



## REVISIÓN

# Manifestaciones psiquiátricas del síndrome de delección 22q11.2: una revisión de la literatura



M. Bertrán<sup>a</sup>, F.P. Tagle<sup>b,d</sup> y M. Irrázaval<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neuropediatría, Hospital Roberto del Río-Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Departamento de Psiquiatría de Niños y Adolescentes, Clínica Psiquiátrica Universitaria—Hospital Clínico Universidad de Chile, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

<sup>d</sup> Instituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad, Santiago, Chile

Recibido el 18 de enero de 2015; aceptado el 28 de julio de 2015

Accesible en línea el 26 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de delección 22q11.2;  
Comorbilidades psiquiátricas;  
Genética

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de delección 22q11.2 es un trastorno genético con manifestaciones clínicas variables. Afecta a 1 de cada 5.950 recién nacidos y tiene un patrón de herencia autosómico dominante. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las manifestaciones psiquiátricas y de las bases genéticas asociadas.

**Métodos:** Se realizó revisión bibliográfica de la literatura científica disponible hasta octubre de 2014 en bases de datos LILACS y Medline.

**Resultados:** El 60% de estos pacientes en algún momento de la vida cumple criterios diagnósticos de psicopatología, incluyendo trastornos psicóticos, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos del espectro autista. Se han identificado genes, como COMT y PRODH, que estarían relacionados con las manifestaciones psiquiátricas del síndrome.

**Conclusiones:** La sensibilización de los equipos de salud acerca de estas manifestaciones, permitiría su búsqueda dirigida y la información adecuada para el paciente y su familia.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

22q11.2 deletion syndrome;  
Psychiatric comorbidity;  
Genetics

### Psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: a literature review

#### Abstract

**Introduction:** The 22q11.2 deletion syndrome is a genetic disorder with variable clinical manifestations. It affects one out of 5950 neonates and has an autosomal dominant inheritance pattern. The aim of this article is to review its psychiatric manifestations and any underlying genetic alterations.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mirrazaval@u.uchile.cl](mailto:mirrazaval@u.uchile.cl) (M. Irrázaval).

**Methods:** We reviewed the scientific literature available as of October 2014 in the LILACS and Medline databases.

**Results:** Sixty per cent of these patients fulfilled diagnostic criteria for a mental disorder at some point in their lives, referring to psychotic disorders, attention deficit hyperactivity disorder, mood disorders, anxiety disorders, and autism spectrum disorders. Specific genes, such as *COMT* and *PRODH*, have been linked to these psychiatric manifestations.

**Conclusions:** It is necessary to raise awareness among all health care professionals so that they understand the relevance of these manifestations, are able to anticipate them, and can provide appropriate information to patients and family members.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de delección 22q11.2 (SD) es un trastorno genético con manifestaciones clínicas muy variables. Esta heterogeneidad en el fenotipo hizo que se describiera inicialmente bajo el nombre de síndrome DiGeorge, síndrome velocardiocfacial, asociación CHARGE, síndrome facies-anomalía conotruncal, entre otros cuadros, de acuerdo con las manifestaciones presentadas. Hoy se sabe que la gran mayoría de estos pacientes presentan una misma delección en el brazo largo del cromosoma 22, por lo que se han agrupado como un solo trastorno denominado por la alteración genética<sup>1</sup>.

El SD afecta en promedio a 1 de cada 5.950 recién nacidos vivos y es más frecuente en etnia o población hispana<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: cardiopatía, hipocalcemia, anomalías velofaríngeas, hipoplasia de timo con inmunodeficiencia, alteraciones renales, oftalmológicas y dentales<sup>1</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). A pesar de que la mayoría de los casos son *de novo*, la enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que el 50% de la descendencia hereda la mutación.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las manifestaciones clínicas psiquiátricas descritas en pacientes con SD, así como de las bases genéticas asociadas a estas manifestaciones.

