

# **SINDROME VELOCARDIOFACIAL**

**Dra. Marcia Venegas Naranjo**

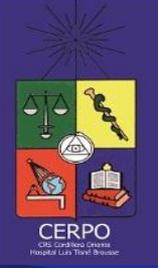
**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente**

**Departamento de Obstetricia y Ginecología,**

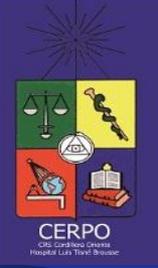
**Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse",**

**Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.**



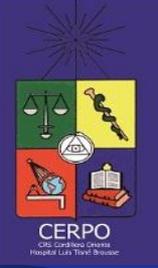
# DESCRIPCION

- **Trastorno asociado con distintas manifestaciones:**
  - **Alteraciones anatómicas o en el funcionamiento del paladar**
  - **Defectos cardiacos**
  - **apariencia facial característica**
  - **Dificultades en el aprendizaje.**
- **Se debe a una deleción de material genético en el creosoma 22, región q11.2.**
- **Presenta una frecuencia de aparición de 1 de cada 2000 a 1 cada 4000 individuos.**
- **El diagnóstico suele ser tardío, especialmente en los casos que no presentan cardiopatía congénita**



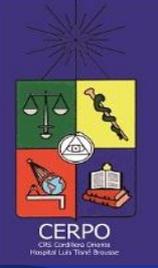
# DESCRIPCION

- Variadas terminologías para un mismo síndrome:
  - SVCF
  - Síndrome de delección 22q11
  - Síndrome de Di George
  - Síndrome de Shprintzen
  - Síndrome de Anomalía Facial Conotruncal
  - Síndrome Sedlackova.



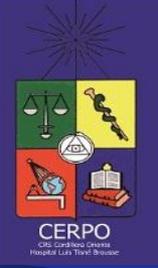
# HISTORIA

- **1960: Angelo DiGeorge reconoció un grupo de características que se daban frecuentemente juntas:**
  - **Hipoparatiroidismo → hipocalcemia.**
  - **Hipoplasia o ausencia del timo → inmunodeficiencias.**
  - **Cardiopatías conotruncales (ej. Fallot, coartación aórtica, defectos del septum IV)**
  - **Fisura labio/palatina.**



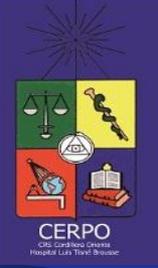
# HISTORIA

- **1970: Robert Shprintzen describió un grupo de pacientes con características clínicas similares:**
  - **fisura labio/palatina**
  - **cardiopatías conotruncales**
  - **ausencia o hipoplasia del timo**
  - **hipocalcemia.**
- **Denominó a este grupo de características síndrome Velocardiofacial, que también se conoce como síndrome de Shprintzen.**



# HISTORIA

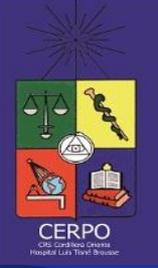
- 1980: Tecnología → permite dar cuenta que más del 90% de los pacientes con características de DiGeorge y Shprintzen tienen una deleción en el cromosoma 22 en la región q11.2.
- Se llega a la conclusión de que son el mismo síndrome.
- Síndrome de DiGeorge “verdadero” → inmunodeficiencia asociada a **hipoplasia/agenesia** de timo.



# PREVALENCIA

- **Descrita generalmente como 1/4000.**
- **Sin embargo, dada la expresión variable de 22q11.2DS, la incidencia es probablemente mucho mayor**
- **En un estudio poblacional en Suecia, la incidencia media anual fue de 14,1 por cada 100.000 nacidos vivos**
- **USA: (CDC) encontró una prevalencia general de uno de cada 6.000 en los blancos, los negros y los asiáticos, y de uno en 3800 en los hispanos.**
- **Estudio en muestras de laboratorio: 1/100.**

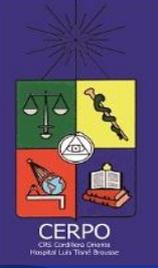
McDonald-McGinn et al 2010, Botto et al 2003, Oskarsdottir et al 2004



