

# Aplicación de Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH) en pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Deleción 22q11.2 (SD22q11.2)

## *Applying Fluorescent in situ hybridization (FISH) in patients with suspected clinical signs of 22q11.2 deletion syndrome (DS22q11.2).*

BÁRBARA CASALI<sup>a</sup>, FLORENCIA VILLEGAS<sup>b</sup>, ROMINA ARMANDO<sup>b</sup>, CELESTE ARGUELLES<sup>b</sup>,  
MARÍA DEL CARMEN FERNÁNDEZ<sup>b</sup>, CLAUDIA ARBERAS<sup>b</sup>, ADRIANA BOYWITT<sup>a</sup>, RODOLFO DE BELLIS<sup>a</sup>,  
ALEJANDRO LAUDICINA<sup>c</sup>, MARÍA GABRIELA ROPELATO<sup>a</sup>, IGNACIO BERGADÁ<sup>a</sup>, GRACIELA DEL REY<sup>a</sup>

### RESUMEN

El SD22q11.2 está asociado a síndromes de DiGeorge, velocardiofacial, facioconotruncal y Cayler, reconocidos con la misma etiología: microdeleción 22q11.2. El fenotipo es variable y presenta cardiopatía conotruncal (CC), dismorfias faciales, anomalías palatinas, inmunodeficiencias y trastornos del neurodesarrollo. Las manifestaciones endocrinológicas que predominan son talla baja, hipocalcemia neonatal asociada a hipoparatiroidismo y disfunción tiroidea. El 90% de los afectados presenta una deleción típica de 3-Mb, mientras que el resto tiene deleciones de menor tamaño o deleción localizada más distal a la región crítica

. El objetivo del trabajo es identificar en una cohorte de 63 pacientes con sospecha clínica de SD22q11.2, la presencia de la microdeleción 22q11.2 empleando como método diagnóstico la técnica de FISH y describir brevemente las características clínicas más prevalentes que presentan los pacientes con resultado de FISH positivo y negativo. La microdeleción 22q11.2 se identificó en el 38% (24/63) de los pacientes estudiados. Las caracterís-

ticas clínicas más prevalentes en este grupo fueron las cardiopatías congénitas conotruncales (95,6%), microcefalia (50%), inmunodeficiencias (50%), hipocalcemia (48,8%), anomalías del paladar (45,8%), retraso del desarrollo y déficit cognitivo (41,5%). En nuestro hospital, el algoritmo diagnóstico para la detección de la microdeleción 22q11.2 es el cariotipo de alta resolución y el estudio por la técnica de FISH.

**Palabras clave:** Síndrome de deleción 22q11.2, Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH), síndromes de DiGeorge, velocardiofacial, facioconotruncal y Cayler.

### ABSTRACT

DS22q11.2 is associated with a wide spectrum of clinical disorders (DiGeorge, velocardiofacial, facioconotruncal and Cayler syndromes) known to arise from the same etiology 22q11.2 microdeletion The phenotype is variable and includes conotruncal cardiac defect (CCD), facial phenotype, palate anomalies, immunodeficiency and developmental disorders. The endocrine manifestations are short stature (ST), neonatal hypocalcemia due to hy-

a. Laboratorio de Citogenética Humana. Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE), CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

b. Sección Genética Humana. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

c. Lexel SRL, División in vitro. Buenos Aires. Argentina.

**Correspondencia:** bcasali@cedie.org.ar

**Financiamiento:** Ninguno que declarar.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

poparathyroidism, and thyroid dysfunction. In 90% of patients with 22q11.1 deletion a common 3-Mb deletion has been found, whereas the rest of cases share a smaller deletion or more distal atypical deletions. The aim of the present study was to identify the 22q11.2 microdeletion by FISH in 63 patients from the Genetic and Endocrinology Division between 2002 and 2017 who had more than one clinical feature of DS22q11.2. High resolution karyotype and fluorescent *in situ* hybridization (FISH) were performed with different commercial probes. The 22q11.2 microdeletion was demonstrated in 24/63 patients (38%). The more relevant clinical features in this group were: conotruncal cardiac defect (95.6%), microcephaly (50%), immunodeficiency (50%), hypocalcaemia (48.8%) palate anomalies (45.8%), development delay and cognitive deficit (41.5%). In our hospital, the diagnostic algorithm for the detection of the 22q11.2 microdeletion is the high resolution karyotype and the study by the FISH technique.

