Síndrome de deleció 22q11.2

Dra. Teresa Vendrell-Bayona
Dra. Anna Mª Cueto-González

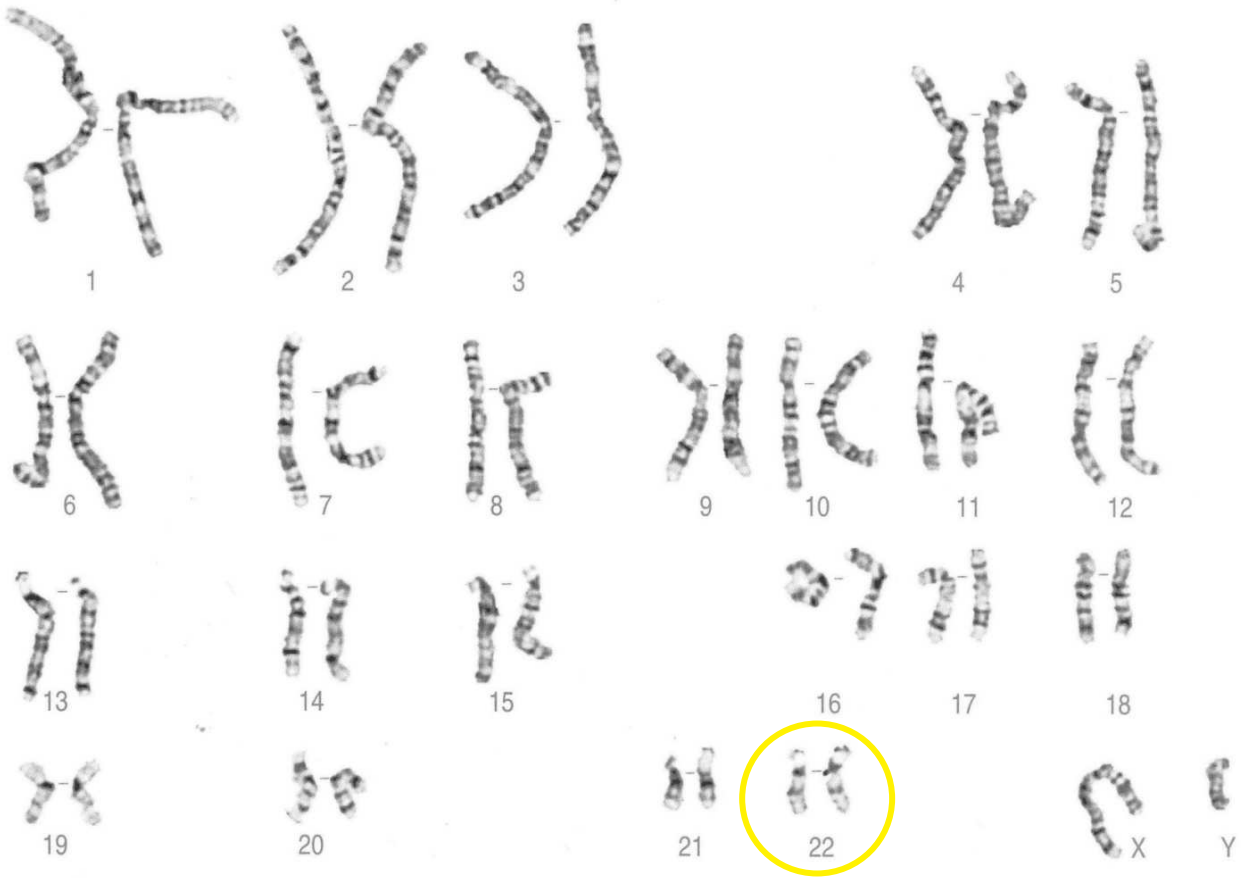
Consulta de Genètica Clínica
Programa de Medicina Molecular i Genètica
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

Barcelona 22 d'abril de 2012

Estudi genètic

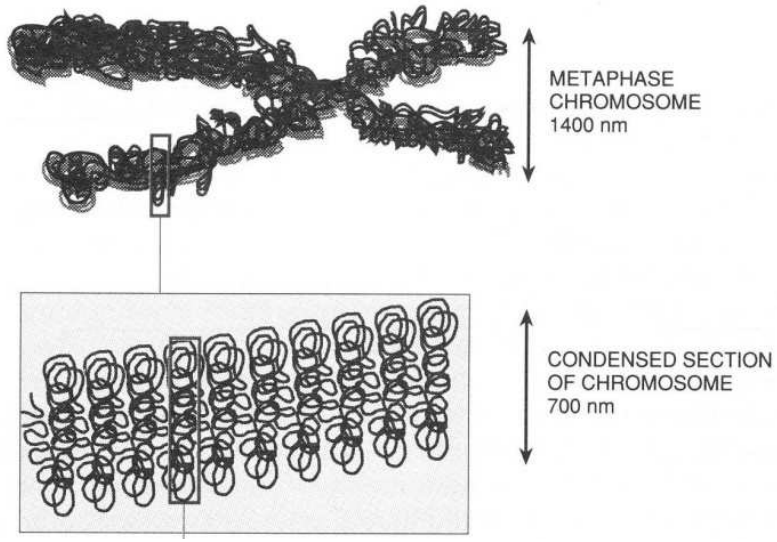
- ✓Evolució i història de la Síndrome
- ✓Diagnòstic i coneixement de les seves manifestacions

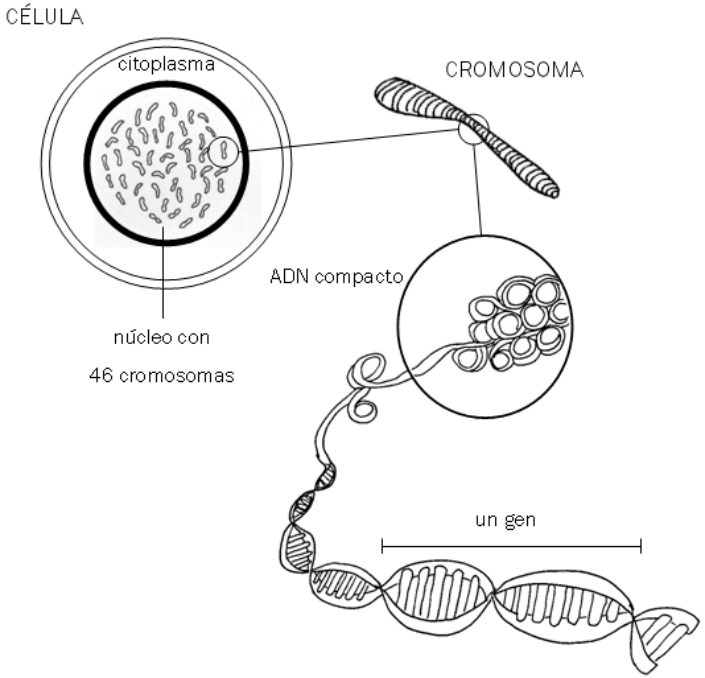
Estudi genètic

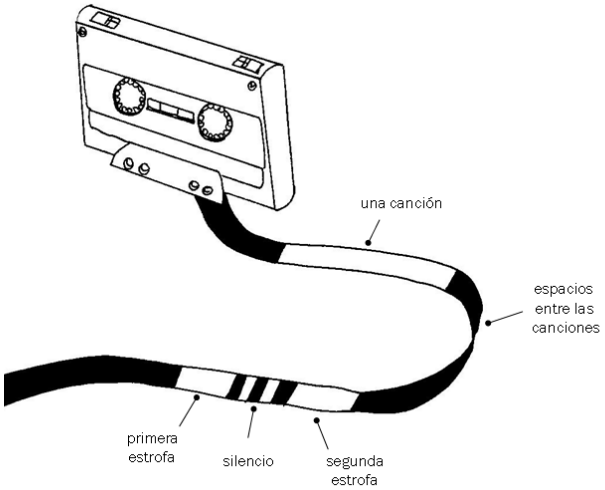


Anomalies cromosòmiques: mutacions (canvis) en el DNA tan grans (>3 megabases) que son visibles al microscopi òptic.

