



**Mi Universidad**

# **Síndrome de DiGeorge**

*Alexander Gómez Moreno*

*Parcial III*

*Genética Humana*

*QFB. Hugo Nájera Mijangos*

*Medicina Humana*

*Tercer Semestre*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 20 de noviembre de 2024*

## INDICE

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
<b>CLINICA GENERAL .....</b>	<b>4</b>
<b>CLINICA ESPECIFICA .....</b>	<b>5</b>
<b>DIAGNOSTICO DE LABORATORIO .....</b>	<b>7</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>8</b>
<b>CARIOTIPO.....</b>	<b>9</b>
<b>ARTICULO CIENTIFICO.....</b>	<b>10</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>14</b>

## SINDROME DE DIGEORGE

### INTRODUCCION

El síndrome de DiGeorge, conocido también como deleción 22q11.2, es un trastorno genético que resulta de la pérdida de un pequeño segmento del cromosoma 22. Esta deleción afecta el desarrollo embrionario y tiene un impacto significativo en diversos sistemas del organismo, dando lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas. Es considerado uno de los síndromes de microdeleción más comunes, con una incidencia aproximada de 1 en 4,000 nacidos vivos.

Este síndrome se caracteriza por la alteración en el desarrollo de estructuras derivadas de los arcos faríngeos durante la vida intrauterina. Entre las principales manifestaciones se encuentran los defectos cardíacos congénitos, como la tetralogía de Fallot o interrupciones del arco aórtico, la hipoplasia o aplasia del timo, que compromete la función inmunológica, y la hipocalcemia, secundaria a un desarrollo deficiente de las glándulas paratiroides. Además, muchas personas presentan rasgos faciales característicos, como micrognatia, fisura palatina, ojos de párpados inclinados y orejas de implantación baja.

Más allá de las manifestaciones físicas, este síndrome también puede influir en el desarrollo neurológico y cognitivo. Los niños con síndrome de DiGeorge suelen experimentar dificultades en el aprendizaje, retrasos en el desarrollo del lenguaje y, en algunos casos, trastornos del espectro autista o problemas psiquiátricos como ansiedad, depresión o esquizofrenia en etapas posteriores de la vida.

El diagnóstico del síndrome de DiGeorge puede ser complejo debido a la variabilidad en su presentación clínica. Si bien el análisis clínico es crucial, la confirmación del diagnóstico generalmente se realiza mediante pruebas genéticas específicas, como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o estudios de microarrays cromosómicos, que permiten identificar la deleción en el cromosoma 22.

El manejo de esta condición es multidisciplinario y depende de las necesidades específicas de cada paciente. Por ejemplo, los defectos cardíacos pueden requerir corrección quirúrgica, la hipocalcemia se trata con suplementos de calcio y vitamina D, y los problemas inmunológicos son manejados con cuidados especializados para prevenir infecciones graves. Además, la intervención temprana en áreas como el desarrollo cognitivo y el apoyo emocional es fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Aunque el síndrome de DiGeorge no tiene cura, los avances en la medicina han permitido un manejo más efectivo de sus complicaciones, lo que mejora el pronóstico y la expectativa de vida. Este trastorno destaca la importancia de un diagnóstico temprano,

un tratamiento integral y el seguimiento constante para abordar sus diversas manifestaciones y ayudar a las personas afectadas a llevar una vida lo más plena posible.

## CLINICA GENERAL

El fenotipo clínico del síndrome de delección 22q11.2 es extremadamente variable. Determinadas personas presentan un fenotipo completo, mientras que otras presentan formas muy atenuadas, reconocidas tardíamente.

Las malformaciones cardíacas congénitas, presentes en más del 50% de los casos, incluyen malformaciones conotruncuales o defectos septales (tronco arterioso común, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, comunicación interventricular o interauricular, etc.).

Más del 75% de los afectados presentan insuficiencia funcional del velo del paladar, en ocasiones asociada a una hendidura del paladar (con poca frecuencia, paladar hendido; excepcionalmente, labio leporino). La insuficiencia velo-palatina provoca regurgitación a través de las fosas nasales del bebé. Es responsable de una voz hipernasal.

Numerosos niños presentan un dismorfismo facial moderado (fisuras palpebrales estrechas, punta nasal bulbosa, boca y orejas pequeñas, hipoplasia malar) y anomalías ortopédicas (cifosis, escoliosis, vértebra en mariposa, hemivértebra, pie zambo, polidactilia).