## Metodología

Se realiza una revisión bibliográfica narrativa de la literatura científica mediante una búsqueda en las bases de datos LILACS y Medline. Se utiliza el término MeSH «22q11 deletion syndrome» aplicando filtro para artículos en inglés y español, y se revisa la literatura disponible hasta octubre de 2014. Se obtienen 1.108 artículos, de los cuales se seleccionan 76 que incluyen una o más de las siguientes palabras clave en el título: «psychiatric», «neuropsychiatric», «psychosis», «schizophrenia», «ADHD», «bipolar», «depression», «anxiety» o «autism».

## Manifestaciones psiquiátricas del síndrome de delección

Si bien el fenotipo neuropsiquiátrico más asociado a SD ha sido la esquizofrenia, se estima que al menos el 60% de los pacientes con SD en algún momento de la vida cumple criterios diagnósticos de alguna psicopatología, incluyendo trastornos psicóticos, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos del espectro autista, entre otros<sup>3</sup>. Además, el 50% de estos pacientes presenta algún grado de discapacidad cognitiva, con un coeficiente intelectual promedio que varía entre 71 y 73<sup>4,5</sup>.

A pesar de la alta frecuencia de manifestaciones psiquiátricas en el SD, se ha referido que genetistas de Estados Unidos y Canadá informan a la familia mucho menos sobre estas que sobre las demás manifestaciones del síndrome, sobre todo en las etapas preescolar y escolar<sup>6</sup>. Es por esto por lo que, hasta ahora, la mayoría de los padres recibe más información de las manifestaciones psiquiátricas del síndrome a través de Internet que a través de sus médicos tratantes<sup>7,8</sup>.

## Trastornos psicóticos

La primera descripción de cuadros psicóticos en adolescentes y adultos con SD fue realizado en 1992 por Shprintzen et al., casi 15 años después de que el mismo grupo hubiera descrito el síndrome velocardiocfacial<sup>9</sup>. Desde entonces, la evidencia ha sido creciente y hoy se considera la delección 22q11.2 como un importante factor de riesgo de psicosis. Se estima que es la causa del 1 al 2% de los casos de esquizofrenia<sup>3</sup>.

En 1999, de un total de 50 pacientes reclutados por Murphy et al., se describió que el 30% tenía historia de psicosis y el 24% cumplía criterios DSM-IV para esquizofrenia<sup>10</sup>. Recientemente se ha publicado una serie de 1.402 pacientes con SD en la que se refirió una prevalencia de trastornos psicóticos del 10,12% en la adolescencia y que va aumentando con la edad hasta superar el 40% en la adultez. En este mismo grupo, la prevalencia de esquizofrenia fue de 3,8% en la adolescencia (13 a 17 años) y alrededor del 30% después

de los 36 años. Los trastornos esquizoafectivos fueron más frecuentes a partir de los 25 años, donde alcanzaron una prevalencia de 7,58%; fueron infrecuentes en la adolescencia y prácticamente inexistentes en la infancia<sup>11</sup>.

Para determinar la presencia de factores de riesgo, se han realizado seguimientos de pacientes con SD, que han demostrado que la existencia de trastornos ansiosos, el coeficiente intelectual global más bajo y particularmente el coeficiente intelectual verbal disminuido serían predictores de la aparición de un trastorno psicótico<sup>12,13</sup>. Estos mismos factores se correlacionaron positivamente con la gravedad de los síntomas positivos en la psicosis (tabla 1).

Por otra parte, también se ha demostrado que la comorbilidad con trastornos del ánimo y trastornos ansiosos aumenta 2 y 6 veces el riesgo de presentar esquizofrenia, respectivamente<sup>11</sup>.

### Trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH)

Zagursky et al. publicaron en 2006 una serie de 52 niños con SD, en la que la prevalencia de TDAH obtenida con la aplicación del Children's Interview for Psychiatric Syndromes (ChIPS) a los niños y a sus padres (P-ChIPS) fue del 65%, alrededor de 10 veces más frecuente que en la población general<sup>14</sup>. Series más recientes han referido una prevalencia de TDAH en la infancia del 37,1%, que va disminuyendo hasta un 15,59% después de los 18 años<sup>11</sup>. Actualmente el TDAH es la comorbilidad más frecuentemente referida en pacientes con SD.