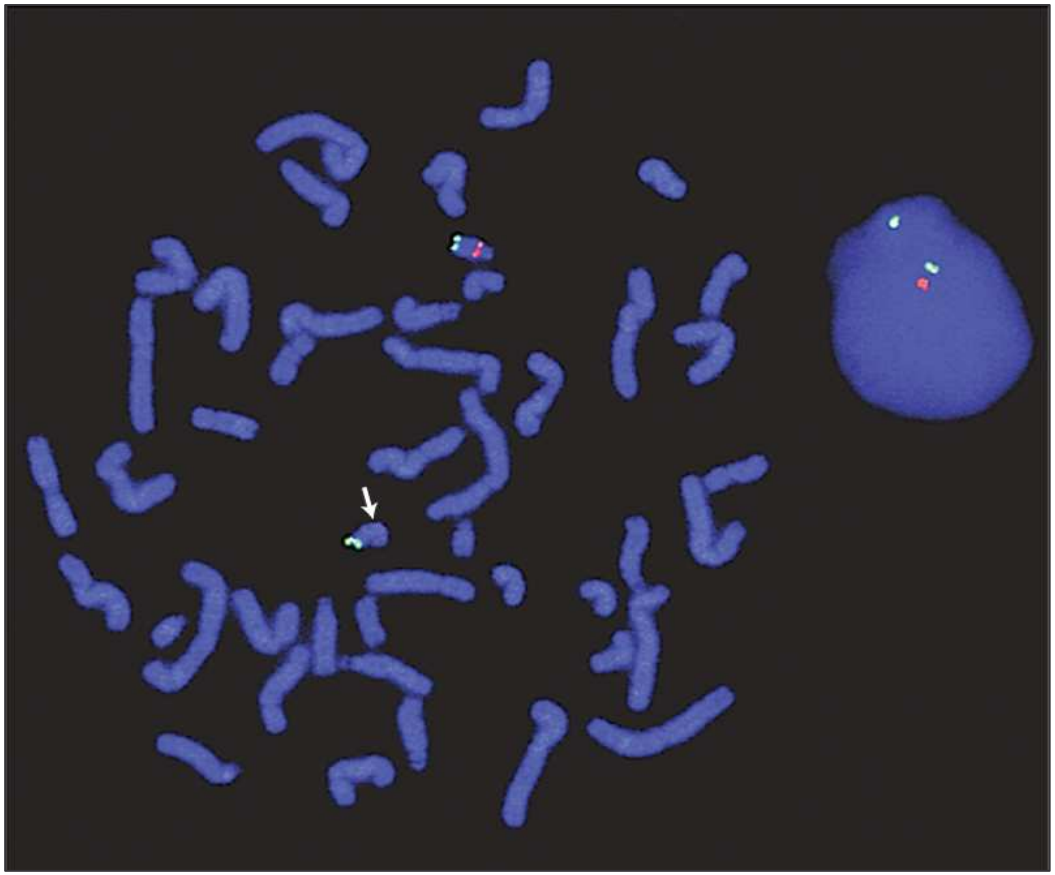
Estudi genètic

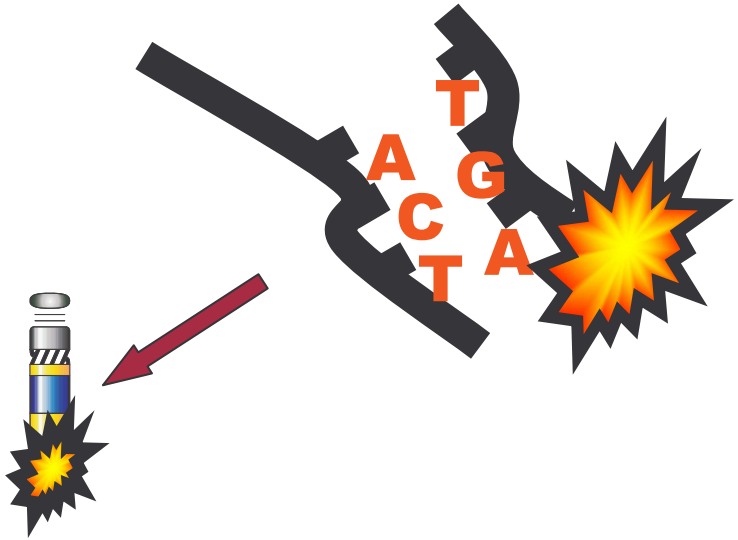






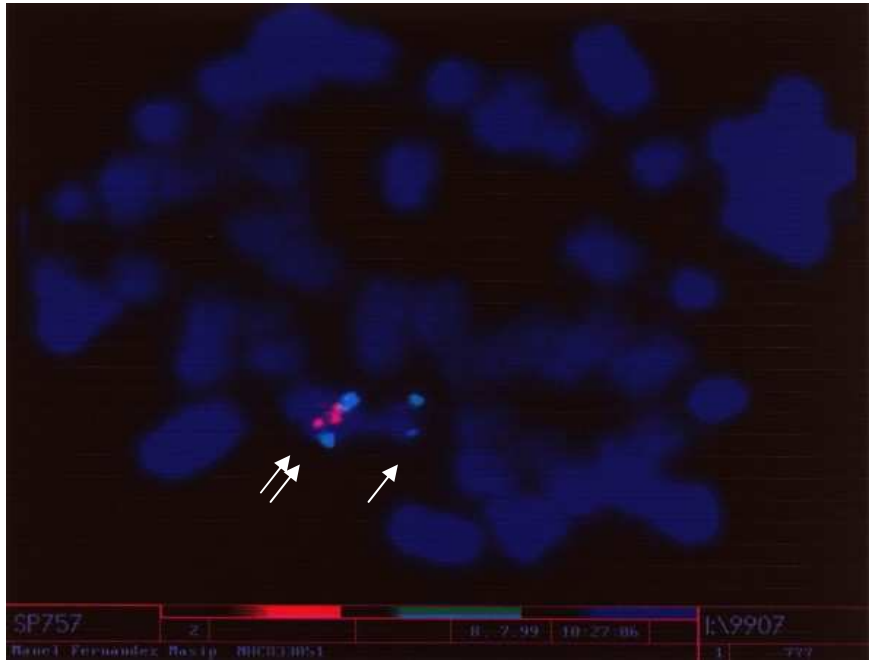
Estudi genètic
Hibridación In Situ Fluorescent - FISH

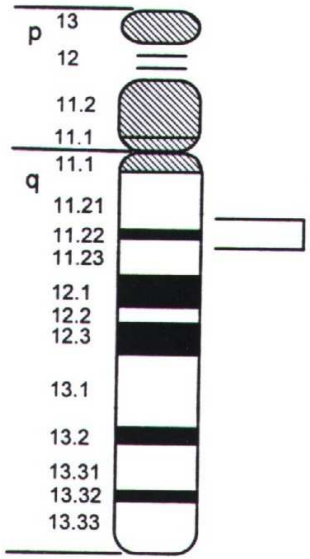




Síndrome de deleció 22q11

A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome.
de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. Hum Genet. 1981;57(3):253-6.
These and other data from the literature are interpreted to suggest that DiGeorge's syndrome can be caused by deletion of a gene located in chromosome 22, probably in band 22q11.





