

SÍNDROME MICRODELECIÓN 22Q11

Laura Ureña Horno R1

Tutoras: MariCarmen Vicent y Amelia Herrero

Sección: Lactantes



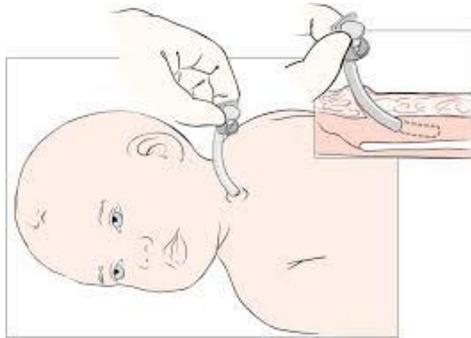
**Servicio de
Pediatria**

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

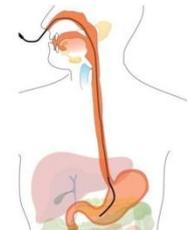
Temblor e hipocalcemia constatada.
CONVULSIÓN

Sepsis asociada a estafilococo
y candidiasis esofágica

Reflujo gastroesofágico grave

Malnutrición y fallo
de medro

Sonda nasogástrica



Estudio genético

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

Diagnóstico diferencial

| TABLA con las características clínicas más frecuentes | DiGeorge (DG) | Velocardiofacial (VCF) | Sedlackova Shprintzen | Kouseff | Delección 22q11.2 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 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 | +/- | +/- | - | | +/- |
| OTROS | ++ | + | +/- | Agnesia renal | Enfermedad de Graves +/- |
| 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

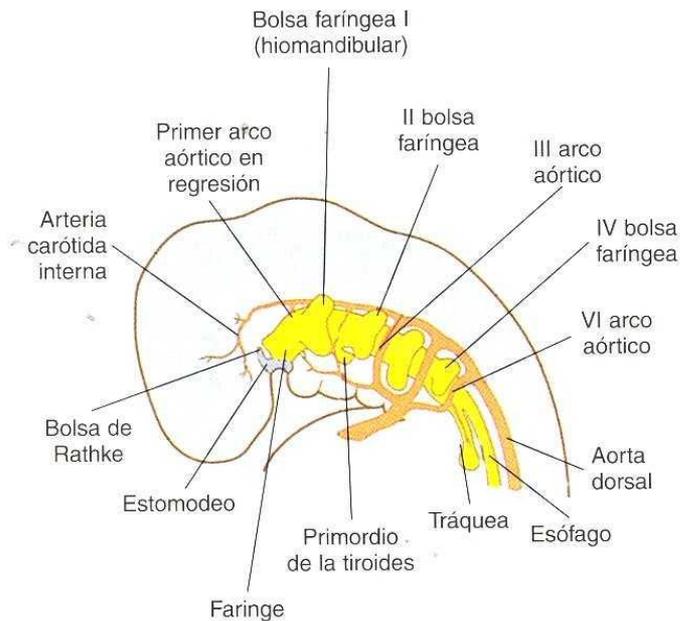
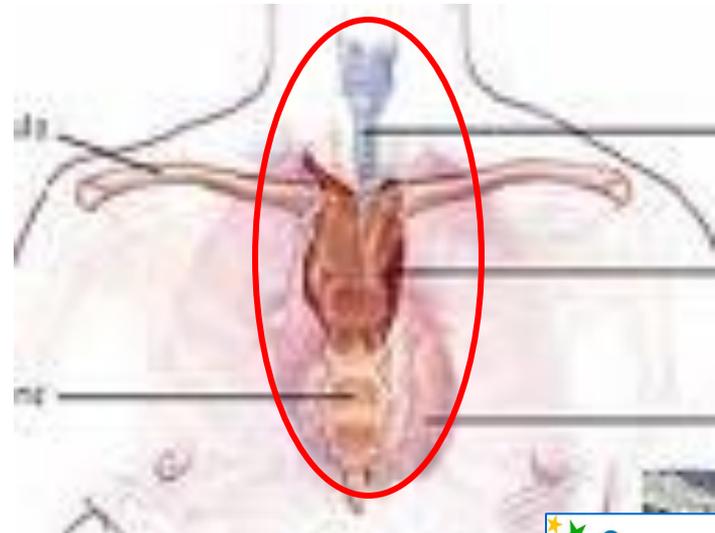


Figura 13-2 Organización básica de la región branquial del embrión humano al final del primer mes.

