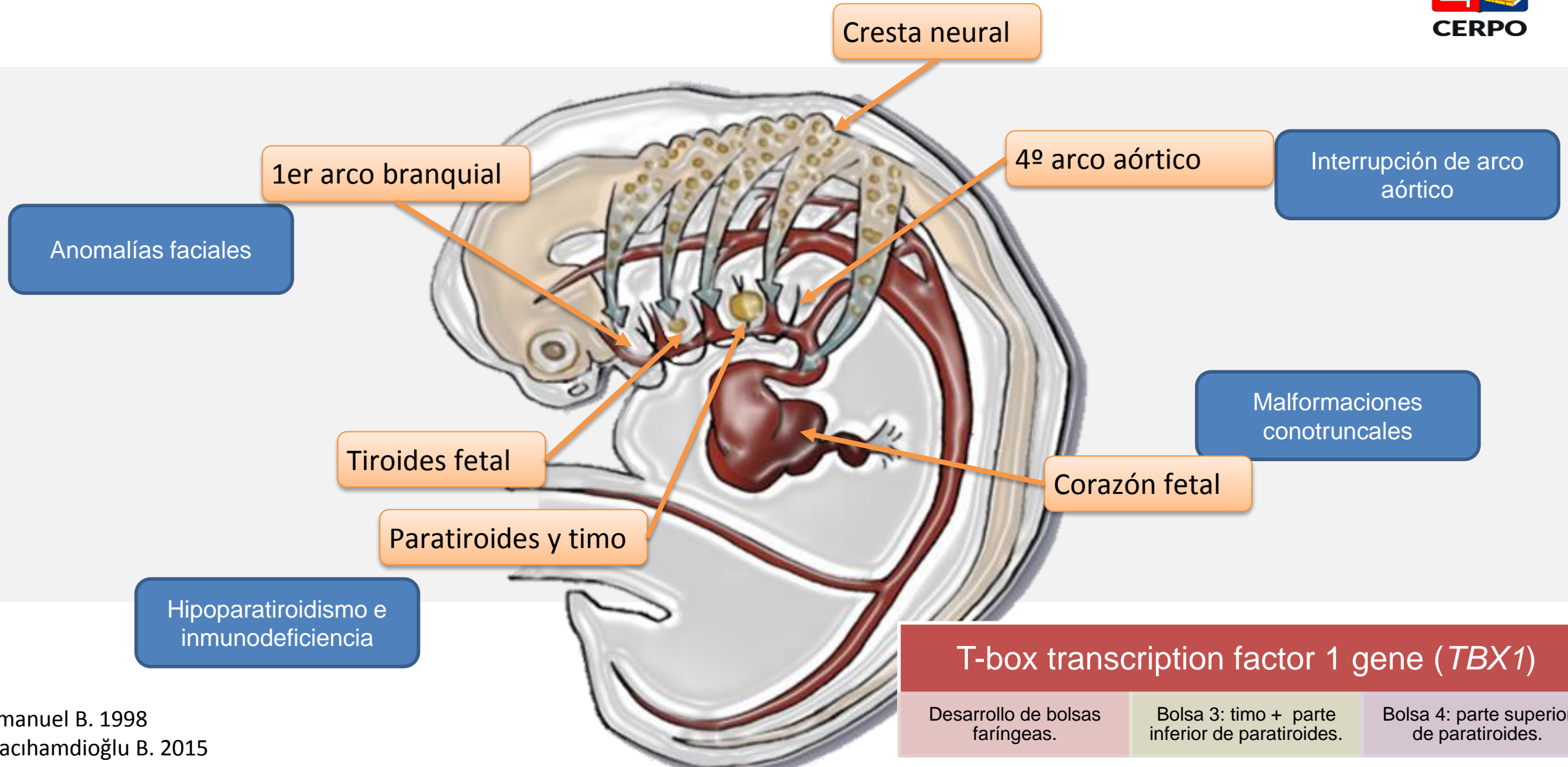
Fenotipo es muy variable

Diagnóstico generalmente tardío, sobre todo en los pacientes que no tienen cardiopatía congénita.

Edad al diagnóstico de Sd. Delección 22q11.1



FISIOPATOLOGÍA



Sospecha prenatal

Cardiopatía
estructural
conotruncal.

Alteraciones
palatinas.

Alteración del
timo

Malformación
genito urinaria-
renal.

Defecto del tubo
neural.

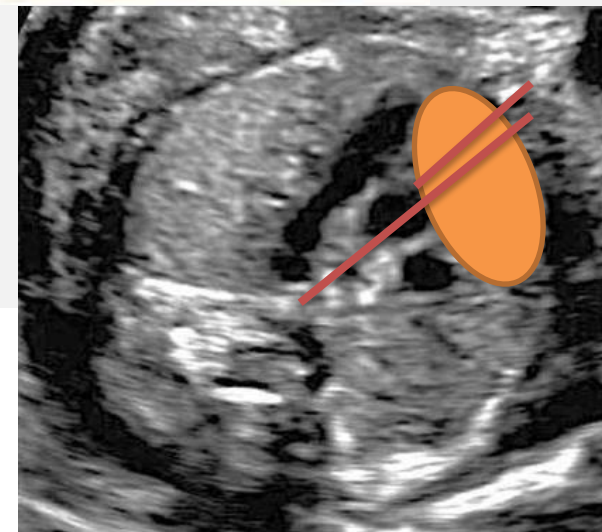
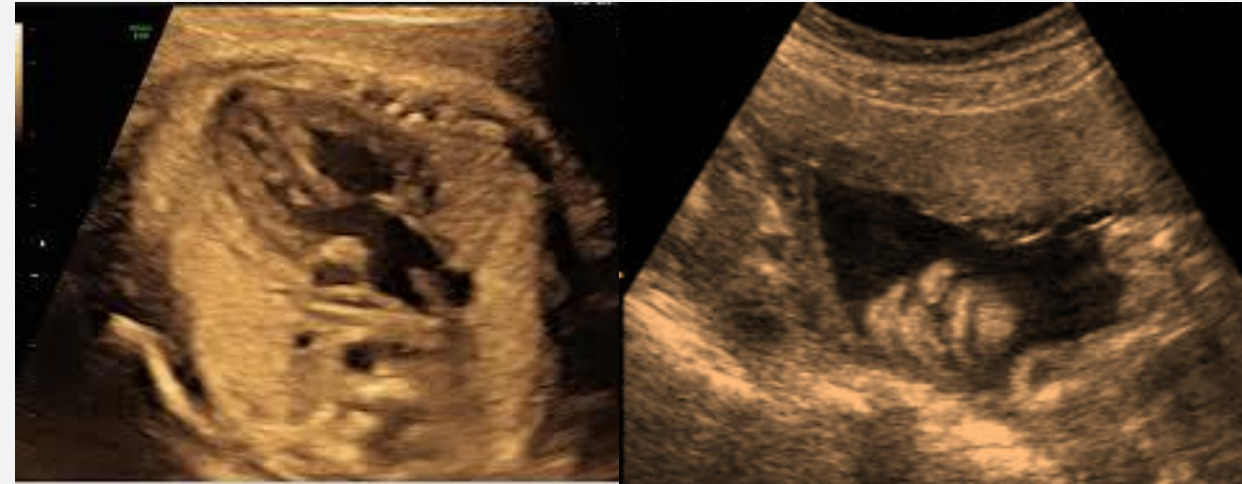
Polihidroamnios