**Key words:** 22q11.2 deletion syndrome, fluorescent *in situ* hybridization (FISH), DiGeorge, velocardiofacial, facioconotruncal and Cayler syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Delección 22q11.2 (SD22q11.2) engloba a un grupo de entidades clínicas previamente reconocidas como el Síndrome DiGeorge (SDG; MIN#188400)<sup>1</sup>, el Síndrome Velocardiofacial (SVCF; MIN#192430)<sup>1</sup>, el Síndrome Facio-conotruncal (SFCT; MIN# 217095)<sup>1</sup> y el Síndrome de Cayler (MIN# 125520).<sup>1</sup> Constituye la microdelección más frecuente en humanos y presenta una incidencia estimada de 1 en 4000-6000 recién nacidos vivos.<sup>2,3</sup>

La microdelección 22q11.2 se asocia a un cuadro clínico con malformaciones congénitas, caracterizado principalmente por anomalías cardíacas conotruncuales, dismorfias craneofaciales (hendiduras palpebrales cortas y hacia abajo, nariz con base ancha y bulbosa, boca estrecha y orejas pequeñas y bajas con hélix prominente) e insuficiencias velo-faríngeas. Los cuadros más severos se asocian a inmunodeficiencia con aplasia o hipoplasia del timo e hipocalcemia persistente por hipoparatiroidismo detectado usualmente en el período postnatal. En edades mayores predomina el retardo madurativo, déficit cognitivo y trastornos del comportamiento.<sup>4,5</sup> Los trastornos psiquiátricos son frecuentes en adultos, y en este último tiempo se ha observado una mayor proporción de pacientes con enfermedad de Parkinson y SD22q11.2.<sup>6</sup>

El diagnóstico clínico se confirma mediante

técnicas de citogenética molecular como la Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH) y/o moleculares como la Amplificación Múltiple dependiente de ligando (MLPA)<sup>7</sup> o Hibridación Genómica Comparativa por microarrays (aCGH). En nuestro hospital, el método disponible para su confirmación diagnóstica es la técnica de FISH, la misma es capaz de identificar el 90% de los afectados con deleciones típicas de 3 y 1,5 Mb, localizada en la región típicamente delecionada (TDR).

Dentro de la región crítica 22q11.2 se localizan alrededor de 45 genes codificantes conocidos, el gen TBX1, es el gen más importante asociado con el fenotipo cardíaco. TBX1 es un factor de transcripción T-box con alta expresión en las células embrionarias que participarán en el desarrollo de la región craneofacial, timo, glándulas paratiroides, arco aórtico y tracto de salida cardíaco, estructuras afectadas en el SD22q11.2. Otros genes que han tomado relevancia este último tiempo son CRKL, DGCR8, HIRA y el gen COMT. A pesar del esfuerzo realizado en los últimos años aún se desconoce el mecanismo responsable que pueda explicar la gran variabilidad fenotípica que presentan estos pacientes.<sup>8</sup>

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es identificar la presencia de la microdelección 22q11.2 utilizando la técnica de FISH en pacientes con sospecha clínica de SD22q11.2 y describir las características clínicas más prevalentes que presentan los pacientes con resultado FISH positivo y negativo.

## DESCRIPCIÓN

Se realizó un análisis retrospectivo de 63 pacientes, provenientes de la División de Endocrinología y del Servicio de Genética de nuestro hospital, derivados al laboratorio de citogenética durante el período 2002-2017 por presentar signos clínicos de SD22q11.2. Los pacientes fueron derivados para realizar estudios de cariotipo de alta resolución y FISH. Como criterio diagnóstico presentaron una o más de las siguientes características clínicas:

- Cardiopatías congénitas principalmente del tipo conotruncal
- Anomalías del paladar
- Hipocalcemia con hipoparatiroidismo
- Inmunodeficiencias asociadas a agenesia o hipoplasia de timo
- Retraso del desarrollo madurativo

- Características craneofaciales sugestivas (fenotipo)
- Progenitor o familiar con fenotipo sugestivo.

### Estudios citogenéticos con técnica de alta resolución

Se realizaron cultivos de 72 hs. de linfocitos de sangre periférica para el análisis de cariotipo con la técnica de alta resolución modificada por Yunis.<sup>9</sup> En total se analizaron 20 metafases y se examinó un mínimo de 3 veces el patrón de bandas de cada cromosoma para su correcta identificación. Los cariotipos se informaron con una resolución media de 500-550 bandas cromosómicas.

### Técnica de FISH para la identificación de la microdelección

Se realizó técnica de FISH a partir del material obtenido del cultivo de linfocitos de sangre periférica.<sup>10</sup> Para la detección de la microdelección se utilizaron tres sondas de distintas marcas comerciales según el período de estudio. Todas tienen en común la sonda con marcación roja en la región TDR o región típicamente deletionada. En la *Tabla 1* se describen y detallan las sondas comerciales empleadas.