¿Síndrome de DiGeorge, Velocardiofacial,

Angelo DiGeorge

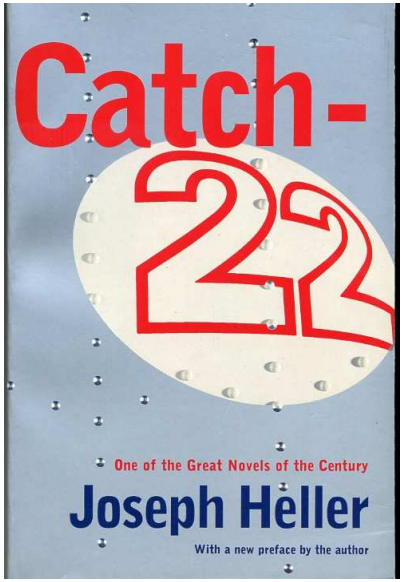
Robert Shprintzen

Atsuyoshi Takao

DiGeorge-1968	Velocardiofacial-1978	Anomalía conotruncal – CAFS-1976
Trastorns de la regulació del calci.Hipoparatiroidisme	Anomalia del paladar	Cardiopatia congènita
Dèficit inmunitari.Aplàsia timus	Cardiopatia congènita	Característiques facials
Cardiopatia congènita	Característiques facials	Altres…
Altres…	Altres…	

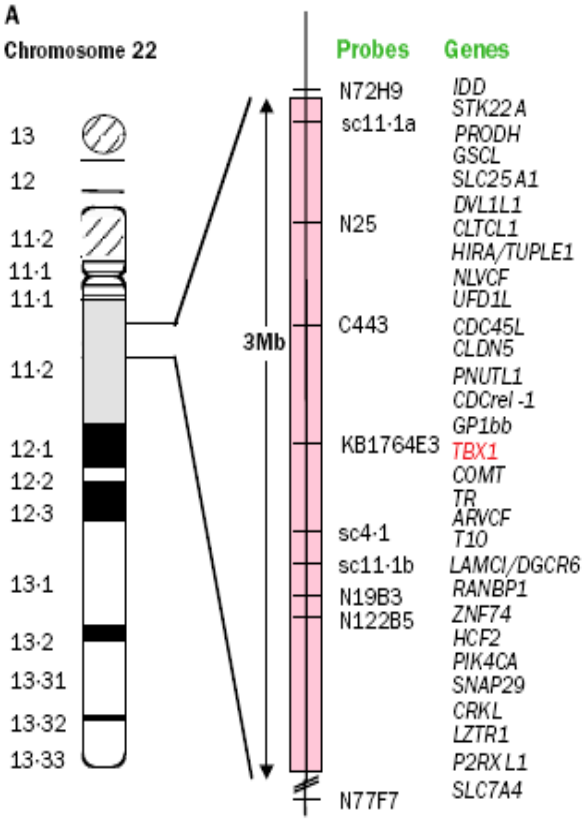
Síndrome de deleció 22q11
CATCH-22

- **C** ardiac defect
- **A** bnormal facies
- **T** hymic hypoplasia
- **C** left palate
- **H** ypocalcaemia
- Wilson *et al.*, 1993



Síndrome de deleció 22q11

del(22)(q11.22)

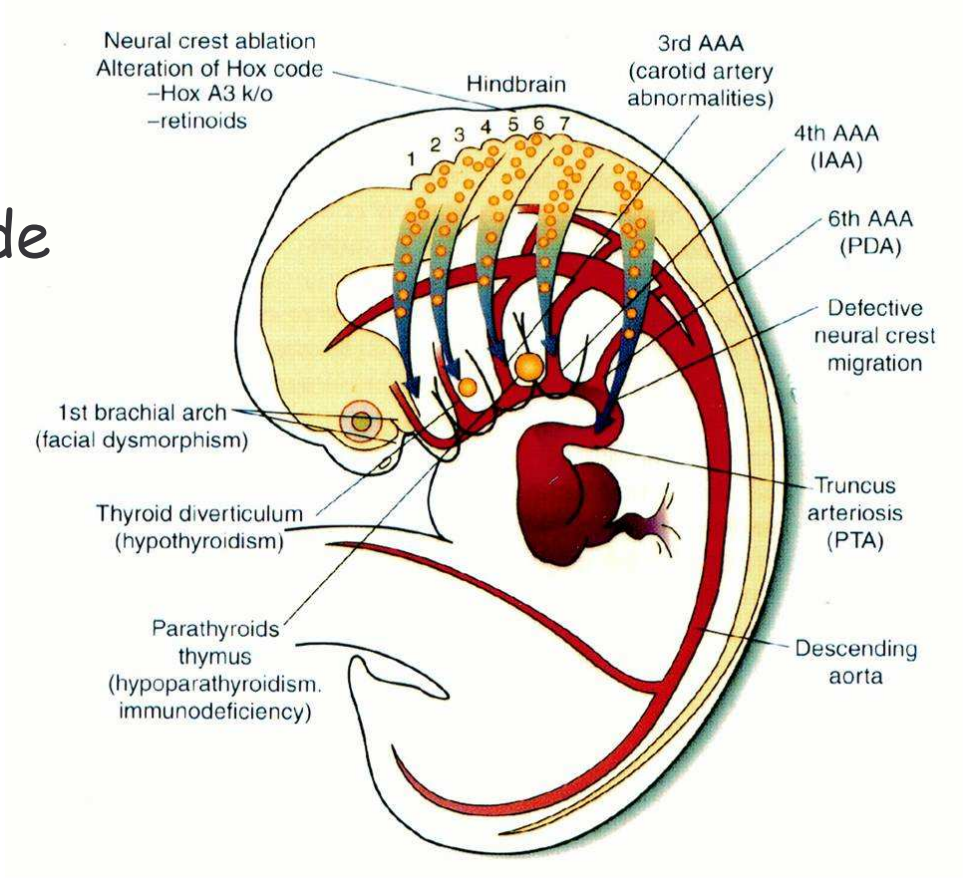


- ✓Regió més comú delecionada-TDR - 85-90%. 40 gens . 3Mb
- ✓ Altres delecions-10-12%. 1.5 Mb
- ✓ Altres < o fora de TDR
- ✓ No relació genotip fenotip i diferent expressió dins d'una família

Síndrome de deleció 22q11

Migració de cèl·lules derivades de la cresta neural

- Tiroide y paratiroide
- Timus
- Cor
- Paladar
- Sistema nerviós



(Scambler. Hum Mol Genet 2000; 9:2421-6)

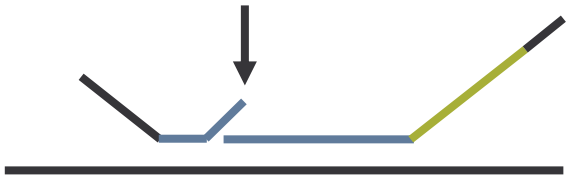
Síndrome de deleció 22q11
Cardiopaties congènites

Malformació estructural per error en la morfogènesi del cor i /o dels grans vasos intratoràcics.

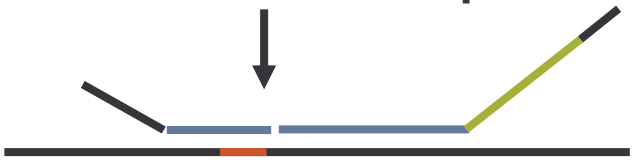
- malformació major més freqüent: 0.5-1% en nascuts vius
- 15% en pacients amb tetralogia Fallot i fins 50% en truncus i interrupció arc Aortic-B

•NN amb cardiopatia conotruncal
•Pacients de cardiologia amb cardiopatia conotruncal associada a altres característiques clíniques
•Adults amb cardiopatia per consell genètic

