



# SÍNDROME MICRODELECIÓN 22Q11

Laura Ureña Horno R1 Pediatría. HGUA



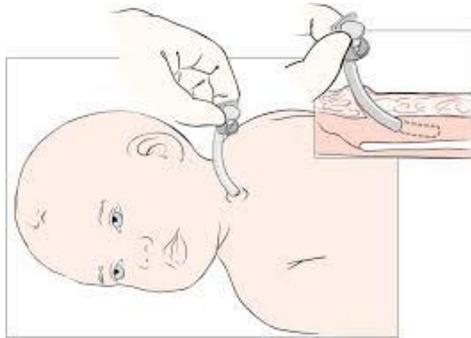
**Servicio de  
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD  
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

# Caso clínico

- Recién nacida a término 37+2 semanas.
- Embarazo controlado. Eco 3T polihidramnios.
- Partorio → Dificultad respiratoria → Intubación
- Apgar 6/7
- Gasometría venosa: Acidosis metabólica.
- Calcio iónico 3.8
- Apneas obstructivas
- Traslado a Neonatología HGUA

# Ingreso en Neonatología



Dificultad respiratoria  
**MALFORMACIÓN VIA AÉREA**

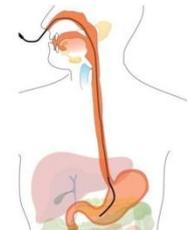
Temblor e hipocalcemia constatada.  
**CONVULSIÓN**

Sepsis asociada a estafilococo  
y candidiasis esofágica

Reflujo gastroesofágico grave

Malnutrición y fallo  
de medro

Sonda nasogástrica



# Estudio genético

- Técnica FISH --- deleción 22q11.
- 93% de novo.
- Prevalencia 1:4000 RN vivos.
- Mortalidad infantil 4% aproximadamente.

# Diagnóstico diferencial

<b>TABLA con las características clínicas más frecuentes</b>	<b>DiGeorge (DG)</b>	<b>Velocardiofacial (VCF)</b>	<b>Sedlackova Shprintzen</b>	<b>Kouseff</b>	<b>Delección 22q11.2</b>
Microdelección 22q11.2	+/-	+/-	+/-	+/- (a)	+
Hipoplasia de timo, paratiroides e hipocalcemia neonatal. Déficit de células T	+	+/--	+	+	+
Defectos del tubo neural				+	
Holoprosencefalia		+/--			
Microcefalia		+/-	+/-		+
Anomalías faciales	+	+			
Alteraciones oculares	+		+/-		+
Fisura paladar y/o LL+/-PH	+	+	+	+	+
Problemas faríngeos		+			+
Malformaciones cardíacas conotruncales (tetralogía de Fallot, interrupción arco aórtico, CIV, tronco arterioso común...)	+	+	+	+	+
Defectos flujo cardíaco	+				+
Ausencia uterina/vaginal					+
Baja estatura	+	+	+/-	+	+
Problemas de aprendizaje	+/-	+/-	+		+/-
Retraso mental leve-grave			+	moderado	+/-
Problemas psiquiátricos	+/-	+/-	-		+/-
<b>OTROS</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>	<b>Agenesia renal</b>	<b>Enfermedad de Graves +/-</b>
Alteraciones en otros cromosomas	10p13-14 18q21.33	4q34.2-qter. 10p13-14			

+/: indica presencia; -: ausencia; --: poco frecuentes; LL: labio leporino; PH: paladar hendido; CIV: comunicación interventricular (a) 22q11-q13. Se ha sugerido que es una entidad diferente, que es genéticamente heterogénea

# Microdelección 22q11

- Enfermedad **MULTISISTÉMICA** con expresión variable .