Se consideró resultado positivo, es decir presencia de microdelección 22q11.2, en los casos donde se observó ausencia de una señal roja. En los casos donde se observó la presencia de las dos señales rojas localizadas en 22q11.2 el resultado

se consideró negativo, sin microdelección 22q11.2 (*Figura 1*). Los resultados fueron interpretados de acuerdo a las normas presentes en el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN-2013).<sup>11</sup>

### RESULTADOS

En total se analizaron 63 pacientes con uno o más signos clínicos de sospecha de SD22q11.2. La edad promedio al diagnóstico fue de 3.2 años (rango etario: 7 días de vida a 28 años) de los cuales 40 fueron de sexo masculino y 23 de sexo femenino.

La técnica de FISH identificó y confirmó la microdelección 22q11.2 en un 38% (n: 24/63) de los pacientes analizados (*Tabla 2*).

### Resultado FISH positivo: pacientes con microdelección

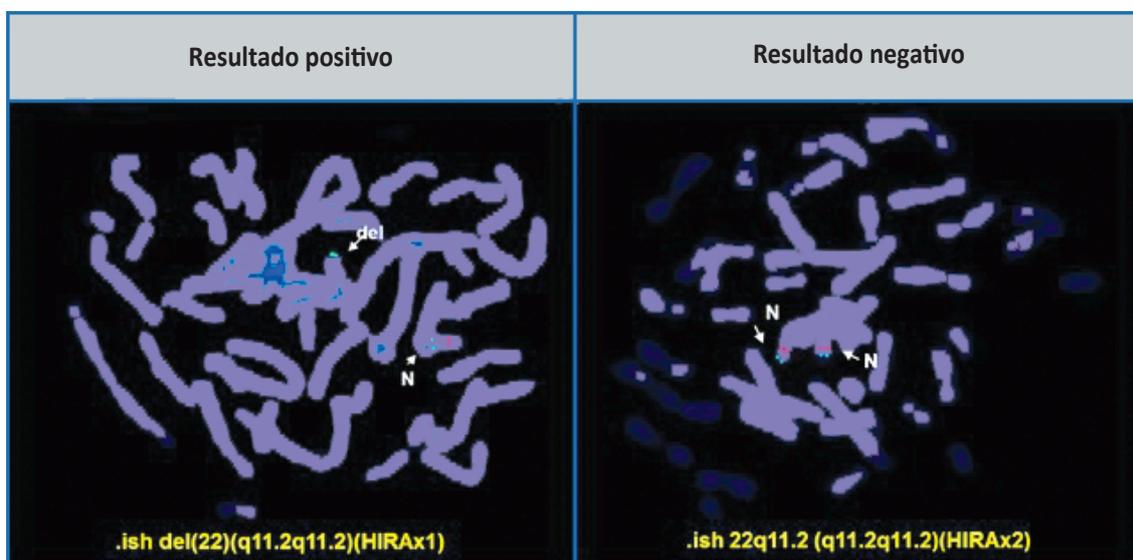
El 42% de los pacientes (n: 10/24) fueron estudiados por presentar como criterio diagnóstico: cardiopatía congénita, agenesia de timo-hipocalcemia y fenotipo, características clínicas altamente sugestivas de SD22q11.2.

Un 37,5 % de los pacientes (n: 9/24) se estudiaron por presentar cardiopatía congénita y fenotipo.

Un 12.5% (n: 3/24) por presentar antecedentes familiares y/o parentales con fenotipo.

Los restantes motivos de consulta fueron cardiopatías con hipocalcemia, cardiopatía congénita con anomalía del paladar e hipocalcemia con fenotipo.

**Figura 1:** Imagen que corresponde a dos metafases con la técnica de FISH



Resultado positivo: ausencia de una señal roja correspondiente a la región 22q11.2-locus HIRA (del) y dos señales verdes correspondientes al control 22qter. Resultado negativo: presencia de dos señales rojas y verdes (N: normal)

**Tabla 1:** Sondas comerciales empleadas en el estudio de los pacientes.

1) Vysis DiGeorge-Region Probe - LSI TUPLE 1 SpectrumOrange/LSI ARSA SpectrumGreen, incluye marcación roja para el gen HIRA en 22q11.2 y marcación verde para el gen ARSA en 22q13.3.	
2) VCF/DiGeorge, LiVe. Locus HIRA (Tuple-1)/BRC(22q11.23)/S1169 (22qter), incluye marcación roja para el locus HIRA o TDR, marcación verde para el gen BRC y marcación roja como control para la región subtelomérica 22qter.	
3) DiGeorge/VCFS TUPLE1 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe Combination, Cytocell. Incluye el gen TUPLE-1 dentro de la región TDR en 22q11.2 con marcación roja y locus N85A3 localizado en 22q13.3 con marcación o señal verde.	