Microcefalia

Pie BOT

Polidactilia

No hay marcadores
ecográficos patognomónicos
del 22q11.2



CUADRO CLÍNICO

- Fenotipo clínicamente variable que puede oscilar de leve a grave.



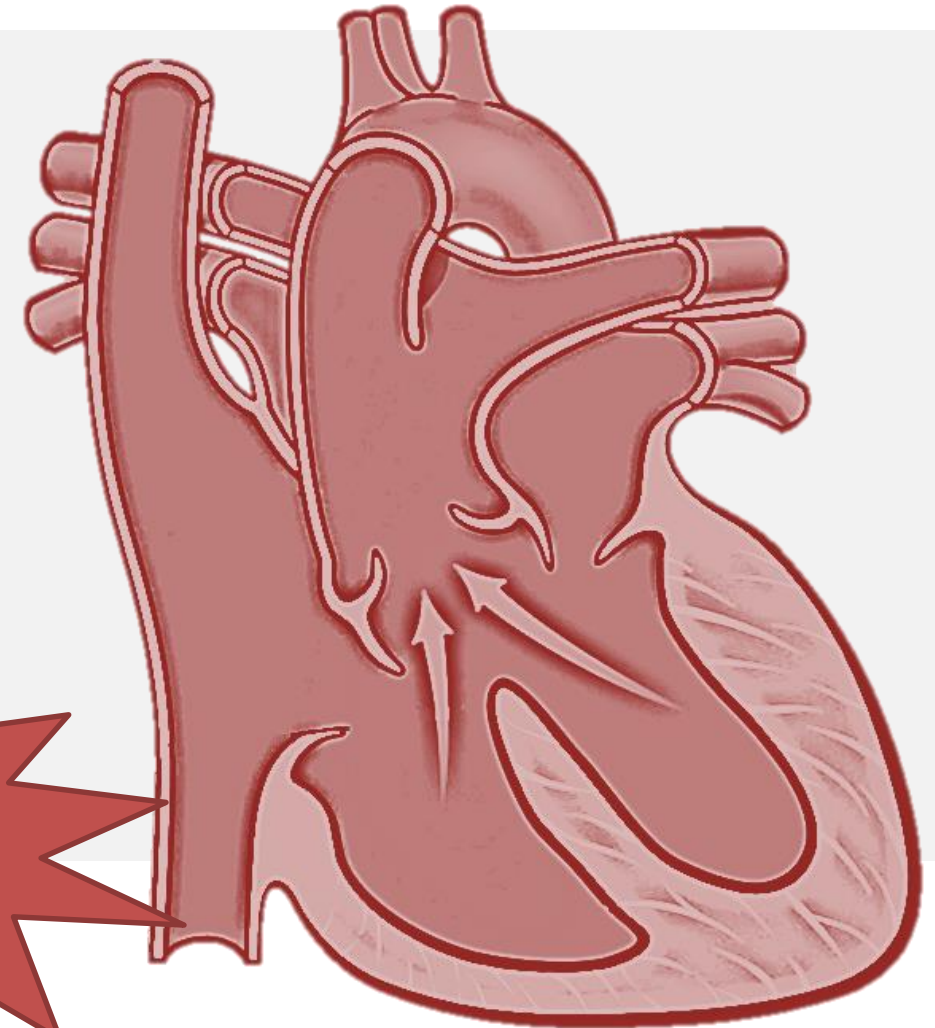
HALLAZGO CLÍNICO	%
Anomalías faciales	100
Cardiopatía congénita	82
Dificultad de hablar/aprender	80
Hipocalcemia neonatal	73
Deficiencia inmune (Céls T)	69
Anomalías esqueléticas	32
Anomalías palatinas	31
Malformaciones renales	15
Anomalías genitales	11

CARDIOPATÍA CONGÉNITA



DEFECTO CARDIACO	%
Defecto septal ventricular aislado	23
Tetralogía de Fallot	18
Anomalías de arco aórtico	14
Arco aórtico interrumpido	11
Defecto septal atrial	10
Atresia pulmonar	6
Tronco arterioso	4
Ductus arterioso persistente	6
Válvula aórtica bicuspide	3
Estenosis pulmonar	2
Otras	1

**Malformaciones
conotruncuales
>30%**

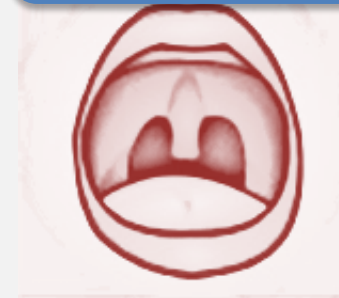


ANOMALÍAS DEL PALADAR



- Afecta a 2/3 de los pacientes (70%)
- El espectro de manifestaciones es muy amplio.
- Suelen asociarse a:
 - Insuficiencia Velofaríngea
 - Trastorno de la alimentación
 - Retraso del lenguaje
 - Voz nasal

