



REPORTE DE CASOS

Heterogeneidad fenotípica del síndrome de duplicación 22q11.2: relevancia del análisis del ADN genómico.

Maria Carolina Florez Polo^{1,2}, Lina Johanna Moreno Giraldo^{1,2,3}

1. Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia; 2. Pediatric Research Group - GRINPED, Cali, Colombia;

3. Neurogenetic and Metabolic Diseases Research Cali, Colombia.

Recibido: 29 de agosto de 2025 / Aceptado: December 22, 2025 / Publicado: 30 de agosto de 2025



Resumen

Antecedentes: El síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS) es un trastorno autosómico dominante poco frecuente que se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen discapacidad intelectual, rasgos dismórficos y anomalías congénitas. La heterogeneidad fenotípica del 22q11.2DupS complica tanto el diagnóstico clínico como el tratamiento. Los métodos de detección tradicionales, como la ecografía fetal, a menudo no logran detectar estas anomalías de forma temprana, lo que provoca retrasos en el diagnóstico; sin embargo, los avances en el análisis de microarrays cromosómicos (CMA) ofrecen una oportunidad prometedora para mejorar la detección, especialmente en embarazos de alto riesgo. **Presentación del caso:** Este informe describe el caso de una paciente con rasgos dismórficos, retraso en el desarrollo neurológico y alteraciones del comportamiento, sin antecedentes familiares relacionados ni consanguinidad. Hallazgos genéticos: La paciente fue diagnosticada con 22q11.2DupS mediante el análisis del ADN genómico con el array Agilent® SurePrint G3 Human CGH+SNP, que identificó una duplicación intersticial heterocigótica en las coordenadas cromosómicas 22q11.22 que afectaba al gen TOP3B, actualmente no asociado a ninguna patología conocida, pero implicado en la estabilidad genómica y el envejecimiento celular. **Discusión:** La 22q11.2DupS es un trastorno cromosómico poco frecuente con un amplio espectro fenotípico, que incluye discapacidad intelectual, rasgos dismórficos y anomalías congénitas. A pesar de su creciente reconocimiento, las descripciones exhaustivas de su espectro clínico completo siguen siendo limitadas, y duplicaciones similares se han clasificado con diversos grados de patogenicidad en las bases de datos públicas. **Conclusión:** El 22q11.2DupS representa un reto clínico complejo debido a su amplio espectro fenotípico, y la detección temprana mediante pruebas genéticas avanzadas, como el análisis de microarrays CGH+SNP, junto con el asesoramiento genético y las terapias, incluidas la terapia cognitivo-conductual y la logopedia, es esencial para un manejo eficaz, ya que no se dispone de terapias específicas y el tratamiento sigue siendo sintomático.

INTRODUCCIÓN

El cromosoma 22q11.2 contiene una región de repeticiones de bajo número de copias (LCR, por sus siglas en inglés) que es particularmente susceptible a entrecruzamientos desiguales durante la meiosis,

lo que conduce al desarrollo del síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2DS) o del síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS) [1].

El cromosoma 22 presenta una alta susceptibilidad a la recombinación homóloga no alélica (NAHR) debido a la abundancia de LCR, específicamente designadas como LCR-A hasta LCR-H dentro de la región 22q11.2. Este mecanismo de recombinación genera variaciones en el número de copias (CNV), como duplicaciones y delecciones, caracterizadas por puntos de ruptura recurrentes y presentaciones fenotípicas diversas [2]. El locus 22q11.2 contiene genes críticos para el desarrollo cerebral [3]. El síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS) es un trastorno autosómico dominante que resulta de una copia adicional de un segmento del cromosoma 22. Esta duplicación, al igual que las delecciones en la misma región, surge como consecuencia de eventos de entrecruzamiento desigual durante la meiosis

Autor correspondiente

Dra. Maria Carolina Florez Polo

Email

carolinaflorez15@gmail.com

Palabras clave: Síndrome de duplicación 22q11.2, microarray cromosómico, duplicación intersticial, gen TOP3B

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC-ND).

