



“En atención primaria de salud: ciencia para todos”

Síndrome de DiGeorge.

Autores: MSc. Dra. Tania Flores Prieto ¹

Dra. Yurisleidys Nueva Gendis ²

Dra. Yulia Barnet Ricardo ³

Dr. Raúl Ávila Soria ⁴

¹ <https://orcid.org/0000-0002-1309-1461>

Centro de trabajo: Policlínico Docente “Mayor Jorge Luis Estevanel”.

Dirección: Ave. 26 de julio. Cueto. Municipio Cueto. Provincia Holguín.

Cuba

Correo electrónico: milaidisperez@infomed.sld.cu

² <https://orcid.org/0000-0003-4234-8489>

Centro de trabajo: Dirección Municipal de Salud. Dirección Calle Frank

País # 258. Cueto. Municipio Cueto. Provincia Holguín. Cueto. Cuba

³ <https://orcid.org/0000-0003-0072-9320>

Centro de trabajo: Policlínico Jorge Luis Estevanel Dirección: Ave. 26 de

julio. Cueto. Municipio Cueto. Provincia Holguín. País Cuba

⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5272-6565>

Centro de trabajo: Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología. Calle

Carlos Manuel de Céspedes. Municipio Cueto. Provincia Holguín. País

Cuba

RESUMEN:

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre el Síndrome de DiGeorge y de la microdelección del cromosoma 22, que nos permitirá realizar el asesoramiento genético relacionado con el diagnóstico prenatal y postnatal de esta enfermedad; y de esta manera confeccionar una hoja con carácter informativo-educativo para lograr una mayor comprensión y análisis de la situación por la familia. Ayudará al diagnóstico temprano de las complicaciones asociadas a este síndrome; para de esta manera tratarlas o prevenirlas.

Palabras claves: Síndrome de DiGeorge, Asesoramiento genético

SUMMARY:

An up-to-date bibliographical revision on the Syndrome of DiGeorge and of the microdelección of the chromosome 22, that allows to be carried out the genetic advice related with the prenatal and postnatal diagnosis of this illness; and this way to make a leaf with informative-educational character to achieve a bigger understanding and analysis of the situation for the family. This syndrome will help the premature diagnosis of the correlated complications; Stops this way to treat them or to prevent them.

Key words: Syndrome of DiGeorge, genetic Advice

INTRODUCCIÓN

Con los avances alcanzados en la comprensión del Genoma Humano y sus aplicaciones desde el punto de vista científico y del conocimiento humano, este nuevo siglo promete grandes y sorprendentes avances en la Genética Médica. Y dentro de ella el proceso de Asesoramiento Genético (AG) tiene gran importancia en la prevención, comprensión y el diagnóstico de las enfermedades genéticas, la información y orientación a pacientes y familiares para el enfrentamiento y manejo bioéticamente acertado de las mismas^(1,2)

Dentro de las enfermedades genéticas tenemos las cromosomopatías que pueden ser de número o estructurales, que incluyen todos los trastornos relacionados con los cambios visibles al microscopio de luz. Se considera que por lo menos el 7,5% de todas las concepciones de la especie humana tienen alguna anomalía cromosómica, la mayor parte de las cuales se abortan espontáneamente en el 1er trimestre del embarazo, alrededor de un 60% e influyen en el 5% de los abortos del 2do trimestre y en los mortinatos⁽³⁾

Las deleciones pueden ser terminales (la pérdida de uno de los extremos del cromosoma) o intersticiales (que es la ruptura entre dos puntos del cromosoma). Como el segmento intersticial carece de centrómero, se comporta como uno acrocéntrico y se pierde en las subsiguientes divisiones celulares. Cuando son deleciones visibles (alrededor de 4000Kpb) contienen muchos genes contiguos y cuando son en un autosoma generan múltiples malformaciones congénitas, retardo mental, dismorfia y retardo en el crecimiento prenatal y/o postnatal.^(3, 4, 5) Cuando son muy pequeñas, que se encuentran en el límite de resolución del microscopio de luz se llaman microdeleciones. Estas ocurren por recombinación desigual entre cromosomas homólogos o cromátidas hermanas mal alineadas, o por segregación anormal de una translocación o una inversión equilibrada⁽⁶⁾