A diferencia del TDAH idiopático, en pacientes con SD es más frecuente el TDAH subtipo inatento que el hiperactivo-impulsivo o el combinado<sup>11,14,15</sup>, con evidencia heterogénea en relación con la frecuencia por sexo. Se han encontrado similitudes en los factores predictores de persistencia del TDAH hacia la adolescencia: tanto la historia familiar de TDAH como el antecedente de depresión infantil se relacionan con una mayor probabilidad de persistencia del trastorno<sup>16</sup>.

Se piensa que el tener asociado un TDAH también conlleva mayor riesgo de otras comorbilidades psiquiátricas. Sin embargo, de acuerdo con lo referido por Antshel et al., los pacientes con TDAH idiopático tienen significativamente mayor probabilidad de presentar en algún momento de la vida un trastorno depresivo mayor, trastorno de conducta o trastorno oposicionista desafiante que los pacientes con TDAH y SD. Otras psicopatologías, principalmente de la esfera ansiosa (fobia social, fobia simple, ansiedad de separación, trastorno de ansiedad generalizada) afectan por igual a ambos grupos<sup>15</sup>.

### Trastornos depresivos y trastornos del espectro bipolar

La evidencia actual señala que los trastornos del espectro bipolar también se presentan con mayor frecuencia en población con SD que en población general. Papolos et al. publicaron en 1996 una serie de 25 pacientes con SD, en la que el 64% cumplía criterios DSM-III-R para trastornos del espectro bipolar, incluyendo trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II, ciclotimia y trastorno esquizoafectivo

(manía)<sup>17</sup>. En la mencionada serie, la edad promedio de inicio de los síntomas fue los 12 años, lo que indica que el SD predispondría, además, a un inicio más precoz del trastorno bipolar. En una serie de 1.420 pacientes, Schneider et al. describieron una prevalencia que aumenta con la edad y que llega a casi el 4% en la adultez<sup>11</sup>.

Los trastornos depresivos se presentan en el 12-29% de los pacientes con SD; es mayor durante el inicio de la adolescencia, entre los 12 y 15 años<sup>4,18</sup>. La prevalencia de trastorno depresivo mayor es del 8% y afecta más frecuentemente al sexo femenino<sup>11</sup>.

### Trastornos de ansiedad

Los trastornos ansiosos en algunas publicaciones llegan a ser tan frecuentes como el TDAH. Con una frecuencia promedio estimada del 39%, lo más frecuente son las fobias específicas (a la oscuridad y a los animales), seguidas del trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad de separación, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo<sup>4,18</sup>. La prevalencia disminuye con la edad y son más frecuentes en el sexo femenino<sup>11</sup>.

Los pacientes con discapacidad cognitiva tienen 2,5 veces más riesgo de presentar un trastorno ansioso. Existe evidencia de baja calidad en la que se señala que niños con SD y trastorno ansioso en la infancia tendrían mayor riesgo de presentar un trastorno bipolar a edades tempranas<sup>4</sup>.

### Trastornos del espectro autista (TEA)

Las alteraciones en la interacción social, el patrón de intereses restringido y la alteración de la comunicación son hallazgos frecuentes en pacientes con SD. Los distintos artículos publicados han referido que entre el 20 y el 50% de los pacientes con SD cumple criterios diagnósticos de TEA. En la serie de 100 pacientes de Niklasson et al., el 23% cumplió criterios DSM-IV de TEA, pero cabe destacar que solo el 5% correspondía a un trastorno autista propiamente dicho<sup>5</sup>. En esos pacientes no se encontró relación entre la presencia de TEA y las manifestaciones cardíacas, auditivas, ni la insuficiencia velopalatina.

