

ORIGINAL BREVE

Adolescente con síndrome de delección 22q11.2 y endocrinopatía múltiple

J. Guerrero Fernández^{a,*}, C. Labrandero de Lera^b, I. González Casado^a
y R. Gracia Bouthelie^a

^a Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Infantil La Paz, Madrid, España

Recibido el 24 de diciembre de 2010; aceptado el 25 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Delección 22q11.2;
Síndrome de
DiGeorge;
Diabetes mellitus
tipo 1;
Facies asimétrica
con el llanto;
Manifestaciones
endocrinológicas

KEYWORDS

22q11.2 deletion;
DiGeorge Syndrome;
Type 1 diabetes
mellitus;
Facial asymmetry
with crying;
Endocrine
manifestations

Resumen Las anomalías endocrinológicas son frecuentes en los pacientes con delección 22q11.2 e incluyen, por orden de frecuencia, hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario, talla baja y disfunción tiroidea. Presentamos un caso de delección 22q11.2 de diagnóstico tardío con afectación endocrina múltiple y diabetes mellitus tipo 1, y se revisan los conocimientos actuales de las manifestaciones endocrinológicas descritas en los pacientes con esta anomalía genética.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

An adolescent with 22q11.2 deletion syndrome and multiple endocrinopathies

Abstract The endocrine abnormalities are common in patients with 22q11.2 deletion, and include hypocalcaemia due to primary hypoparathyroidism, short stature and thyroid dysfunction. We present a patient with delayed diagnosis of del22q11.2 who had multiple endocrine involvement and type 1 diabetes mellitus. A review is also made on the current knowledge of the endocrine manifestations described in patients with 22q11.2 deletion.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La delección en diverso grado de la región 22q11.2 implica un espectro fenotípico tan amplio que determinadas entidades, actualmente englobadas dentro de esta anomalía (*del22q11.2*), habían sido descritas antaño como síndromes

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jguerrero@yaho.es
(J. Guerrero Fernández).



Figura 1 Facies en reposo y con la sonrisa.

independientes, a saber, el de DiGeorge, el velocardiofacial, el conotruncal y el cardiofacial de Cayler.

El epónimo bajo el que se agruparon todas estas entidades, CATCH22, ha sido sustituido, con mejor suerte, por el de síndrome de delección 22q11.2¹, si bien, parece mejor la denominación «espectro *del22q11.2*» teniendo en cuenta la amplia e impredecible variabilidad fenotípica que acabamos de referir.

Los problemas clínicos dependientes de esta pérdida de material genético en la región 22q11.2 tienen una prevalencia de un caso por cada 6000 nacidos vivos². La cardiopatía constituye la anomalía más relevante y una de las más frecuentes (70-90%), habiendo coincidencia entre la mayor parte de las casuísticas en lo que respecta al tipo de defecto^{2,3}. Le siguen en frecuencia las anomalías velopalatinas (15-50%)^{2,3}, la hipocalcemia (21-72%), la agenesia tímica (hasta un 30%), los trastornos inmunológicos (10-55%) que pueden traducirse en un mayor riesgo para padecer infecciones y enfermedades autoinmunitarias²⁻⁴, y un fenotipo facial característico que se va acentuando con la edad y que puede incluir la típica facies asimétrica con el llanto por hipoplasia del músculo depresor del labio inferior³. Las anomalías neurológicas incluyen el retraso psicomotor y los problemas de aprendizaje (hasta un 80%), anomalías estructurales cerebrales (5-25%), diversos grados de espina bífida en menos del 10%^{2,3,5}, crisis convulsivas^{2,3} y trastornos psiquiátricos de diversa índole⁶. Otras anomalías menores son alteraciones nefrourológicas, esqueléticas, digestivas y oculares^{2,3}.

Las alteraciones endocrinológicas descritas, tema que nos ocupa, incluyen la hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario, la talla baja y la disfunción tiroidea.