La afección que nos ocupa, el Síndrome de DiGeorge es causada por una **microdelección** del cromosoma 22q11 se asocia a: Aplasia o hipoplasia del Timo, hipoparatiroidismo congénito, anomalías faciales y defectos cardíacos congénitos.^(4, 5, 6)

Pero nos preguntamos: ¿Cómo hacemos el diagnóstico clínico de esta enfermedad? ¿qué se sabe de este tema? ¿Qué características presentan los sujetos afectados? Por lo que nos proyectamos como objetivo realizar una revisión bibliográfica de este síndrome, para elevar el conocimiento sobre él, sus causas, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

MÉTODO

Se realizó una amplia revisión bibliográfica sobre el Síndrome de DiGeorge, que aparece reportada en la literatura nacional e internacional, mediante los buscadores en Internet: Cubmed, Hinari, Medline, Lilacs y Pubmed. Además se revisaron libros y artículos científicos en formato impreso de las editoriales McGraw-Hill, Elsevier, Editorial Ciencias Médicas y Harcourt relacionados con el tema.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Breve reseña histórica:

En el año 1965 el médico endocrinólogo Angelo DiGeorge detectó que con frecuencia un grupo particular de características clínicas se presentaba junto:

Hipoparatiroidismo, hipoplasia o agenesia del Timo, defectos cardíacos conotruncales y dismorfia facial ^(1, 6, 7, 8, 9, 10)

En la década del 1980 se desarrolló una tecnología capaz de identificar el defecto cromosómico subyacente en este síndrome, **la microdelección del 22q11**, es decir la microdelección de la banda 11, del brazo largo del cromosoma 22), que también está asociada a otro síndrome clínico muy estudiado, el Síndrome Velocardiofacial. ^(7, 11, 12)

Historia Natural de la enfermedad:

La mayoría de los pacientes mueren alrededor del primer mes de vida, la causa más común de la muerte son los defectos cardiovasculares, la segunda causa son las enfermedades infecciosas producidas por la inmunodeficiencia del Timo y la tercera causa es relativa a la Hipocalcemia. ⁽⁹⁾

Epidemiología:

Se estima que la delección 22q11 se produce en 1 de cada 3000 recién nacidos vivos, aunque hay algunos autores que plantean que la frecuencia es de 1 en 5000 ^(9, 10) La mayoría de estas microdelecciones son episodios nuevos o esporádicos, sin embargo entre el 10% al 25% de los casos es hereditaria y afecta o pueden afectar a otros miembros de la familia por lo que corren el riesgo de transmitirla a sus descendientes. ^(3,11) Observándose esta en hijos de padres portadores de una delección o de una translocación balanceada. En estudios realizados se ha comprobado que si es la madre la portadora de la translocación, tiene un 10% de probabilidad de transmitirla a sus hijos, y si es por la vía paterna el riesgo es del 5%. ^(3, 6, 12) Esta delección del 22q11 se encuentra entre el 5 y el 10% de los pacientes portadores de una cardiopatía congénita. ⁽¹²⁾

Etiología:

El reconocimiento progresivo de una heterogeneidad etiológica es muy importante, la que se subdivide en 2 grandes grupos de pacientes: ^(7, 12)

1-Los pacientes portadores de microdelección 22q11, que son la gran mayoría, representando entre el 80-90% del total de los casos diagnosticados.

2-Aquellos que podrían deberse a otra causa, que sería capaz de producir un fenotipo idéntico.

La heterogeneidad etiológica de la anomalía del DiGeorge, se subdivide en ⁽¹²⁾:

1-Anomalías Citogenéticas:

-Delección 22q11.21-q11.23.

