

Í Alberdi Páramo, A Ladrón Jiménez, N Gutiérrez
Fernández, R Pérez Moreno

Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Clínico
San Carlos, Madrid
Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Clínico
San Carlos, Calle del Profesor Martín Lagos S/N 28040
Madrid. inigoalb@ucm.es

Correspondencia:

Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

*Síndrome de Deleción
22q11.2 y su asociación con
Trastornos Psiquiátricos.
A propósito de un caso*

*22q11.2 Deletion Syndrome
and Psychiatric Disorders*

RESUMEN

El Síndrome de Deleción 22q11.2 o Síndrome de DiGeorge es una entidad genética caracterizada por la triada clínica de anomalías cardíacas conotruncales, hipoplasia tímica e hipocalcemia. No obstante, el fenotipo 22q11.2 es bastante variable, incluyendo anomalías físicas, metabólicas, endocrinológicas y a nivel conductual y del desarrollo. Incluye asociación psicopatológica con distintos síndromes psiquiátricos. Describimos el caso de un varón de 16 años con criterios diagnósticos de Trastorno del Espectro Autista enmarcado en un Síndrome de Deleción 22q11.2.

Palabras clave: Síndrome de Deleción 22q11.2, Síndrome de DiGeorge, Síndrome velo-cardio-facial, Comorbilidad, Trastorno del Espectro Autista.

ABSTRACT

22q11.2 Deletion Syndrome or DiGeorge Syndrome is a genetic disorder characterized by the clinical triad conotruncal cardiac anomalies, thymic hypoplasia and hypocalcemia. However, the 22q11.2 phenotype is quite variable, including physical, metabolic, endocrinological and behavioral and developmental abnormalities. It includes a psychopathological association with different psychiatric syndromes. We describe the case of a 16-year-

old male with diagnostic criteria for Autism Spectrum Disorder framed in a 22q11.2 Deletion Syndrome.

Keywords: Deletion 22q11.2 Syndrome, DiGeorge Syndrome, Velo-cardio-facial syndrome, Comorbidity, Autistic Spectrum Disorder.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Deleción 22q11.2, también conocido como Síndrome de DiGeorge o Síndrome velo-cardio-facial, es una microdeleción cromosómica de unos 40-50 genes. Se estima una prevalencia entre 1:4000 y 1:6000 de nacimientos vivos, aunque hay artículos que mencionan ratios más elevados (1).

La triada clásica clínica es la presentación de anomalías cardíacas conotruncales, hipoplasia tímica e hipocalcemia. No obstante, el fenotipo 22q11.2 es bastante variable, pudiendo haber diferencias marcadas entre los individuos afectados, incluso de una misma familia (2). Este incluye anomalías físicas, metabólicas, endocrinológicas y a nivel conductual y del desarrollo (3).

A lo largo del desarrollo psicomotor, se describe retraso en la gran mayoría de pacientes, siendo el retraso en el lenguaje cercano al 90% (2),(4). La inteligencia varía de una capacidad intelectual normal a una

discapacidad moderada con aproximadamente el 50 % de los individuos puntuando con un cociente intelectual menor que 70 (1). Los pacientes suelen puntuar más alto en las medidas verbales que en las de rendimiento inicialmente, pero se observa una disminución mayor a lo largo del crecimiento en los dominios verbales en comparación con el razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (5). Estas alteraciones, unidas al deterioro a nivel atencional, en el desarrollo motor y en la percepción y memoria visual espacial, conllevan dificultades en el aprendizaje y en la socialización en la mayoría de niños afectados de este síndrome (1).

A nivel de la cognición social, Norkett et al 2017 en una revisión reciente, exponen un empeoramiento en el procesamiento emocional y teoría de la mente compleja en relación con pares con un desarrollo normal (6).

Cada vez hay más evidencia científica de la asociación del Síndrome 22q11.2 con psicopatología. Entre un 40-76% se asocia con trastornos de ansiedad, 9-35% con trastornos del humor, 12-68% con TDAH, 23-41% de esquizofrenia, 9-43% de trastorno oposicionista desafiante y 14-50% trastornos del espectro autista (3).