Pacientes y métodos

Adolescente de 16 años de edad, con diabetes mellitus tipo 1, a la que durante una revisión rutinaria de hemoglobina glicosilada se le detecta una facies asimétrica con la sonrisa (fig. 1). Antecedentes personales: embarazo controlado. Parto por cesárea a la 38 semana con peso, longitud y perímetro en p10-25; se detectan mielomeningocele lumbosacro y ureterohidronefrosis izquierda de grado II con riñón izquierdo hipoplásico sin disfunción. Posteriormente se diagnostican: dificultades iniciales para la succión, debut de diabetes mellitus tipo 1 a los 4 años de edad

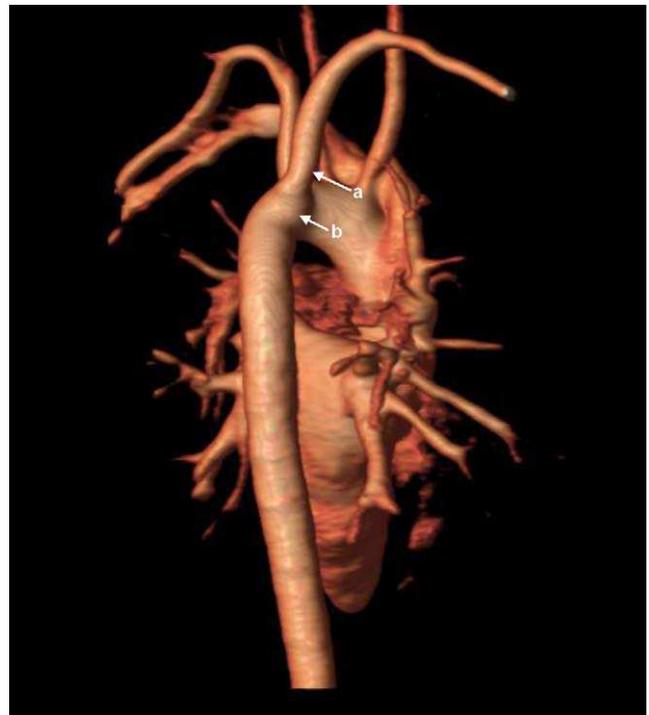


Figura 2 RM cardíaca 3D. Arteria subclavia derecha anómala (a) y divertículo de Kommerell (b).

(anticuerpos anti GAD65 e ICA positivos) y buen control metabólico posterior; dificultades de aprendizaje, estrabismo e hipotiroidismo subclínico no autoinmunitario (TSH 6-12 μ U/ml; VN: 0,4-5,5). Menarquia a los 12 años de edad. Talla < p3 (-2,3 DE) desde los 2 años de edad hasta 148,5 cm (-2,6 DE) en la actualidad y considerada de adulto por una edad ósea de 18 años (Greulich & Pyle). Antecedentes familiares sin interés.

Una exploración física más detallada permitió descubrir hallazgos fenotípicos peculiares como hendiduras palpebrales estrechas, raíz nasal prominente y cuadrada con punta bulbosa y narinas pequeñas (fig. 1). Este fenotipo facial y, más concretamente, la asimetría facial con el llanto o la sonrisa, asociados a las diversas malformaciones presentes desde el nacimiento permitieron la sospecha diagnóstica que se confirmó mediante MLPA (*multiplex ligation-probe amplification*), detectándose una pérdida de dosis en las sondas HIRA, CLDN5, KIAA1652, FLJ14360, PCQAP, SNAP29 y LZTR1, correspondientes a un tamaño de aproximadamente 3 Mb en la región 22q11. El cariotipo resultó normal así como el estudio genético realizado a los padres.