Fallo de migración de 3° y 4° bolsa faríngea



Manifestaciones clínicas

| Fascies anormal | 165/165 | 100% |
|-------------------------------|----------------|-------------|
| Afectación cardíaca congénita | 136/165 | 82% |
| Dificultades de aprendizaje | 132/165 | 80% |
| Hipocalcemia neonatal | 121/165 | 73% |
| Deficiencia de linfocitos T | 97/165 | 59% |
| Anormalidades esqueléticas | 52/165 | 32% |
| Anormalidades paladar | 51/165 | 31% |
| Malformaciones renales | 25/165 | 15% |

Manifestaciones clínicas



Defectos cardiológicos

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



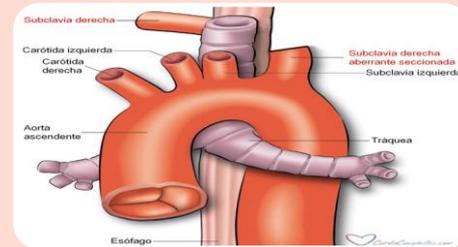
Tetralogía de Fallot

- Crisis cianógenas
- Circulación pulmonar interrumpida



Arco aórtico interrumpido

- Mayor frecuencia tipo B



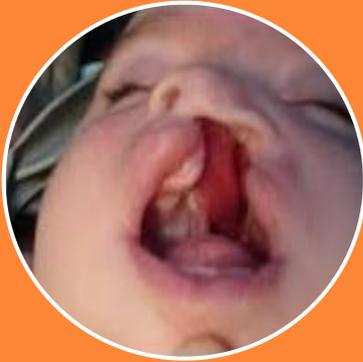
Subclavia aberrante

- Dificultades de deglución
- Problemas respiratorios

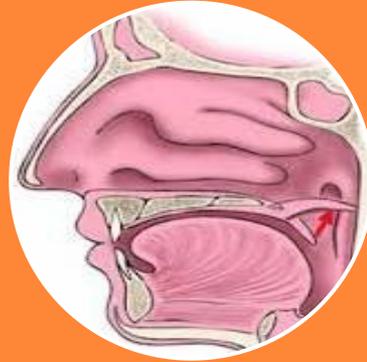
Estudio ecocardiográfico

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

Defectos respiratorios



Anomalias
velopalatinas



Insuficiencia
velofaríngea



Laringomalacia
supraglótica

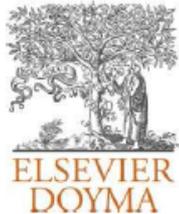


Compresión vía
aérea.
Carótidas
internas
anómalas

Hallazgos fibrobroncoscopia

- Masa subglótica de etiología desconocida
- Atresia traqueal incompleta

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



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



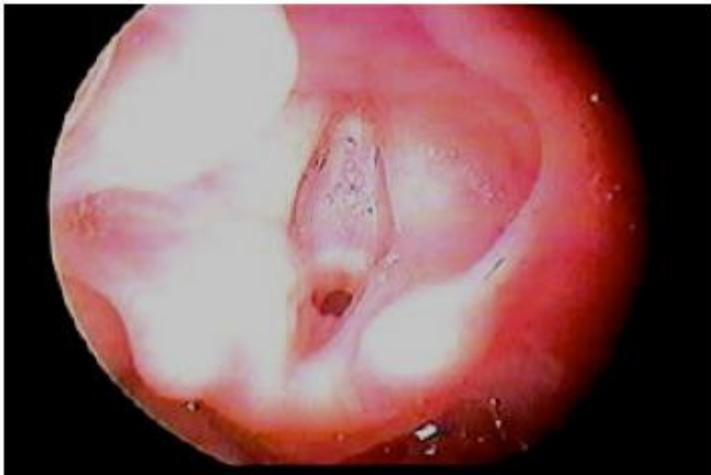
ORIGINAL BREVE

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

M. Azpilicueta Idarreta^{a,*}, J. Torres-Borrego^b, J.J. Gilbert Pérez^a,
E. Ulloa Santamaría^a y M. Frías Pérez^a

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)