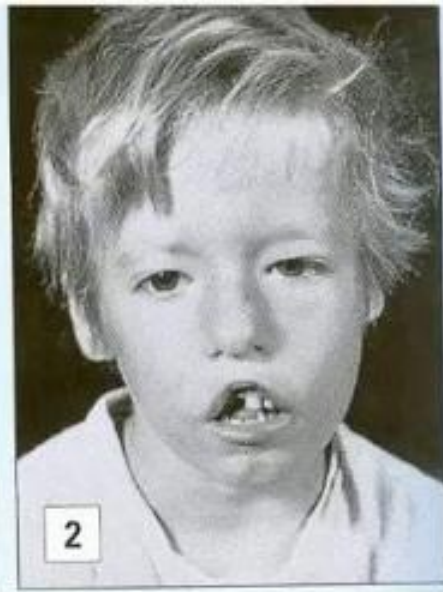
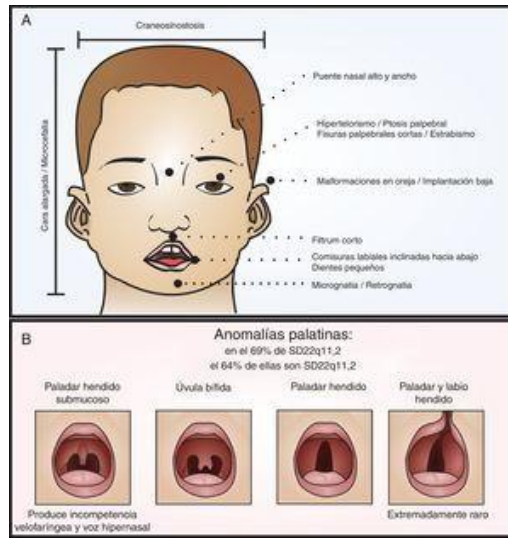
Alrededor del 75% de los niños presentan cierto grado de inmunodeficiencia (secundaria a una aplasia/hipoplasia tímica) por lo que presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones. También presentan riesgo más elevado de desarrollar una enfermedad autoinmune, en particular hipotiroidismo secundario, púrpura trombocitopénica inmune y artritis idiopática juvenil.

En el 50% de los casos se observa hipocalcemia neonatal, que, por lo general remite con la edad, aunque puede reaparecer a cualquier edad o tras una infección, una intervención quirúrgica o un embarazo. Otras manifestaciones pueden incluir malformaciones gastrointestinales (malrotación intestinal, ano imperforado), renales (agenesia o displasia multiquística), sordera, hipotiroidismo o hiperparatiroidismo.

Los problemas de aprendizaje son muy comunes (>80%). Se asocian a una discapacidad intelectual de grado variable en más del 50% de los casos. Es frecuente el déficit de atención con o sin hiperactividad. Más de un tercio de los afectados desarrollan signos de psicosis durante la adolescencia o en la edad adulta.

