



## Artículo original

# Deleción 22q11.2 detectada por hibridación *in situ* en pacientes mexicanos con características clínicas similares al síndrome velocardiofacial

22q11.2 deletion detected by *in situ* hybridization in Mexican patients with velocardiofacial syndrome-like features.

Azubel Ramírez Velazco<sup>1,2</sup>, Horacio Rivera<sup>1,2</sup>, Ana Isabel Vásquez Velázquez<sup>2</sup>, Thania Alejandra Aguayo Orozco<sup>1,2</sup>, Saturnino Delgadillo Pérez<sup>3</sup>, Ma. Guadalupe Domínguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doctorado en Genética Humana - CUCS-, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

<sup>2</sup> División de Genética - CIBO. Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México.

<sup>3</sup> Hospital de Pediatría- UMAE-CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

Ramírez VA, Rivera H, Vásquez VAI, Aguayo OTA, Delgadillo PS, Domínguez MG. 22q11.2 deletion detected by *in situ* hybridization in Mexican patients with velocardiofacial syndrome-like features. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49(3): 219-222. DOI: [10.25100/cm.v49i3.3857](https://doi.org/10.25100/cm.v49i3.3857)

© 2018 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

### Historia:

Recibido: 20 julio 2017

Revisado: 15 agosto 2017

Aceptado: 03 septiembre 2018

### Palabras clave:

Deleción 22q11.2, síndrome DiGeorge, síndrome velocardiofacial, defectos cardiacos congénitos, tetralogía de Fallot, abnormalidades craneofaciales.

### Keywords:

22q11.2 deletion, DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, congenital heart defects, tetralogy of Fallot, craniofacial abnormalities

### Resumen

**Introducción:** La deleción 22q11.2 ocurre con una frecuencia de 1:4,000-1:6,000 nacidos vivos, mientras que la deleción 10p13p14 es detectada en 1:200,000 recién nacidos. Ambas deleciones comparten características clínicas similares tales como defectos cardiacos congénitos y anomalías inmunológicas.

**Objetivo:** Identificar la deleción 22q11.2 en pacientes mexicanos con dismorfismo craneofacial sugestivo de síndrome DiGeorge o velocardiofacial y por lo menos con una característica clínica mayor (anomalía cardíaca, deficiencia inmunológica, defectos en paladar o retardo en el desarrollo)

**Métodos:** Estudio prospectivo de 39 pacientes captados entre 2012-2015 en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, México. Los pacientes con características clínicas sugerentes de síndrome velocardiofacial o diagnóstico confirmado de tetralogía de Fallot (TOF) o cardiopatía compleja fueron estudiados por bandas G y por hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con una sonda dual TUPLE1(HIRA)/ARSA o TUPLE1(22q11)/22q13(SHANK3), seis pacientes sin la deleción 22q11.2 (seleccionados arbitrariamente) fueron estudiados con la sonda dual DiGeorge II (10p14)/D10Z1.

**Resultados:** Veintidós pacientes (7 hombres y 15 mujeres) tuvieron la deleción 22q11.2 y 17/39 no la tuvieron, ningún paciente tuvo la pérdida de 10p. Entre los 22 pacientes delecionados, 19 tuvieron defecto cardíaco congénito (principalmente TOF). Doce pacientes sin la deleción tuvieron defectos cardiacos congénitos como TOF (4/12), defecto del septo ventricular aislado (2/12) y otros trastornos cardiacos (6/12).

**Conclusión:** En nuestra pequeña muestra, alrededor de ~56% de los pacientes, independientemente de su diagnóstico clínico, tuvieron la deleción 22q11.2 esperada. Resaltamos la importancia del diagnóstico citogenético temprano para determinar un apropiado manejo integral para el paciente y sus familiares.

### Abstract

**Introduction:** Deletion 22q11.2 occurs in 1:4,000-1:6,000 live births while 10p13p14 deletion is found in 1:200,000 newborns. Both deletions have similar clinical features such as congenital heart disease and immunological anomalies.

**Objective:** We looked for a 22q11.2 deletion in Mexican patients with craniofacial dysmorphisms suggestive of DiGeorge or velocardiofacial syndromes and at least one major phenotypic feature (cardiac anomaly, immune deficiency, palatal defects or development delay).

**Methods:** A prospective study of 39 patients recruited in 2012-2015 at the Instituto Mexicano del Seguro Social at Guadalajara, Mexico. The patients with velocardiofacial syndrome-like features or a confirmed tetralogy of Fallot (TOF) or complex cardiopathy were studied by G-banding and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with a dual TUPLE1(HIRA)/ARSA or TUPLE1(22q11)/22q13(SHANK3) probe, six patients without the 22q11.2 deletion (arbitrarily selected) were tested with the dual DiGeorge II (10p14)/D10Z1 probe.