Paladar hendido submucoso



Úvula bífida



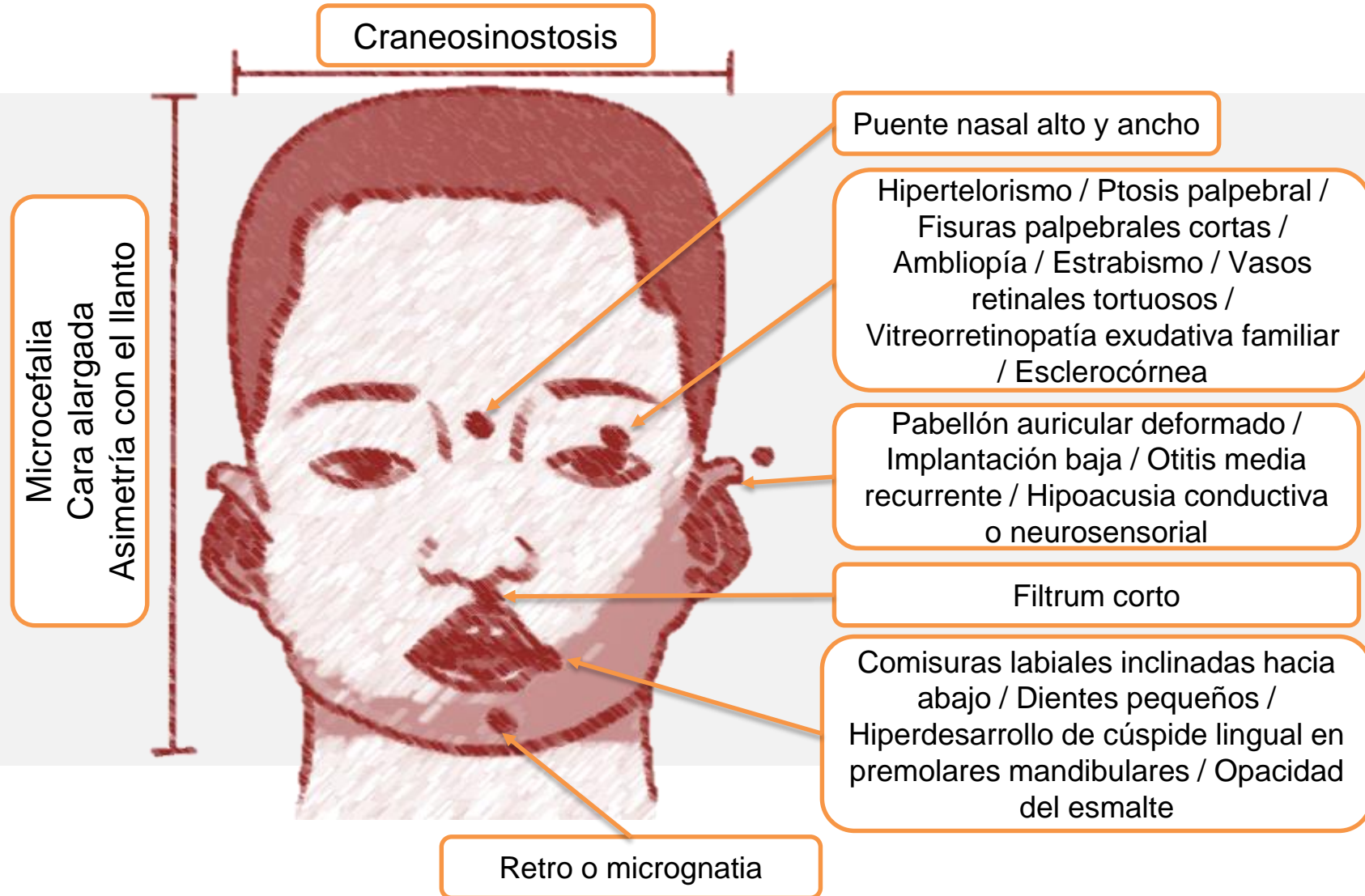
Paladar hendido



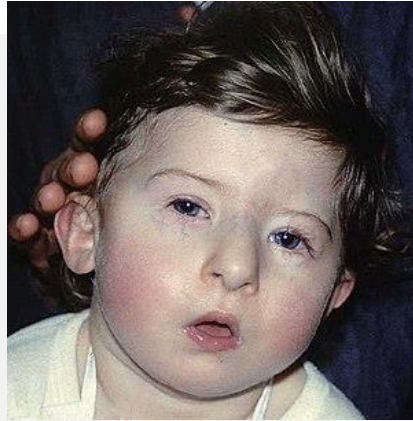
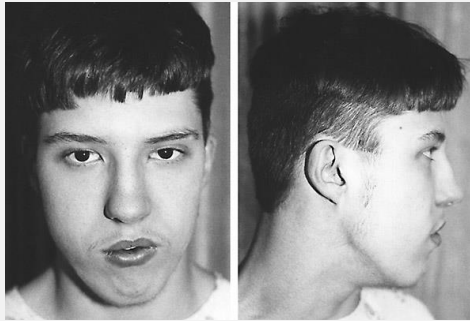
Paladar y labio hendidos