## CLINICA ESPECIFICA

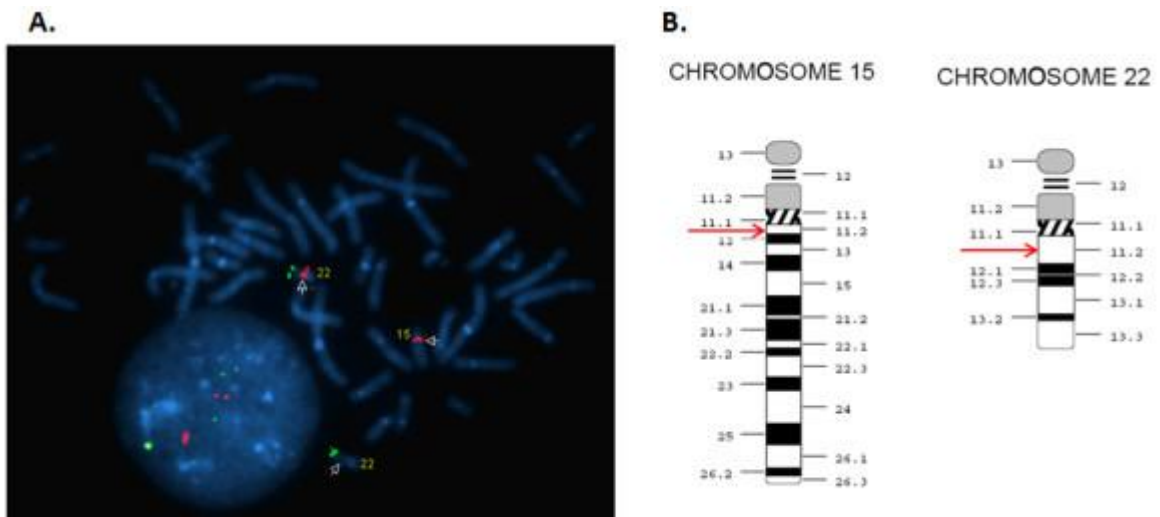
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defectos cardíacos congénitos: presentes en aproximadamente el 75% de los casos.</li> <li>Tetralogía de Fallot.</li> <li>Interrupción del arco aórtico.</li> <li>Tronco arterioso persistente.</li> <li>Comunicación interventricular (CIV).</li> <li>Estas anomalías suelen ser evidentes desde el nacimiento, manifestándose con cianosis, soplos cardíacos y signos de insuficiencia cardíaca.</li> </ul>
Inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoplasia o aplasia del timo: resulta en una deficiencia de linfocitos T, lo que predispone a infecciones recurrentes, especialmente virales y micóticas.</li> <li>En casos graves, puede semejar un cuadro de inmunodeficiencia severa combinada (SCID).</li> </ul>
Endocrino – metabolico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipocalcemia: secundaria a hipoplasia de las glándulas paratiroides, presente en un 50-60% de los casos.</li> <li>Puede manifestarse con convulsiones neonatales, irritabilidad o espasmos musculares (tetania).</li> </ul>
Cráneo – facial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Micrognatia (mandíbula pequeña).</li> <li>Fisura palatina o insuficiencia velofaríngea.</li> <li>Nariz bulbosa con puente nasal ancho.</li> <li>Orejas de implantación baja o malformadas. Estas características pueden ser más evidentes durante la infancia y disminuir en la adultez.</li> </ul>
Neurológico y psiquiátrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retraso en el desarrollo psicomotor: dificultades en el aprendizaje, problemas de lenguaje y coordinación.</li> <li>Trastornos psiquiátricos:</li> <li>Trastornos de ansiedad y depresión.</li> <li>Mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en la adolescencia o adultez (incidencia 25 veces mayor que en la población general).</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dificultades para la alimentación: relacionadas con anomalías anatómicas como fisura palatina o disfagia.</li> <li>Reflujo gastroesofágico y retraso en el crecimiento en algunos casos</li> </ul>



## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

### Análisis genético: Confirmación del diagnóstico

- **Hibridación fluorescente in situ (FISH):**
  - Detecta la deleción específica en el cromosoma 22q11.2.
  - Es el método estándar inicial en pacientes con alta sospecha clínica.
  - Sensibilidad: alta (detecta >90% de los casos).



- **Microarrays cromosómicos (CMA):**
  - Identifica deleciones más pequeñas o variantes cromosómicas que pueden no ser detectadas por FISH.
  - Recomendado si FISH resulta negativo pero la sospecha clínica persiste.

## TRATAMIENTO

El síndrome de DiGeorge no tiene cura, pero un manejo integral permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento es multidisciplinario y se enfoca en abordar las complicaciones específicas, ya que estas pueden variar considerablemente entre los afectados. Es fundamental un seguimiento continuo para prevenir y tratar problemas asociados.

Enfoques principales del tratamiento:

### 1. Anomalías cardíacas:

- Corrección quirúrgica de malformaciones congénitas, como la tetralogía de Fallot o comunicación interventricular.

### 2. Inmunodeficiencia:

- Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) para prevenir infecciones recurrentes.
- Trasplante de timo en casos severos de aplasia tímica.

### 3. Hipocalcemia:

- Suplementos de calcio y vitamina D para corregir la hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo.
- Monitoreo regular de niveles de calcio y fósforo.

### 4. Fisura palatina y anomalías faciales:

- Cirugía reconstructiva para corregir fisura palatina.
- Terapia del habla para mejorar comunicación en casos de insuficiencia velofaríngea.