-Delección 17p.

-Delección 5p13

-Monosomía 22.

-Duplicación 8q22.qter.

-Monosomía 10p13.

2- Síndromes Mendelianos.

-Herencia autosómica dominante:

*Anomalía de DiGeorge aislada.

-Herencia autosómica recesiva:

*Anomalía de DiGeorge aislada.

*Anomalía de DiGeorge con retraso del crecimiento y muerte fetal.

3- Teratógenos:

- Alcohol.
- Retinoides.
- Diabetes materna.

4- Cuadros de origen desconocidos:

- Asociación CHARGE.
- Asociación de arrinencefalia.
- Síndrome de Kallman.

Genética y Fisiopatología:

La región cromosómica del DiGeorge, llamada Mínima Región Cromosómica del DiGeorge, ha sido totalmente clonada y secuenciada, varios de sus genes han sido mapeados, como el gen UFD1L declarado como el principal gen haploinsuficiente en estos grupos de síndromes, y el gen CDC45L2^(13,14,15), producto de los cuales, en particular el primero, es sugestivo que juegan un importante rol en el desarrollo craneo facial y cardíaco resultando en el fenotipo afectado, aunque en estudios realizados se ha comprobado que algunos casos son el resultado de haploinsuficiencias de otros genes localizados en la región distal delecionada^(13,14)

Actualmente es aceptado que la inmensa mayoría de estos pacientes se deben a la microdelección del 22q11 que da un cuadro de anomalía del desarrollo caracterizado por una haploinsuficiencia de una región genómica, por delección de 3 megabases en esa región, que se asocia a una variedad de fenotipos clínicos que incluyen el Síndrome de DiGeorge.^(7,8)

Esta región contiene genes que juegan un papel importante durante la embriogénesis en el desarrollo normal de los órganos derivados de las 3er y 4ta bolsas faríngeas como son: El Timo, las glándulas Paratiroides y la estructura conotruncal del Corazón y entre estos genes se incluyen algunos factores de transcripción involucrados con el desarrollo cardíaco⁽⁸⁾. Que al estar delecionados traen por consecuencia una morfogénesis incompleta tratándose de anomalías que representan fases incompletas en el desarrollo de estas estructuras que incluye⁽¹⁶⁾:

- Hipoplasias.
- Separación incompleta.
- Cierre incompleto.
- Tabicación incompleta.
- Migración incompleta del mesodermo.
- Rotación incompleta.
- Resolución incompleta de la forma inicial.
- Persistencia de la localización primitiva.

Alrededor de un 75-90% de los pacientes presentan deleciones de "novo", pero existe entre un 25-10% de los casos en que los progenitores son monosómicos para esa región, por lo tanto estos tienen un 50%(1/2) de probabilidad de tener un hijo(a) afectado(a), independientemente de cual sea el grado de expresión fenotípica de esta microdelección en ellos, siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante.^(3, 7, 8)

Características clínicas:

1-Dismorfia facial:

- Hipertelorismo.
- Fisuras palpebrales cortas.
- Párpados caídos.
- Anomalías menores de las orejas: pequeñas y cuadradas en su parte superior.
- Boca, mentón y zonas laterales de la punta de la nariz de tamaños reducidos.
- Paladar hendido y/o labio leporino.
- Úvula bífida.
- Fascie de llanto asimétrico.

2-Glándulas Paratiroides ausentes o incompletas que provoca hipocalcemia, la cual suele presentarse como una tetania neonatal.

3-Timo ausente o hipoplásico:

-Inmunodeficiencia por un déficit de células "T" lo que causa susceptibilidad a las infecciones.

4-Defectos cardíacos congénitos:

- Tetralogía de Fallot.
- Interrupción del arco aórtico tipo B.
- Arco aórtico derecho.
- Comunicación interventricular.
- Anillos vasculares.