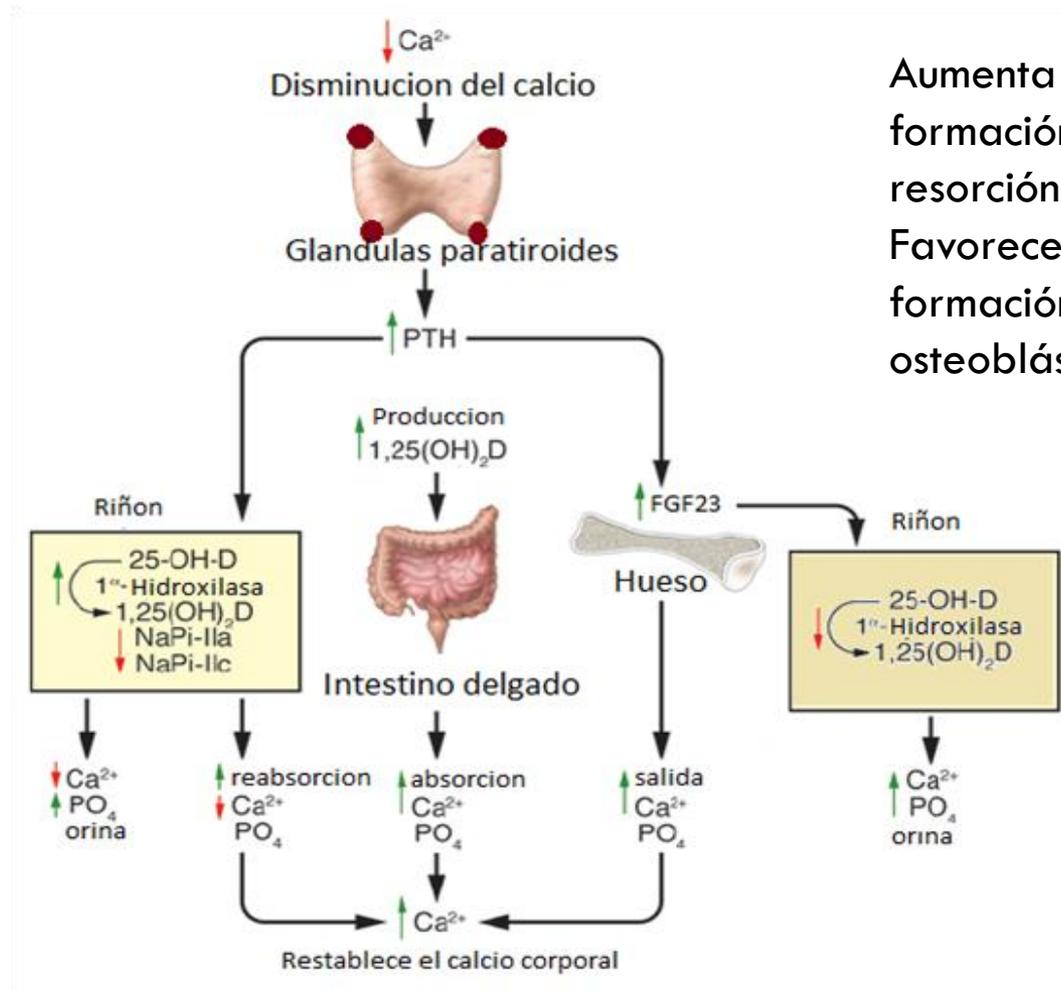
A. Tipo I. Membrana anterior delgada. Abarca hasta el 35% de la luz glótica (paciente 1). B. Tipo II. Membrana anterior moderadamente gruesa. Abarca 35 a 50% de la luz glótica (paciente 3). C. Tipo III. Membrana anterior gruesa. Abarca 50 a 75% de la luz glótica. Se puede extender a la subglotis (paciente 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).

Hipocalcemia refractaria

- Hipoparatiroidismo secundario a 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

Fisiopatología

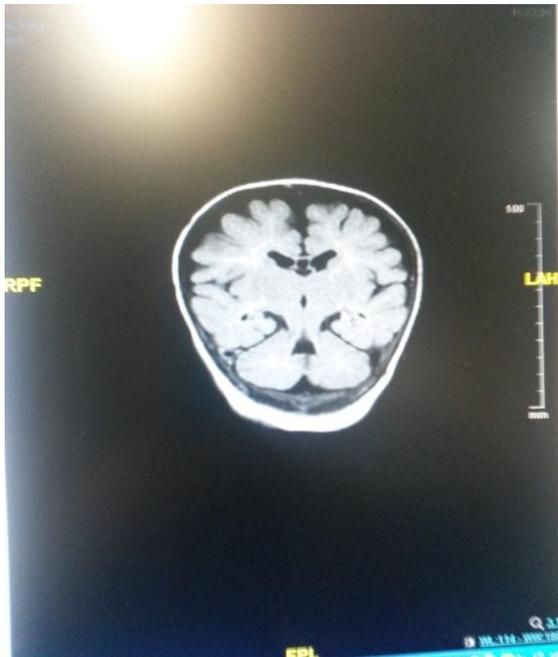
Inhibe la reabsorción de fosfato
Estimula la síntesis de 1,25(OH)₂D₃