# CARACTERÍSTICAS

## Principales

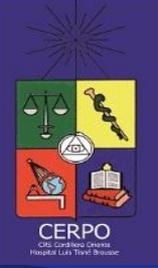
- **Anomalías del paladar (69%): incompetencia velo-faríngea, fisura labio/palatina, fisura submucosa, úvula bifida.**
  - **Síndrome genético más común asociado con fisuras palatinas: Hasta un 11% de los individuos con FLP, aparentemente aislados, incluyendo fisura submucosa, pueden tener 22q11.2DS. Y también es la causa genética más común de incompetencia velofaríngea congénita.**
- **Cardiopatías conotruncales (74%): tetralogía de Fallot, CoA, defectos del septum iv., tronco arterioso.**
- **Retraso mental (generalmente leve) (70-90%). CI límite o medio (79-90). Retraso del desarrollo psicomotor y lenguaje.**
- **Inmunodeficiencias (hipoplasia de timo genera alteración en la producción de células T) → Di George verdadero.**



# CARACTERÍSTICAS

Table 2. Cardiac Findings in 222 Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome

Cardiac Finding	% of Affected Individuals
Tetralogy of Fallot (TOF)	20%
Interrupted aortic arch (IAA)	13%
Ventricular septal defect (VSD)	14%
Truncus arteriosus (TA)	6%
Vascular ring	5.5%
Atrial septal defect	3.5%
VSD; ASD	4%
Other <sup>1</sup>	10%
Normal	24%



# CARACTERISTICAS

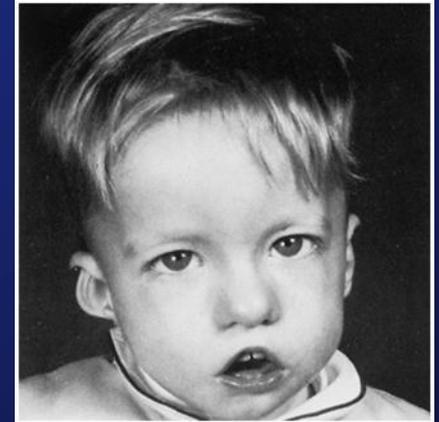
## Adicionales

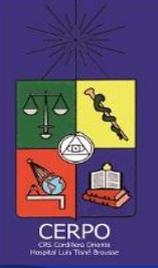
- **Hipocalcemia (50%)**
- **Problemas de alimentación y deglución (36%)**
- **Pérdida auditiva (de conducción y neurosensorial)**
- **Anomalías genitourinarias (MF o agenesia renal) (31%)**
- **Deficiencia en la hormona de crecimiento**
- **Microcefalia**
- **Trastornos psiquiátricos en los adultos (25%) (esquizofrenia, trastorno bipolar), trastornos del espectro autista (20%)**
- **Convulsiones (idiopáticas o asoc. a hipocalcemia)**
- **Anormalidades oftalmológicas**
- **Anomalías esqueléticas (escoliosis con o sin anomalías vertebrales, pie bot, polidactilia y craneosinostosis)**
- **Enfermedades autoinmunes. AR juvenil, citopenias AI**

# CARACTERISTICAS

## Rasgos faciales:

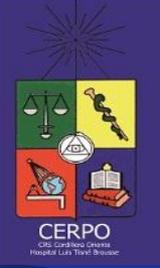
- Oreas pequeñas con la parte superior cuadradas.
- Párpados encapuchados
- Fisura labio/paltina
- Fascie asimétrica. “Cara de tristeza”
- Boca pequeña, hipoplasia mandibular.





# PATOGENESIS

- **90% Deleción 22q11.2:**
  - Es causada por un evento de recombinación meiótica no alélica durante la espermatogénesis o la ovogénesis
  - Determina la falta de aproximadamente 30 genes.
  - **TBX1** → alteraciones en el desarrollo del corazón y del paladar (fisuras abiertas o submucosas).
  - La mayoría de los casos (85%) son esporádicos, en padres sanos.
  - La deleción responde a una herencia autosómica dominante. El portador tiene un 50% de probabilidades de traspasar la deleción a cada hijo.
- **10% :**
  - No tienen una deleción en el cromosoma 22q11.
  - Otros defectos cromosómicos
  - Diabetes materna
  - Síndrome alcohólico fetal
  - Exposición prenatal a la isotretinoína (acné).