**Results:** Twenty-two patients (7 males and 15 females) had the 22q11.2 deletion and 17/39 did not have it; no patient had a 10p loss. Among the 22 deleted patients, 19 had congenital heart disease (mostly TOF). Twelve patients without deletion had heart defects such as TOF (4/12), isolate ventricular septal defect (2/12) or other disorders (6/12).

**Conclusion:** In our small sample about ~56% of the patients, regardless of the clinical diagnosis, had the expected 22q11.2 deletion. We remark the importance of early cytogenetic diagnosis in order to achieve a proper integral management of the patients and their families.

### Autor de correspondencia:

Ma. Guadalupe Domínguez Quezada, División de Genética, CIBO, Instituto Mexicano del Seguro Social. Calle Sierra Mojada núm. 800 C.P. 44340 Guadalajara, México. Tel.: +52(33)36 170060 ext. 31929 o 31930. FAX: +523336181756. E-mail: madq67@yahoo.com.mx

## Introducción

La deleción 22q11.2 es un desequilibrio constitucional común, ocurre en 1: 4,000-6,000 nacidos vivos, y generalmente se detecta mediante técnicas moleculares. El 90% de estos pacientes tiene una deleción de ~3 Mb, el 8% de ~1.5 Mb, y el 2% tiene deleciones atípicas<sup>1</sup>.

Estos pacientes presentan fenotipo variable y en general, se les realiza cariotipo por la sospecha clínica del síndrome DiGeorge, DGS (OMIM 188400), síndrome velocardiofacial, VCFS (OMIM 192430), síndrome de deleción 22q11.2 (22q11.2DS) o anomalía conotruncal (OMIM 217095). De hecho, el término alternativo CATCH22 (acrónimo de anomalía cardíaca / facies anómala, hipoplasia de timo, paladar hendido e hipocalcemia) intenta englobar dicha variabilidad clínica. La mayoría de los pacientes tienen un cariotipo normal con bandas GTG. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) es la técnica más utilizada para el diagnóstico debido a su alta sensibilidad y bajo costo relativo<sup>1</sup>. Las sondas comerciales comunes de 22q detectan al segmento entre las LCRs (repeticiones de bajo número de copias) LCR22A y LCR22B pero no pueden precisar el tamaño de la deleción. Otras técnicas tales como MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), aCGH (matriz de hibridación genómica comparativa) y análisis de CNVs (variación en el número de copias) son útiles para definir el tamaño de la deleción<sup>1</sup>. Además, las deleciones en 10p13p14 (OMIM 601362) se han relacionado con el síndrome DiGeorge-Like que incluye defectos cardíacos e inmunológicos similares<sup>1,2</sup>. Existen ~23 pacientes reportados con síndrome DiGeorge-like y una deleción intersticial de 10p que incluye 10p13 y/o 10p14<sup>2-4</sup>. Además, un paciente con fenotipo grave tuvo deleciones concomitantes en 10p y 22q<sup>5</sup>.

Nosotros buscamos la deleción 22q11.2 en 39 pacientes mexicanos con dismorfias craneofaciales sugestivas de DGS o VCFS y al menos una característica fenotípica mayor, a saber, anomalía cardíaca, deficiencia inmunológica, defectos palatinos o retraso en el desarrollo<sup>1</sup>.

## Materiales y Métodos

Treinta y nueve pacientes con sospecha clínica de DGS, VCFS, CATCH22, 22q11.2DS o con un diagnóstico confirmado de tetralogía de Fallot (TOF) o cardiopatía compleja fueron reclutados en el período del 2012-2015. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron evaluados por un genetista clínico y un cardiólogo pediatra. Los cromosomas se obtuvieron a partir de cultivos de linfocitos de sangre periférica y se tiñeron para bandedo GTG (a una resolución de ~400 bandas por conjunto haploide) o se sometieron a FISH con una sonda doble TUPLE1 (HIRA) espectro orange/ARSA espectro green, Vysis®, o TUPLE1 (22q11)/22q13 (SHANK3), Kreatech®. Finalmente, en 6/17 casos sin deleción 22q11.2 y seleccionados arbitrariamente se usó la sonda dual 10p13p14 específica del locus DiGeorge II (10p14/D10Z1) de Kreatech®. También estudiamos a uno de los padres de un paciente, es decir, una madre con defecto cardíaco. Para cada ensayo de FISH, analizamos al menos 10 metafases y/o 30 núcleos de interfase.