Síndrome de deleció 22q11
MLPA-Multiplex ligation-dependent probe amplification



Coincidència perfecta

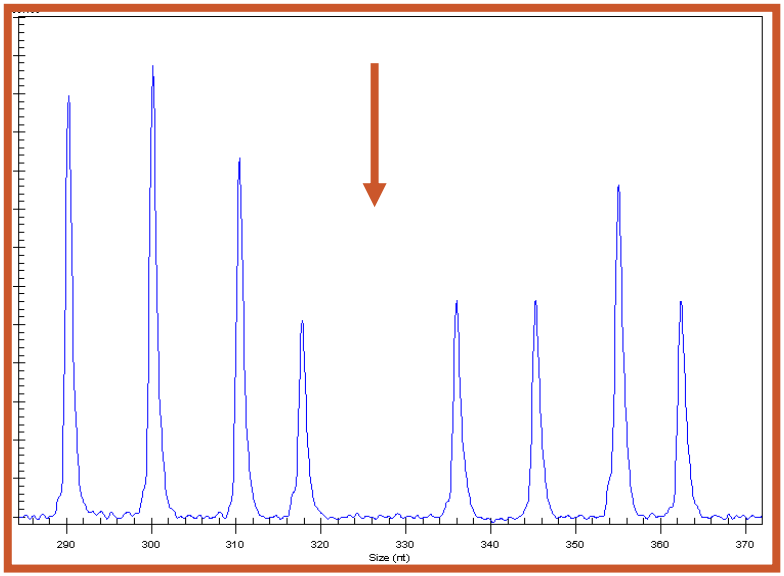


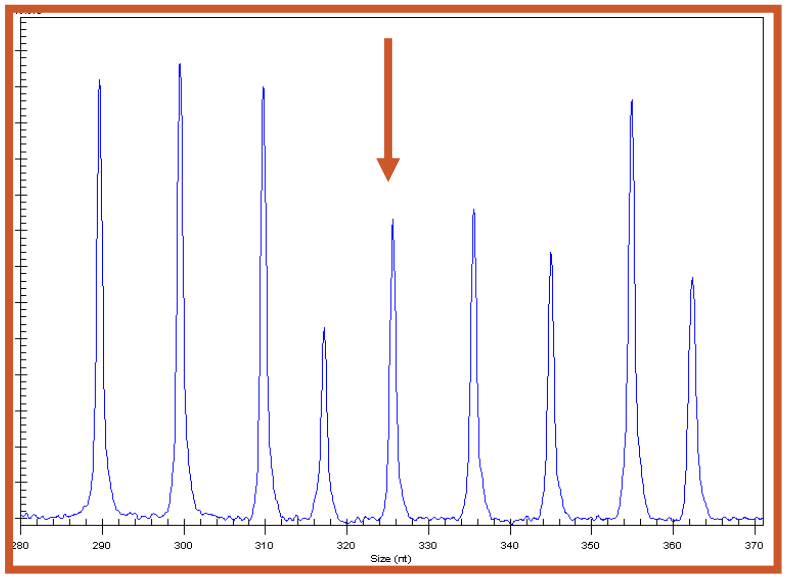
Deleció: no hi ha coincidència dels extrems de la sonda → no lligament

→ no hi ha producte d'amplificació

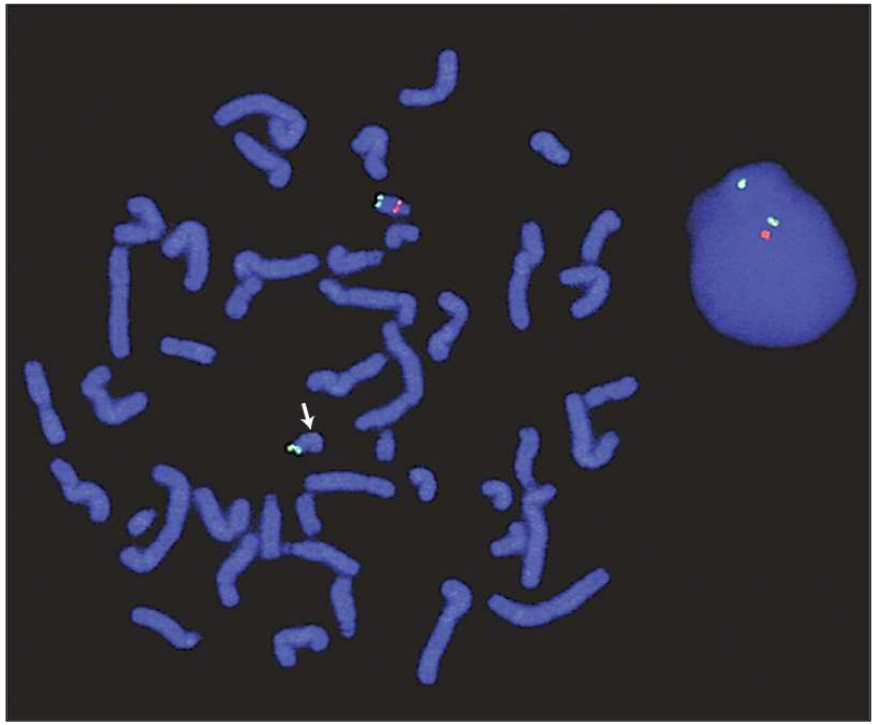
Coincidència dels extrems de la sonda → lligament

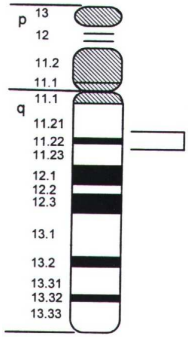
→ hi ha producte d'amplificació



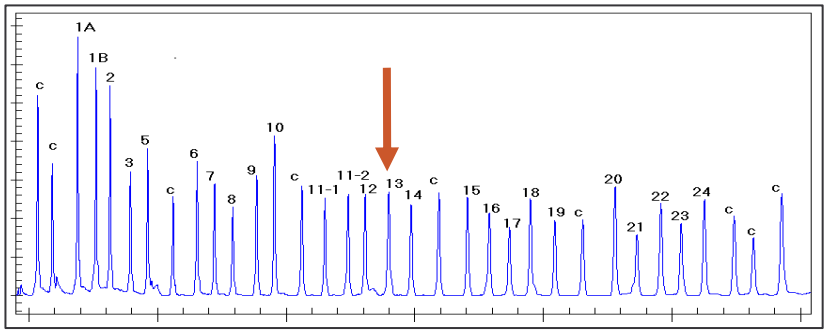


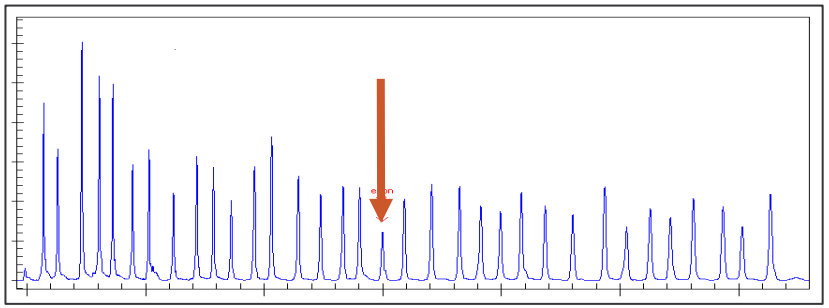
Síndrome de deleció 22q11





62 casos
5 casos familiars





FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia)

➢95% deleció 22q11

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

Síndrome de deleció 22q11
Sindrome DiGeorge / Velo-Cardio-Facial

- Incidencia: 1/3900 – 1/9700
- Hipocalcemia e inmunodeficiencia - 60%
- Cardiopatía congènita conotruncal -70 %
- Anomalíes del paladar, fissura paladar o insuficiència velo palatina- 75%
- Característiques facials
- Trastorn d'aprenentatge / Retard mental lleu - 25-40%
- Predisposició a trastorns psiquiàtrics. 30-40%