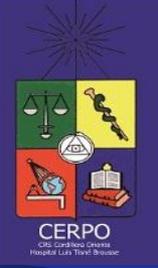
# METODOS DIAGNOSTICOS

## Alternativas de confirmación genética:

- **FISH (fluorescence in situ hybridization).**
- **MLPA (multiple ligation probe assay)**
- **Cariotipo molecular.**
- **aCGH (Hibridación genómica comparada)**
- **Microarrays SNP de genoma completo**

**La ubicación de la deleción es en el brazo q del cromosoma 22, en la banda 11.2**

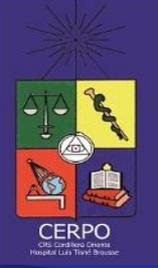
No existe correlación entre el tamaño de la deleción y la severidad del síndrome.



# DIAGNOSTICO PRENATAL

## Embarazos de alto riesgo:

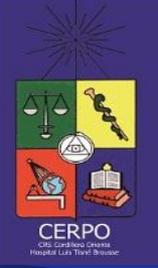
- Hijo previo con antecedente de 22q11.2DS O SVCF/DiGeorge.
- Uno de los padres afectados de 22q11.2DS
  - **Testeo genético-molecular.** Mediante FISH, MLPA, cariotipo molecular. Amniocentesis (15-18 sem) o cordocentesis (desde la sem 12).
  - **Evaluación US de nivel secundario.** Entre las 18-22 semanas/ Ecocardiografía.



# DIAGNOSTICO PRENATAL

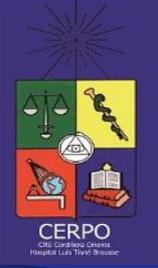
## Embarazos de bajo riesgo pero con sospecha:

- **Sospecha US.**
  - **Sólo Cardiopatía conotruncal: Coa (50%), Tronco arterioso (35%)**
  - **Cardiopatía conotruncal mas una de las siguientes, o dos o más de las siguientes**
    - **Fisura labio/palatina**
    - PHA (hernia diafragmática, fístula traqueoesofágica, estenosis subglótica, anillos vasculares, membrana laríngea y fisura LP)
    - Anomalías renales (37%)
    - Pie bot, polidactilia (15%)
    - Hernia umbilical o inguinal
    - Craneosinostosis, polimicrogiria



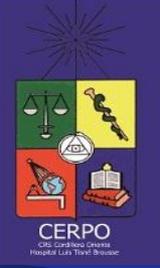
# DIAGNOSTICO PRENATAL

- **Derivación a nivel secundario**
  - **US/ Medición del timo (relación timo/tórax)/ Ecocardiografía.**
  - **Kit de screening?**
  - **Confirmación diagnóstica → Testeo genético-molecular.**



# DIAGNOSTIVO PRENATAL

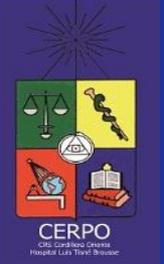
- **Kit de screening mediante DNA libre fetal.**
  - Desde la 9-10 semana.
  - Resultados en 5-7 días.
  - Sensibilidad mayor al 90%, especificidad mayor al 99%
  - USA: PANORAMA<sup>R</sup>, MATERNIT21<sup>®</sup> PLUS
  - Recomendación de los lab. → A todas las embarazadas
  - En Chile: verifi – harmony. No ofrecen este estudio.
  - Alto costo
  - De ser (+), requiere confirmación mediante testeo genético molecular. Cordo/amnio.



# DIAGNOSTICO PRENATAL

- Trisomía 21 (síndrome de Down)
- Trisomía 18 (síndrome de Edwards)
- Trisomía 13 (síndrome de Patau)
- Síndrome de Turner (monosomía X)
- Trisomías de los cromosomas sexuales
- Triploidías
- Deleción 22q11.2 (DiGeorge)
- Angelman
- Deleción 15q (Prader-Willi)
- Deleción 5p (Cri-du-Chat)
- Deleción 1p36

PANORAMA<sup>R</sup>  
MATERNIT21<sup>®</sup>  
PLUS



# CONSEJERIA GENETICA

Recomendado en:

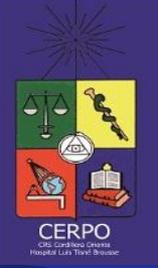
## 1.- Historia familiar, miembro con deleción confirmada.

### – Padres.

- Más del 90% tiene una deleción de novo de 22q11.2
- Alrededor del 10% ha heredado la deleción de uno de los padres
- Recomendaciones : FISH o MLPA a los padres.