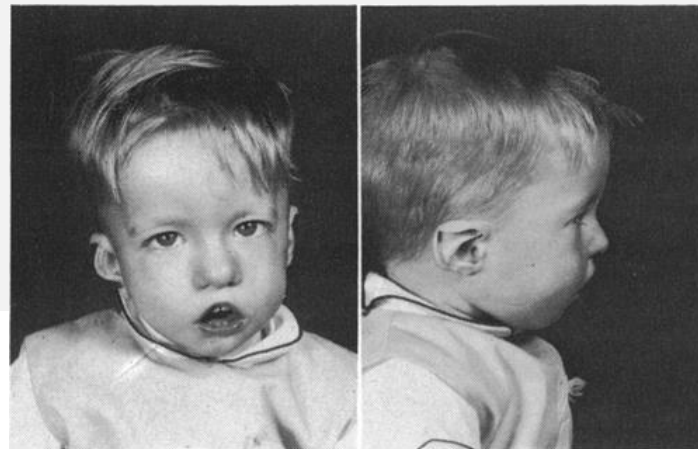
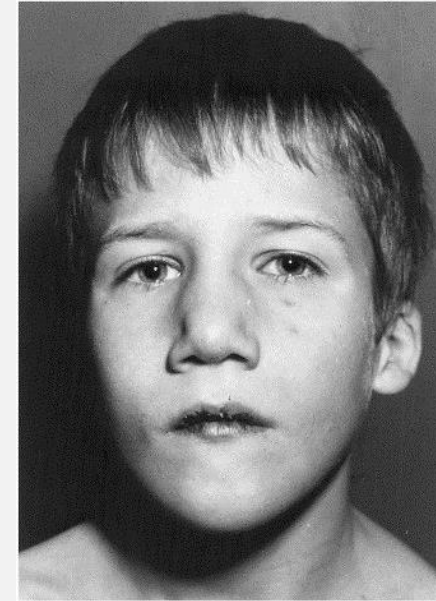
CARACTERÍSTICAS FACIALES



FENOTIPO



(a)

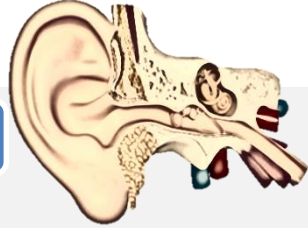


A

B

OTRAS CARACTERÍSTICAS

Hipoacusia



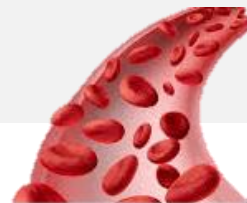
Trastornos visuales



Anomalías genitourinarias



Trastornos inmunológicos



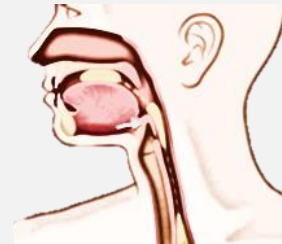
Trastornos psiquiátricos (25%)

Trastornos del espectro autista (20%)

Convulsiones



Trastornos de deglución



Trastornos esqueléticos



Hipoparatiroidismo

PATOGENIA

90% deleción heterocigota del 22q11.2

- La herencia es AD, pero la mayoría son de novo (93%).
- Es atribuido a la alta concentración de LCR en las dos áreas de la región del cromosoma 22.
- No se han reportado deleciones homocigotas.
- El tamaño de la deleción no se correlaciona con el fenotipo.

5% deleciones atípicas en región crítica:

- Deleción 10p13-14, Microdeleción 17, isocromosoma 18, 8q12.2.
- Fenotipo menos notorio.
- No asociado a cardiopatía u otros síndromes

Menor porcentaje asociado a teratógenos.

- Exposición materna OH, ácido retinoico, diabetes.

GENOTIPO



En el 85% de los casos existe Deleción 22q11.2

Evento de recombinación meiótica no alélica durante la gametogénesis

85% Mutación de Novo

Herencia autosómica dominante

No hay relación entre el tamaño de la deleción y las manifestaciones clínicas del síndrome.

Deleciones atípicas que pueden incluir el gen *TBX1* que está implicado en el desarrollo cardíaco, las paratiroides, el timo y la estructura facial.

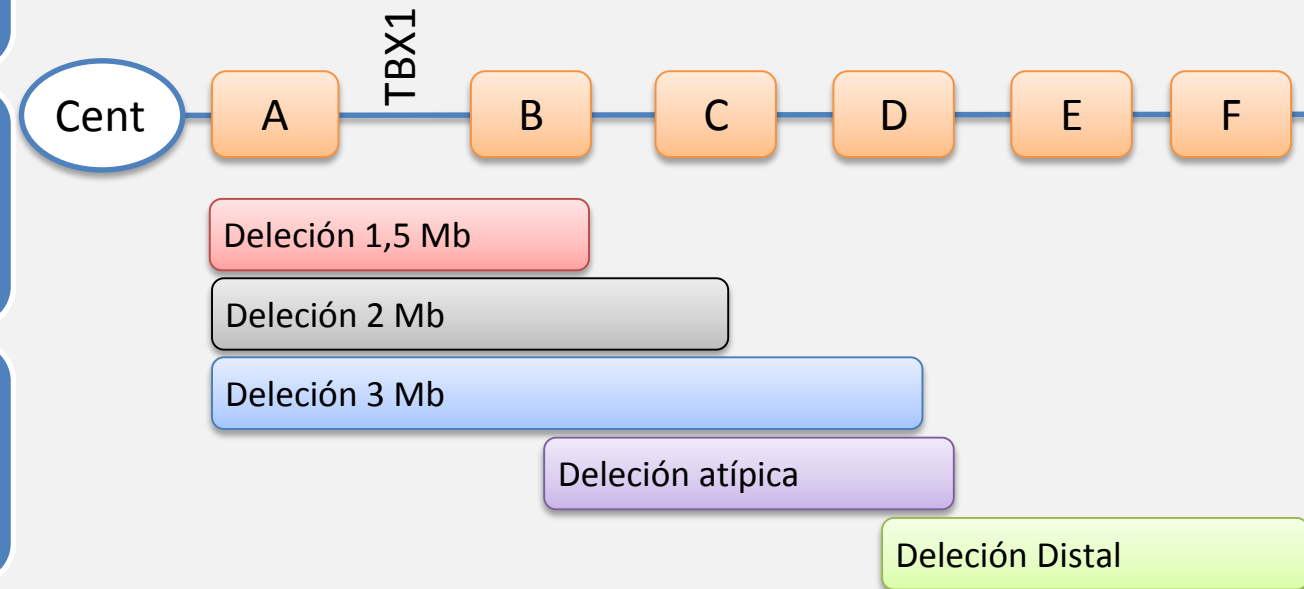
GENOTIPO

Duplicaciones segmentarias que flanquean la región y llevan a intercambios inter cromosómicos aberrantes.