DOI: 10.37980/im.journal.ggccl.es.20252695

I, debidos a la desalineación de las secuencias de repeticiones de bajo número de copias (LCR) dentro de la banda 22q11 [4].

La prevalencia del síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS) en individuos con discapacidad intelectual se estima en 1 por cada 700. Considerando que aproximadamente 6,5 millones de personas en los Estados Unidos presentan discapacidad intelectual, se proyecta que existen alrededor de 9.285 casos de síndrome de duplicación 22q11.2 dentro de esta población [5].

El 22q11.2DupS es un trastorno cromosómico raro caracterizado por un amplio espectro de manifestaciones fenotípicas, que incluyen discapacidad intelectual, rasgos dismórficos y anomalías congénitas. A pesar del reconocimiento creciente de esta condición, las descripciones integrales de su espectro clínico completo siguen siendo limitadas [1].

Además de las anomalías estructurales, la evidencia emergente sugiere que el desarrollo del lenguaje puede verse significativamente afectado en individuos con 22q11.2DupS. Un estudio de Jente et al. (2023) encontró que los niños con duplicaciones 22q11.2 presentaban alteraciones notables del lenguaje en comparación con la población general. Aunque tanto el síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2DS) como el 22q11.2DupS se asocian con déficits del lenguaje, se han observado diferencias en la naturaleza de estas alteraciones. Mientras que el 22q11.2DS se caracteriza principalmente por dificultades a nivel léxico, los individuos con 22q11.2-DupS muestran alteraciones más pronunciadas a nivel de la estructura de la oración [6]. Estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar más investigaciones para dilucidar el impacto neurodesarrollativo de esta condición.

El diagnóstico prenatal del 22q11.2DupS presenta desafíos significativos debido a su variabilidad fenotípica y penetrancia incompleta [7]. Los métodos de cribado actuales dependen en gran medida de la ecografía fetal para identificar anomalías que puedan motivar estudios genéticos adicionales. Sin embargo, factores como la variabilidad del desarrollo fetal, las limitaciones de la tecnología ecográfica y la experiencia del operador pueden conducir a diagnósticos omitidos, particularmente en las etapas tempranas del embarazo [8]. Dado el papel cre-

ciente del análisis por microarreglos cromosómicos (CMA) en el diagnóstico prenatal, existe un potencial considerable para mejorar las tasas de detección, especialmente en embarazos identificados como de alto riesgo debido a edad materna avanzada o resultados anormales en el cribado del primer trimestre [9].

La detección temprana y la atención de apoyo oportuna, que incluyen asesoramiento genético y terapias como la terapia cognitivo-conductual y la terapia del lenguaje, son esenciales para el manejo eficaz de esta condición. Es necesaria una investigación continua para profundizar el conocimiento y mejorar el manejo del síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS) [4].

La identificación del 22q11.2DupS mediante pruebas genéticas no solo confirma el diagnóstico, sino que también permite implementar estrategias de intervención temprana, incluidas terapias especializadas para las alteraciones del neurodesarrollo, seguimiento estructurado de las anomalías congénitas y enfoques de atención multidisciplinaria orientados a mejorar los resultados a largo plazo [4].

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 11 años y 5 meses de edad, nacida de padres no consanguíneos (ambos de 32 años al momento de la concepción), con antecedente de cesárea previa. Nació a término con un peso de 2.500 g y una talla de 50 cm. La ecografía prenatal no mostró anomalías y no se registraron complicaciones perinatales.

En el examen físico se identificaron rasgos dismórficos, incluyendo frente amplia, ojos ampliamente separados, nariz bulbosa, retrognatia, dentición irregular, paladar alto y orejas pequeñas de implantación baja. Entre los hallazgos adicionales se observaron cuello alado, retraso global del desarrollo y mutismo. La paciente evitaba el contacto visual y no interactuaba con el examinador.