Penetrancia: completa
Expresividad: variable

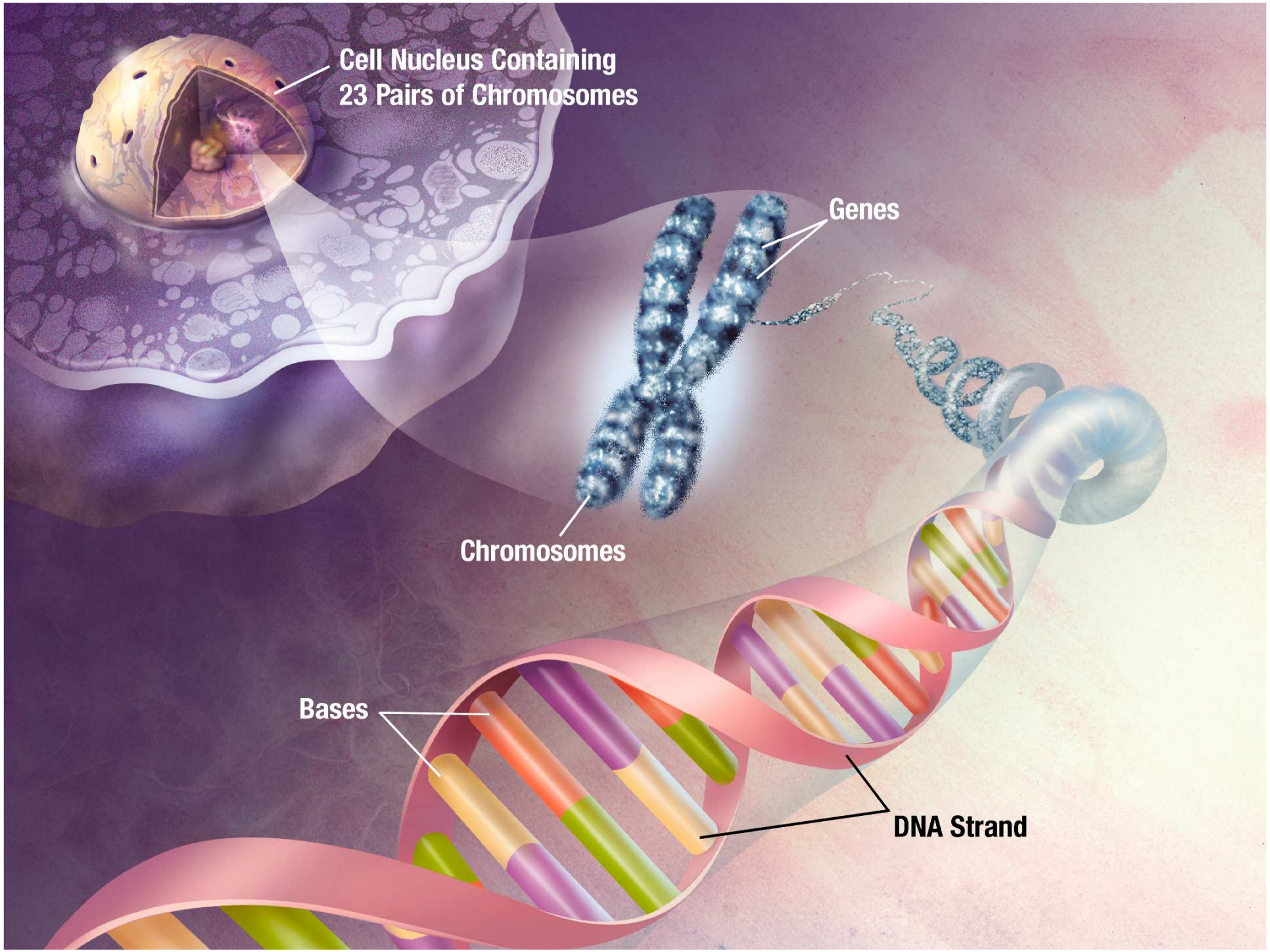
Síndrome de deleció 22q11
Consell Genètic

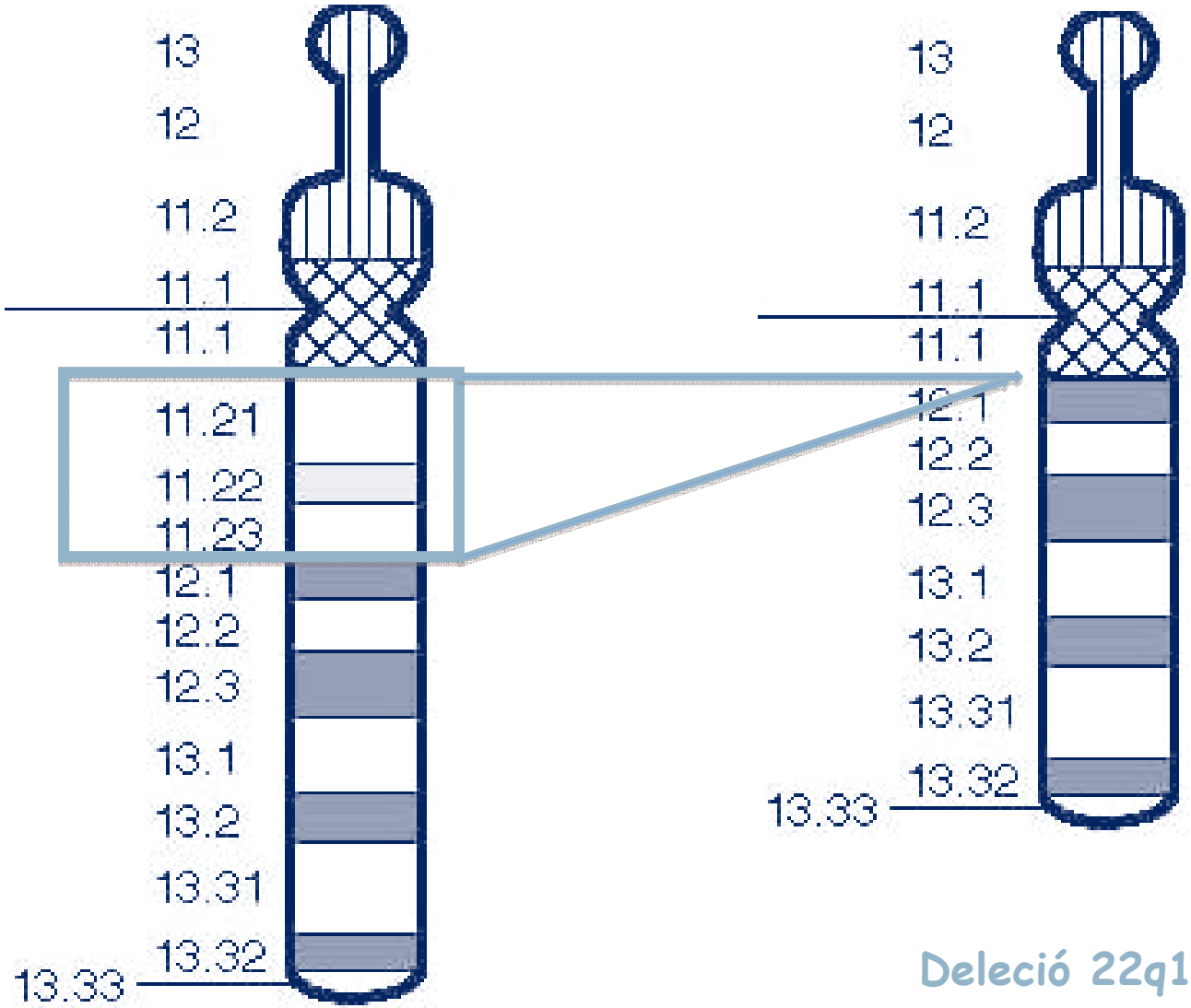
Repercussió clínica:

- Característiques, gravetat i evolució
- Prevenció i detecció d'anomalies associades
- Tractament

Risc familiar

- 94% deleció *de novo.* Risc de recurrència molt baix.
- 6% deleció heretada d'un progenitor, risc de recurrència 50%.


Cell Nucleus Containing
23 Pairs of Chromosomes
Genes
Chromosomes
Bases
DNA Strand



Cromosoma 22

Deleció 22q11.2

Característiques clíniques

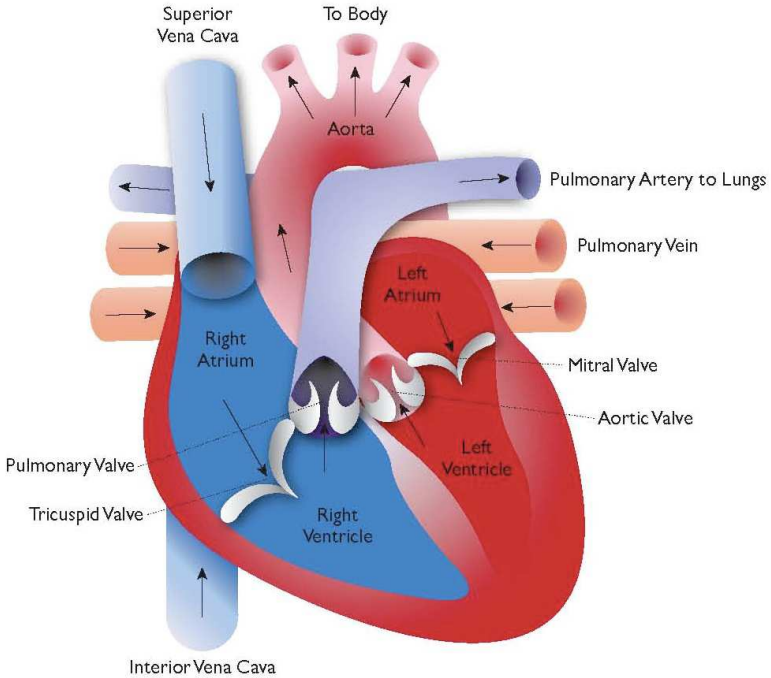
- ✓ Malformacions cardíaques → 70-80%
- ✓ Veu nasal per alteracions al paladar → 70-80%
- ✓ Característiques facials subtils
- ✓ Hipocalcemia (=calci baix), durant periode nounatal pot produir convusions → 17-60%
- ✓ Dificultats per l'alimentació → 30%
- ✓ Alteracions renals → 30%
- ✓ Alteracions esquelètiques → 30%