El propósito de la exposición del siguiente caso clínico es describir el desarrollo a lo largo de la infancia y adolescencia de un paciente que cumple criterios diagnósticos de Trastorno del Espectro Autista enmarcado en un Síndrome de Deleción 22q11.2. Exponemos las dificultades diagnósticas de esta entidad genética poco conocida y la buena evolución sufrida tras un seguimiento estrecho y tratamiento precoz.

CASO CLÍNICO

Varón de 16 años que es derivado a consultas de Psiquiatría Infantil desde Psicología Clínica, una vez terminada la psicoterapia individual, para continuar seguimiento, con juicio clínico de dificultad en aprendizaje, retraso psicomotor y alteraciones de conducta en contexto de Síndrome de Deleción 22q11.

Antecedentes Personales Somáticos:

Alérgico al polen. Estenosis subaórtica fija membranosa de grado moderado con insuficiencia de válvula aórtica diagnosticada a los 2 años. Un ingreso a los 15 años de edad por aumento del gradiente de la estenosis para realizar cirugía. Sobrepeso que estuvo en seguimiento por endocrinología de los 10 a los 14

años de edad. Evaluación y seguimiento en consultas de Neuropediatría. Diagnóstico genético de Síndrome de Microdeleción 22q11.2 a los 13 años de edad.

Antecedentes Personales Psiquiátricos/Psicológicos:

Valorado por Equipo de Orientación Educativa y Psicopedagógica a los 4 años, se describe discapacidad mental moderada, que podía venir determinada por un trastorno generalizado del desarrollo, estimando necesidades educativas especiales. Valoración por parte del Equipo Específico de Alteraciones Graves del Desarrollo a los 6 años, donde se concluye que presenta un patrón comportamental compatible con un Trastorno Generalizado del Desarrollo No Especificado, acompañado de un déficit cognitivo de grado leve.

Evaluación y tratamiento por psicología en el Centro de salud mental desde los 5 hasta los 14 años donde fue derivado por alteración de conducta, siendo diagnosticado de Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado y Coeficiente Intelectual normal al finalizar el seguimiento.

Antecedentes Familiares

Familia de origen chino afincados en España desde antes del nacimiento del paciente, siendo este el menor de seis hermanos.

Madre diabética tipo 1. Padre portador de síndrome de microdeleción 22q11.2. Hermana fallecida por enfermedad cardiológica a los 6 meses de edad. Sobrino con retraso de lenguaje y alteraciones de conducta a estudio en la actualidad. Niegan otros antecedentes somáticos o psicopatológicos de interés. Resto de familiares de primer grado no se han realizado pruebas genéticas.

Historia del desarrollo:

Embarazo deseado en madre de 43 años, que cursa con diabetes materna bajo tratamiento con insulina. Parto pretérmino a las 34 semanas por cesárea debido a presentación podálica y sangrado. Se le hace pauta de maduración pulmonar por bolsa rota más de 24 horas. Al nacer 2450 gr de peso con talla de 46 cm. Estuvo en incubadora durante dos semanas. En informe de neonatología se describe pérdida de bienestar fetal por anestesia materna, hipoglucemia por madre diabética, síndrome infeccioso e hiperbilirrubinemia.

Dentro de la alimentación, no recibió lactancia

materna, no describiéndose otros problemas en la misma. Hasta los 6 años sueño muy interrumpido con muchas pesadillas, por lo que dormía con su madre hasta los 7-8 años. En el desarrollo psicomotor se describe retraso en la deambulación hasta los 24 meses. No problemas en la adquisición del control de los esfínteres.

Problemas en la adquisición del lenguaje. Primeras palabras a los dos años. Con 4 años apenas hablaba, por lo que inició apoyo de logopeda. A los 9 años se describen ecolalias. A los 10 años su hermano decía que se le daban mejor las cuentas que el lenguaje. Se describen alteraciones en la comunicación, con una prosodia peculiar, con dificultades para mantener una conversación, cambiando frecuentemente de temática.