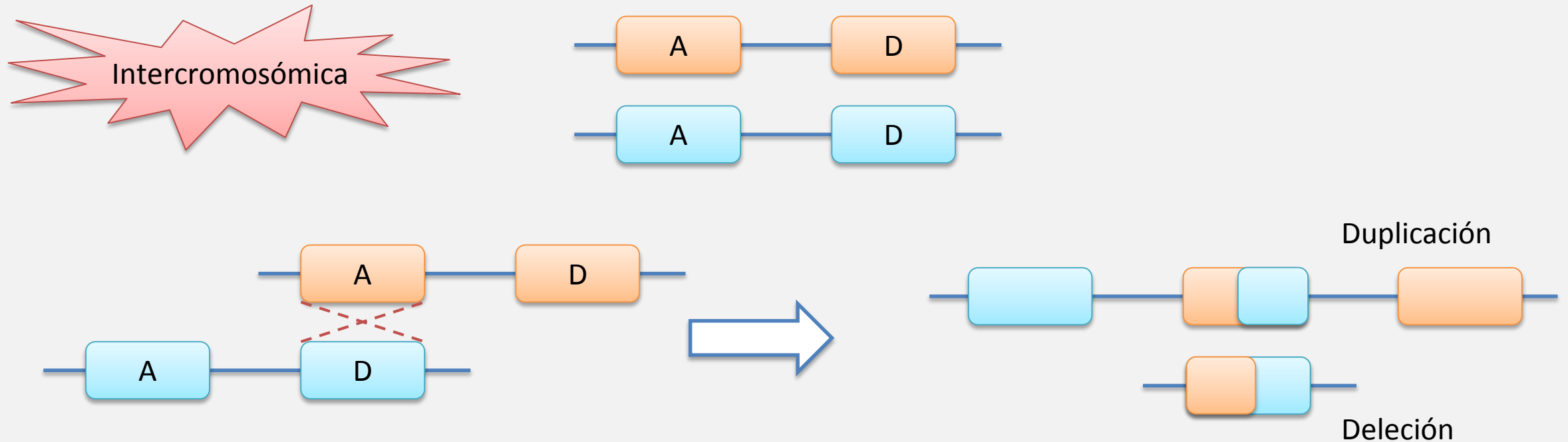
Deleción más común (85%) se extiende de la A a la D, e incluye el gen TBX1

Deleciones atípicas y distales (15%)

NO se identifican mediante FISH



Recombinación meiótica homóloga no alélica

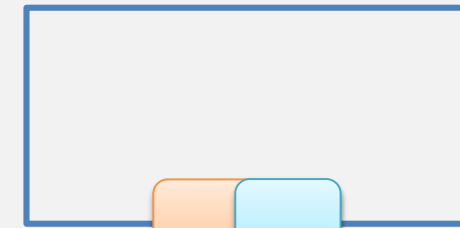
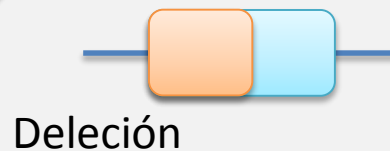
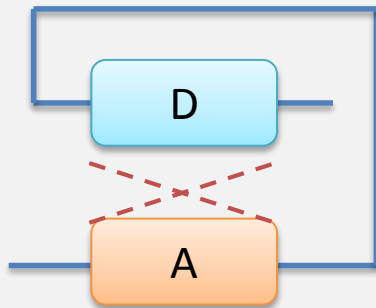


- **Reordenamiento de LCR22A Y LCR22D**

- Eventos **intercromosómicos** ocurren entre LCR22 A y D en 2 alelos diferentes debido a lo idéntico que son las secuencias (> 99%).
Ocurre un crossover en que parte del material genético se pierde.

Recombinación meiótica homóloga no alélica

Intracromosómica



- **Reordenamiento de LCR22A Y LCR22D**

- Otra posibilidad es que ocurra una recombinación **intracromosomal** dentro de un alelo, dejando un cromosoma como anillo, inviable, con la delección.

Estudio genético

FISH

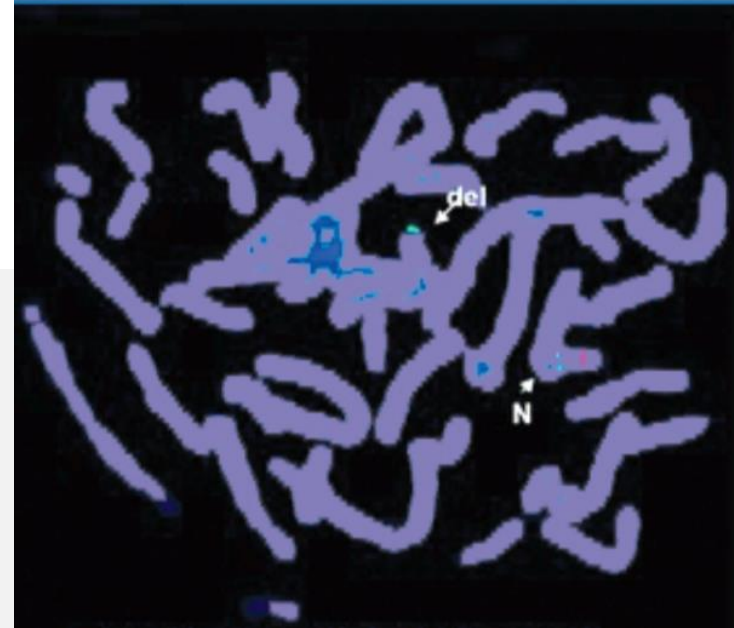
- Detecta secuencias de ADN utilizando una sonda marcado con un fluorocromo, la cual va dirigida hacia un lugar específico del ADN y que emite fluorescencia.
- Se diseña una sonda marcada que hibride con la secuencia a detectar