### 5. Problemas de aprendizaje y psiquiátricos:

- Apoyo educativo especializado y terapia ocupacional.
- Tratamiento médico y psicológico para ansiedad, depresión o psicosis.

### 6. Alteraciones renales:

- Seguimiento periódico con ecografía renal y manejo según las alteraciones identificadas.



## Seguimiento a largo plazo:

Dado que el síndrome afecta múltiples sistemas, es esencial un cuidado continuo con un equipo multidisciplinario (cardiólogos, inmunólogos, endocrinólogos, genetistas y psiquiatras). El enfoque está en prevenir complicaciones, tratar las manifestaciones presentes y apoyar el desarrollo físico, emocional y social del paciente.

Con un manejo adecuado, es posible mejorar significativamente la calidad de vida de las personas con este síndrome.

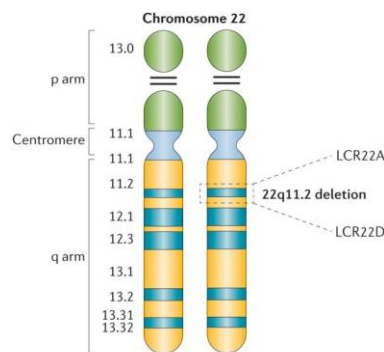
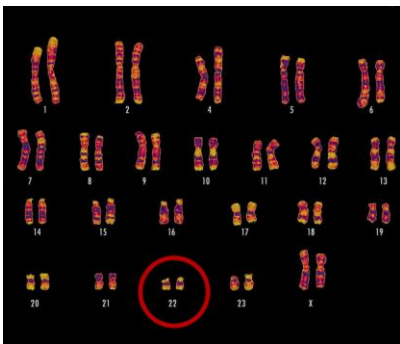
## CARIOTIPO

El síndrome de DiGeorge es causado por una deleción en el cromosoma 22, específicamente en la región conocida como 22q11.2, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma. Esta deleción implica la pérdida de un segmento de ADN que contiene entre 30 y 50 genes, cruciales para el desarrollo normal de diversas estructuras del cuerpo.

El tamaño de la deleción puede variar, pero generalmente abarca entre 1.5 y 3 megabases (Mb). Entre los genes afectados, el más relevante es TBX1, que juega un papel fundamental en el desarrollo del corazón, el timo, las glándulas paratiroides y las estructuras craneofaciales. Otros genes implicados, como COMT, están relacionados con problemas neurocognitivos y psiquiátricos.

Dado que esta deleción es submicroscópica, no es visible en un cariotipo convencional. Para detectarla, se necesitan técnicas específicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o los microarrays cromosómicos (CMA). El cariotipo de una persona con esta alteración se describe como 46,XX.ish del(22)(q11.2) para mujeres o 46,XY.ish del(22)(q11.2) para hombres, indicando la deleción en la región mencionada.

Esta pérdida de material genético explica las múltiples manifestaciones clínicas del síndrome, que afectan al sistema cardiovascular, inmunológico, endocrino y nervioso, entre otros.



Nature Reviews | Disease Primers

## ARTICULO CIENTIFICO

### Síndrome de Di George

### DiGeorge syndrome

**Lucía Sierra Santos<sup>a,b</sup>, Pilar Casaseca García<sup>a,c</sup>, Alfonso García Moreno<sup>a,d</sup> y Vicente Martín Gutiérrez<sup>a,e</sup>**

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo de Genética y Enfermedades Raras. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

<sup>b</sup> Médico de Familia. Centro de Salud de Manzanares el Real (Consultorio de El Boalo). Madrid (España).

<sup>c</sup> Médico de Familia. Centro de Salud de Torrelodones. Madrid (España).

<sup>d</sup> Médico residente de cuarto año de Medicina de Familia y Comunitaria. Centor de Salud de Casteller. Valencia (España).

<sup>e</sup> Médico de Familia. Centro de Salud Condado Occidental. Huelva (España).

---

## RESUMEN

El síndrome de Di George o velocardiofacial ocurre en 1:4000 nacidos vivos y es una rara alteración que en el 90 % de los casos corresponde a una delección del cromosoma 22 en la porción 22q11. Dicho síndrome puede incluir defectos faciales, cardiopatías congénitas, hipoplasia tímica, hipoparatiroidismo, alteraciones renales, inmunológicas y psiquiátricas. Muchos de estos pacientes pueden llegar a la edad adulta y precisan de atención y seguimiento médico toda su vida.