Dentro de sus antecedentes médicos se documenta hipoacusia conductiva bilateral leve. Sus antecedentes quirúrgicos incluyen adenoidectomía, turbinoplastia, amigdalectomía y colocación de tubos de ventilación timpánica en dos ocasiones. Presenta diagnóstico de déficit cognitivo leve a moderado (CI

40) y trastorno primario del desarrollo del lenguaje, caracterizado por compromiso funcional del lenguaje receptivo y expresivo, de acuerdo con un informe neuropsicológico. Actualmente cursa el tercer grado escolar y no ha sido evaluada por psiquiatría. El cariotipo cromosómico mostró un resultado 46,XX.

Considerando lo anterior, y enfatizando la importancia de descartar la presencia de un síndrome genético relacionado con las alteraciones fenotípicas y neuroconductuales de la paciente en ausencia de antecedentes familiares, así como la necesidad de un diagnóstico preciso para orientar el manejo, proporcionar un seguimiento adecuado, determinar el pronóstico y ofrecer asesoramiento genético —incluida la evaluación del riesgo de herencia—, se solicitó un análisis por microarreglos cromosómicos (CMA), también conocido como hibridación genómica comparativa (CGH). Estas técnicas citogenéticas moleculares permiten la detección de variaciones en el número de copias (CNV), como delecciones o duplicaciones, que podrían explicar la presentación clínica.

RESULTADOS

Se realizó la extracción de ADN genómico a partir de una muestra de sangre periférica de la paciente, seguida de los controles de calidad correspondientes. Posteriormente, se llevó a cabo el marcaje del ADN de la paciente y del ADN de referencia (control femenino), seguido de la hibridación utilizando el microarreglo Agilent® SurePrint G3 Human CGH+SNP 4x180K (número de arreglo: 252983083582_1_2-430046), de acuerdo con los protocolos establecidos de un laboratorio acreditado en estudios genómicos. Los datos fueron escanea-

dos mediante SureScan®, y la adquisición, el análisis de calidad y la interpretación de los resultados se realizaron utilizando el software Agilent CytoGenomics v5®.

Se detectó una duplicación intersticial heterocigota de significado clínico incierto en la región cromosómica 22q11.22, con coordenadas genómicas chr22:21959009_22202339. Duplicaciones de tamaño similar han sido reportadas en la Database of Genomic Variants (DGV) y en la Genome Aggregation Database (gnomAD). Duplicaciones comparables han sido clasificadas como probablemente patogénicas y descritas en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), discapacidad intelectual leve, conductas obsesivo-compulsivas y esquizofrenia. Esta duplicación se superpone parcialmente con un locus identificado por el Clinical Genome Resource como poseedor de evidencia de triplosensibilidad (<https://clinicalgenome.org/>).

Se realizó un reanálisis de los datos mediante enfoques bioinformáticos aplicados y mediante la búsqueda de esta coordenada en GeneScout Location (NCBI, GRCh38 [hg38]): chr22:21,957,025-21,982,787. Esta región corresponde al síndrome de microduplicación 22q11.2, un trastorno de herencia autosómica dominante reportado en estudios de casos (Fenotipo MIM 608363). El gen TOP3B, que codifica la topoisomerasa III beta del ADN, se localiza dentro de este intervalo (Número MIM del gen: 603582; Dosage ID: ISCA-14015; ClinGen Curation ID: CCID:008026, **Ver Figura 1**).

Figura 1. Mapa de los transcritos de la región de interés.



Fuente: ClinGen. URL: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/HGNC:11993>.

La búsqueda en la base de datos Human Phenotype Ontology (HPO) del gen TOP3B (NCBIGene: 8940), localizado en 22q11.22, indica que TOP3B codifica una topoisomerasa del ADN involucrada en la regulación de la topología del ADN durante la transcripción. Esta enzima facilita la escisión y religación transitoria de una sola hebra de ADN, permitiendo el paso de la hebra y la relajación de superenrollamientos. TOP3B interactúa con la helicasa de ADN SGS1 y desempeña un papel crucial en la recombinación del ADN, la estabilidad genómica y el envejecimiento celular. Asimismo, se ha asociado una expresión reducida de este gen con un aumento en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama. En el cromosoma 22 también se encuentra presente un pseudogén de TOP3B.