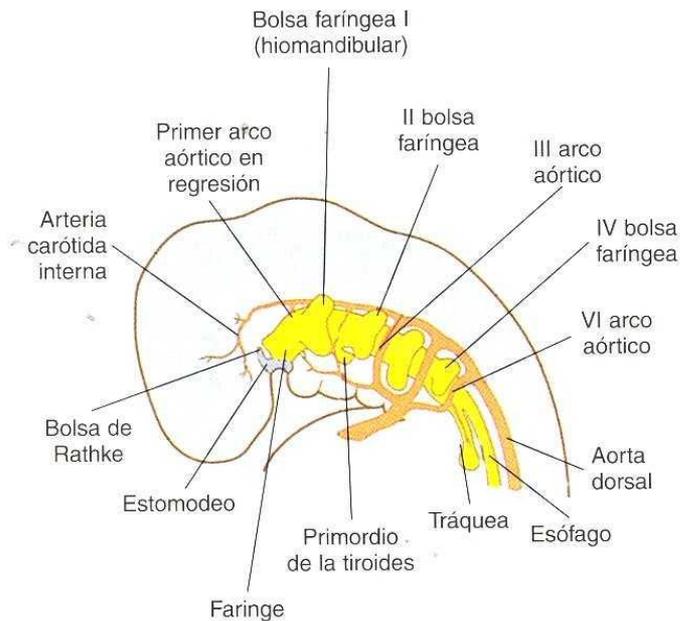
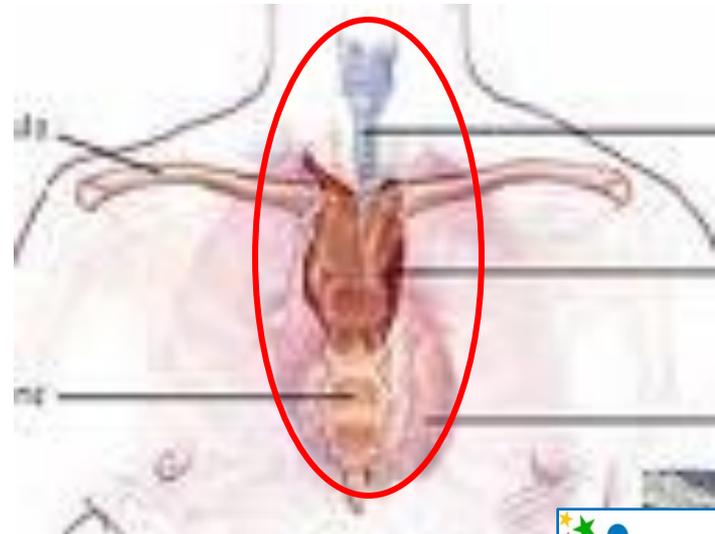


Figura 13-2 Organización básica de la región branquial del embrión humano al final del primer mes.

Fallo de migración de 3° y 4° bolsa faríngea.



# Manifestaciones clínicas

<b>Fascies anormal</b>		<b>100%</b>
Afectación cardíaca		82%
Dificultades de aprendizaje		80%
Hipocalcemia neonatal		73%
Deficiencia de linfocitos		59%
Anormalidades esqueléticas		32%
Anormalidades palatales		31%
Malformaciones renales		15%

# Defectos cardiológicos

- Afectación entre 80-92% (40-50% manifestación en infancia)
- Compromiso conotruncal.



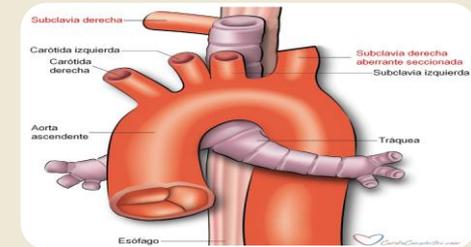
## Tetralogía de Fallot

- Crisis cianógenas
- Circulación pulmonar interrumpida



## Arco aórtico interrumpido

- Mayor frecuencia tipo B



## Subclavia aberrante

- Dificultades de deglución
- Problemas respiratorios

# Estudio ecocardiográfico

- ❑ Estenosis de rama pulmonar aislada.
- ❑ No ductus-dependiente en periodo neonatal.
- ❑ Ecocardiograma normal.
- ❑ ECG sin alteraciones.