Aumenta la formación y resorción ósea
Favorece la formación osteoblástica

Hipocalcemia sintomática

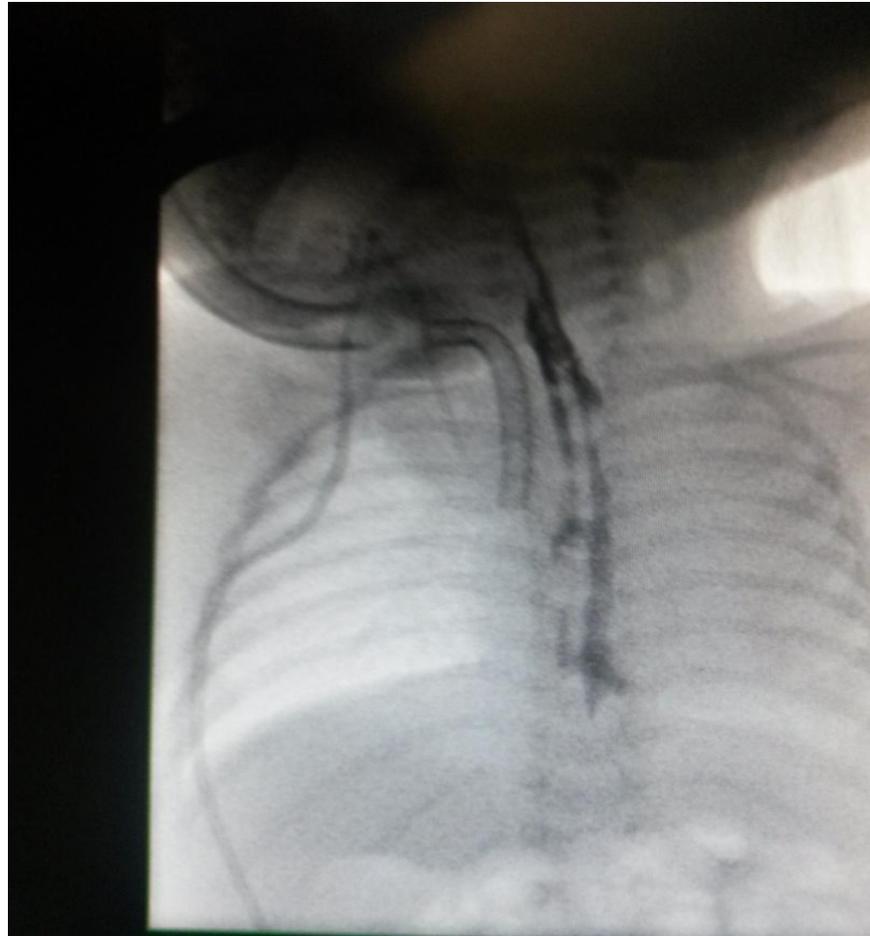
- Descenso de niveles de calcio iónico hasta 0,97
- Temblor y clonus sintomático
- Convulsión EEG: normal
 - RM: lesión transitoria del cuerpo calloso



Reflujo gastroesofágico

- RGE vs hipotonía faríngea
- Incoordinación respiración-deglución
- Esofagograma
- Seguimiento exhaustivo de ganancia ponderal

Reflujo gastroesofágico



Inmunología

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

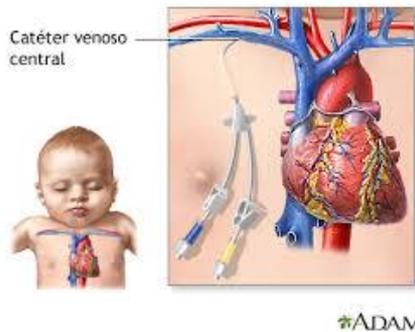
Sepsis y estudio de inmunodeficiencia

4 episodios de sepsis
asociado a catéter

Candidiasis
esofágica

Sepsis enterococo

ESTAFILOCÓCICAS



HONGO



BACILO GRAM +



FALLO DE MEDRO

COMPATIBLE CON INMUNODEFICIENCIA DE LINF T

Estudio inmunológico

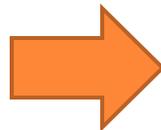
- Niños con diagnóstico < 1 año
 1. Hemograma con frotis. Valorar recuento linfocitario
 2. Fenotipo linfocitario ampliado (CD3, CD4, CD8, CD16/56 y CD19)
 3. Dosaje de inmunoglobulinas (G, A y M)
 4. Respuesta proliferativa linfocitaria in vitro a mitógeno PHA-fitohemaglutinina