A partir de este momento, se procedió a la búsqueda de hallazgos clínico-analíticos y de imagen propios del espectro del22q11.2, encontrándose alteraciones cardíacas menores (arteria subclavia derecha anómala con pequeño divertículo de Kommerell; fig. 2) solo detectables mediante resonancia magnética cardíaca, insuficiencia velopalatina (problemas sutiles para la deglución con atragantamientos frecuentes) e hipoparatiroidismo primario. El diagnóstico de este último se basó en el hallazgo seriado de niveles bajos límites de PTH (10-16 pg/ml; VN: 12-65) y calcio (8,7-9,6 mg/dl; VN: 8,8-10,6) junto con niveles de fósforo en el límite alto de la normalidad (4,4-4,6 mg/dl; VN: 2,5-4,5).

El estudio de la inmunidad celular y humoral (subpoblaciones linfocitarias y respuesta proliferativa a mitógenos) resultó normal. Tampoco se encontró agenesia de timo.

Discusión

Han sido numerosas las casuísticas publicadas que intentan describir detalladamente el espectro fenotípico que suponen las pérdidas de material génico de la región 22q11.2, llegándose a concluir en todas ellas la amplia variabilidad clínica existente y la consiguiente dificultad diagnóstica de los casos donde no está presente, o es mínima, la afección cardiológica^{2,3,7}.

El caso presentado tiene esta particularidad al haberse retrasado el diagnóstico hasta los 16 años de edad y reunir varias de las manifestaciones endocrinológicas mencionadas en la literatura, algunas muy comunes y otras de reseña excepcional como la diabetes mellitus tipo 1.

El fenotipo facial y, más concretamente, la asimetría facial con la risa, resultaron ser los hallazgos que evocaron la sospecha diagnóstica, confirmada luego mediante MLPA. El estudio molecular negativo en los padres indica el origen de novo de la delección, descrito así en el 95% de los casos presentados en casuísticas recientes³.

En lo que respecta a las endocrinopatías, se han descrito 4 cuya incidencia supera claramente a la de la población general, lo que justifica considerarlas consecuencia de la *del22q11.2* (fig. 3). El presente caso merece especial atención por cuanto representa una rareza que combina los tres ejes hormonales típicamente descritos en esta delección, a saber, el tiroideo, el paratiroideo y el crecimiento, añadiéndose la diabetes mellitus tipo 1 como entidad cuyo origen fisiopatológico dependiente de la anomalía génica se discutirá a continuación.

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo primario

La disfunción paratiroidea fue la primera endocrinopatía descrita en estos pacientes, siendo considerada como una de las manifestaciones cardinales del síndrome de DiGeorge.

Su prevalencia varía ampliamente según el criterio de selección utilizado (p. ej., el fenotipo)⁸; la tabla 1 resume estas discrepancias (21%-72%).

Este riesgo de hipocalcemia se debe, como se ha documentado en cirugías abiertas o autopsias de pacientes DiGeorge, a aplasia o hipoplasia paratiroidea⁹ y, de presentarse, su severidad clínica varía desde episodios de hipocalcemia neonatal grave y permanente, hasta formas transitorias, algunas de las cuales permanecen latentes y solo son evidenciables mediante pruebas de estímulo⁸.

Desde el punto de vista diagnóstico, se propone la búsqueda sistemática de hipoparatiroidismo primario en todos los casos^{8,10}. Por otra parte, Barisic et al⁷ en un estudio sobre grupos de riesgo de presentar *del22q11.2* establecieron que un 33,3% de los pacientes pediátricos que habían sido investigados por hipocalcemia presentaban dicha anomalía genética, concluyendo la recomendación de hacer diagnóstico molecular a los pacientes que hayan presentado repetidamente hipocalcemia con PTH normal o baja sin un diagnóstico claro.

Talla baja

El hipoprecimiento descrito en estos pacientes recoge tres posibles orígenes: talla baja «sindrómica» (TBS) con o sin retraso de crecimiento intrauterino (CIR), déficit de GH (DGH) o retraso constitucional (RCC).