5-Alteraciones funcionales:

- Deficiencia variable del crecimiento.
- Problemas del lenguaje.
- Pérdidas de audición.
- Deficiencias de alimentación.
- Trastornos psiquiátricos (esquizofrenia).

6-Otras anomalías:

- Hidronefrosis.
- Riñones poliquísticos.
- Agenesia renal. ^(3, 6, 7, 8, 9, 10)

Diagnóstico:

Clínico

Con la historia prenatal, los antecedentes patológicos personales y familiares y examen físico buscando todos los signos que acompañan a este síndrome, indicándole una serie de complementarios para detectar las deficiencias en los órganos como son:

- Análisis de sangre para definir problemas del sistema inmunológico e hipocalcemia.
- Rayos X como la resonancia magnética y la tomografía para determinar agenesia o hipoplasia de los órganos.
- Ecocardiograma que evalúa las estructuras del Corazón y su función.
- Ultrasonido para detectar agenesia renal o riñón poliquístico. ^(3, 6, 7, 8, 9,10)

Citogenético:

Al identificar las características de esta afección se debe realizar un análisis de sangre periférica para detectar la delección del 22q11. Realizando el diagnóstico con la utilización de diferentes técnicas, pero la cuantificación del número en la región

submicroscópica delecionada, que inicialmente se denominó DGCR(región crítica del DiGeorge), se realiza por la técnica de FISH(Fluorescence In Situ Hybridization), en preparaciones en células en metafase, demostrando ser hasta el momento la técnica más sencilla y sensible, utilizando sondas de DNA que se encuentran en los extremos de esta región delecionada N25 y R35 y se utilizan también marcadores internos de la región, el H160b. Detectándose deleciones en toda la región, en un 80% de los casos, la cual puede tener entre 400000 pares de bases(400Kpb) hasta 2 millones de pares de bases(2Mpb) por lo que no se puede excluir que existan deleciones más pequeñas que los marcadores internos conocidos no pueden detectar. (7, 8, 15, 16, 17, 18, 19)

El tratamiento (6, 9, 10, 17, 20)

Específico será determinado basándose en los siguientes aspectos:

- La edad del niño(a), su estado general de salud y su historia médica.
- En que estadio está la enfermedad.
- La tolerancia del niño(a) a determinados medicamentos y procedimientos o terapias específicas.
- El tipo de enfermedad.
- La expectativa para la evolución de la enfermedad.

Por lo que el tratamiento dependerá de las características de cada niño(a) en particular y puede incluir lo siguiente. (10)

-La evaluación de los defectos cardíacos por cardiología pues la mayoría necesitan tratamiento quirúrgico para evitar la muerte o graves complicaciones que llevarían a esta. (20)

-El cirujano plástico, el maxilofacial y el foniatra evalúan el labio leporino, el paladar hendido y los problemas del lenguaje.

-Los especialistas gastroenterólogos y del habla evaluarán las dificultades de alimentación.

-El inmunólogo hará evaluaciones en todos los casos. Se debe evitar la aplicación de vacunas con virus vivos y todos los productos derivados de la sangre para la realización de transfusiones (si fueran necesarias) deberán irradiarse. En casos graves donde el sistema inmunológico no funciona se requiere un trasplante de médula ósea.

-Muchos recién nacidos se beneficiarán de una temprana intervención que los ayude a solucionar problemas de fuerza muscular, estimulación mental y del habla. (17)

Pronóstico:

Reservado por las complicaciones que aparecen en los primeros días de vida, que suelen provocar la muerte sino se tratan correctamente. (10)

Los que son un serio problema biopsicosocial pues son defectos severos con incuestionable repercusión en el individuo, la familia y la sociedad. Por lo que debemos de conocerlos para de esta manera diagnosticarlo, tratarlos o prevenirlos.