El resumen de la literatura revisada incluye descripciones de pacientes con microduplicaciones en la región 22q11.21–q11.23, con mecanismos de herencia de novo, maternos y desconocidos, que incluyen la región LCR22D–LCR22E del cromosoma 22, la cual contiene el gen TOP3B. Estos pacientes presentaron fenotipos heterogéneos, con características variables como retraso del desarrollo, déficit de atención, discapacidad intelectual leve, rasgos dismórficos e hipotonía. Las duplicaciones descritas incluían varios genes además de TOP3B, identificándose un amplio espectro fenotípico.

DISCUSIÓN

Las duplicaciones que abarcan el intervalo LCR-A a LCR-D se han asociado con un espectro de manifestaciones clínicas que varía desde alteraciones neurodesarrollativas leves hasta anomalías congénitas graves, incluyendo extrofia vesical y malformaciones cardíacas. La heterogeneidad fenotípica del 22q11.2DupS dificulta el diagnóstico clínico y su manejo [2].

Estudios previos, como el de Mary L. et al. (2021), han aportado información relevante sobre la prevalencia de diversas características clínicas asociadas al 22q11.2DupS. Su análisis de 42 pacientes, complementado con 20 casos adicionales de la literatura, reportó defectos cardíacos congénitos (26,1%), fisura palatina o fisura submucosa (11,7%), falla de crecimiento (27,4%), microcefalia (16,3%), macrocefalia (4,9%), hipoacusia (16,2%), anomalías visuales (28,1%), discapacidad intelectual (24,3%), dificultades de aprendizaje (22,4%), retraso del de-

sarrollo (58,1%), crisis convulsivas (11,3%), trastorno del espectro autista (13,4%) y trastorno por déficit de atención (ADD)/trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (18,5%) [2]. Asimismo, se ha descrito que pacientes con 22q11.2DupS pueden presentar diversos fenotipos de cardiopatía congénita, incluyendo conexiones venosas pulmonares anómalas, transposición de grandes vasos, anomalía de Ebstein y anillos vasculares [9].

En el estudio de Barkit L.E. (2021), se dispuso de antecedentes perinatales en 37 sujetos. La mayoría de los pacientes (86%) nació a término ($n = 32$), y se reportaron anomalías ecográficas prenatales en cuatro embarazos. El peso y la talla al nacimiento se registraron en 33 y 27 sujetos, respectivamente, y el 67% presentó un peso por debajo del percentil 50 ($n = 22$). El CGH o microarreglo SNP fue el método diagnóstico más utilizado (78,6%, $n = 33$), seguido por FISH (9,5%, $n = 4$), qPCR (9,5%, $n = 4$) y diagnóstico prenatal mediante la prueba MaterniT® Genome (2,4%, $n = 1$). La edad media al diagnóstico fue de 3,5 años (DE 4,2 años), lo que resalta el retraso diagnóstico en muchos casos [1].

Esta condición engloba un amplio rango de anomalías congénitas y desafíos neurodesarrollativos. La alta frecuencia de cardiopatías congénitas, falla de crecimiento y anomalías visuales subraya la importancia de evaluaciones médicas tempranas e integrales. Asimismo, dada la elevada prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, incluyendo discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, trastorno del espectro autista y TDAH/ADD, se recomienda incorporar evaluaciones neurocognitivas rutinarias en la práctica clínica [1].

El cribado y diagnóstico prenatal del 22q11.2DupS continúan siendo un desafío significativo [8]. Li et al. (2023) reportaron dos casos prenatales detectados mediante pruebas prenatales no invasivas (NIPT) y confirmados por análisis SNP en líquido amniótico. El análisis CNV-seq de sangre materna se utilizó para caracterizar los puntos de ruptura y los genes afectados. El estudio resalta la variabilidad fenotípica del síndrome de duplicación 22q11.2, la importancia del diagnóstico prenatal y las implicaciones para el asesoramiento genético [10]. La variabilidad en los hallazgos ecográficos, junto con las limitaciones de los programas de cribado, provoca que mu-

chos casos permanezcan sin diagnóstico hasta que se realiza una prueba genética postnatal [8]. La integración de microarreglos cromosómicos en la atención prenatal ha mejorado la detección de anomalías cromosómicas fetales, especialmente en embarazos de alto riesgo [2].