# Defectos respiratorios



Anomalias  
velopalatinas



Insuficiencia  
velofaríngea



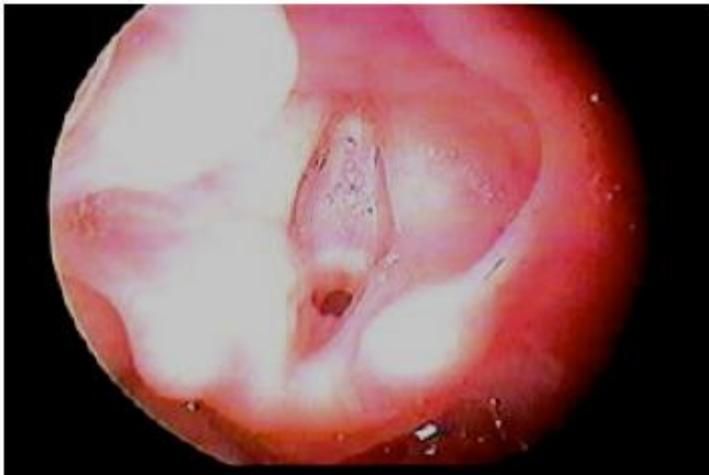
Laringomalacia  
supraglótica



Compresión vía  
aérea.  
Carótidas  
internas  
anómalas

# Masa tumoral vs malformación vía aérea

- Laringoscopia (1/9/15): Tumor miofibrobástico a nivel de glotis que incluye cuerdas vocales.
- Laringoscopia (8/9/15): Lesión en supraglotis y glotis sugestiva de malformación laríngea(atresia laríngea grado III).
- Traqueotomía (6/10/15)



A. Tipo I. Membrana anterior delgada. Abarca hasta el 35% de la luz glótica (paciente 1). B. Tipo II. Membrana anterior moderadamente gruesa. Abarca 35 a 50% de la luz glótica (paciente 3). C. Tipo III. Membrana anterior gruesa. Abarca 50 a 75% de la luz glótica. Se puede extender a la subglotis (paciente 4). D. Tipo IV. Membrana uniformemente gruesa. Abarca 75 a 90% de la luz glótica. No se individualizan las cuerdas vocales. Componente subglótico cartilaginoso (paciente 8).

An Pediatr (Barc). 2012;77(2):130-135



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



ORIGINAL BREVE

Síndrome de microdelección 22q11: manifestaciones cardiorrespiratorias y utilidad de la fibrobroncoscopia

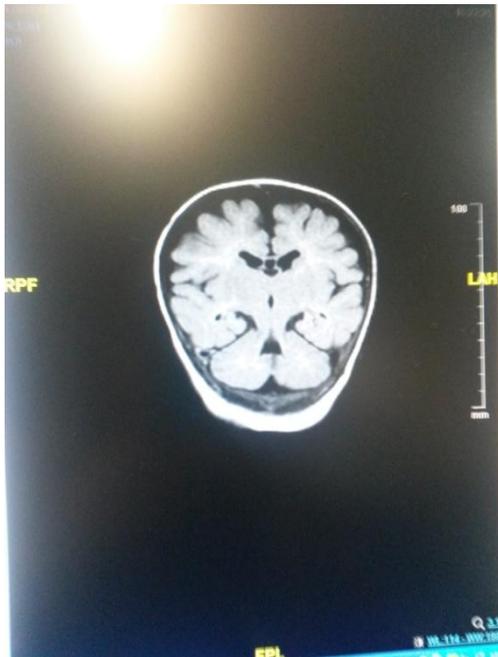
M. Azpilicueta Idarreta<sup>a,\*</sup>, J. Torres-Borrego<sup>b</sup>, J.J. Gilbert Pérez<sup>a</sup>, E. Ulloa Santamaría<sup>a</sup> y M. Frías Pérez<sup>a</sup>

# Hipocalcemia refractaria

- Hipoparatiroidismo por hipoplasia o aplasia paratiroidea.
- Afectación paratiroides en 80-90% pacientes.
- Disminución niveles de PTH.
- Clínica: tetania, convulsiones, hipotensión y QTc alargado.
- Principales manifestaciones en periodo neonatal.

