

Un caso familiar de microduplicación distal 22q11.2*

L. Domingo Comeche¹, M.J. Rivero Martín², S. de las Heras Ibarra¹, M. Cuadrado Martín¹, B. García Pimentel¹
¹Médico adjunto de Pediatría. Unidad Neonatal. ²Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

Resumen

Introducción: La microduplicación distal 22q11.2 es una entidad rara, pero de la que están apareciendo cada vez más casos en la literatura, ampliando en cada referencia el espectro de manifestaciones. Presentamos dos casos dentro de la misma familia.

Presentación del caso: El caso índice es un recién nacido prematuro, con historia clínica neonatal de sepsis precoz, displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente, hiperbilirrubinemia que precisa exanguinotransfusión, raquitismo grave e hipoacusia neurosensorial profunda bilateral. En su seguimiento evolutivo destacan la talla baja, así como unos rasgos dismórficos, entre los que resaltan macrocefalia con frente amplia, epicanto y braquidactilia. En la RMN de cráneo se detecta ventriculomegalia, sin otras alteraciones, y a los 4 años de edad presenta moderado retraso del lenguaje. Su madre tiene unos rasgos faciales similares, con baja estatura e hiperlordosis, pero sin alteraciones en el aprendizaje. Se realiza hibridación genómica comparativa (aCGH), demostrando una secuencia duplicada de 1,5 Mb en la región 22q11.2, tanto en el paciente como en su madre.

Discusión: La microduplicación distal de la región 22q11.2 se presenta con una amplia variabilidad clínica, tanto interindividual como dentro de una misma familia. Es difícil una sospecha clínica previa, realizándose el diagnóstico gracias al estudio con aCGH.

Palabras clave

Microduplicación 22q11.2, CGH-array

Abstract

Title: A family case of distal 22q11.2 microduplication

Introduction: Distal chromosome 22q11.2 microduplication is a rare condition, but increasingly reported in the medical literature. It is often inherited and shows phenotypic variability. We report two cases in the same family.

Case report: The index case is a preterm newborn with a neonatal clinical history of early-onset sepsis, bronchopulmonary dysplasia, patent ductus arteriosus, exchange transfusion for hyperbilirubinemia, severe rickets and profound bilateral sensorineural hearing loss. As the patient grew, he presented with short stature, broad forehead, macrocephaly, epicanthal folds and brachydactyly. A MRI was performed revealed mild ventriculomegaly. At the age of 4, he has moderate language disability. His mother shows similar dysmorphic features plus lumbar hyperlordosis but without learning disabilities. CGH-Array revealed a 1.5 Mb duplication of chromosome 22q11.2 in both the proband and his mother.

Discussion: Distal 22q11.2 microduplication presents with a broad range of characteristics, and inter-individual and intra-familial clinical variability. The diagnosis is usually made by CGH-Array.

Keywords

22q11.2 microduplication, CGH-Array

Fecha de recepción: 11/06/19. Fecha de aceptación: 19/03/20.

*Este trabajo ha sido presentado como póster en el 6th International Congress of UENPS, los días 23-25 de noviembre de 2016, en Valencia, con el título «A family case of distal 22q11.2 microduplication».

Correspondencia: L. Domingo Comeche. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada (Madrid). Correo electrónico: laura.domingo@salud.madrid.org

Introducción

Los síndromes de reordenamiento genómico de la región 22q11.2 pueden manifestarse tanto con pérdida como con incremento de ADN; los más conocidos son el síndrome de DiGeorge (delección 22q11.2), el síndrome velocardiofacial, el síndrome del ojo de gato y la microduplicación 22q11.2. Se producen como resultado de la recombinación no alélica entre cromosomas homólogos de esta región del cromosoma 22¹, siendo la microdelección proximal la anomalía más común en esta localización. La microduplicación 22q11.2 es un hallazgo más infrecuente, pero que está siendo cada vez más mencionado en la literatura, ampliando en cada referencia el espectro de manifestaciones clínicas que presenta².

Presentamos un caso familiar con una secuencia duplicada de 1.5 Mb en la región 22q11, que es el primero descrito a día de hoy en la literatura española.

Presentación del caso

El caso índice es un varón de 6 años, con antecedentes de prematuridad (28+1 semanas de gestación y peso al nacer de 880 g), segundo hijo de padres no consanguíneos. Su historia neonatal incluye displasia broncopulmonar, *ductus* permeable, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, *sinus* pilonidal, raquitismo grave y sordera neurosensorial profunda bilateral. En la RMN craneal presenta ventriculomegalia supratentorial moderada estable, sin otras anomalías.

Durante su primer año presenta talla baja (-3,57 DE), junto con rasgos dismórficos (macrocefalia, raíz nasal ancha, epicanto, mentón afilado y braquidactilia) (figuras 1 y 2). Su madre muestra un fenotipo similar, al que se añaden hiperlordosis, *genu varo* y rinolalia.