Respecto a la conducta y socialización, se describen rabietas y peleas frecuentes desde muy pequeño. Dificultad en el acatamiento de normas. No se describe juego simbólico. A los seis años se recogen dificultades para mantener comunicación con él, se asustaba con los ruidos fuertes y se enfadaba con frecuencia cuando no se le concedía el capricho que quería. A los 9 años se recoge que jugaba solo en el recreo y que tenía problemas para entender las cosas. Dificultades significativas para relacionarse con pares, apareciendo ocasionalmente conductas agresivas. Déficit importante tanto en habilidades como hábitos de autonomía.

Escolarizado desde los 3 años, en modalidad de escolarización ordinaria con apoyos, se consideró alumno de necesidades educativas especiales desde Educación Infantil. Dado el trastorno en el aprendizaje destacando dificultades en la comprensión lectora, requirió apoyo escolar y adaptación curricular. Ha realizado hasta 4º ESO a curso por año manteniendo los apoyos con un nivel académico bueno.

Enfermedad Actual y Evolución

Cuando acude a consulta de psiquiatría con 14 años, su funcionalidad es bastante buena, pero todavía persiste cierta sintomatología, como por ejemplo dificultades para aceptar las bromas y captar las ironías y los dobles sentidos. Ha tenido algún problema en este aspecto, reaccionando a veces con agresividad. Ha mejorado a la hora de relacionarse con pares: saluda y entabla conversación, ha llegado a quedar con alguno de ellos puntualmente y ha ganado habilidad a la hora de conocer gente.

Actualmente, ya con 16 años, ha acabado la ESO con calificaciones aceptables y está en planes para matricularse de grado medio. Como actividad laboral, ayuda en restaurante familiar repartiendo comida a domicilio.

Exploración clínica /psicopatológica

Consciente y orientado auto y alopsíquicamente. Abordable y colaborador. Aspecto macrosómico. Bradicinesia e hipotonía global. Sonrisa que por momentos resulta inadecuada. Lenguaje fluido y espontáneo, con un discurso peculiar en la prosodia, parcialmente empobrecido, pueril, ligeramente mascullado, con componente taquifémico ante preguntas que implican la esfera más emocional, en el que preserva coherencia global. Concretismo y dificultades para la abstracción. No alteraciones en contenido o proceso del pensamiento. Niega y no impresiona de alteraciones en la sensorpercepción. Eutimia referida. Preserva reactividad sin mostrar apatoabulia, anhedonia u otros síntomas de melancolía o elación. Irritabilidad secundaria a bromas o situaciones en las que no se siente participe o no logra comprender. Ritmos cronobiológicos conservados. Niega ideación autolítica activa. Juicio de realidad conservado.

Pruebas complementarias

RM cerebral: en rangos de normalidad. EEG vigilia y tras privación: normales. Analítica sanguínea: normal. Gasometría venosa: pH 7,376, pCO₂ 39,1, pO₂ 39, HC=3 23,2. Ecocardiografía: Estenosis subaórtica membranosa con gradiente trivial en la actualidad.

Estudio genético, realizado a los 13 años de edad. Describe paciente afecto del Síndrome de Microdeleción 22q11.2, con duplicación de la región LCR22-B y LCR22-C y heredado de su padre. Los genes implicados son, al menos, ZNF74, KLHL22, MED15 (PCQAP), SNAP29 y LZTR1.

Test psicológicos:

A) Realizados a los 4 años:

- Wechsler (WIPPSI): Escala de inteligencia para preescolar y primaria, perfil de DMM (CIT menor de 45: verbal menor 45, escala manipulativa 48).
- Brunet- Lezine: Escala del desarrollo psicomotor de la primera infancia, inferior a la media.
- McCarthy: Escala de aptitudes y psicomotricidad,

retraso significativo (CGI menor 50) en todas las escalas, siendo especialmente significativo en la escala verbal y en la de psicomotricidad.

- M-CHAT: Escala familiar para detección del autismo dando un resultado significativo al responder 5 ítems.