Es importante señalar que, si mencionáramos al inicio que el 60% de los pacientes con SD tenía alguna comorbilidad psiquiátrica, en pacientes con SD y TEA ese porcentaje asciende al 94%<sup>19</sup>; lo más frecuente es la asociación con TDAH. Además, se ha descrito que el TDAH de tipo combinado se asocia con mayor frecuencia a TEA que el subtipo inatento<sup>5</sup>.

Desde el punto de vista neuroanatómico, se ha estudiado que pacientes con SD, al igual que lo descrito para pacientes con autismo, presentan alteraciones imagenológicas que revelan un menor volumen del cerebelo y una amígdala de mayor tamaño. No está claro si esas modificaciones anatómicas tienen alguna relación con la mayor predisposición a autismo. Al comparar imágenes de niños con SD puro y niños con SD más TEA, las diferencias son pocas y solo se describe diferencia significativa en el mayor tamaño de la amígdala derecha para el segundo grupo<sup>19</sup>.

**Tabla 1** Descripción de los estudios incluidos

Estudio	Metodología	Muestra	Fenotipo	Neuroimagen	Hallazgos genéticos	Trastornos psiquiátricos
Niklasson 2009	Evaluación de los niños y sus padres mediante cuestionarios de tamización, evaluaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas	100 (M = 58, H = 42) 1-35 años (84 < 16 años)	Problemas conductuales. Ansiedad. Ausencia de atención conjunta. Déficit en comunicación gestual e intereses compartidos. Dificultades en área motora, lenguaje, atención, aprendizaje y percepción. Problemas cardiacos	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH	23 individuos presentaban TEA, de los cuales 5 presentaban trastorno autista; 30 individuos presentaban TDAH; 9 individuos presentaban tanto TDAH como TEA; 51 individuos presentaban DI. Las mujeres presentaban un CI superior a los hombres
Shprintzen 1992	Descripción de pacientes con delección 22q11	12 individuos (10 a 21 años)	Conducta desadaptativa	RM en 4 individuos, sin anormalidades	NA	> 10% desarrolla trastornos psiquiátricos reportados. EZQ crónica con delirio paranoide, trastornos de personalidad en adolescencia y adultez. Manifestación tardía, sin evento precipitante 15 individuos (30%) presentaban trastorno psicótico, de los cuales 12 cumplían criterios para EZQ. 6 individuos (12%) presentaban TDM sin rasgos psicóticos. Individuos con SVCF y EZQ tenían menos síntomas negativos y edad de aparición más tardía que grupo control
Murphy 1999	Evaluación mediante entrevista estructurada para establecer diagnósticos DSM. Estudio caso control en pacientes que presentaban EZQ	50 adultos (<17 años)	Síntomas esquizofrenia, psicosis, esquizotipia	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH con N25	Individuos con SVCF y EZQ tenían menos síntomas negativos y edad de aparición más tardía que grupo control TDAH es trastorno más frecuente presentado en niños (37,1%), más frecuente en hombres. Trastornos de ansiedad y ánimo más frecuentes en mujeres. 41% de los adultos presentaban trastornos psicóticos
Schneider 2014	Estudio de morbilidad psiquiátrica. Evaluación comprensiva estructurada con instrumentos validados	1.402 individuos (de 6 a 68 años)	Conducta desadaptativa, conducta disruptiva, funcionamiento cognitivo atípico	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH	