**Palabras clave:** Síndrome de DiGeorge. Síndrome Velocardiofacial. Inmunidad. Timo.

---

## ABSTRACT

The DiGeorge or velocardiofacial syndrome occurs in 1:4000 live births and is a rare condition which corresponds to chromosome 22 22q11 deletion in 90% of cases. This syndrome may include facial defects, congenital heart disease, thymic hyperplasia, hypoparathyroidism and kidney, immunological and psychiatric disorders. Many of these

patients may reach adulthood and require medical care and supervision throughout their whole lives.

**Key words:** DiGeorge syndrome. Velocardiofacial syndrome. Immunity. Thymus Gland.

---

## Introducción

Presentamos el caso de una paciente con síndrome de Di George diagnosticada en la edad adulta. Se trata de un trastorno genético y congénito con una prevalencia de 1 por cada 4.000 nacidos vivos debido a una deleción del brazo corto del cromosoma 22 (22q11), que puede producir hipoparatiroidismo, alteraciones cardiacas e inmunológicas, hipoplasia de timo y alteraciones renales y psiquiátricas<sup>1,2</sup>. Algunos pacientes fallecen en la infancia por complicaciones cardiacas e infecciosas, pero otros pueden llegar a la edad adulta, incluso sin diagnosticar y tener una esperanza de vida prolongada, por lo que los médicos de familia y pediatras deberían estar familiarizados con los síndromes genéticos más frecuentes y ser capaces de tratar y derivar ante la sospecha de los mismos.

El diagnóstico precoz es fundamental para poder tratar y prevenir las posibles complicaciones del síndrome.

## Observaciones clínicas

Se trata de una paciente de 36 años que presentaba un retraso mental moderado y brotes psicóticos resistentes al tratamiento. Al ser historizada por primera vez, ya que procedía de otro centro de salud, presentaba múltiples antecedentes que hicieron sospechar que podría tratarse de un síndrome genético, por lo que fue derivada al Servicio de Genética Clínica de su hospital de referencia.

Nuestra paciente era la tercera hija de padres sanos no consanguíneos y tenía un primo hermano materno con retraso mental no filiado sin cardiopatía asociada. Nació tras un embarazo normal y un parto eutócico a las 36 semanas de gestación. Pesó 1.900 gramos al nacer (percentil 25-50) y precisó ingreso en la unidad neonatal durante 25 días por dificultad en la deglución, ya que presentaba un paladar blando hendido. Fue intervenida de este defecto a los 14 meses de vida. A los 9 años fue operada de una comunicación interauricular sin otras anomalías cardiacas asociadas. Fue intervenida, además, a los 20 años de un colesteatoma, insuficiencia venosa crónica y un fibroma de mama. Su desarrollo psicomotor fue lento y tuvo un rendimiento escolar pobre. No acabó el graduado escolar y le fue concedida una minusvalía del 37 %.

A la exploración destacaba una obesidad troncular y unos rasgos faciales particulares (discreta hipoplasia malar, hendiduras palpebrales estrechas, nariz con puente ancho y

aspecto tubular y boca pequeña). El paladar estaba íntegro (corregido), la úvula bífida, las orejas eran pequeñas con implantación normal pero presentaban un sobreplegamiento del hélix. La voz que tenía la paciente era nasal y el cuello corto. Los dedos de las manos eran afilados y pequeños.

Ante la sospecha del Síndrome de Di George, se realizaron en Genética estudios moleculares específicos, que dieron como resultado una deleción de 3 Mb en la región cromosómica 22q11.2, confirmándose así el diagnóstico esperado.

Los padres de la paciente fueron sometidos a un estudio citogenético molecular para descartar la presencia de reestructuración en balance de alguno de ellos y fue descartado este extremo. Tampoco su primo presentó esta alteración.

Tras el diagnóstico, se completó el estudio de la paciente con una ecografía abdominopélvica, que resultó ser normal, y con estudio analítico e inmunológico. Se evidenció un hipotiroidismo subclínico y un hipoparatiroidismo: TSH 9,5 uUI/ml (0,25-4,94); T4 normal; PTH 10 pg/ml (12-65); calcio, en el límite bajo de la normalidad, 8,8 mg/ml (8,8-10,6).