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica nos permitirá realizar el asesoramiento genético relacionado con el diagnóstico prenatal y postnatal de esta enfermedad; y de esta manera confeccionar una hoja con carácter informativo-educativo para lograr una

mayor comprensión y análisis de la situación por la familia. Ayudará al diagnóstico temprano de las complicaciones asociadas a este síndrome; para de esta manera tratarlas o prevenirlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harper P. Genetic Counseling, An introduction. In Practical Genetic Counseling. Fifth edition. Oxford, 1998:1-3.
2. Rojas Betancourt IA, Marcheco Teruel B. Efectividad y aspectos éticos del asesoramiento genético en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2021 Mar [citado 21 Feb 2023]; 47 (1): e2191. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-4662021000100015&lng=es. Epub 01-Mar-2021.
3. Lisker R, Armendares S. Introducción a la Genética Humana. México. ED: EL Manual Moderno, [Internet]. 1994. [citado 21 Feb 2023]; Disponible en: https://kupdf.net/download/introduccion-a-la-genetica-humana-rubenlisker_5afad758e2b6f58a0712836f_pdf
4. Bueno M, Pérez-González JM; Bueno O. El cromosoma humano 22. Canarias Pediatr, [Internet]. 2000 [citado 21 Feb 2023]; 24(1): [Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2497272>
5. Borgmann S, Luhmer I, Arslan-Kirchner M, Kallfelz HC, Schmidtke J. A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: no evidence for deletions in non-syndromic patients. Eur J Pediatr [Internet] 1999 Dec [citado 21 Feb 2023]; 158(12): [Aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10592069/>
6. Thompson MW, Mc Innes R, Willard HF. Genética en medicina. 5ta Ed; 1996.31-40; 195-215.
7. Del Emery and Rimoin`s. Principles and practice of Medical Genetics. 4th Ed 2002.Cap 46.p.1215-1235.
8. Sebastián-Lázaro D, Brun-Gasca C, Fornieles-Deu A. Voz y habla de los niños con síndrome de delección de 22q11. Rev Neurol [Internet] 2019 [citado 21 Feb 2023]; 68 (03): [Aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2018279>
9. Lyons Jones, K. Smith's Recognizable Patterns of Human malformation. Fourth Edition. WB Saunders Company. 1988.
10. Nelson. Tratado de Pediatría. Editora Médicas. 1998. Volumen 3: 131,391-398,715-717.
11. Mitnick RI, Bello IA, Shprintzen RI. Brain anomalies in velo-cardiofacial syndrome. Am J Med Genet; 1996; 45(4)
12. Del Campo Casanelles M, Pérez Rodríguez J, García Guereta L; Delicado, A; Quero Jiménez, J. CATCH-22 Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. Madrid. An Esp Pediatr; 1996; 45: 341-346.
13. Stephen T, Warren PD. Mutations of UFD1L Are not responsible for the Majority of cases of DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome without Deletions within chromosome 22q11. Am J Hum Genet, 1999. 65(1): 249.

14. Saitta Sc, McGrath IM, Mensch H, Shaikh TH, Zackai EH, Beverly SE. A22q11.2 Deletion that Excludes UFD1L and CDC45L in a patient with conotruncal and craniofacial Defects. Am J Hum Genet, 1999; 65(2): 562.
15. McKusick VA, Mendelian MD. Inherence in man a catalog of human genes and genetics disorders. Twelfth edition; Baltimore and London. Vol V. 1998; 1873-1874.
16. Smith DW. Atlas de Malformaciones Somáticas en el niño. Editorial Pediátrica Barcelona, 1972, 314.
17. Martin Memorial Health Systems. Los trastornos cardiovasculares: El Síndrome de DiGeorge [Internet] 2002 [citado 21 Feb 2023]. Disponible en: <http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/cardiac/digeorge.htm>.
18. Strachan T, Andrew PR. Genética molecular humana. Barcelona. Omega ED 1999:433- 440.
19. Solari AJ. Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina. Ed. Médica Panamericana, 1999:275-283.
20. Shad N, Kunzler R, Onat T. Differential diagnosis of congenital heart disease. New York and London .1997.Grune & Stratlon: 265-394.