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Metodología	Muestra	Fenotipo	Neuroimagen	Hallazgos genéticos	Trastornos psiquiátricos
Gothelf 2013	Estudio longitudinal para identificar curso de trastornos psiquiátricos, e identificar factores de riesgo. Evaluación base y seguimiento 4 años post. Utilización de instrumentos estandarizados	125 individuos	Síntomas ansiosos, dificultades cognitivas	NA	Evaluación de polimorfismo COMT Val108/158Met	Prevalencia de trastorno del ánimo disminuye durante la niñez y aumenta durante la adolescencia tardía. Trastorno ansioso basal, en conjunto con CI global disminuido y puntajes verbales descendidos predicen la presencia de trastorno psicótico y la gravedad de los síntomas positivos 4 años después
Green 2009	Estudio tipo cohorte de individuos con SVCF. Evaluación mediante entrevista clínica estructurada y escalas de inteligencia de Weschler según edad	172 individuos (H = 90, M = 82), 5 a 54 años	Anomalías congénitas, dificultades de aprendizaje, síntomas psiquiátricos	NA	89% de los casos delección 3 Mb. En 121 casos se determinó origen paterno/materno	Trastornos psicóticos y del ánimo poco frecuentes en la niñez, pero aumentan drásticamente en la adultez (40,7% depresión, 32,1% trastorno psicótico). Puntajes en escalas cognitivas muestran correlación negativa con edad
Zagursky 2006	Estudio para determinar prevalencia de TDAH en niños con SVCF. Evaluación clínica y entrevista estructurada a los niños y padres mediante instrumento estandarizado	52 niños y sus padres (H = 23, M = 29), 4 a 17 años	Paladar hendido, habla hipernasal, anormalidades cardíacas, dificultades de aprendizaje, hipocalcemia, fascie característica	NA	Confirmación previa de delección 22q11	Prevalencia 10:1 en comparación con población normal, especialmente del subtipo inatento. 34% (n = 41) de los niños en autorreporte, 54% (n = 52) según lo reportado por los padres, 43% (n = 49), de acuerdo con la evaluación clínica del experto
Antshel 2007	Estudio comparativo para evaluar prevalencia de TDAH en niños con SVCF. Evaluación clínica y entrevista estructurada a los niños y padres mediante instrumento estandarizado	683 niños y adolescentes	NA	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH previo	Niños con SVCF y TDAH presentan un perfil diferente al grupo con TDAH idiopático. Niños con SVCF presentan más TDAH de subtipo inatento. Síntomas de inatención aparecen relacionados con funcionamiento cognitivo general

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Metodología	Muestra	Fenotipo	Neuroimagen	Hallazgos genéticos	Trastornos psiquiátricos
Antshel 2013	Estudio comparativo en niños con SVCF para evaluar persistencia de TDAH en adolescencia. Evaluación clínica y entrevista estructurada mediante instrumento estandarizado, en tiempo basal y 4 años después. Evaluación del funcionamiento conductual, cognitivo, social, escolar y familiar	72 niños. Con TDAH = 37, Sin TDAH = 35	NA	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH previo	65% de los niños con SVCF continuaban presentando TDAH en la adolescencia. Predictores de su permanencia son una alta prevalencia del trastorno en la familia, depresión infantil, altos niveles de hiperactividad y errores de intrusión en una prueba de aprendizaje verbal. 15% de los niños que no cumplían los criterios para TDAH en la niñez lo presentaban luego en la adolescencia, sin embargo todos habían tenido síntomas subclínicos en la niñez
Papolos 1996	Evaluación sistemática de enfermedades psiquiátricas en individuos con SVCF, mediante entrevista clínica estructurada	25 individuos, 5 a 34 años	Anomalías somáticas, dificultades de aprendizaje, trastornos de conducta	RM solo en casos en los que estaba clínicamente indicado (n = 12). No se encontraron anomalías cerebrales	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH previo	64% (n = 16) cumplía criterios para trastorno bipolar, que se presentaba en la niñez tardía o adolescencia temprana. 20% (n = 5) cumplía criterios para TDAH, y 16% (n = 4) para el subtipo sin hiperactividad. Ninguno cumplía criterios para trastorno psicótico o EZQ
Fabbro 2012	Estudio para confirmar alta prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad y evaluar correlación entre sintomatología ansiosa y depresiva y el descenso en el funcionamiento cognitivo y adaptativo, mediante instrumentos estandarizados	73 niños y adolescentes	NA	NA	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH previo	62% presentaba trastorno ansioso, especialmente fobia específica. 27% presentaba depresión crónica. Existe asociación entre sintomatología depresiva y ansiosa y bajo CI, y descenso en el funcionamiento adaptativo