La prevalencia obtenida entre diferentes casuísticas apenas difiere (16%-41%), aunque no queda bien definida la correspondiente a cada subtipo (tabla 1). Por ejemplo, son escasas las casuísticas que recogen casos debidos a DGH (10% de tallas bajas según McDonald-McGinn), y donde un 50% presentaba anomalías en la imagen de resonancia magnética del área selar-supraselar (hipoplasia adenohipofisaria y ectopia neurohipofisaria)¹¹. Las formas catalogadas de RCC, por recuperación de la talla final, representan un 10% de las tallas bajas de este síndrome¹². Respecto a los CIR, solo Choi et al¹³ los recogen (26,2%), observando ausencia de *catch-up* en la mitad de éstos.

El caso presentado no requiere demasiado análisis pudiéndose catalogarse, según los datos aportados, de una TBS sin antecedente de CIR.

Disfunción tiroidea

Es esperable que las anomalías tiroideas congénitas formen también parte de la *del22q11.2* si se tiene en cuenta que el tiroides procede, en parte, de estructuras cuya embriogénesis depende de la integridad de la región 22q11.2¹⁴. No obstante, se trata de la endocrinopatía asociada menos prevalente, con una tasa global que se sitúa en el 3,3%¹³, si bien, con diferencias sutiles entre casuísticas y según el criterio utilizado (tabla 1). Lo mismo sucede con el tipo de disfunción, siendo más frecuente el hipotiroidismo (con o sin hipoplasia) que la enfermedad de Graves, aunque hay quienes los encuentran en igual proporción¹³. Y aunque casi todos los casos de hipotiroidismo primario, como el nuestro, son subclínicos o moderados y, por ende, descubiertos tardíamente, existen casos de presentación neonatal¹⁵. Por último, tampoco debe olvidarse que el riesgo inherente de autoinmunidad explica, al igual que la enfermedad de Graves, algunos casos de tiroiditis de Hashimoto^{13,16}.

Diabetes mellitus tipo 1

Elder et al¹⁷ describieron en el año 2001 el primer caso de diabetes mellitus tipo 1 en un paciente con *del22q11.2* atribuyéndose, sin poder demostrarse, a un defecto de la inmunidad celular que le conferiría mayor riesgo de autoinmunidad. Nuestra paciente representa el segundo caso publicado en la literatura, si bien no se han detectado alteraciones de la inmunidad que puedan explicar la conexión existente entre ésta y la *del22q11.2*. Dado que, como ya se ha expuesto, no se conoce bien la prevalencia de esta anomalía genética en la población general y teniendo en cuenta las grandes diferencias que existen para la de diabetes mellitus 1 pediátrica entre poblaciones, no se puede concluir si ésta representa una endocrinopatía más del espectro o se trata de mera coincidencia.

En resumen, el presente caso constituye una aportación poco habitual de endocrinopatía en los tres niveles descritos

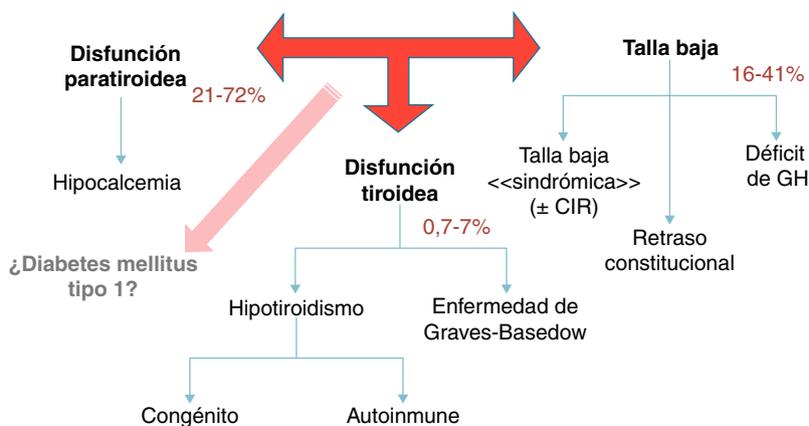


Figura 3 Anomalías endocrinológicas descritas en la delección 22q11.2.