# Hipocalcemia sintomática

- Descenso de niveles de calcio iónico hasta 0.97
- Temblor y clonus sintomático.
- Convulsión EEG: Normal
  - RM: lesión transitoria del cuerpo calloso



# Inmunología

- Compromiso inmune variable
- Hipoplasia tímica → linfocitos T
- In vitro buena respuesta linfocitaria
- Inmunoglobulinas normales

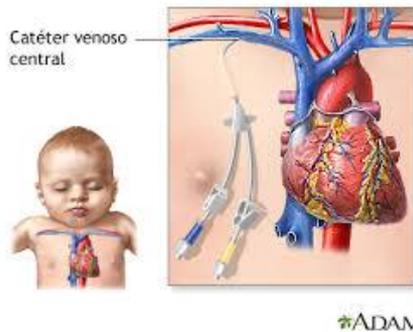
# Sepsis y estudio de inmunodeficiencia

4 episodios de sepsis asociado a catéter

Candidiasis esofágica

Sepsis enterobacteria

ESTAFILOCÓCICAS



HONGO



BACILO GRAM -



FALLO DE MEDRO

COMPATIBLE CON INMUNODEFICIENCIA DE LINF T

# Estudio inmunológico

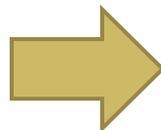
- Niños con diagnóstico < 1 año.
  1. Hemograma con frotis. Valorar recuento linfocitario.
  2. Fenotipo linfocitario ampliado (CD3, CD4, CD8, CD16/56 y CD19).
  3. Dosaje de inmunoglobulinas (G, A y M),
  4. Respuesta proliferativa linfocitaria in vitro a mitógeno PHA-fitohemaglutinina.

# Inmunodeficiencia

- Marcada disminución de linfocitos T con cifras bajas de linf TCD4+ naive y activación frente a PHA disminuída.

	2-3 m	4-8m	12-23 m	2-5 a	7-17a	Adulto
<b>Linf T CD3</b>	2070-6540	2280-6450	1460-5440	1400-4230	1400-2000	960-2600
<b>Linf T CD 4</b>	1460-5116	1690-4600	1020-3600	900-2860	700-1100	540-1660

**Linf T CD3+** 367  
**Linf T CD4** 265  
**Linf T CD8** 71  
**Linf tCD4 naive** 1% total.



**Síndrome DiGeorge completo**

# Clasificación inmunodeficiencia

- **Sd 22q11 completo:** Linf T CD3 < 500cél/mL+ respuesta disminuída.
- **Sd 22q11 atípico:** rash+ linfadenopatías+ hepatomegalia+ linfopenia más leve
- **Sd 22q11 leve-moderado:** 500-1500 cél/mL linf TCD3

	Al diagnóstico	6m	12m	36-48m
Subpoblaciones de linf en sangre periférica	★	★	★	
Respuesta proliferativa de linf T a mitógenos	★		★	
Respuesta proliferativa de LT a antígenos específicos			★	
Dosificación Ig séricas			★	
Cuantificación de Ac específicos				★

# Tratamiento inmunodeficiencia

- Ante valores de linf T CD4 <p5 se inicia profilaxis. frente a *Pneumocistis Carinii* (Trimetropin Sulfametoxazol) y Hongos (Fluconazol).
- ¿Transplante de timo?



**blood**

2007 109: 4539-4547

doi:10.1182/blood-2006-10-048652 originally published  
online February 6, 2007

**Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants**

M. Louise Marker, Blythe H. Devlin, Marilyn J. Alexeff, Jie Li, Elizabeth A. McCarthy, Stephanie E. Gupton, Ivan K. Chinn, Laura P. Hale, Thomas B. Kepler, Min He, Marcella Sarzotti, Michael A. Skinner, Henry E. Rice and Jeffrey C. Hoehner