Característiques clíniques

- ✓ Retard del desenvolupament i del llenguatge
- ✓ Dificultats d'aprenentage variables (majoria lleus). → 70-80%
- ✓ Alteracions del sistema immune →70-80%
- ✓ Velocitat de creixement diferent a la de la població general, malgrat això edat adulta pràcticamente sempre és normal
- ✓ Alteracions del comportament i i psiquiàtriques. → 30%
- ✓ Alteracions auditives…

Malformacions cardíaques

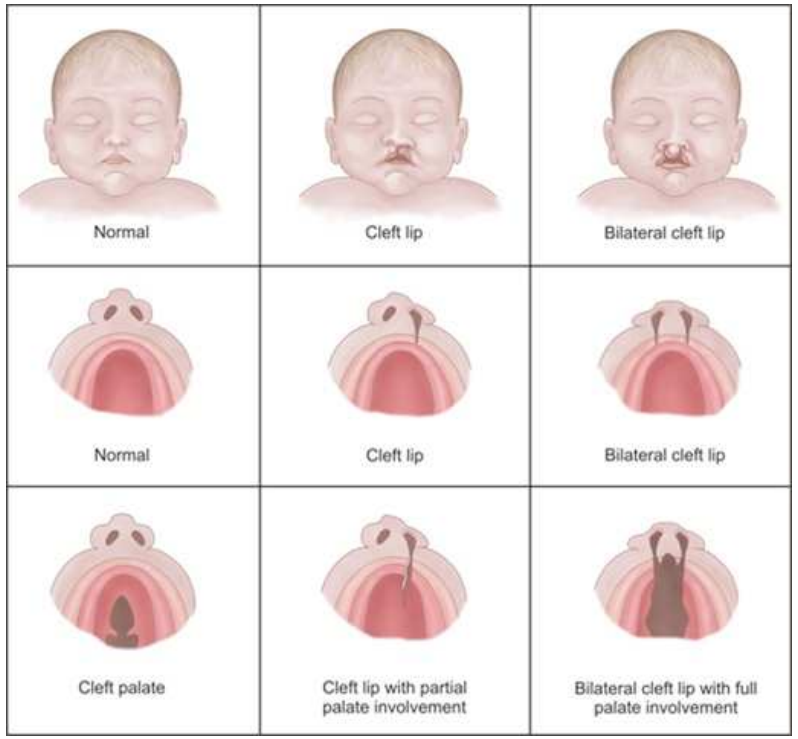
- ✓ Sobretot alteracions conotruncals:
  - ✓ Tetralogia de Fallot
  - ✓ Interrumpció de l'arc aòrtic
  - ✓ Alteracions septals (ventriculars i auricular)
  - ✓ Truncus arterioso
  - ✓ Anomalies de l'arc aòrtic
  - ✓ Altres



A normal heart

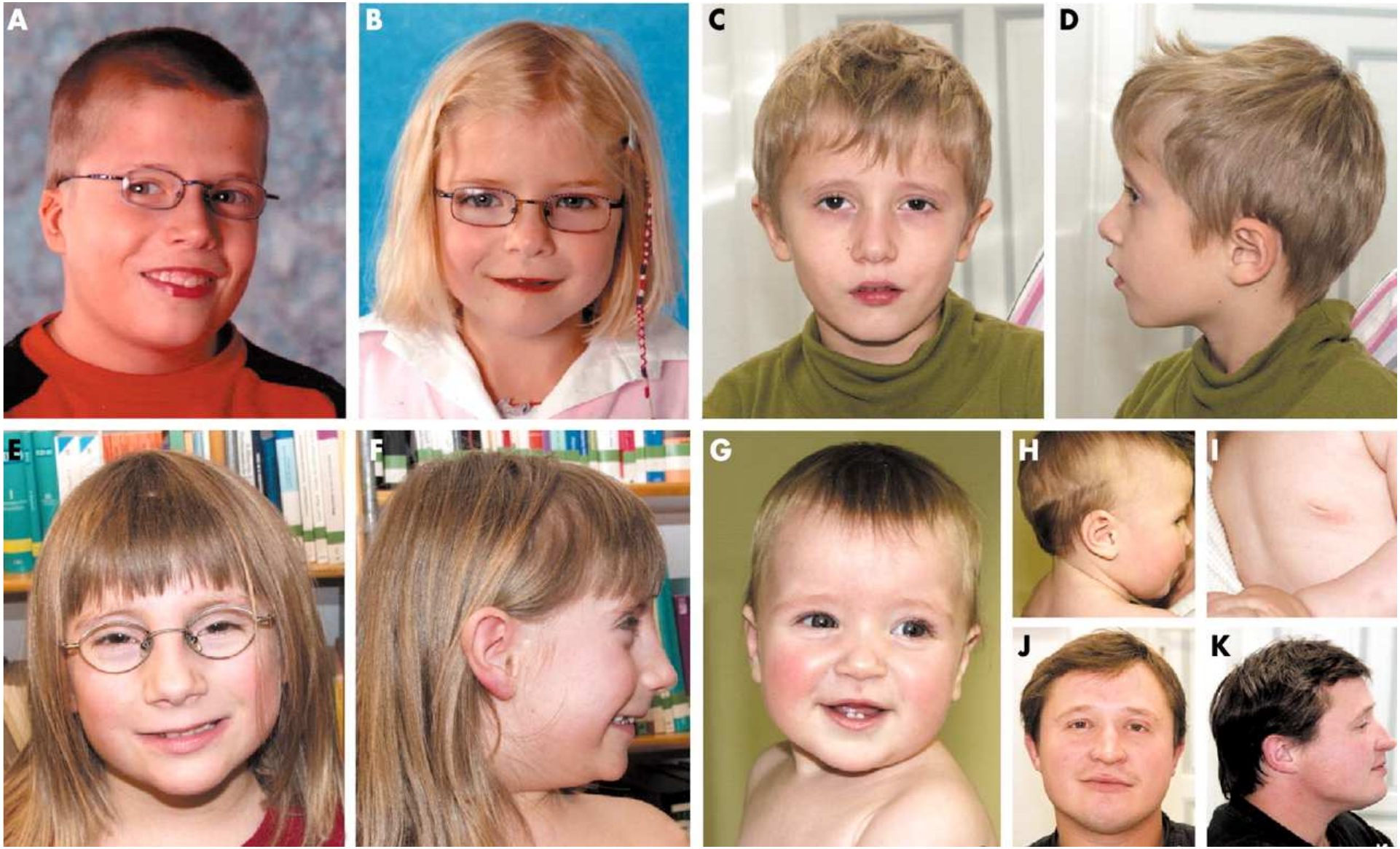
Malformacions paladar

- ✓Insuficiència velopalatina (Molt freqüent)→ alteracions veu nasal, vòmits nasals…
- ✓Fenedures llavi/palatines variables.

