



Alteraciones audio-vestibulares de lenguaje y foniátricas en microdeleción 22q11.2

Audiovestibular, language and phoniatic disorders in 22q11.2 microdeletion.

María Isabel Barradas Hernández,¹ Ana Luisa Lino González²

¹ Subdirección de Audiología, Foniatría y Patología del Lenguaje.

² Subdirección de Investigación Biomédica, Neurociencias Clínica.

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Correspondencia

Ana Luisa Lino González
ana.onnil@gmail.com

Recibido: 9 de enero 2025

Aceptado: 18 de febrero 2025

Este artículo debe citarse como: Barradas-Hernández MI, Lino-González AL. Alteraciones audiovestibulares de lenguaje y foniátricas en microdeleción 22q11.2. An Orl Mex 2025; 70 (2): 108-118.

PARA DESCARGA

<https://doi.org/10.24245/aorl.v70i2.10291>

<https://otorrino.org.mx>

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de deleción 22q11.2 consiste en un trastorno genético causado por una microdeleción hemiciigótica del brazo largo del cromosoma 22; su prevalencia mundial es de 1 por cada 2000 a 4000 nacidos vivos. De acuerdo con la bibliografía, estos pacientes pueden manifestar, entre otras alteraciones: malformaciones cardíacas, dismorfismo facial, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje, insuficiencia velofaríngea, otitis recurrente, hipoacusia y anomalías ortopédicas, por lo que el tratamiento suele ser multidisciplinario de acuerdo con las manifestaciones clínicas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina en la que se encontraron curvas de hipoacusia superficial bilateral de patrón conductivo en oído izquierdo, inadecuado manejo de presión en ambos oídos, hipofunción vestibular izquierda, insuficiencia velofaríngea, retraso en el desarrollo del lenguaje y trastorno de aprendizaje.

CONCLUSIONES: La detección temprana y oportuna de este síndrome, así como de las diferentes alteraciones o trastornos y el adecuado tratamiento especializado multidisciplinario, contribuyen a una mejor calidad de vida y disminuyen la repercusión de las diferentes discapacidades que pueden ocurrir.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de deleción 22q11.2; síndrome DiGeorge; síndrome velocardiofacial; hipoacusia; paladar hendido; insuficiencia velofaríngea.

Abstract

BACKGROUND: 22q11.2 deletion syndrome is a genetic disorder caused by a hemizygous microdeletion of the long arm of chromosome 22; its worldwide prevalence is 1 in every 2000 to 4000 live births. According to the literature, these patients may present, among other alterations: cardiac malformations, facial dysmorphism, developmental delay, intellectual disability, learning problems, velopharyngeal insufficiency, recurrent otitis, hearing loss and orthopedic abnormalities, so the treatment is usually multidisciplinary according to the clinical manifestations.

CLINICAL CASE: A female patient, in which bilateral superficial hearing loss curves with a conductive pattern in the left ear, inadequate pressure management in both ears, left vestibular hypofunction, velopharyngeal insufficiency, delayed language development, and a learning disorder were found.

CONCLUSIONS: Early and timely detection of this syndrome, as well as of the different alterations or disorders and the appropriate specialized multidisciplinary management, contribute to a better quality of life and reduce the impact of the different disabilities that may occur.

KEYWORDS: 22q11.2 deletion syndrome; DiGeorge syndrome; Velocardiofacial syndrome; Hearing loss; Cleft palate; Velopharyngeal insufficiency.