2 sondas disponibles

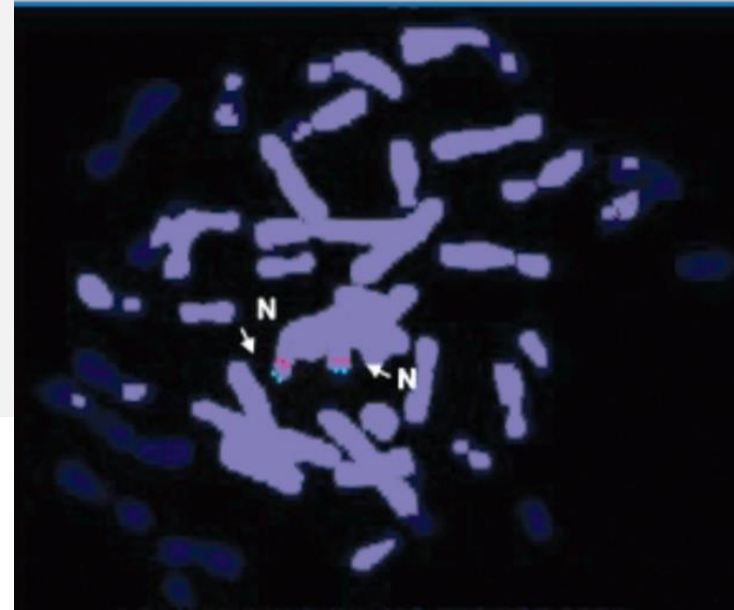
- TUPLE1
- N25

- Tasa de detección similar.
- No detectan microdeleciones (< 40 kb)

Resultado positivo



Resultado negativo

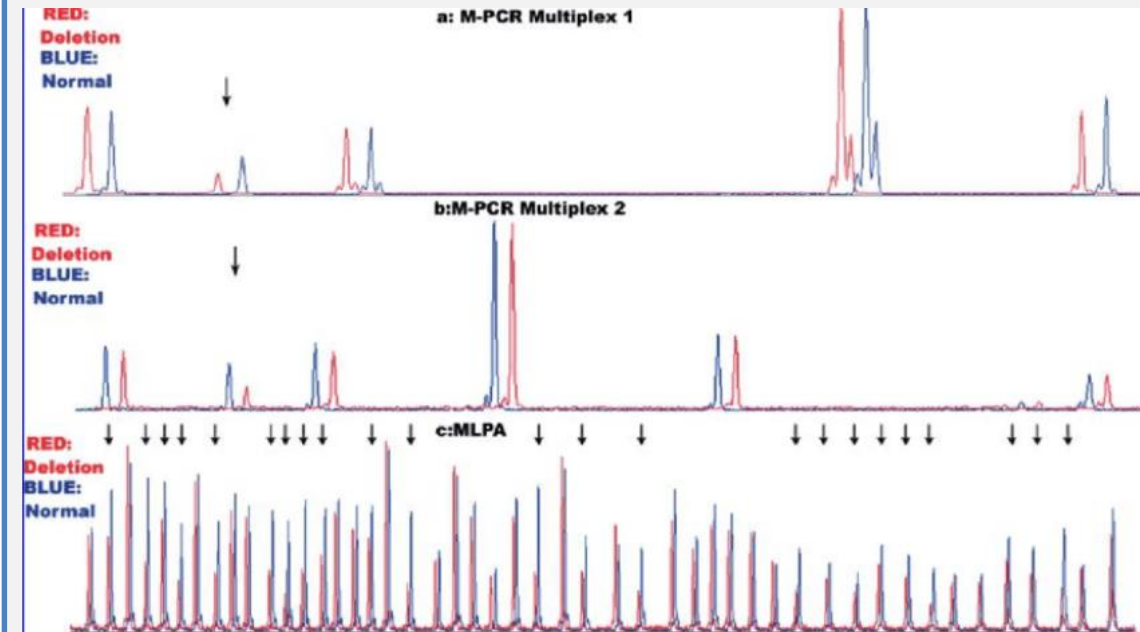


ESTUDIO GENÉTICO



MLPA (Multiple ligation probe assay)

- Método semicuantitativo para el análisis selectivo de los cambios en el número de copias del ácido desoxirribonucleico.
- Mayor sensibilidad que el FISH.
- Tiene un costo similar
- Derivado de la PCR
- Permite la cuantificación relativa de hasta 50 secuencias targets diferentes en una reacción y no requiere células vivas o en cultivo celular.
- Es menos intensiva en trabajo y menos costosa en comparación con cariotipo FISH



Pronóstico



Sobrevida hasta adultez



Factores de riesgo de muerte prematura
(Mediana de supervivencia 3 a 4 meses)

Mortalidad
Promedio 40 años

Muerte súbita
inexplicable

Enfermedades
psiquiátricas

Defectos
cardíacos

Manejo y Seguimiento



Cardiología

- EKG, ecocardiograma
- Corrección quirúrgica.

ORL y Fonoaudiología

- Evaluación defectos palatinos
- Problemas de audición
- Trastornos del habla y deglución.

MULTIDISCIPLINARIO

Gastroenterología

- Alimentación, tránsito intestinal.

Inmuno-hematología

- Trastornos Hematológicos
- Déficit inmune

Endocrinología

- Metabolismo del Calcio (Paratohormona)
- TSH: función tiroidea anual.
- Crecimiento

Oftalmología

Nefrología

Salud mental y neurología

Genetista

Odontología y maxilofacial

¿Y el ginecólogo?



