

RECYT

Year 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024 / 11–12

22q11.2 Deletion Syndrome / Di George / VCF Syndrome Síndrome de Delección 22q11.2 / Di George / VCF

María G., Obregón^{1,*}

1- Servicio de genética. Hospital de Pediatría Juan Pablo Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: mobregon@garrahan.gov.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

22q11.2 deletion syndrome is an “underdiagnosed” syndrome that occurs in 1:4000 births and 1:1000 fetuses, which major features includes: distinctive facial features, congenital heart disease (frequently conotruncal), velopharyngeal insufficiency or cleft palate, hypocalcemia, immune deficiency, learning delays or Intellectual disabilities and other less frequent features as renal defects, ophthalmological anomalies, skeletal defects, autoimmune disorders, hearing loss, psychiatric disturbances, among others. The phenotype is highly variable, even within families. Males and females are equally affected. The prevalence of psychiatric disorders is 25-35% in young adults with an increase during adolescence. Certain adults may develop Parkinson’s disease. The most common deletion, which is a 3Mb/2.54Mb (LCR22A-D) is seen in approximately 85% of patients. A smaller 1.5 Mb deletion (LCR22A-B) is less frequent, and even less frequently a 2 Mb deletion (LCR22A-C) is present. The deletion mechanism may involve unstable blocks of the 11.2 region of the long arm of chromosome, named low copy repeats (LCR). LCRs coincide with the breakpoints of the deletion, and promote improper meiotic recombination in gametogenesis, resulting in aberrant chromosome rearrangements. In our country, this deletion can be detected by different methods: Fluorescent in situ hybridization (FISH) with probes that hybridize in the LCR22A-B region, which detects typical deletions (80-90% of cases) but not the atypical ones. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) detects typical and some atypical deletions. Microarray (array-CGH) when MLPA cannot be performed or when an additional associated pathology can mask the symptoms of the syndrome. Less than 1% of patients may present chromosomal rearrangements that can be identified by standard cytogenetic diagnostic testing. In this commonly deleted region maps around 45 known genes. This region is not imprinted. We evaluated 395 patients, males (51%)/ females (49%), the median age at diagnosis was 14 months. The main reasons for diagnostic suspicion were facial abnormalities, congenital heart disease and developmental delay. These patients present: facial abnormalities (98,5%); congenital heart disease (78,7%); immune disturbance (64,2%); intellectual disabilities/learning delays (88%); palate defects (76,41%); hearing loss (34,5%); hypocalcemia (37%); renal abnormalities (12,38%). To improve patient management, a multidisciplinary healthcare team with several specialist working together with an integrative clinician physician is needed. In 2010 we published a guideline for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome which is available on the internet. Regarding genetic counseling, most patients are due to de novo deletion with normal parents and the recurrence risk for siblings is low (<1%) (germ line mosaicism). 10% of patients inherited the deletion from one of the parents. In our series, parental transmission was 27%. Genomic testing by MLPA or FISH is recommended for the parents. Individual with 22q11.2 deletion will transmit it to 50% of his offspring. Children should receive genetic counseling when they reach the reproductive age!

Keywords: Deletion Syndrome, Di George, Chromosome 2.

Resumen

Es un síndrome “subdiagnosticado” que ocurre en 1:4000 RNV y en 1:1000 fetos, que presenta como alteraciones cardinales: rasgos faciales característicos, cardiopatías congénitas (en general conotruncales), insuficiencia velo faríngea o fisura palatina; hipocalcemia, alteraciones inmunitarias, dificultades en el aprendizaje o déficit intelectual y otras alteraciones menos frecuentes renales, oftalmológicas, esqueléticas, autoinmunes, hipoacusia, trastornos siquiátricos, etc. El fenotipo es altamente variable incluso en la misma familia. Los varones y las mujeres están igualmente afectados. La prevalencia de enfermedad psiquiátrica es del 25-35% en adulto joven con un pico en adolescencia. Algunos adultos desarrollan Enfermedad de Parkinson. En más del 85% de los casos se presenta una delección de 3Mb/2.54Mb (LCR22A-D), menos frecuentemente una de 1.5Mb (LCR22A-B) y aún menos frecuente

de 2 Mb (LCR22A-C). El mecanismo de delección estaría predispuesto por regiones inestables en el brazo largo del cromosoma 22 q11.2 llamadas LCR (low copy repeat) que coinciden con los puntos de ruptura de la delección, y facilitan un error de recombinación meiótica durante la gametogénesis generando intercambios cromosómicos aberrantes. En nuestro país esta delección puede detectarse por diferentes métodos: FISH con sondas en región LCR22A-B por lo que detecta las delecciones típicas (80-90% de casos) pero no aquellas atípicas. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) que puede detectar delecciones típicas y algunas atípicas. Microarray (array-CGH) cuando no se puede realizar MLPA o se piensa en otra patología asociada que enmascara la clínica del síndrome. Menos del 1% de los pacientes pueden presentar rearrreglos cromosómicos vistos por citogenética clásica. En esta región mapean alrededor de 45 genes conocidos. Esta región NO está sujeta a Imprinting. Nuestra casuística es de 395 pacientes, varones (51%)/ mujeres (49%), con una mediana de edad al diagnóstico de 14 meses. Las características faciales, cardiopatía congénita y el retraso madurativo fueron las principales causas de sospecha del síndrome. Nuestros pacientes presentan: Anomalías Faciales (98,5 %); Cardiopatía Congénita (78,70%); Alteración Inmunitaria (64,2%); Déficit Intelectual/Trastorno de aprendizaje (88%); Alteración del Paladar (76,41%); Hipoacusia (34,5%); Hipocalcemia (37%); Anomalías Renales (12,38%). Para la atención de estos pacientes se necesita un grupo multidisciplinario de especialistas con un médico clínico integrador. En el año 2010 generamos una guía de atención de pacientes con Delección 22q11.2 que se puede encontrar en internet. En cuanto al Asesoramiento Genético, la mayoría de los pacientes tienen una delección de novo con padres normales y el riesgo de recurrencia para la hermandad es bajo (<1%) (mosaicismo germinal). El 10% de los pacientes heredaron la delección de uno de sus progenitores. En nuestra serie la transmisión parental fue del 27%. El estudio de padres por MLPA o FISH se recomienda. El individuo que tiene la delección la transmitirá al 50% de su descendencia. ¡Los niños deben recibir asesoramiento genético cuando lleguen a etapa reproductiva!

Palabras clave: Síndrome de Delección, Di George, Cromosoma 22.