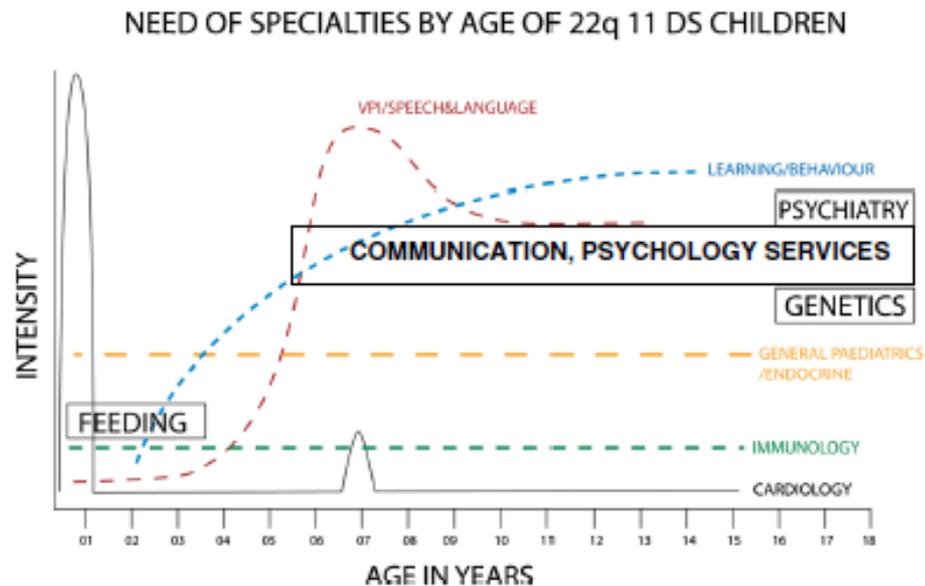
# Seguimiento

Table II. Recommended assessments for 22q11.2 deletion syndrome\*

Assessment	At diagnosis	Infancy (0-12 months)	Preschool age (1-5 years)	School age (6-11 years)	Adolescence (12-18 years)	Adulthood (>18 years)
Ionized calcium, parathyroid hormone <sup>†</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) <sup>†</sup>	✓		✓	✓	✓	✓
Complete blood cell count and differential (annual)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Immunologic evaluation <sup>‡</sup>	✓	✓ <sup>§</sup>	✓ <sup>§</sup>			
Ophthalmology	✓		✓	✓		
Evaluate palate <sup>¶</sup>	✓	✓	✓	✓		
Audiology	✓	✓	✓	✓		✓
Cervical spine (>age 4 years)			✓ <sup>  </sup>	✓		
Scoliosis examination	✓		✓		✓	
Dental evaluation			✓	✓	✓	✓
Renal ultrasound	✓					
Electrocardiogram	✓					✓
Echocardiogram	✓					
Development <sup>**</sup>	✓	✓	✓			
School performance				✓	✓	
Socialization/functioning	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Psychiatric/emotional/behavioral <sup>††</sup>	✓		✓	✓	✓	✓
Systems review	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Deletion studies of parents	✓					
Genetic counseling <sup>††</sup>	✓				✓	✓
Gynecologic and contraceptive services					✓	✓

# Pronóstico

- Evaluación individual del caso → respiratoria/Inmunodeficiencia
- Abordaje multidisciplinar y seguimiento exhaustivo por hospitalización a domicilio.
- Seguimiento del desarrollo psicomotriz



Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. Eur J Pediatr (2014)

# Bibliografía

- Estefanía Vázquez- Echeverri, Federico Sierra, Claudia M. Trujillo-Vargas, Julio C. Orrego-Arango, Carlos Garcés-Samudio. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11. Infectio. 2016; 20(1) 42-52
- M.Louise Markert, Blythe H.Devlin, Marilyn J.Alexieff, Jie Li, Elisabeth A. McCarthy, Stephannie e. Grupton. Review of 54 pacientes with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. 2007. American Society of Hematology.
- M. Azpilicueta Idarretaa, J. Torres-Borregob, J.J. Gilbert Péreza, E. Ulloa Santamaríaa y M. Frías Péreza. Síndrome de microdelección 22q11: manifestaciones cardiorrespiratorias y utilidad de la fibrobroncoscopia. 2012. Anales de Pediatría.
- Anne S. Bassett, MD,\* Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC,\* Koen Devriendt, MD. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. J Pediatr 2011; 159: 332-9.
- Alex Habel, Richard Herriot , Dinakantha Kumararatne, Jeremy Allgrove , Kate Baker Helen Baxendale , Frances Bu'Lock, Helen Firth. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. Eur J Pediatr (2014) 173:757–765