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Metodología	Muestra	Fenotipo	Neuroimagen	Hallazgos genéticos	Trastornos psiquiátricos
Antshel 2007	Estudio para evaluar prevalencia de TEA en pacientes con SVCF	41 niños y adolescentes (H = 21, M = 20)	Dificultades en la interacción social, dificultades en funcionamiento adaptativo	RM muestra volumen aumentado en amígdala derecha. Sin otros hallazgos relevantes	Confirmación de delección 22q11 mediante análisis FISH previo	17 niños cumplían criterios para algún TEA (8 niños con autismo, 9 niños TEA). 94% de los niños con SVCF y TEA tenían comorbilidad con otro trastorno psiquiátrico, en comparación con un 60% en niños con SVCF pero sin TEA

CI: coeficiente intelectual; CNC: Child Neuropsychiatric Clinic; DI: discapacidad intelectual; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; EZQ: esquizofrenia; FISH: fluorescent in situ hybridization; NA: no es aplicable o no es referido en el estudio; RM: resonancia magnética; SVCF: síndrome velocardi facial; TDAH: trastorno de déficit atencional con hiperactividad; TDM: trastorno depresivo mayor; TEA: trastorno del espectro autista.

### Genética y manifestaciones psiquiátricas

En el 80-95% de los pacientes la mutación se presenta *de novo* y los restantes lo heredan en forma dominante de alguno de los progenitores, con mayor frecuencia de la madre. La vulnerabilidad de la región 11.2 en el brazo largo del cromosoma 22 radica en la presencia de diversas repeticiones de bajo número de copias (LCR, por su sigla en inglés). Los LCR son elementos genéticos muy similares entre sí, lo que favorece que durante el proceso de recombinación en la gametogénesis se aparezcan en forma inadecuada, generando un cromosoma con la región duplicada y otro con la delección<sup>20</sup>.

El tamaño de la zona delecionada es variable. Las 2 delecciones más frecuentes son de 1,5 y 3 Mb, pero ello no ha demostrado tener relación alguna con el fenotipo clínico<sup>3</sup>. Se han estudiado, por tanto, los genes contenidos en esta zona del cromosoma 22 y se ha asociado fuertemente la ausencia de ciertos genes al fenotipo clínico y, particularmente, a las manifestaciones psiquiátricas del síndrome. En este sentido, han tomado especial interés los genes COMT y PRODH<sup>21,22</sup>.

El gen COMT codifica para una enzima postsináptica implicada en la degradación de dopamina, especialmente a nivel de corteza prefrontal. Este gen presenta un alto polimorfismo, dado por la modificación de una guanina por adenina en el codón 158, que lleva a una sustitución del aminoácido valina por metionina en esa posición. La isoforma con metionina genera una disminución del 30% de la actividad enzimática y la consecuente acumulación de dopamina en la corteza prefrontal. Este polimorfismo, que podría sumarse a una delección del otro alelo en pacientes con SD, se ha asociado al desarrollo de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos<sup>20</sup>.

El gen PRODH codifica para la prolina deshidrogenasa, enzima involucrada en la degradación de prolina, un agonista de los receptores glutamatérgicos y un potenciador de sinapsis excitatorias. La mitad de los pacientes con SD presenta hiperprolinemia, y esta se ha asociado a menor nivel intelectual, a epilepsia y a psicosis<sup>20</sup>.

Existe, además, un fenómeno de epistasia entre estos 2 genes mencionados, en que la deficiencia de PRODH induce un aumento en la expresión de COMT en la corteza prefrontal. Este mecanismo de compensación estaría disminuido en pacientes con SD, alterando la regulación de los niveles de dopamina y exponiéndolos a un mayor riesgo de síntomas psicóticos<sup>3</sup>.

El gen TBX1, factor activador de la transcripción miembro de la familia de genes T-Box, tiene un rol esencial en la organogénesis y ha sido ampliamente vinculado a las demás manifestaciones del síndrome, pero no se ha logrado relacionar con psicosis ni otro síntoma psiquiátrico<sup>20</sup>.