Como contracolorante se utilizó DAPI. Las preparaciones se analizaron bajo microscopio de epifluorescencia en metafases y núcleos en interfases.

**Tabla 2.** Motivos de diagnóstico y edad de los pacientes con microdelección 22q11.2.

Paciente	Edad de dx	Motivo de diagnóstico
1	4 años	Tetralogía de Fallot-Baja Talla
2	3 meses	Cardiopatía congénita-fenotipo
3	21 años	Fenotipo-DI-hija afectada con microdelección 22q
4	3 meses	Cardiopatía congénita
5	12 meses	Cardiopatía congénita-hipocalcemia-agenesia de timo
6	2 meses	Cardiopatía congénita-hermano con microdelección 22q
7	7 años	Cardiopatía congénita-Inmunodeficiencia
8	10 meses	Cardiopatía congénita- hipocalcemia-agenesia de timo
9	8 meses	Cardiopatía congénita-agenesia de timo
10	4 meses	Cardiopatía congénita-hipocalcemia
11	3 meses	Polimalformado
12	3 meses	Cardiopatía congénita-hipocalcemia-fenotipo
13	2 años	Cardiopatía congénita-úvula bífida
14	18 meses	Hipocalcemia-convulsiones-Retardo madurativo
15	17 meses	Cardiopatía congénita-fenotipo
16	13 meses	Cardiopatía congénita-macroplaquetas
17	2 meses	Cardiopatía congénita-agenesia de timo
18	28 años	Cardiopatía congénita-baja talla-hija con micro del 22q
19	1 mes	Cardiopatía congénita-inmunodeficiencia
20	1 mes	Cardiopatía congénita-hipocalcemia-fenotipo
21	6 años	Baja talla con dismorfias
22	6 meses	Cardiopatía congénita-hipocalcemia-fenotipo
23	1 mes	Cardiopatía congénita-microcefalia
24	1 mes	Cardiopatía compleja-dismorfias

En el análisis citogenético inicial se observó la deleción de la banda 22q11.2 en 3 pacientes, pudiéndose confirmar en dos con la técnica de FISH.

En 5 afectados se pudieron realizar estudios parentales. Dos madres presentaron la microdelección por la técnica de FISH, en una de ellas se identificó en mosaico. Ambas tenían fenotipos con cardiopatía y discapacidad intelectual.

### Características clínicas

De los 24 pacientes con microdelección 22q11.2 sólo uno se presentó sin cardiopatía.

Los restantes pacientes (95,6%, n: 23) presentaban cardiopatías congénitas conotruncales como Tetralogía de Fallot (TF), Comunicación Interventricular (CIV), Ductus arterioso persistente (DAP), Interrupción del arco aórtico (IAA),

Transposición de grandes vasos (TGV), Atresia pulmonar (AP).

Otras anomalías cardíacas: Comunicación interauricular (CIA), defectos del ventrículo (DV), Ventrículo único, Foramen oval permeable (FOP) y Estenosis pulmonar (EP). La TF como única anomalía cardiovascular se presentó en 6/23 afectados. Los demás, presentaron varios tipos de anomalías cardíacas complejas (70%, n: 16/23). El 43,5% co-

respondió a CIV en combinación con diferentes anomalías cardiovasculares (Tabla 3).

Alrededor del 50% de los afectados presentaron alteraciones inmunológicas. Déficit de inmunidad celular (linfopenia): 5/24, déficit de inmunidad humoral: 5/24 e inmunodeficiencia combinada: 1/24.

El 45,8% (n: 11/24) de los pacientes presentaron hipocalcemia, con valores de PTH bajos (n: 4/11) y con valores de PTH normal (n: 5/11), dos pacientes sin registros. El 12,5% (n: 5/24) hipocalcemias por aplasia o hipoplasia de glándula paratiroides y alteraciones inmunológicas.

En las anomalías craneofaciales sobresalió la microcefalia (considerando el perímetro cefálico por debajo de 3DS) en un 50%. Hendiduras palpebrales cortas y ascendentes en 4/20, filtrum largo con boca pequeña en 4/20, puente nasal alto en 12/20, orejas pequeñas y de implantación baja 8/20, retro/ micrognatia 5/20. Y otras anomalías como dedos largos y finos (Figura 2).

El 45,8% (n: 11/24) presentaron anomalías del paladar, la mayoría con paladar alto y ojival.

El retraso del crecimiento y la baja talla se presentó en 7/18 pacientes, en 6 pacientes no se contó con registros.