ORIGINAL RESEARCH

Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome

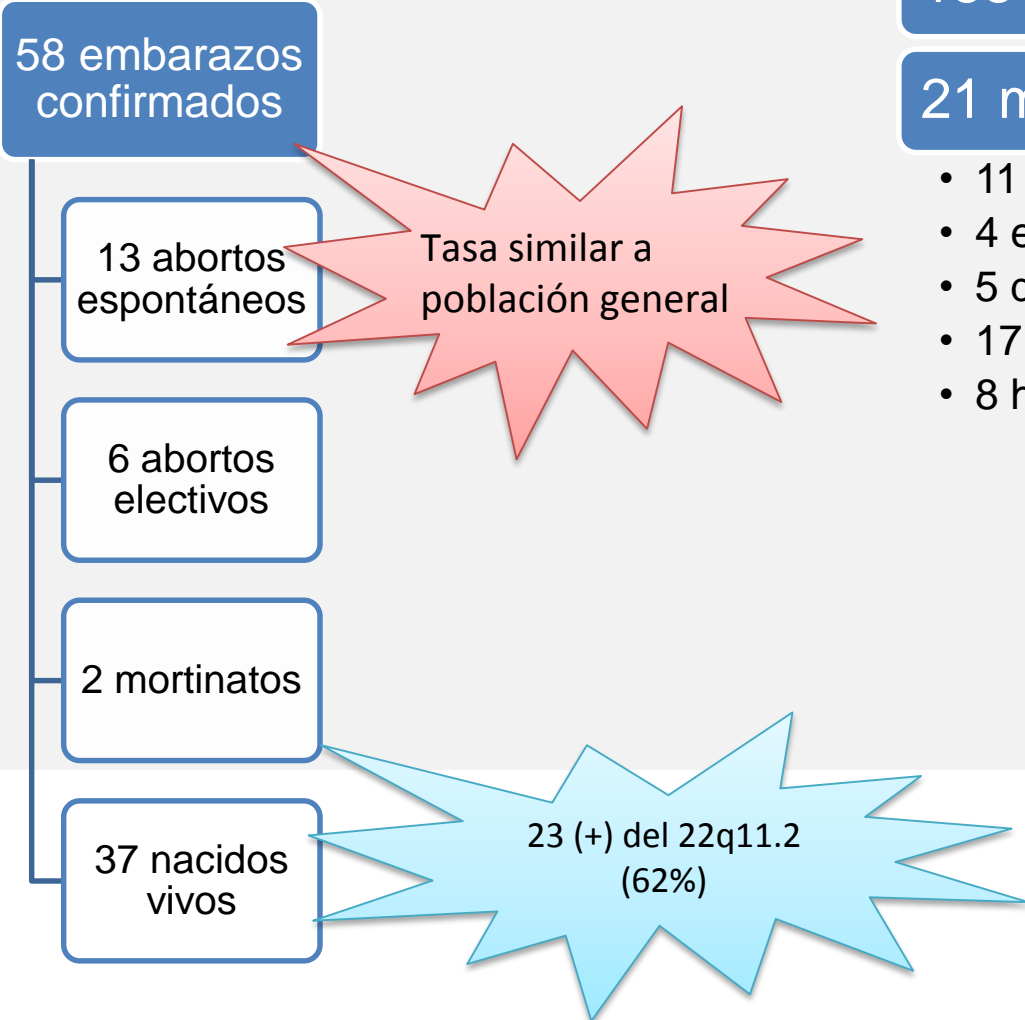
Chrystal Chan • Gregory Costain • Lucas Ogura •
Candice K. Silversides • Eva W.C. Chow • Anne S. Bassett