El diagnóstico del síndrome de duplicación 22q11.2 basado únicamente en características clínicas resulta complejo, ya que la mayoría de los casos no se detectan mediante cariotipo convencional. El análisis por microarreglos cromosómicos ha mejorado significativamente la identificación de CNV del cromosoma 22, incrementando la precisión diagnóstica [11].

Actualmente, no existen terapias específicas para el 22q11.2DupS; por lo tanto, el tratamiento sigue siendo sintomático y de soporte [11].

En resumen, el 22q11.2DupS representa una condición genética compleja con un amplio espectro clínico. La investigación continua debe centrarse en mejorar las estrategias de detección temprana y en el desarrollo de intervenciones dirigidas que aborden los desafíos médicos y del desarrollo que enfrentan las personas afectadas.

CONCLUSIÓN

Este reporte de caso resalta la complejidad y la variabilidad fenotípica del síndrome de duplicación 22q11.2 (22q11.2DupS), enfatizando los desafíos asociados con su diagnóstico y manejo individualizado. Los hallazgos subrayan la importancia de las pruebas genómicas, particularmente el análisis por microarreglos cromosómicos, para detectar variaciones en el número de copias que podrían pasar desapercibidas con otros enfoques diagnósticos. Dada la asociación del síndrome con trastornos del neurodesarrollo y anomalías congénitas previamente descritas, la detección temprana y la intervención oportuna —incluyendo asesoramiento genético y terapias como la terapia cognitivo-conductual y la terapia del lenguaje— son esenciales para mejorar el pronóstico y garantizar un seguimiento adecuado.

En conclusión, este caso refuerza la importancia de integrar la medicina genómica y el reanálisis sistemático de datos genómicos en la evaluación de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y anomalías congénitas. Mejorar la precisión diagnóstica

y permitir intervenciones tempranas puede conducir a estrategias de manejo más personalizadas y efectivas.

REFERENCIAS

- [1] Barkit LE, et al. 22q11.2 duplications: Expanding the clinical presentation. *Am J Med Genet A*. 2022;188(3):779–87.
- [2] Mary, L., et al. Prenatal phenotype of 22q11 micro-duplications: A systematic review and report on 12 new cases. *Eur J Med Genet*. 2022;65:104422.
- [3] Schleifer CH. Effects of gene dosage and development on subcortical nuclei volumes in individuals with 22q11.2 copy number variations. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(5):1024–32. doi:10.1038/s41386-023-01841-2.
- [4] Balakrishnan RK, et al. A case of 22q11.2 microduplication syndrome with review of literature. *Educ Adm Theory Pract*. 2024;30(5):2256–2358.
- [5] Mikulas C, et al. 22q11.2 duplication syndrome: A rare chromosomal disorder with variable phenotypical and clinical presentations. *Scholar Pilot Valid Stud*. 2023;4(1):14–7. doi:10.32778/SPVS.71366.2023.37.
- [6] Verbesselt J, et al. Language profiles of school-aged children with 22q11.2 copy number variants. *Genes*. 2023;14(4):679.
- [7] Jiang Y, et al. Prenatal diagnosis and genetic study of 22q11.2 microduplication in Chinese fetuses: A series of 31 cases and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(1):e2498.
- [8] Wang X, et al. Preliminary study of noninvasive prenatal screening for 22q11.2 deletion/duplication syndrome using multiplex dPCR assay. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):278.
- [9] Butensky A. Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):753–8. doi:10.1002/ajmg.a.62011.
- [10] Li H, Gong Y, Chen J, Xie L, Li B, Xiang Y, Xie M. Diagnosis of prenatal 22q11.2 duplication syndrome: a two-case study. *J Genet*. 2023;102(4).
- [11] Jun KR. Deletion or Duplication Syndromes of Chromosome 22. *J Interdiscip Genomics*. 2024;6(1):1-5.