ANTECEDENTES

El síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11), conocido también como síndrome velocardiofacial, síndrome de DiGeorge, síndrome de la anomalía conotruncal facial, síndrome de Opitz G/BBB autosómico dominante y síndrome cardiofacial de Cayler, consiste en un trastorno genético causado por una microdelección hemicigótica del brazo largo del cromosoma 22 que provoca que algunos sistemas corporales no se desarrollen de forma adecuada.¹⁻⁴ El mecanismo de delección está predispuesto por regiones inestables en el brazo largo del cromosoma 22q11.2, llamadas LCR (*low copy repeat*), que facilitan un error de recombinación meiótica durante la gametogénesis, lo que genera intercambios cromosómicos aberrantes.^{5,6} Se caracteriza por tener un fenotipo heterogéneo y contener más de 30 genes en la región eliminada.^{7,8} De acuerdo con la bibliografía internacional, la incidencia es de 1 por cada 4 a 6 mil recién nacidos vivos y de herencia autosómica.^{4,9} La mayoría de los casos son esporádicos por evento *de novo* (90 a 95%), con padres no afectados y riesgo relativamente bajo de recurrencia para futuros hermanos.^{2,4} Aproximadamente en el 10% de las familias la delección ha sido heredada de uno de los padres y cualquier persona con esta afección tiene un 50% de probabilidad de transmitirla a su descendencia.¹⁰ De acuerdo con la bibliografía, las características clínicas son numerosas; sin embargo, las reportadas con mayor frecuencia incluyen: rasgos faciales característicos, insuficiencia velofaríngea o fisura palatina, cardiopatías conotruncales o anomalías del arco aórtico, inmunodeficiencia (hipoplasia tímica), hipocalcemia (hipoplasia paratiroidea), disfagia, anomalías esqueléticas, renales, oftalmológicas, problemas psiquiátricos, retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.^{4,5,11,12}

En un estudio longitudinal efectuado en Hungría en 2022 se reportaron las características de 114 pacientes seguidos entre 2005 y 2019. Los autores identificaron principalmente: defectos en el tabique ventricular, implantación baja de pabellones auriculares, infecciones recurrentes de vías respiratorias altas, paladar alto y estrecho, así como retraso del desarrollo motor.⁹ El retraso psicomotor y del lenguaje se ha reportado en, aproximadamente, el 90% de los pacientes y la insuficiencia funcional del velo del paladar en 75% que, asociada con hendidura, favorece la producción de voz hipernasal y regurgitación a través de fosas nasales, principalmente en recién nacidos.¹³

La pérdida auditiva se ha informado con frecuencia, con una prevalencia del 32 al 78%; la hipoacusia conductiva leve a moderada es la más común; sin embargo, hay insuficiente información relacionada con frecuencia de manifestación, edad y evolución de la pérdida auditiva.¹⁴

En un estudio retrospectivo efectuado en 2024 se analizaron expedientes de 775 pacientes; se encontró que el 73% tenía, al menos, un audiograma anormal que demostraba pérdida auditiva, mayormente de tipo conductivo y de gravedad leve; además, se informó que en el 39% fue necesario colocar tubos de ventilación.¹⁴

En otro trabajo publicado en 2023, a partir de estudios de imagen practicados en 22 pacientes (44 oídos), se encontraron anomalías estructurales en el oído medio e interno: en 15 oídos se observaron anormalidades en canales semicirculares, en 14 oídos en vestíbulo, en 8 en huesecillos, en 6 evidencia de acueductos vestibulares dilatados, en 4 anomalías en canales del nervio facial y en 4 en la cóclea; asimismo, en el estudio de audiometría efectuado en los oídos afectados se observó una media de tonos puros de 41 dB.¹⁵

También se ha informado que la inteligencia de estos pacientes es variable y que puede ir desde una capacidad intelectual normal a discapacidad moderada observada, en promedio, en el 50% de los casos. Se ha encontrado asociación con afectaciones de salud mental: entre 40 y 76% padece trastorno de ansiedad, del 9 al 35% trastorno del estado de ánimo, del 12 al 68% TDAH y del 23 al 41% esquizofrenia.¹⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, hija del primer embarazo de 38 semanas. Se obtuvo por cesárea, con peso de 2.6 kg, talla de 49 cm y Apgar 8/9. Tuvo cianosis a las 48 horas de vida; se descartó cardiopatía. Se diagnosticó acidosis tubular renal a los seis meses de edad y vitíligo al año de edad.

Su atención en un hospital de tercer nivel inició a los 3 años con 6 meses. La paciente tenía peso y estatura bajos. Se observó ligera hipoplasia tenar o pulgar digitalizado y manchas hipocrómicas en ambas piernas y la región púbica. Tenía facies con cejas horizontales y escasas, nariz con punta achatada, comisuras labiales horizontales y paladar alto, rasgos faciales característicos de microdelección 22q11.2. **Figura 1**

En la exploración inicial se determinó problema de lenguaje con estructuración de palabra suelta y yuxtapuesta, ininteligible, con defectos de articulación, disglosias en fonemas velares y fricativos, así como escape nasal ocasional. También se observó que la comprensión del lenguaje era regular y requería reestructuración. Tenía conducta auditiva de hipoacusia superficial, voz de tono agudo, timbre hiperrinofónico e intensidad disminuida. En la otoscopia se observaron pabellones auriculares normoimplantados y pequeños, conductos auditivos permeables, así como membranas timpánicas íntegras y opacas en ambos oídos.