B) Realizados a los 10 y 11 años:

- RAVEN. Matrices Progresivas de Color: Habilidades intelectuales, prueba de razonamiento lógico en la que obtiene un rendimiento medio-alto (Pc 78).
- EMLE. Escala Magallanes de lecto-escritura: Habilidades de lectura, decodificación buena, fluidez y entonación con buen ritmo. Compresión rendimiento muy bajo.
- PPVT-III, Test de vocabulario en imágenes Peabody: Prueba de habilidades de vocabulario receptivo. Presenta rendimiento bajo.
- EMA-DDA, Escala Magallanes de Detección de Déficit de Atención: Indicadores de hiperactividad, inatención, agresividad, ansiedad y bajo rendimiento académico.
- EMAV-2: Habilidades de atención visual, presenta dificultades en la atención visual sostenida. Comete múltiples errores de omisión y revisando escasos ítems en el tiempo prefijado.
- Weschler (WISC-IV): rendimiento intelectual dentro de los valores normales, CIT 86. Puntuando bajo en comprensión verbal y dentro de los límites en razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

Tratamiento actual:

A parte del seguimiento psiquiátrico, recientemente ha iniciado una terapia grupal a la que acude contento y motivado. No se ha prescrito medicación.

DISCUSIÓN

A lo largo de estos últimos años se ha producido un avance importante en las entidades genéticas relacionadas con los distintos síndromes psicopatológicos. Aunque individualmente estas entidades son poco frecuentes, los trastornos genéticos en conjunto adquieren importancia notoria en la etiología de distintas entidades psicopatológicas. Las alteraciones genéticas son

causadas por deleciones y duplicaciones en ciertos “hotspots” cromosómicos a lo largo del genoma, como por ejemplo la microdeleción 22q11.2 que describimos en este artículo (7).

Nuestro paciente presentaba alteraciones físicas (defectos cardiológicos congénitos), endocrino/metabólicas (obesidad) y alteraciones a nivel cognitivo y psicopatológico que encajaban en esta entidad genética. El déficit de la interacción social, las conductas limitadas y repetitivas y las alteraciones en el lenguaje y comunicación hacen pensar en un Trastorno del Espectro Autista, si utilizamos la nosología DSM-5 (8), o Trastorno Generalizado del Desarrollo, según CIE-10 (9).

A pesar de la gravedad aparente de la semiología descrita en la infancia, con factores de riesgo que podían hacernos entender el caso como de mal pronóstico tanto por la parte ambiental (madre añosa, diabetes materna en embarazo o sufrimiento fetal) como por la parte genética que hemos comentado anteriormente, ha presentado una evolución muy favorable hasta el día de hoy. Un tratamiento precoz y multidisciplinar ha dado como resultado que nuestro paciente se presente a las puertas de la edad adulta con una mejora en las relaciones sociales, en el desempeño de quehaceres del hogar, académicos y laborales muy destacables.

CONCLUSIONES

Una evaluación completa de los Trastornos del espectro autista debe incluir pruebas médicas, psiquiátricas, psicológicas y psicopedagógicas. Dentro de los estudios médicos, son importantes las pruebas genéticas para el diagnóstico de Síndromes que muchas veces se acompañan de este tipo de psicopatología, como es el caso del Síndrome de Deleción 22q11.2. Un tratamiento precoz y multidisciplinar puede mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kates WR, Tang KL, Antshel KM, Fremont WP. Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr* [Internet]. 2015 Oct; 36(8):639–50.
2. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:332.

3. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MBM, et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2014 Jun;171(6):627–39.
4. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:1.
5. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:377. 1.
6. Norkett EM, Lincoln SH, Gonzalez-Heydrich J, D'Angelo EJ. Social cognitive impairment in 22q11 deletion syndrome: A review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Jul 1; 253:99–106.
7. Lowther C, Costain G, Baribeau DA, Bassett AS. Genomic Disorders in Psychiatry—What Does the Clinician Need to Know? *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2017 Nov 20;19(11):82.
8. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Editorial medica Panamericana. 2014.
9. Organización Mundial de la Salud. Guía de Bolsillo de la Clasificación CIE-10, Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2008.