El 41,5% (n: 10/24) presentó retraso madurativo, déficits cognitivos y trastornos de comportamiento.

**Tabla 3.** Tipos de anomalías cardíacas presentes y su proporción

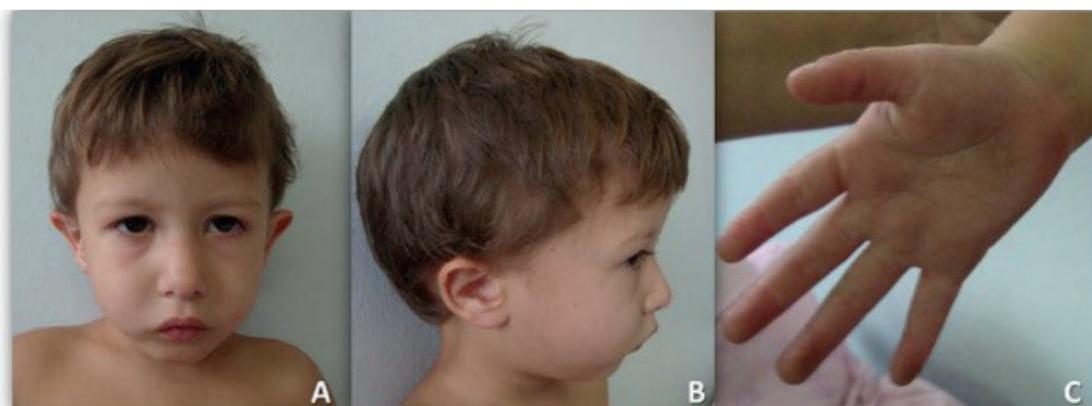
Cardiopatía congénita	N	%
Tetralogía de Fallot	6/23	26
TF+CIA+EP+FOP		
TF+EP	2/23	8,7
CIV+DAP		
CIV+DAP+FOP		
CIV+DAP+CIA		
CIV+TF		
CIV+Aorta bicúspide		
CIV+IAA		
CIV+AP		
CIV+CIA	10/23	43,5
TGV+Ventrículo único		
TGV+CIV+EP	2/23	8,7
IAA+DV+DAP		
IAA+CIA	2/23	8,7
FOP (Foramen oval permeable)	1/23	4,3

CIA: comunicación interauricular, EP: estenosis pulmonar, FOP: foramen oval permeable, CIV: comunicación interventricular, DAP: ductus arterioso persistente, IAA: Interrupción del arco aórtico, AP: atresia pulmonar, TGV: transposición de grandes vasos, DV: defectos del ventrículo.

### Resultado FISH negativo: pacientes sin microdelección

De los pacientes con resultado negativos para la microdelección 22q11.2 (n: 39/63), el principal motivo de sospecha diagnóstica fueron las cardio-

**Figura 2.** Anomalías craneofaciales presentes en los pacientes con SD22q11.2.



A) Hendiduras palpebrales cortas, full periorbitario, nariz de dorso ancho, boca pequeña, retrognatia.

B) Orejas pequeñas, de implantación bajas y rotadas.

C) Dedos largos y ahusados.

patías congénitas (n: 35/39). Los restantes motivos de diagnóstico se describen en la *Tabla 4*.

En una paciente con cardiopatía cardíaca compleja y fenotipo, el estudio cromosómico evidenció un cromosoma recombinante rec(8)dup(8q)inv(8) (p23,1q21,2)pat, con duplicación del segmento 8q21.2-->8qter y deleción de 8pter, producto de una inversión pericéntrica de origen paterno inv(8) (p23.1q21.1).

Las características clínicas más prevalentes en este grupo de pacientes se detallan en la *Tabla 5*.

En este grupo de pacientes queda pendiente una re-evaluación clínica y la implementación de otras técnicas diagnósticas.<sup>12</sup>

## DISCUSIÓN

La gran variabilidad en la expresión fenotípica que presenta este síndrome hace dificultoso su diagnóstico clínico, especialmente en pacientes que no presentan fenotipos severos de manifestación temprana asociados al SDG. En nuestra cohorte se identificó la microdeleción en el 38% y cerca de la mitad de estos pacientes presentaron características clínicas altamente sugestivas de SD22q11.2.