Valoración audiológica

El estudio de audiometría mostró, en el oído derecho, curva de perfil ascendente de hipoacusia superficial y en el oído izquierdo curva de perfil ascendente de hipoacusia media, ambas de tipo conductivo. En la logaudiometría en el oído derecho e izquierdo se encontró umbral de máxima discriminación fonémica del 100% en 45 y 75 dB, respectivamente. **Figura 2**

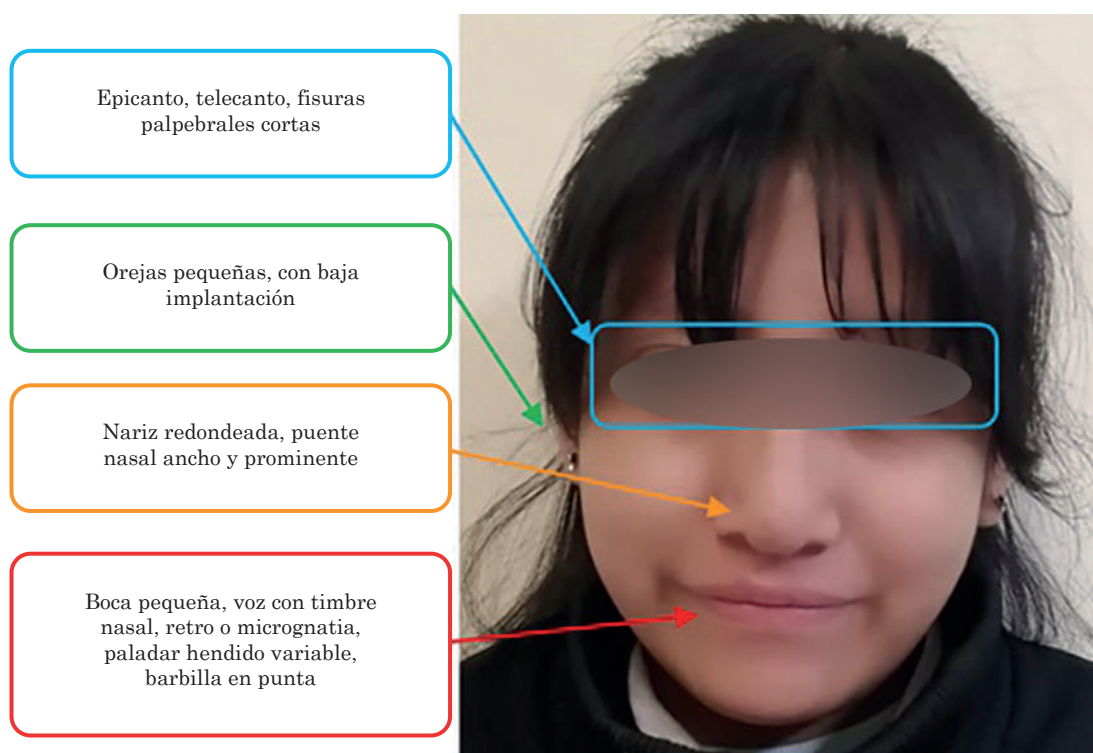


Figura 1

Descripción de la facies de la paciente.