Este proyecto fue aprobado por nuestra institución de investigación y comités de ética (R-2012-1305-12) el 2 de octubre de 2012.

## Resultados

Veintitrés pacientes eran mujeres y 16 hombres; sus edades variaron de un mes a 21 años y la edad promedio en la evaluación fue de ~seis años. De los 39 pacientes, 31 tenían alguna cardiopatía y ocho no presentaban ningún defecto cardíaco. A excepción de una madre de paciente con cardiopatía no especificada, todos los progenitores de los pacientes parecían estar sanos por lo que no fueron estudiados. El estudio por FISH mostró 22 (7 hombres y 15 mujeres) de 39 pacientes tenían la deleción 22q11.2 (Figura 1).

Los 22 pacientes con deleción tenían dismorfias craneofaciales sugestivas del DGS o VCFS y al menos una característica fenotípica mayor. La anomalía cardíaca, principalmente defecto conotruncal, se observó en el 86% (19/22). Los defectos



**Figura 1.** Metafase parcial hibridada con una sonda dual TUPLE1 (roja)/ARSA (verde) de Vysis®. El cromosoma 22 normal tiene señales roja y verde mientras que el cromosoma 22 con la deleción en q11.2 carece de la señal roja y sólo presenta la señal verde.

**Tabla 1.** Características fenotípicas mayores en 22 pacientes mexicanos con el 22q11.2DS

Característica	n	%
Pacientes con la delección 22q11.2	22	100
Defecto cardiaco congénito	19/22	86
Defecto conotruncal	14/19	
-TOF	10/14	
-DSV + AP	3/14	
-DSVD	1/14	
Otro defecto	5/19	
Discapacidad intelectual o retardo en el desarrollo	18/22	82
Discapacidad intelectual	10/18	
Dificultad en el aprendizaje	4/18	
Retardo en el lenguaje	4/18	
Anomalías palatinas	5/22	23
Inmunodeficiencia	3/22	14

TOF: Tetralogía de Fallot,  
 DSV: Defecto del septo ventricular,  
 AP: Atresia pulmonar,  
 DSVD: Doble salida de ventrículo derecho.

conotruncales observados en 14/19 pacientes fueron TOF (10/14), defecto del septo ventricular + atresia pulmonar (3/14) y doble salida del ventrículo derecho (DSVD) (1/14). Los cinco pacientes restantes tenían un defecto no conotruncal: defecto del septo auricular + insuficiencia de la válvula aórtica, prolapso de la válvula mitral, persistencia del conducto arterioso, defecto del septo ventricular + defecto del septo auricular + cabalgamiento de la aorta y defecto del septo ventricular aislado. El 82% (18/22) tuvo deterioro cognitivo o retraso en el desarrollo: discapacidad intelectual 10/18, dificultades de aprendizaje de 4/18 y retraso del lenguaje. Se observaron anomalías palatinas e inmunodeficiencia en el 23% (5/22) y 14% (3/22), respectivamente (Tabla 1). Entre los 17 pacientes sin delección, 12 tenían defectos cardíacos como TOF (4/12), defecto del septo ventricular aislado (2/12) u otras anomalías (6/12). Los seis pacientes sin delección 22q11.2 y evaluados para la delección en 10p fueron negativos. De acuerdo con las sospechas clínicas específicas, la proporción de pacientes con una delección comprobada de 22q11.2 fue la siguiente: 3/5 con DGS, 9/14 con VCFS, 2/5 con CATCH22, 3/7 con 22q11.2DS, 2/3 con TOF y 3/5 con cardiopatía compleja. Tres pacientes sin la delección 22q11.2 tenían un cariotipo anormal: 46,XX,r(22)(p12q11.2).ish r(22)(TUPLE1+, ARSA-), 46,XX,rec(22)dup(22q)inv(22)(p11.2q13.2)pat, y 47,XX,+18.