### – Hermanos del afectado

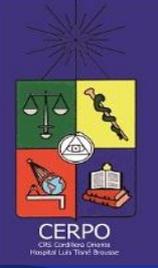
- El riesgo para los hermanos depende de la condición de los padres.
- Si los padres tienen estudios normales, el riesgo para los hermanos es baja, pero mayor que la de la población general porque los padres podrían presentar mosaicismo germinal o mosaicismo somático de bajo nivel.
- Si uno de los padres tiene 22q11.2DS, el riesgo para cada hermano es del 50%.



# CONSEJERIA GENETICA

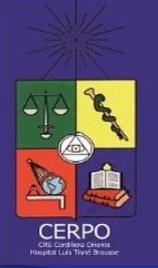
- **Descendencia de un individuo.**
  - La descendencia de los individuos con 22q11.2DS tiene una probabilidad del 50% de heredar el síndrome de delección 22q11.2.
- **Otros miembros de la familia del afectado.**
  - El riesgo para otros miembros de la familia depende de la situación de los padres del individuo estudiado.

**2.- Embarazos con diagnóstico prenatal ecográfico que sugiere el síndrome.**



# TRATAMIENTO

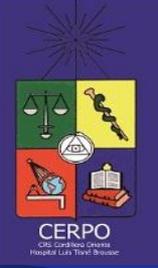
- Manejo prenatal.
  - Confirmación diagnóstica permite consejería genética, preparación psicológica, educación y planificación del manejo postnatal.
- Manejo postnatal.
  - Tratamiento multidisciplinario según manifestaciones.



# TRATAMIENTO

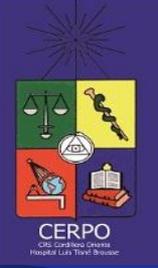
- **Seguimiento**

- **Monitoreo de calcemia: cada tres a seis meses el primer año y cada uno a dos años a partir de entonces. También en el pre y postoperatorio, y regularmente durante el embarazo**
- **Estudio tiroideo anual**
- **Reevaluación inmunológica entre los nueve años y 12 meses y antes de cualquier vacunación con virus vivos.**
- **Hemograma completo anual**
- **Evaluación oftalmológica anual**
- **Evaluación audiológica en la infancia y antes de la etapa escolar.**
- **La vigilancia traumatológica para evitar escoliosis**
- **Atención dental de rutina. Hipoplasia del esmalte / aumento de la incidencia de la caries**
- **Evaluaciones regulares del desarrollo psicomotor , detección de problemas de aprendizaje.**



# REFERENCIAS

- 1.- McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2013 Feb 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
- 2.- Amlie-Wolf L, McDonald-McGinn DM, Valverde K, Devoto M, Mennuti M, Dickinson K, Bailey A, Lande R, Emanuel BS, Zackai EH. Renal anomalies, polyhydramnios, and single umbilical artery as prenatal clues to the diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. Lake Buena Vista, FL: Eighth Biennial International 22q11.2DS Conference. 2012.
- 3.- Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. J Med Genet. 1993;30:852–6.
- 4.- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. 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. [[PubMed](#)]



# REFERENCIAS

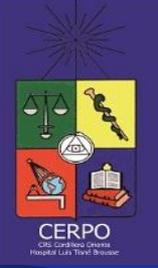
5.- Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89:148–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

6.- McDonald-McGinn DM, Kohut T, Zackai EH. Deletion 22q11.2 (velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome). In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. 3 ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010b:263-84.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, Oskarsdottir S, Philip N, Sullivan K, Swillen A, Vorstman J. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*.2011;159:332–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

7.- McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, Hoyme HE, Yang SP, Adam MP, Zackai EH, Sullivan KE. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A*. 2006;140:906–9. [[PubMed](#)]

8.- Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics IN Medicine*.January/February 2001 z Vol. 3 z No. 1



# REFERENCIAS

- 9.- Volpe, P., Marasini, M., Caruso, G., Marzullo, A., Buonadonna, A. L., Arciprete, P., Paolo, S. D., Volpe, G. and Gentile, M. (2003), 22q11 deletions in fetuses with malformations of the outflow tracts or interruption of the aortic arch: impact of additional ultrasound signs. *Prenat. Diagn.*, 23: 752–757. doi: 10.1002/pd.682
- 10.- Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, et al. Molecular definitions of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997;61:620-9.
- <http://www.vcfsef.org/index.php>
  - <http://velocardiofacial.cl/sitio/>
  - <http://www.22q.org/>
  - <http://www.panoramatest.com/>
  - <http://laboratories.sequenom.com/maternit21plus>