En la timpanometría se obtuvieron curvas As de Jerger bilateral. El estudio de reflejo estapedial ipsilateral y contralateral mostró ausencia en todas las frecuencias a máximas intensidades en ambos oídos (**Figura 3**). La función de la trompa de Eustaquio evidenció inadecuado manejo de presión bilateral. **Figura 4**

El estudio de tomografía de oídos y mastoides evidenció displasia de martillo en ambos oídos (**Figura 5**). Se indicó auxiliar auditivo en el oído izquierdo para pérdidas auditivas medias, con ganancia funcional de 26.2 dB y utilidad social del 96%. **Figura 6**

Valoración de lenguaje

Al valorar el lenguaje expresivo se encontró deficiencia de vocabulario con un total de 20 palabras bisilábicas, con escasa intención comunicativa. Logró emitir monosílabos y vocales finales en algunas palabras durante la repetición. En lenguaje receptivo se determinaron importantes fallas en el seguimiento de indicaciones simples. Se diagnosticó retardo de lenguaje audiógeno afásico, por lo que se indicó inicio de terapia de lenguaje.

Valoración otorrinolaringológica

Se realizó a los 4 años. Destacó el reporte de infecciones frecuentes de las vías respiratorias altas, roncus nocturno, rinorrea hialina anterior y estornudos en salva. En la rinoscopia se observó desviación septal derecha, áreas II, IV, obstructiva. Se diagnosticó rinitis alérgica y desviación septal. Se indicó tratamiento con corticosteroide nasal y antihistamínico, así como tomografía de senos paranasales que corroboró la desviación septal derecha. Se efectuó septoplastia a los 12 años.