Con los hallazgos clínicos iniciales del paciente se investigó una hipocondroplasia, pero el diagnóstico final se obtuvo gracias a la hibridación genómica comparativa (aCGH) realizada a los 2 años de vida. Se realizó la técnica usando KaryoArrayv3.0[®] (8x60K, Agilent), e identificándose una duplicación 22q11.21-q11.22, de 1,5 Mb tanto en el caso índice como en su madre, sin presentarse en el padre ni en la hermana del paciente.

A los 4 años de vida presenta retraso moderado del lenguaje, pero sin afectación del desarrollo motor. Además, a los 6 años desarrolla hipermetropía y astigmatismo que precisa gafas correctoras.



Figura 1



Figura 2

Discusión

La microduplicación distal 22q11.2 se presenta con una gran variedad de síntomas y signos, pero hasta el momento no se ha encontrado correlación genotipo-fenotipo³. Esta variabilidad clínica no parece estar relacionada con el tamaño de la microduplicación, sino con factores epigenéticos. Es frecuente también la variabilidad intrafamiliar⁴, como se observa en nuestro caso.

Los síntomas más citados en la literatura son los déficits cognitivos (78-97%), con retraso psicomotor en el 67% de los casos^{4,5}. En los últimos años cada vez son más las publicaciones que señalan la asociación de esta anomalía con una prevalencia aumentada de trastornos psiquiátricos y del comportamiento⁶. En nuestro paciente, el retraso del lenguaje podría deberse tanto a la pérdida auditiva como a su prematuridad o a su problema genético.

En los pacientes con microduplicación 22q11.2 se describen diversos tipos de hipoacusia (20-48%)^{2,4,5}, incluyendo la neurosensorial (como en nuestro paciente), aunque no podemos desestimar la posibilidad de que la deficiencia auditiva sea consecuencia de la prematuridad, o bien de la exanguinotransfusión realizada por hiperbilirrubinemia en periodo neonatal.

Los rasgos faciales dismórficos son frecuentes (79,7%) y variados^{4,5}. El único rasgo observado en más del 50% de los pacientes publicados es la frente amplia³, presente en nuestros dos casos. Otros hallazgos frecuentes son hipertelorismo ocular, micro/macrocefalia, cara alargada, fisuras palpebrales antimongoloides, epicanto y raíz nasal ancha.

Las anomalías esqueléticas aparecen en el 50% de los casos³. En nuestro paciente, el síntoma de presentación fue un retraso del crecimiento, con aumento de la relación entre los segmentos corporales superior/inferior. Esta situación es compartida con su madre, que además presenta una marcada hiperlordosis lumbar. Ambos presentan braquidactilia, sin embargo otros casos de la literatura describen aracnodactilia.

Otros hallazgos habituales son la insuficiencia velofaríngea (40-48%) y la fisura palatina^{4,5}. La rinolalia presente en la madre del paciente forma parte de este espectro de alteraciones y también se ha descrito.

Las malformaciones cardíacas son más infrecuentes (15-35%) que en la delección 22q11.2, principalmente defectos conotruncales³⁻⁵. Nuestro paciente presentó un *ductus* arterioso permeable en el periodo neonatal, que se cerró con una dosis única de indometacina y que se interpretó como secundario a su prematuridad.

Aproximadamente el 70% de los casos publicados son heredados, pero pueden aparecer también mutaciones *de novo*^{4,5}. La penetrancia es frecuentemente incompleta, y los síntomas clínicos inespecíficos y variados, por lo que es importante analizar genéticamente a ambos progenitores. Además, en el 69% de los casos heredados, los padres se muestran asintomáticos o con anomalías menores⁵, por ello el asesoramiento genético es un reto en estos casos.

Financiación y consentimiento informado

Este trabajo no ha sido financiado, y los autores disponen de consentimiento expreso firmado para el uso de datos clínicos y fotografías del paciente. ■■■

Bibliografía

1. Edelman L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 1999; 8: 1.157-1.167.
2. Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB, et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis in thirteen patients. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1.027-1.040.
3. Tan TY, Collins A, James PA, McGillivray G, Starz Z, Gordon CT, et al. Phenotypic variability of distal 22q11.2 copy number abnormalities. *Am J Med Genet.* 2011; part A 155: 1.623-1.633.
4. Portnoi MF. Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genetics.* 2009; 52: 88-93.
5. Wentzel C, Fernstrom M, Ohrner Y, Annerén G, Thuresson AC. Clinical variability of the 22q11,2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet.* 2008; 51: 501-510.
6. Hoeffding LK, Trabjerg BB, Olsen L, Mazin W, Sparso T, Vangkilde A, et al. Risk of psychiatric disorders among individuals with the 22q11.2 deletion or duplication: a Danish nationwide, register-based study. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74(3): 282-290.