Para finalizar, cabe destacar que recientemente se publicó un estudio que señala la duplicación del segmento 22q11.2 como un factor protector de esquizofrenia<sup>23</sup>. Esto sería una prueba más de que los genes contenidos en esa zona tienen una directa relación con los síntomas psicóticos.

## Conclusiones

El SD es un síndrome genético clínicamente muy heterogéneo y relativamente frecuente en nuestra población. A pesar de que con frecuencia tiene manifestaciones psiquiátricas y que estas pueden llegar a ser graves, han sido por mucho tiempo subestimadas por los médicos tratantes. Es por esto por lo que se requiere sensibilizar al equipo de salud respecto de la alta prevalencia y relevancia de estas manifestaciones, de manera que las busquen dirigidamente, se anticipen e informen al paciente y a sus padres de la posible aparición en el futuro.

Desde otro punto de vista, la asociación de SD con esquizofrenia está claramente establecida; sin embargo, es inusual que se busquen otros signos del síndrome al diagnosticar un nuevo caso de esquizofrenia. De la misma forma ocurre con TDAH, trastorno del ánimo, trastorno de ansiedad o TEA. Para realizar un correcto diagnóstico se necesita conocer las demás afecciones del síndrome, de manera que se requiere realizar un primer examen físico exhaustivo y una adecuada anamnesis, y tener un alto índice de sospecha cuando, en un paciente con enfermedad psiquiátrica, se encuentren otros hallazgos característicos como la fisura labiopalatina, alteración cardiológica o antecedente de hipocalcemia, entre otros.

El diagnóstico genético está disponible en nuestro país y es relevante no solo para entregar una etiología al paciente y anticiparse a otras comorbilidades sino también porque, dado el patrón de herencia autosómico dominante, se debe realizar consejo genético por el riesgo de herencia para su descendencia.

## Conflicto de intereses

No presentamos conflictos de interés con relación a la investigación y trabajo en este manuscrito.

## Bibliografía

- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: The chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370:1443–52.
- 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.
- Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry*. 2014;75:351–60.
- Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Affect Disord*. 2012;136:222–8.
- Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2009;30:763–73.
- Morris E, Inglis A, Friedman J, Austin J. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: An exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med*. 2013;15:713–20.
- Van den Bree MBM, Miller G, Mansell E, Thapar A, Flinter F, Owen MJ. The Internet is parents' main source of information about psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013;56:439–41.
- Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: The experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: An exploratory study. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2355–60.
- Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;42:141–2.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:940–5.
- Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MB, 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*. 2014;171:627–39.
- Gothelf D, Schneider M, Green T, Debbané M, Frisch A, Glaser B, et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: A longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52:1192–203.
- Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbané M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1060–8.
- Zagursky K, Weller Ra, Jessani N, Abbas J, Weller EB. Prevalence of ADHD in children with velocardiofacial syndrome: A preliminary report. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:102–7.
- Antshel KM, Faraone SV, Fremont W, Monuteaux MC, Kates WR, Doyle A, et al. Comparing ADHD in velocardiofacial syndrome to idiopathic ADHD: A preliminary study. *J Atten Disord*. 2007;11:64–73.
- Antshel KM, Hendricks K, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, et al. The longitudinal course of ADHD in velocardio-facial syndrome. *J Pediatr*. 2013;163:187–93.
- Papoulos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: Does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*. 1996;153:1541–7.
- Fabbro A, Rizzi E, Schneider M, Debbané M, Eliez S. Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velocardio-facial syndrome (VCFS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:379–85.
- Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). *J Autism Dev Disord*. 2007;37:1776–86.
- Squarcione C, Torti MC, Di Fabio F, Biondi M. 22q11 deletion syndrome: A review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1873–84.
- Shprintzen RJ, Higgins AM, Antshel K, Fremont W, Roizen N, Kates W. Velo-cardio-facial syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:725–30.
- Prasad SE, Howley S, Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14:26–34.
- Rees E, Kirov G, Sanders a, Walters JTR, Chambert KD, Shi J, et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2014;19:37–40.