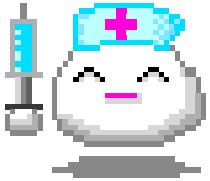


Característiques facials

- ✓ La majoria vegades molt subtils i variables



J Med Genet 2005;42:871-876 doi:10.1136/jmg.2004.030619



Hipocalcemia

- ✓ No en totes les ocasions
- ✓ Més freqüent durant periode lactant
- ✓ Pot produir convulsions, contractures…
- ✓ Relacionat amb hormona paratiroidea

Dificultats alimentació

- ✓ Sobretot durant el periode neonatal, milloren als 4-6 anys
- ✓ Associat a regurgitacions nasals, alteracions de paladar, hipotonia…

Alteracions del creixement

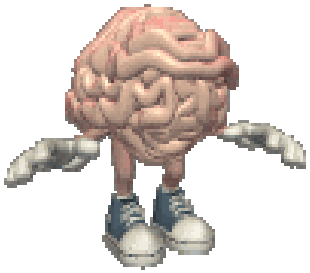
- ✓ Freqüent durant la infantesa, però la majoria a l'edat adulta presenten talla normal
- ✓ Velocitat de creixement diferent a la població general

Alteracions renals

- ✓Tant a la seva funció com la seva estructura (refluxe vesicoureteral, agenesia renal, ronyó en ferradura…)

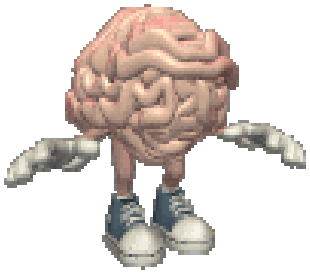
Alteracions d'aprenentatge

- ✓ Habitualment necessiten reforç a l'escola, encara que el grau de suport és molt variable segons els nens.
- ✓ Dificultats sobre tot amb la lectura, matemàtiques, funcions abstrates…
- ✓ Millor memòria verbal que visual



Alteracions psiquiàtriques

- ✓ Alteracions del comportament i psiquiàtriques, incloent:
  - ✓ dèficit d'atenció i hiperactivitat
  - ✓ trastrorn d'ansietat generalitzat
  - ✓ ens els casos més greus esquizofrènia



Alteracions psiquiàtriques

- ✓ La deleció 22q11.2 és un factor genètic de risc per esquizofrènia
- ✓ Es la única mutació recurrent coneguda fins ara com a responsble de casos esporàdics de esquizofrènia

- ✓ Els pacients amb deleció 22q11.2 desenvolupen esquizofrènia o trastorns esquizoafectius en un 25-30% (sense cap factor predictiu)

- ✓ Les delecions 22q11.2 suposen el 1-2% de les causes de esquizofrènia esporàdica a la població general.

Int J Devl Nueroscience 2011 (29): 259-281

Altres

- ✓ Necessiten més hores de descans que la resta de persones
- ✓ Són més sensibles a la cafeïna… → reduir o evitar el consum
- ✓ No resposta a tractaments habituals de TDAH (efecte rebot)

Síndrome deleció 22q11.2

- ✓ La raó de la nomenclatura confusa és la enorme heterogeneitat fenotípica d'aquests pacients

	Frequency of finding
Cardiac anomalies	49–83%
Tetralogy of Fallot	17–22%
Interrupted aortic arch	14–15%
Ventriculoseptal defect	13–14%
Truncus arteriosus	7–9%
Hypocalcaemia	17–60%
Growth hormone deficiency	4%
Palatal anomalies	69–100%
Cleft palate	9–11%
Submucous cleft palate	5–16%
Velopharyngeal insufficiency	27–92%
Bifid uvula	5%
Renal anomalies	36–37%
Absent or dysplastic	17%
Obstruction	10%
Reflux	4%
Ophthalmological abnormalities	7–70%
Tortuous retinal vessels	58%
Posterior embryotoxon (anterior segment dysgenesis)	69%
Neurological	8%
Cerebral atrophy	1%
Cerebellar hypoplasia	0·4%
Dental	
Delayed eruption, enamel hypoplasia	2·5%
Skeletal abnormalities	17–19%
Cervical spine anomalies	40–50%
Vertebral anomalies	19%
Lower limb anomalies	15%
Speech delay	79–84%
Developmental delay in infancy	75%
Developmental delay in childhood	45%
Behaviour or psychiatric problems	9–50%
Attention deficit hyperactivity disorder	25%
Schizophrenia	6–30%

Data were taken from references 16, 18, 112–114, 131–136.

Table 1: **Clinical findings in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome**

Lancet 2007 (October 20, 370): 1443- 1452

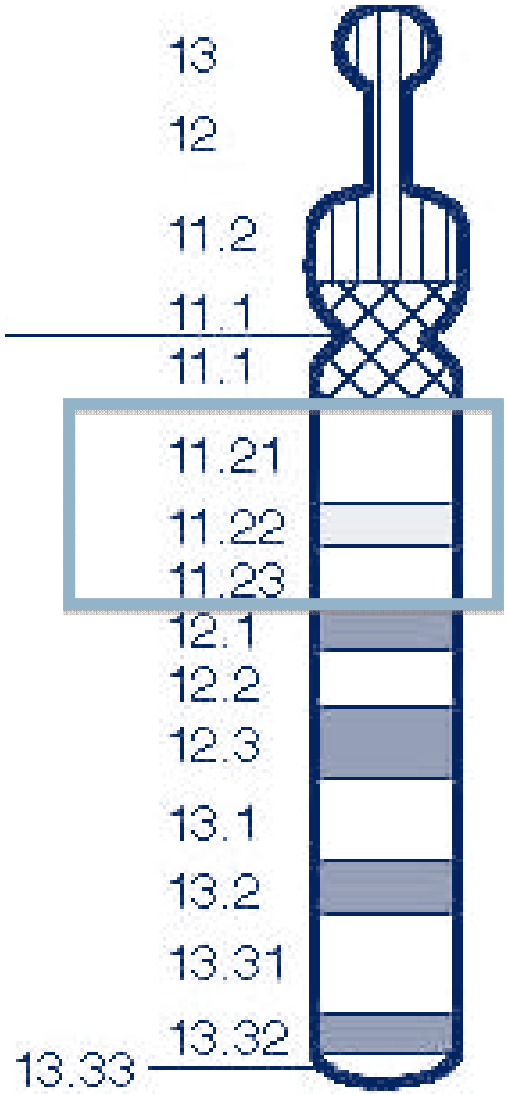
Síndrome deleció 22q11.2

- ✓ El maneig és molt diferent segons l'edat

	Level of attention Low		Level of attention High
Birth	Calcium	Feeding	Cardiac
1 year	Cardiac	Feeding	Development
2 years	Feeding	Infection	Development
3 years	Infection	Behaviour	Development
Early school age years	Infection	Behaviour	Cognitive
Teenagers	Infection	Behaviour	Cognitive
Adults	Infection	Psychiatric	Employment

Figure 5: Change in health concerns with age

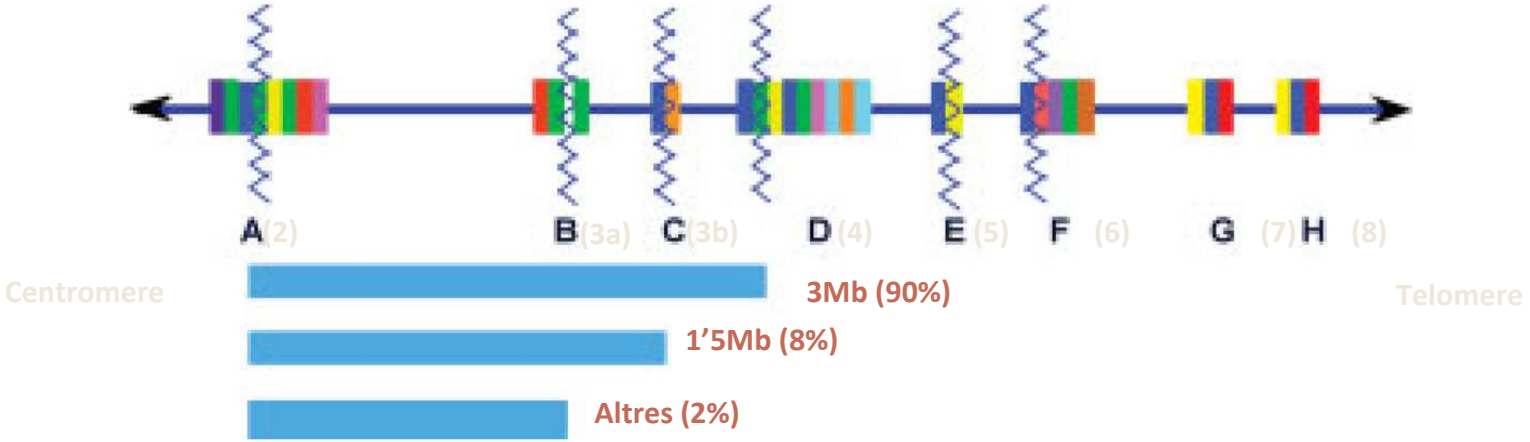
Lancet 2007 (October 20, 370): 1443- 1452