Estudio retrospectivo descriptivo

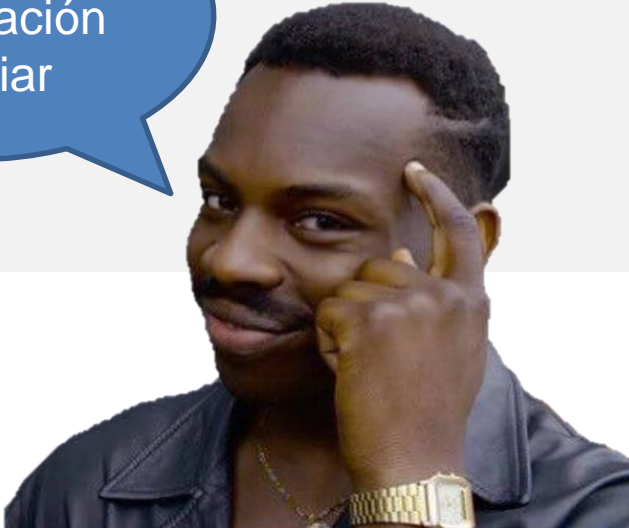
158 adultos portadores de Sd. 22q11.2

21 mujeres con historia de 1 o más embarazos

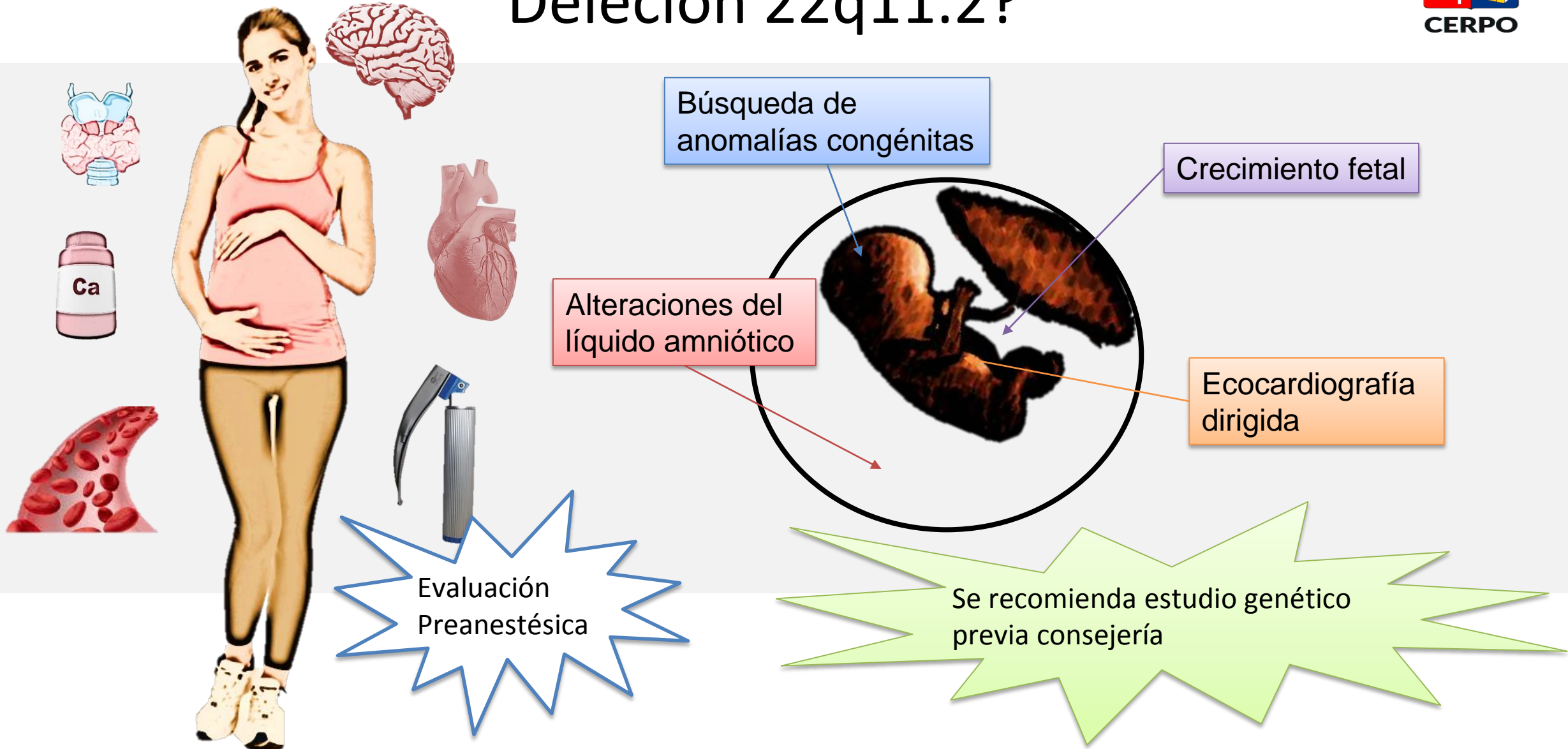
- 11 con cardiopatía severa
- 4 esquizofrenia
- 5 discapacidad intelectual
- 17 hipocalcemias
- 8 hipotiroidismos



Pensar en la planificación familiar



¿Embarazo en paciente portadora de Deleción 22q11.2?



CONSEJERÍA GENÉTICA



Pacientes sin historia de SD 22q11.1 conocida, con embarazos de bajo riesgo y hallazgos ecográficos sugerentes, se recomienda estudio prenatal

FISH

MLPA

Array

Anomalías conotruncales

Anomalías labiopalatinas

Hernia diafragmática congénita

Hernia umbilical o inguinal

Fístula traqueoesofágica / atresia esofágica / atresia laríngea

Polidactilia

Craneosinostosis

Polimicrogiria

Anomalías renales

Polihidroamnios

CONSEJERÍA GENÉTICA



Pareja con
hijo afectado

- 90% Mutaciones de novo.
- 10% heredado de uno de los progenitores heterocigoto
- Herencia autosómica dominante
- Se recomienda el estudio genético a los padres
 - FISH-MLPA

Riesgo para los hermanos	Progenitor portador	50%
	Progenitores sanos	1% (riesgo de mosaicismo germinal)

CONSEJERÍA GENÉTICA



Descendencia
de un individuo

- La descendencia de los individuos portadores tiene una probabilidad del **50%** de heredar el síndrome de delección 22q11.2 (Herencia autosómica dominante)

Otros miembros
de la familia

- El riesgo para otros miembros de la familia depende de la situación de los padres del individuo estudiado.

CONSEJERÍA GENÉTICA



Planificación familiar:

- Deseo reproductivo materno
- Asesoramiento preconcepcional
- Conocer estado basal del paciente afectado
- Explicar riesgos tanto para la descendencia como para paciente.



Reproducción asistida con Estudio preimplantacional

Donación de gametos

Estudio invasivo durante embarazo (BVC-AMC)

Ecografía 20-24 semanas con ecocardiografía fetal dirigida.

Adopción

Bibliografía



- MELLADO S, Cecilia. Síndromes por Microdelección. Rev. chil. pediatr. 2004, vol.75, n.5, pp.473-482.
- McDonald-McGinn D, Hain H, Emanuel B, Zackai E. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 23, 1999.
- Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu DO, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. Appl Clin Genet. 2015;8:123-132
- Jorde L, Carey J, Bamshad M. Genética médica. Cuarta edición. 2011. Elsevier, España S.I.
- Botto L, May K, Fernhoff P, Correa A, Coleman K, Rasmussen S. Pediatrics., 112 (2003), pp. 101-107
- Emanuel, BS, et al. The genetic basis of conotruncal heart defects: the chromosome 22q11.2 deletion. In: Heart Development, Rosenthal, N, Harvey, R (Eds), Academic Press, 1998.
- Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). Images Paediatr Cardiol. 2005;7(2):23-34.
- Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, 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. 2018;176(10):2058-2069.
- Chan, C., Costain, G., Ogura, L. et al. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. J Genet Counsel. 2015;24, 810–821.



Síndrome de Microdelección del Cromosoma 22q11.2

Dr. Sebastián Martínez G.

Gineco-Obstetra

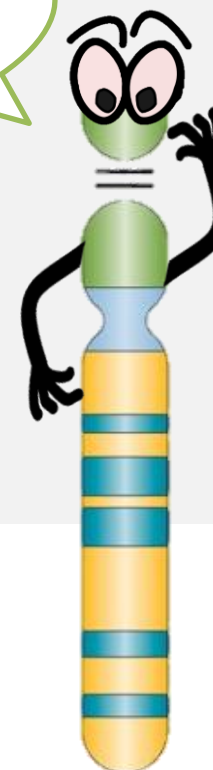
Universidad de La Frontera

Programa de formación de especialistas en Medicina Materno Fetal

Universidad de Chile

22 de Septiembre de 2020.-

Hey! No te ves muy bien



Siento que me falta algo