La principal manifestación clínica que llevó a la sospecha diagnóstica en ambos grupos de pacientes (FISH positivo y FISH negativo) fueron las anomalías cardíacas (95.6%). En los pacientes con SD22q11.2 los defectos cardíacos suelen estar presentes en más del 74% y son la principal causa de mortalidad del SD22q11.2. (~87%).<sup>13,14</sup> En nuestra serie de pacientes con microdeleción 22q11.2 la TF como único defecto cardíaco conotruncal se presentó en un 26%, valor cercano al reportado en la literatura (20%).<sup>14</sup>

La microdeleción 22q11.2 es la primera causa de anomalías del paladar sindrómicas.<sup>12</sup> Dentro de las mismas, predominan la insuficiencia velofaríngea, el paladar hendido y el paladar submucoso.<sup>13</sup> El 45.8%

de los pacientes con microdeleción presentaron anomalías del paladar, valor inferior al descripto en otros trabajos (67%).<sup>13</sup>

La hipocalcemia causada por agenesia o hipoplasia de las glándulas paratiroides suele estar presente en el 50-69% de los pacientes afectados con la microdeleción. La severidad clínica varía desde episodios de hipocalcemia neonatal grave y permanente, hasta formas transitorias, algunas de las cuales permanecen latentes.<sup>15</sup> En la serie de pacientes estudiados, la hipocalcemia estuvo presente en un 50%. Sin embargo, no se identificó la microdeleción 22q11.2 en aquellos pacientes que presentaron hipocalcemia como única manifestación clínica asociada.

**Tabla 4:** Principales motivos de diagnóstico en pacientes que dieron resultados de FISH negativo

Motivo de diagnóstico	N	%
Cardiopatías (TF -CIV-TGV)	15/39	38,4
Cardiopatías con trastornos inmunológicos	5/39	12,8
Cardiopatía- fenotipo	4/39	10,2
Cardiopatía-DI	4/39	10,2
Cardiopatía-Retraso de Crecimiento pondoestatural (RCPE)-fenotipo	3/39	7,7
Cardiopatías -fenotipo -DI	2/39	5,1
Cardiopatía -hipocalcemia	1/39	2,5
Cardiopatía-anomalías del paladar-trastornos inmunológicos	1/39	2,5
Hipocalcemia con hipoparatiroidismo	2/39	5,1
Hipocalcemia-RCIU	1/39	2,5
Retraso de crecimiento pondoestatural (RCPE) con fenotipo	1/39	2,5

**Tabla 5.** Resumen de las características clínicas más relevantes que presentaron los pacientes con resultado FISH negativo y FISH positivo.

Características clínicas	FISH negativo		FISH positivo	
	N	%	N	%
Cardiopatías congénitas	33/39	84,6	23/24	95,6
Anomalías del paladar	7/39	17,9	11/24	45,8
Retardo del desarrollo-déficit cognitivo	7/39	17,9	10/24	41,5
Anomalías craneofaciales	6/39	15,8	12/24	50
Hipocalcemia	5/39	12,8	11/24	45,8
Trastornos inmunológicos	5/39	12,8	12/24	50
Anomalías oculares	2/39	5,1	2/24	8,3
Anomalías renales	1/39	2,5	3/24	12,5



Las anomalías craneofaciales suelen estar presentes en más del 80% de los pacientes con SD22q11.2. Muchas veces puede ser el único indicio clínico que lleva a la sospecha diagnóstica. Kruszka y col. proponen emplear la tecnología de reconocimiento facial para poder distinguir características faciales asociadas con SD22q11.2 en distintas poblaciones.<sup>16</sup> Con los resultados obtenidos, los autores han elaborado un atlas específico para SD22q11.2 de libre acceso vía web.<sup>17</sup> En nuestra cohorte, el 50% de los pacientes que manifestaron la microdelección 22q11.2 presentaron dismorfias faciales asociadas y microcefalia.

Los trastornos inmunológicos claramente fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que presentaron la microdelección (50% vs 12.8%). La inmunodeficiencia originada por aplasia/hipoplasia de timo o por defectos en la producción de las células T, suele ser una condición heterogénea que varía desde, pacientes con desarrollo normal del timo y normal producción de células T, a un pequeño grupo de pacientes con ausencia de células T.<sup>13</sup> La mayoría de los pacientes con microdelección presentaron disminución en el número de linfocitos T, y disminución en los niveles de inmunoglobulinas. Sólo un paciente mostró una inmunodeficiencia combinada severa.