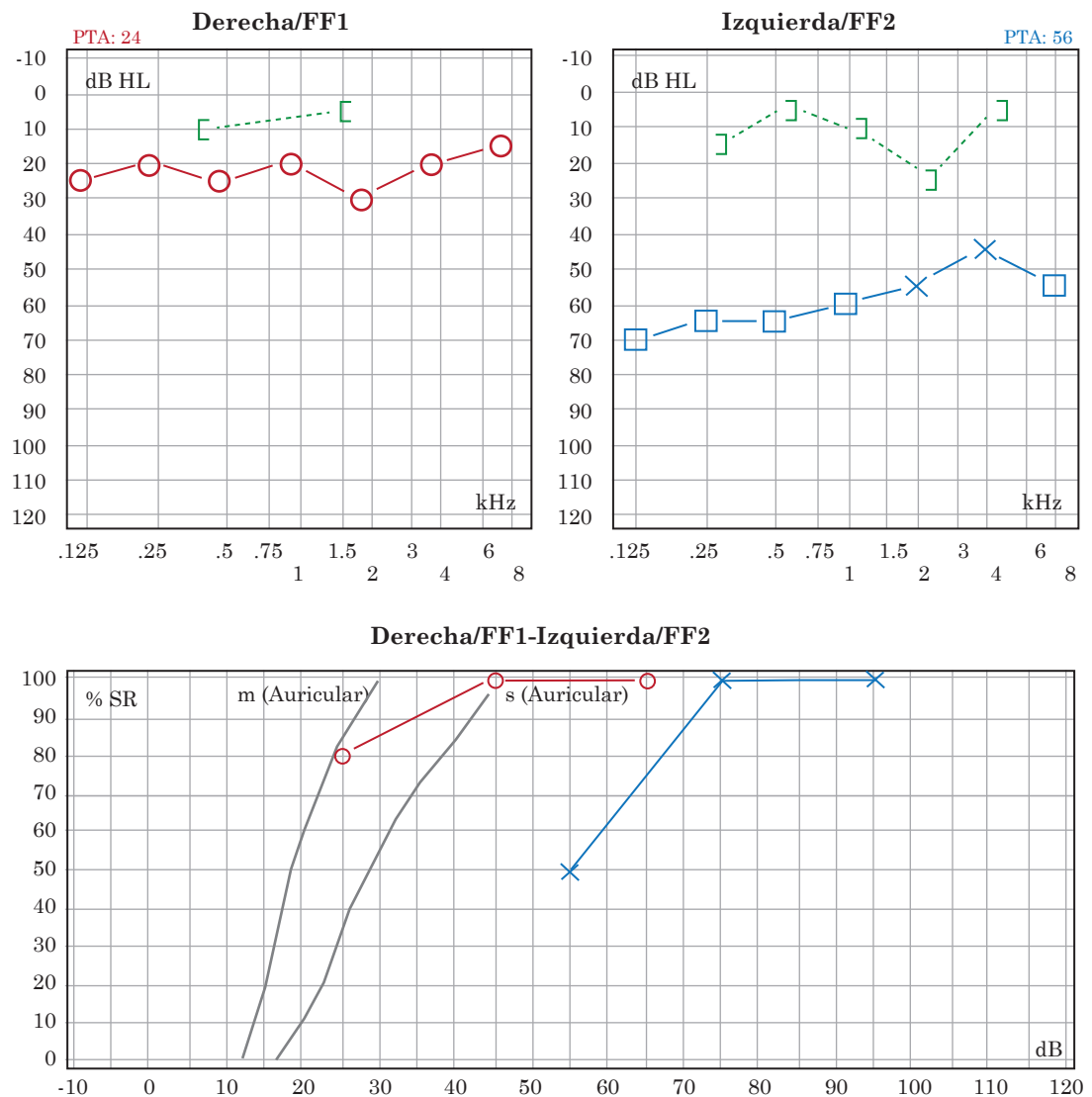


Figura 2

Audiometría y logaudiometría.

Registro rojo: oído derecho. Registro azul: oído izquierdo.

Valoración genética

A los 4 años se hizo estudio de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) que resultó positivo para delección en la región del cromosoma 22q11.2. Se efectuó el mismo examen a ambos padres y se determinó que la afección no era de origen hereditario. Se descartó acidosis tubular renal e hipotiroidismo. Se proporcionó asesoría genética.

Valoración foniátrica

Efectuada a los 5 años. Se reportó voz de tono agudo, intensidad disminuida, timbre hiper-rinofónico, disglorias en fonemas velares y fricativos, así como escape nasal ocasional. En la nasendoscopia inicial se observó el esfínter velofaríngeo con defecto de cierre del 80%, así como movilidad del velo y paredes laterales del 10% durante la fonación. Se diagnosticó paladar hendido submucoso e insuficiencia velofaríngea. Se indicó tratamiento de palato-

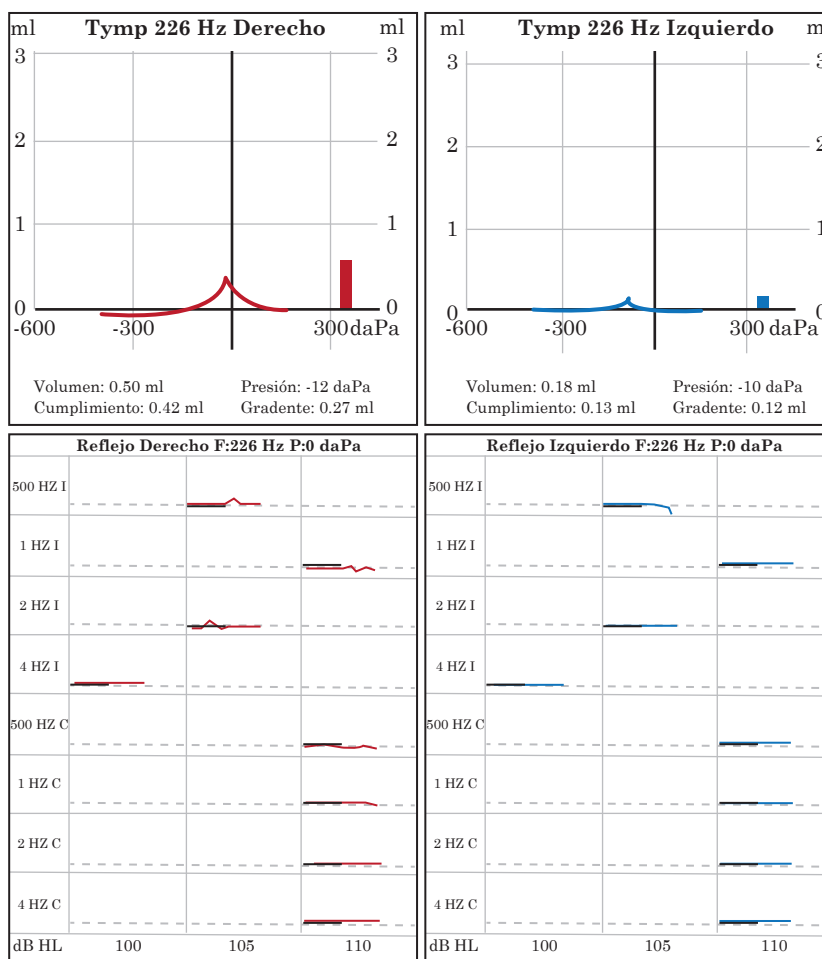


Figura 3

Timpanometría y reflejo estapedial.
Registro rojo: oído derecho. Registro azul: oído izquierdo.

plastia tipo Furlow y faringoplastia. En la nasosendoscopia posquirúrgica se observó cierre completo del esfínter velofaríngeo durante la deglución y durante la fonación de fonemas velares con una motilidad del 20% en el velo del paladar con patrón coronal (**Figura 7**). Se indicó terapia de voz.