En el estudio inmunológico presentaba una disminución porcentual de los linfocitos CD3 con un aumento de los linfocitos *Natural Killers*. No tenía, por lo tanto, una linfopenia absoluta.

La paciente precisó tratamiento psiquiátrico y baja médica durante varias semanas por el brote psicótico, que finalmente fue controlado. En la actualidad realiza un trabajo remunerado adaptado a sus capacidades y continúa con sus revisiones periódicas.

## Comentarios

Desde que en 1968 el pediatra estadounidense Angelo Di George describió dicho síndrome, se han publicado múltiples casos y se conoce que es la segunda causa de defectos cardiacos congénitos, después del Síndrome de Down<sup>3</sup>.

Es también conocido como Síndrome Velocardiofacial, debido a un defecto incompleto del desarrollo de los arcos braquiales<sup>2</sup> que puede producir hipoparatiroidismo con hipocalcemia; hipoplasia tímica con trastorno de la inmunidad celular, lo que propicia infecciones frecuentes; cardiopatías conotruncales y malformaciones faciales, como orejas pequeñas, hendiduras palpebrales pequeñas, labio leporino o paladar hendido; trastornos renales y trastornos psiquiátricos en relación con la dopamina plasmática, dependiente de la encima catecol-O-metiltransferasa (COMT) cuyo gen se localiza en la región 22q11<sup>2,4,5</sup>.

En 1981, de la Chapelle publicó el defecto congénito concreto subyacente. El 90 % de los casos de Síndrome de Di George se produce por microdeleción (pérdida de una porción) del brazo corto del cromosoma 22, región q11. En un 10 % de los casos no se

encuentra dicha delección, sugiriendo una heterogenicidad genética y la existencia de otros loci que determinan el mismo fenotipo. Además, no existe relación entre el tamaño de la delección y la penetrancia clínica<sup>6-8</sup>.

El Síndrome de Di George ocurre en uno de cada 4.000 nacidos vivos, y el 90 % de los casos son esporádicos. En un 10 % de las familias con un caso de Síndrome de Di George existe un origen hereditario y se comporta de forma autosómica dominante, por lo que una persona que padezca el problema tiene el 50 % de posibilidades de transmitirla a cada uno de sus hijos<sup>2,9,10</sup>.

Al encontrar un cuadro clínico sugerente de Síndrome de Di George hay que realizar: un estudio analítico e inmunológico, ecografía abdominal para descartar alteraciones renales, ecocardiografía y estudios de hibridación in situ fluorescentes (FISH) diseñado para detectar pequeños grupos de genes eliminados en la región 22q11. Los padres de los niños afectados han de ser valorados mediante dicha técnica para descartar que se trate de un problema transmisible y no esporádico. Un pequeño porcentaje de niños afectados, con grandes deficiencias inmunológicas o cardíacas no sobreviven al primer año de vida, pero la mayoría sobrepasan esta edad y llegarán a adultos, por lo que no es extraño que los médicos de familia y pediatras de Atención Primaria tengamos pacientes con este síndrome sin diagnosticar.

El diagnóstico es importante para poder valorar y atender adecuadamente sus múltiples problemas y poder prever las complicaciones futuras, poner tratamiento precoz a las infecciones y detectar tempranamente los problemas psiquiátricos que debuten<sup>11</sup>. Asimismo, es prioritario para el asesoramiento genético.

El seguimiento, acompañamiento, información y coordinación de dichos pacientes corresponde al médico de familia, ya que con el tiempo precisan múltiples especialistas que atiendan sus necesidades médicas y quirúrgicas.

## REFERENCIAS

1. Orphanet .(2017). *Síndrome de delección 22q11.2 o síndrome de DiGeorge*. Orpha.net. Disponible en: [https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/es/SindromeDelecion22q11.2\\_Es\\_es\\_HAN\\_ORPHA567.pdf](https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/es/SindromeDelecion22q11.2_Es_es_HAN_ORPHA567.pdf)
2. Cueto-González, A. A., Serrano, T. V. C.-A., & de Base Genetica En Edat Pediatrica, (2019). *SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q11.2*. Upiip.com. Disponible en: <https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Sindrome%2022q11.%202019.pdf>
3. Sierra Santos, L., Casaseca García, P., García Moreno, A., & Martín Gutiérrez, V. (2014). Síndrome de Di George. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 7(2), 141–143. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2014000200010>