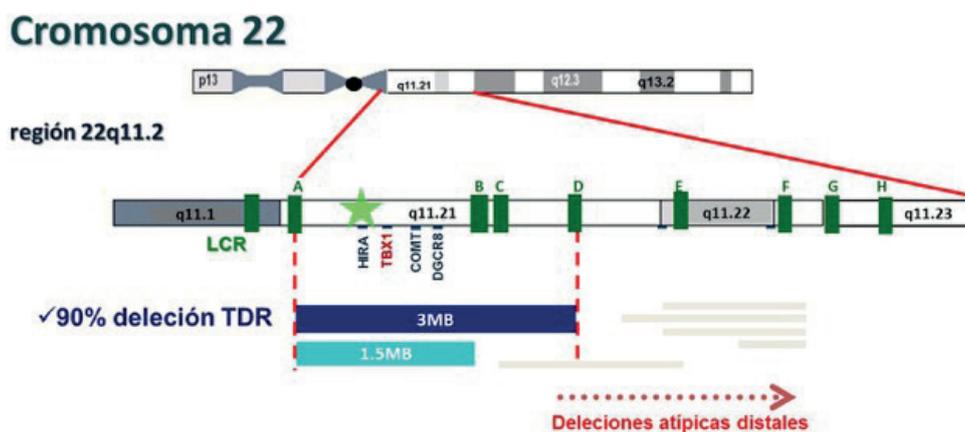
Otras características clínicas importantes como el retraso del desarrollo-déficit cognitivos, anomalías renales y anomalías oculares fueron más prevalentes en el grupo de pacientes que presentó la microdelección (Tabla 5).

La región cromosómica 22q11.2 es una zona del genoma estructuralmente compleja debido a la presencia de duplicaciones segmentarias (DS) o bloques de ADN repetitivos llamados LCRs (low copy repeats) que hacen a esta región propensa a sufrir eventos de recombinación meiótica desigual y originan deleciones.<sup>18</sup> Deleciones atípicas abarcan los LCRs más distales al centrómero y se describen en la literatura en menos del 10% de los casos, siendo su forma heredada la más frecuente (en un 60%).<sup>18,19</sup> A diferencia de las deleciones típicas *de novo* de 3-Mb presentes en el 90% de los afectados (Figura 3). En un trabajo previo, se propuso identificar en 20 pacientes con sospecha de SD22q11.2 y resultado de FISH negativo, deleciones distales a la región TDR. Las regiones se analizaron con la sonda BCR (LCR-F: 22q11.23, marcación verde) de Live y una segunda sonda de diseño experimental llamada M5 (LCR-E: 22q11.22, marcación roja) (Figura 4). En ningún paciente analizado se detectaron deleciones atípicas.<sup>21</sup>

En cuanto al origen de la deleción 22q11.2, varios trabajos en la literatura avalan una mayor proporción de transmisión materna con características fenotípicas leves.<sup>5</sup> En nuestra población dos madres con fenotipo leve presentaron la microdelección. Si bien la mayoría de las microdeleciones se originan "de novo", aquellas que se heredan tienen un riesgo de recurrencia del 50% con una penetrancia del 100%.

Un pequeño porcentaje de los afectados (<1%)

Figura 3: Representación esquemática de la región cromosómica 22q11.2 involucrada en el SD22q11.2.



La deleción típica de 3-Mb se localizan entre los LCR-A y LCR-D, las deleciones más cercanas al centrómero de 1.5-Mb se localizan entre los LCR-A y LCR-B, ambas deleciones engloban al gen TBX1. Las deleciones atípicas, sin importar su tamaño, se localizan más alejadas de LCR-D.

pueden presentar anomalías cromosómicas como translocaciones o inversiones que involucran la región 22q11.2. No obstante existen otras anomalías cromosómicas como la deleción 10p14, la deleción 4q34-35, la deleción 8p23, que pueden aparentar o simular el fenotipo SDq11.2 y se deben tener en cuenta durante la observación cromosómica.<sup>22,23</sup>

En nuestro hospital la herramienta diagnóstica para la detección de la microdeleción 22q11.2 continúa siendo el método de referencia el cariotipo de Alta resolución y la técnica de FISH. Actualmente esta técnica está siendo reemplazada por el MLPA. Una técnica molecular confiable, de alto rendimiento y de menor costo, que permite analizar en mayor detalle la región 22q11.2 y poder identificar deleciones más pequeñas, deleciones atípicas y duplicaciones. Otra técnica disponible es la técnica de Hibridación Genómica Comparativa basada en array (aCGH), más costosa pero con la particularidad de analizar el genoma completo con mayor resolución diagnóstica. Recientemente se ha adquirido el equipamiento adecuado para realizar estas técnicas moleculares en el hospital. Por lo tanto en un futuro cercano se podrán implementar en el estudio diagnóstico de estos pacientes.

Desde el año 2010, existen guías de atención pediátrica sobre el Manejo del síndrome Velocardiofacial (S. de DiGeorge - Microdeleción 22q11 - VCFS/del22q11), de acceso gratuito. Las mismas brindan toda la información necesaria y las correspondientes recomendaciones prácticas para los profesionales de salud en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.<sup>24</sup>

Se considera una limitación del estudio su naturaleza retrospectiva. El análisis de historias clínicas con ausencia de datos clínicos específicos en la población estudiada genera cifras discordantes cuando uno compara con los datos registrados en la literatura.