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 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Linf T CD3 | 2070-6540 | 2280-6450 | 1460-5440 | 1400-4230 | 1400-2000 | 960-2600 |
| Linf T CD 4 | 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)
- ¿Trasplante 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

Resultados

- De los 54 individuos iniciales candidatos a trasplante de timo (atimia) se pudo realizar trasplante en 44 de ellos (81%)
- Todos los pacientes trasplantados recibieron infusiones de inmunoglobulinas 2 años tras trasplante
- 33 de los 44 pacientes trasplantados sobrevivieron (75%) durante el periodo observacional (13 años)
- Los 11 pacientes sometidos a trasplante y fallecidos lo hicieron los 12 primeros meses postrasplante, y ninguno de ellos fue secundario al trasplante tímico
- Se comienza a ver proliferación de linf T 3-6 meses postrasplante
- Respuesta PHA adecuada a los 6-12 meses

Tratamiento al alta

- Nutrición enteral a través de sonda NG. Tomas de 90ml/3h
- Cánula de traqueostomía
- Alfacalcidiol
- Hidroferol
- Gluconato cálcico
- Trimetropin-sulfametoxazol
- Fluconazol
- Actualmente en seguimiento por **UHD Pediátrica**

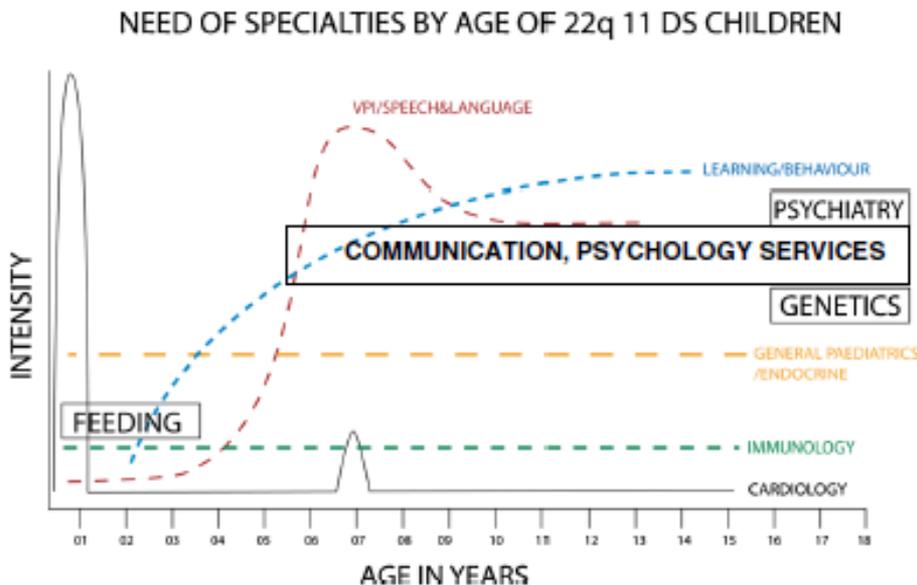
Seguimiento

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 [†] | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) [†] | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Complete blood cell count and differential (annual) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Immunologic evaluation [‡] | ✓ | ✓ [§] | ✓ [§] | | | |
| Ophthalmology | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Evaluate palate [¶] | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Audiology | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ |
| Cervical spine (>age 4 years) | | | ✓ | | | |
| Scoliosis examination | ✓ | | ✓ | | ✓ | |
| Dental evaluation | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Renal ultrasound | ✓ | | | | | ✓ |
| Electrocardiogram | ✓ | | | | | ✓ |
| Echocardiogram | ✓ | | | | | |
| Development ^{**} | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| School performance | | | | ✓ | ✓ | |
| Socialization/functioning | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Psychiatric/emotional/behavioral ^{††} | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Systems review | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Deletion studies of parents | ✓ | | | | | |
| Genetic counseling ^{††} | ✓ | | | | ✓ | ✓ |
| Gynecologic and contraceptive services | | | | | ✓ | ✓ |

Pronóstico

- Evaluación individual del caso → Vía 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.

- Vázquez- Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11. Infectio. 2016; 20: 42-52
- Louise Markert M, Devlin BH, Alexieff MH, Li J, McCarthy EA, Grupton S, et al. Review of 54 pacientes with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood. 2007; 109: 4539-47.
- Azpilicueta Idarreta M, Torres-Borrego J, Gilbert Pérez JJ, Ulloa Santamaría E, Frías Pérez M. Síndrome de microdelección 22q11: manifestaciones cardiorrespiratorias y utilidad de la fibrobroncoscopia. 2012. An Pediatr. 2012; 77: 130-5
- 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; 173:757–65