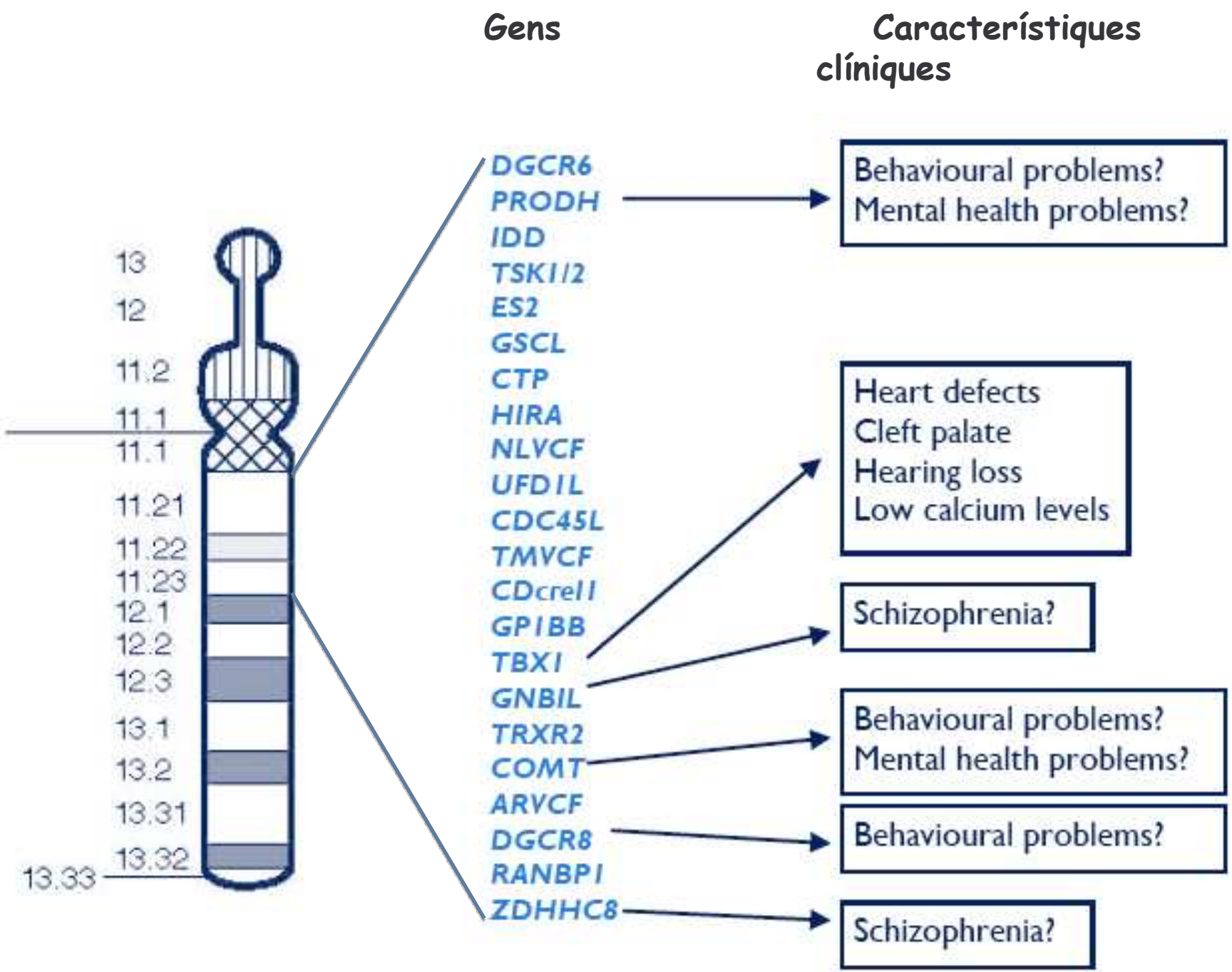
Cromosoma 22

Síndrome deleció 22q11.2

- ✓ **Deleció**
  - ✓ La deleció més freqüent (90%) s'expandeix de LCR22-2(A) a LCR22-4(D), amb una mida mitja de 3Mb
  - ✓ Una minoria (8%) la deleció mesura 1,5Mb de LCR22-2(A) a LCR22-3a(B)



Clin Genet 2010; 78:201-218
Lancet 2007 (October 20, 370): 1443- 1452


Gens
Característiques clíniques
13
12
11.2
11.1
11.1
11.21
11.22
11.23
12.1
12.2
12.3
13.1
13.2
13.31
13.32
13.33
DGCR6
PRODH
IDD
TSK1/2
ES2
GSCL
CTP
HIRA
NLVCF
UFD1L
CDC45L
TMVCF
CDcrel1
GP1BB
TBX1
GNB1L
TRXR2
COMT
ARVCF
DGCR8
RANBP1
ZDHHC8
Behavioural problems?
Mental health problems?
Heart defects
Cleft palate
Hearing loss
Low calcium levels
Schizophrenia?
Behavioural problems?
Mental health problems?
Behavioural problems?
Schizophrenia?

Múltiples i variades manifestacions clíniques

Múltiples especialistes controlen al pacient

Múltiples dies a l'hospital

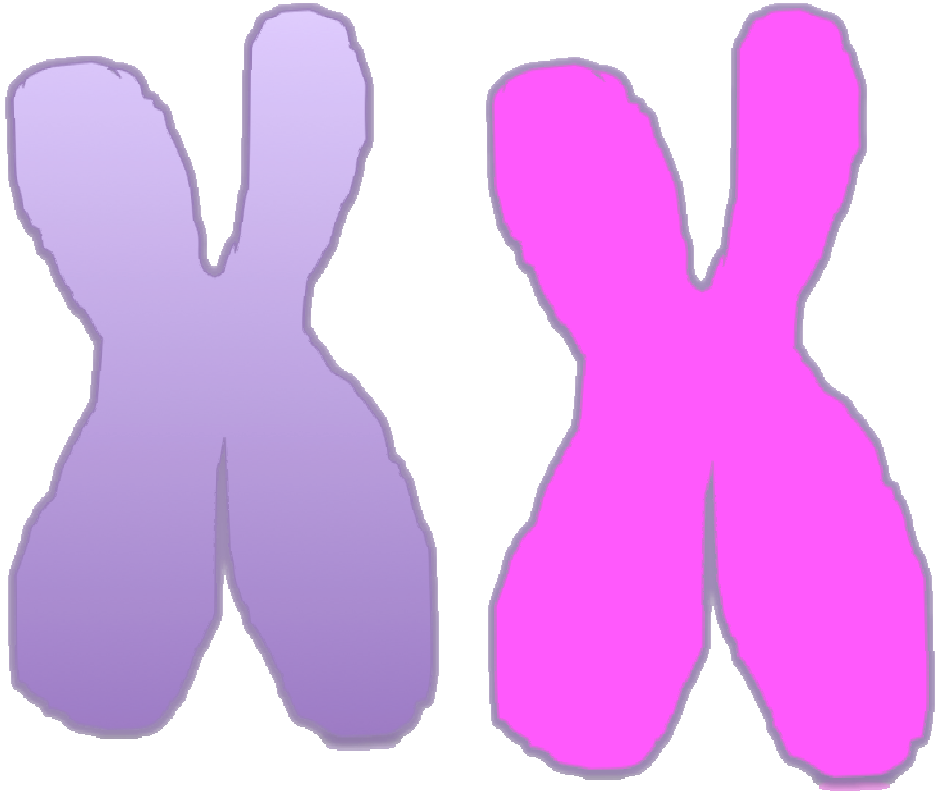
Falta de coordinació

Entitat poc coneguda

Consulta Multidiscipinar

Moltes Gràcies

SÍNDROME DELECIÓ 22q11.2



Dra. Teresa Vendrell-Bayona
Dra. Anna Mª Cueto-González

Consulta de Genètica Clínica
Programa de Medicina Molecular y Genética
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)

Barcelona 22 d'abril de 2012