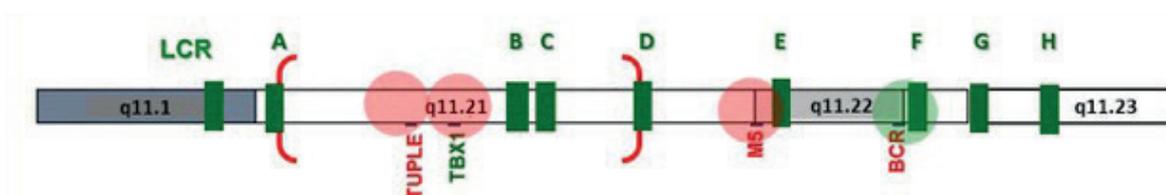
## CONCLUSIÓN

El SD22q11.2 debe plantearse como diagnóstico en neonatos o lactantes con cardiopatías congénitas conotruncuales, anomalías del paladar y/o retraso psicomotor, que pueden o no presentar dismorfias faciales u otras anomalías asociadas como la hipocalcemia. A mayor edad debe considerarse este diagnóstico en presencia de discapacidad intelectual y trastornos de aprendizaje. El diagnóstico temprano es de suma importancia para poder ofrecer a estos pacientes una atención multidisciplinaria adecuada, un correcto seguimiento clínico y un asesoramiento genético familiar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <https://www.omim.org>.
2. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):101-7.
3. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2015; 35(8):801-9.
4. Rosa RF, Trevisan P, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome and complex congenital heart defects. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2011;57(1):62-5.
5. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(6):844-51.
6. 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. doi: 10.1002/ajmg.a.40637.
7. Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, et al. Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Physiol Genomics* 2010; 42A(1):52-60.
8. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome.

**Figura 4:** Representación esquemática de la región cromosómica 22q11.2 y localización de las sondas de FISH empleada en el estudio de deleciones atípicas asociadas al SD22q11.2<sup>16</sup>





- me. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(10):2070-2081. doi 10.1002/ajmg.a.40504.
9. Yunis JJ, Sawyer JR, Ball DW. The characterization of high-resolution G-banded chromosomes of man. *Chromosoma* 1978; 67(4):293-307.
  10. Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83(9):2934-8.
  11. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ, (editors). *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013): recommendations of the international standing committee on human cytogenetic nomenclature* Basel: Karger; 2013.
  12. Koczkowska M, Wierzbka J, Śmigiel R, et al. Genomic findings in patients with clinical suspicion of 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Genet.* 2017; 58(1):93-98
  13. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15071.
  14. Unolt M, Versacci P, Anaclerio S, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10): 2087-2098. doi: 10.1002/ajmg.a.38662
  15. Rayannavar A, Levitt Katz LE, Crowley TB et al. Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(10):2099-2103. doi: 10.1002/ajmg.a.40495.
  16. Kruszka P, Addissie YA, McGinn DE, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr; 173(4):879-888. doi: 10.1002/ajmg.a.38199.
  17. Atlas of Human Malformation Syndrome in Diverse Populations. Disponible en: <https://www.genome.gov/atlas>
  18. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, et al. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(1):214-21.
  19. Verhagen JM, Diderich KE, Oudesluijs G. et al. Phenotypic variability of atypical 22q11.2 deletions not including TBX1. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(10):2412-20.
  20. Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet.* 2012; 13:122
  21. Casali B, Fernandez MC, Arberas C, et al. Applying Hibridación in situ Fluorescente (FISH) in patients with suspected clinical signs of 22q11.2 deletion síndrome (DS22q11.2). *Horm Res Paediatr* 2011; 76(suppl 4): 1-31.
  22. Cuturilo G, Menten B, Krstic A, et al. 4q34.1-q35.2 deletion in a boy with phenotype resembling 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(11):1465-70.
  23. Fernández L1, Lapunzina P, Pajares IL, et al. Unrelated chromosomal anomalies found in patients with suspected 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(9):1134-41.
  24. [http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap\\_historico/GAP2010-MANEJO-DEL-VCFS-VERSION-IMPRESA.pdf](http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2010-MANEJO-DEL-VCFS-VERSION-IMPRESA.pdf).

*Texto Recibido:* 7 de noviembre de 2018.

*Aprobado:* 14 de febrero de 2019.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Casali B, Villegas F, Armando R y col. Aplicación de Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH) en pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Deleción 22q11.2 (SD22q11.2). *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2019; 61(272):9-17.

*(Ver en la web versión en color del artículo)*