## Discusión

El exceso de pacientes mujeres con la delección 22q11.2 en este estudio contrasta con lo reportado en la literatura y aún más con la proporción del 60% de hombres en otro estudio<sup>6</sup>. Independientemente del diagnóstico clínico, se encontró la delección 22q11.2 en el 56% de nuestros pacientes, una cifra dentro del rango informado de 6% a 66%<sup>6</sup>. La tasa de concomitancia (86%) de la delección 22q11.2 y el defecto cardíaco (principalmente TOF) encontrada en el presente estudio supera claramente las estimaciones previas, pero concuerda con hallazgos similares en una muestra más grande de pacientes mexicanos y, por lo tanto, puede ser un predictor confiable de la delección en nuestra población<sup>7,8</sup>. Estos datos contrastan con la tasa baja de delección 22q11.2 encontrada en pacientes brasileños con defectos cardíacos no seleccionados<sup>9</sup>. La falta de delecciones en 10p13p14 en nuestro estudio se puede atribuir a la rareza de este desequilibrio, al tamaño

reducido de la muestra y a nuestros criterios de selección. De hecho, tal delección debería buscarse principalmente en pacientes con defecto del septo auricular y trastornos inmunológicos<sup>2</sup>. Incidentalmente, otros dos desequilibrios diagnosticados por bandas G involucraban al cromosoma 22 pero no tenían delección 22q11.2. Los cromosomas en anillo similares al r(22)(p12q11.2) con una delección distal descrita aquí, se han encontrado en más de 60 pacientes que exhibieron principalmente discapacidad intelectual, retraso del habla, convulsiones, autismo, hiperactividad y microcefalia<sup>10</sup>. Ya que algunas de estas características se superponen con la amplia variabilidad clínica de los pacientes con 22q11.2DS, el diagnóstico preciso puede ser un desafío. Otro paciente con un rec(22)dup(22q)inv(22)(p11.2q13.2)pat tuvo una duplicación de 22q13.2→qter, un desequilibrio aparentemente frecuente en México. Además, nuestro hallazgo de trisomía 18 en un paciente confirma que los desequilibrios para otros cromosomas pueden diagnosticarse incidentalmente en algunos pacientes con características similares al síndrome velocardiofacial, pero que carecen de la delección 22q11.2 esperada.

## Conclusión

Concluimos que en nuestra pequeña muestra ~56% de los pacientes, independientemente del diagnóstico clínico, tenían la delección 22q11.2 esperada. Por lo tanto, destacamos la importancia del diagnóstico citogenético temprano para lograr un manejo integral adecuado de los pacientes y sus familias. Los pacientes sin delección 22q11.2 o 10p13p14 deben analizarse con técnicas de mayor resolución.

### Financiación:

Este proyecto fue apoyado por el Fondo de Investigación en Salud (núm. FIS/IMSS/PROT/G12/1156), Instituto Mexicano del Seguro Social

### Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Referencias

- McDonald-McGinn D, Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:1-18.

2. Yatsenko SA, Yatsenko AN, Szigeti K, Craigen WJ, Stankiewicz P, Cheung SW, *et al*. Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome. *Clin Genet*. 2004; 66(2): 128-36.
3. de Vree PJ, Simon ME, van Dooren MF, Stoevelaar GH, Hilkmann JT, Rongen MA, *et al*. Application of molecular cytogenetic techniques to clarify apparently balanced complex chromosomal rearrangements in two patients with an abnormal phenotype: case report. *Mol Cytogenet*. 2009; 2: 15. Doi: 10.1186/1755-8166-2-15.
4. Melis D, Genesisio R, Boemio P, Del Giudice E, Cappuccio G, Mormile A, *et al*. Clinical description of a patient carrying the smallest reported deletion involving 10p14 region. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(4): 832-5.
5. Fukai R, Ochi N, Murakami A, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito Y, *et al*. Co-occurrence of 22q11 deletion syndrome and HDR syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(10): 2576-81.
6. Del Carmen Montes C, Sturich A, Chaves A, Juaneda E, Orellana J, De Rossi R, *et al*. Clinical findings in 32 patients with 22q11.2 microdeletion attended in the city of Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(5): 423-7.
7. Márquez-Ávila CS, Vizcaíno-Alarcón A, García-Delgado C, Núñez-Martínez PM, Flores-Ramírez F, Reyes-de la Rosa Adel P, *et al*. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79(11): 1886-91.
8. Ramírez Velazco A. Detección por FISH de las deleciones 22q11.2 Y 10p13p14 en pacientes con síndrome DiGeorge, síndrome velocardiofacial o defectos conotruncales. MSc. Magister Thesis, Universidad de Guadalajara, Mexico; 2014.
9. Rosa RFM, Rosa RCM, Trevisa P, Graziadio C, Varella-Garcia M, Paskulin GA, *et al*. Screening for 22q11.2 deletion syndrome among patients with congenital heart defects. *Sao Paulo Med J*. 2014; 132(2): 125-6.
10. Guilherme RS, Soares KC, Simioni M, Vieira TP, Gil-da-Silva-Lopes VL, Kim CA, *et al*. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of six patients with ring chromosomes 22, including one with concomitant 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(7): 1659-65.