Tabla 1 Prevalencias de las endocrinopatías asociadas a la delección 22q11.2.

Hipocalcemia/hipoparatiroidismo primario (21-72%)

Sin criterios de selección (*del22q11* global)

Botto et al ²	21%
Ballesta et al ³	26%: (21% transitoria, 5% permanente)
Choi et al ¹³	32%: (24% transitoria, 8% permanente)
McDonald-McGinn et al ¹¹	49%
Ryan et al ¹⁸	60%: (42% transitoria, 18% permanente)

Fenotipo como criterio de selección

Fenotipo DiGeorge	35-72% ⁸
Fenotipo velocardiofacial	13-22% ^{8,13}
Fenotipo conotruncal	10% ⁸

Hipocrecimiento (16-41%)

Sin criterios de selección (*del22q11* global)

McDonald-McGinn et al ¹¹	41%: (36,9% talla baja «sindrómica», 4,1% déficit de GH)
Ryan et al ¹⁸	36%
Choi et al ¹³	16,4% (13,1% CIR, 3,3% talla baja no CIR, 0% déficit de GH)

Fenotipo como criterio de selección

Fenotipo velocardiofacial	30% ¹²
	(20% RCC, 10% talla baja adulta)

Disfunción tiroidea (0,7-7%)

Sin criterios de selección (*del22q11* global)

Ryan et al ¹⁸	0,7% (solo hipotiroidismo)
Choi et al ¹³	3,3% (1,6% hipotiroidismo, 1,6% enfermedad de Graves)

Fenotipo como criterio de selección

Fenotipo DiGeorge	5% ¹ (solo hipotiroidismo)
Fenotipo velocardiofacial	0,8-7% ^{12,19} (solo hipotiroidismo)

para la *del22q11.2* junto con una diabetes mellitus tipo 1, hallazgos que sugieren con fuerza la necesidad de una evaluación endocrinológica completa en todos estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993;30:852–6.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003;112:101–7.

3. Ballesta Martínez MJ, Guillen Navarro E, Lopez Exposito I, Bafalliu Vidal JA, Domingo Jimenez R, Guia Torrent JM, et al. [Review of 22 patients with 22q11.2 deletion syndrome: phenotype spectrum]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:304–10.
4. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Scand J Immunol*. 2007;66:1–7.
5. Nickel RE, Magenis RE. Neural tube defects and deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1996;66:25–7.
6. Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R. Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet*. 2001;105:354–62.
7. Barisic I, Morozin Pohovski L, Petkovic I, Cvetko Z, Stipancic G, Bagatin M. Screening of patients at risk for 22q11 deletion. *Coll Antropol*. 2008;32:165–9.
8. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3:19–22.
9. Conley ME, Beckwith JB, Mancier JF, Tenckhoff L. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr*. 1979;94:883–90.
10. Gidding SS, Minciotti AL, Langman CB. Unmasking of hypoparathyroidism in familial partial DiGeorge syndrome by challenge with disodium edetate. *N Engl J Med*. 1988;319:1589–91.
11. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999;10:11–24.
12. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet*. 1993;45:313–9.
13. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res*. 2005;63:294–9.
14. Burke BA, Johnson D, Gilbert EF, Drut RM, Ludwig J, Wick MR. Thyrocalcitonin-containing cells in the Di George anomaly. *Hum Pathol*. 1987;18:355–60.
15. Scuccimarrì R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:273–6.
16. Brown JJ, Datta V, Browning MJ, Swift PG. Graves' disease in DiGeorge syndrome: patient report with a review of endocrine autoimmunity associated with 22q11.2 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1575–9.
17. Elder DA, Kaiser-Rogers K, Aylsworth AS, Calikoglu AS. Type I diabetes mellitus in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;101:17–9.
18. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34:798–804.
19. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;44:261–8.