Valoración de aprendizaje

Se evaluó a los 7 años. Se observaron fallas de flexibilidad durante la atención sostenida, así como defectos en la concentración. Se determinó variabilidad en habituación, motivación y disposición e irregular adaptación al medio. En gnosias temporales únicamente ubicaba partes del día y se observaron fallas en conocimiento y aplicación del concepto hoy y fecha. En gnosias espaciales no ubicó derecha-izquierda, en las visuales tenía dificultad para ubicar figuras geométricas y tamaños. En gnosias auditivas mostró fallas al seguir un ritmo. En praxias, no logró atar agujetas, tenía torpeza motriz, así como fallas en ubicación espacial y coordinación. Se indicó continuar terapia de lenguaje e iniciar terapia de aprendizaje.

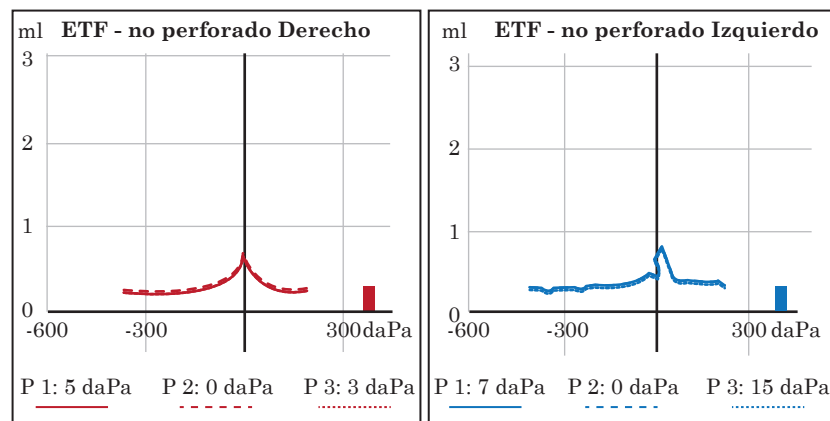


Figura 4

Función de la trompa de Eustaquio.

Registro rojo: oído derecho. Registro azul: oído izquierdo.

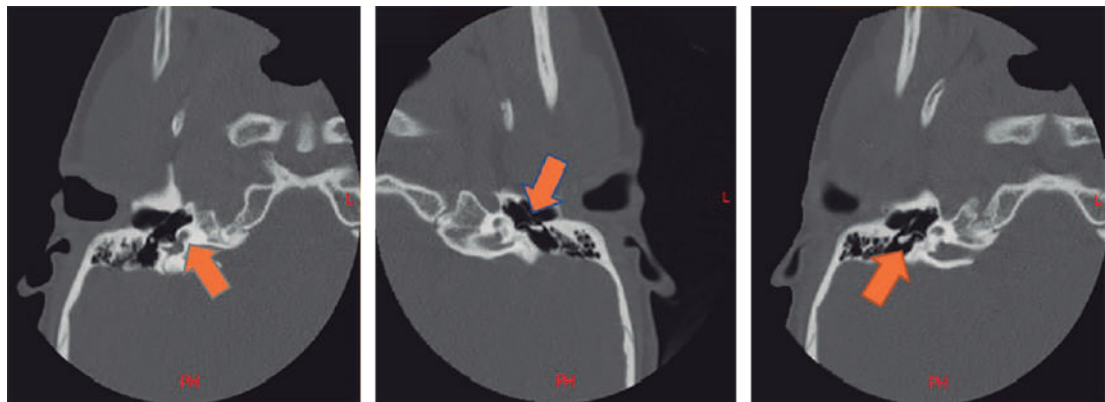


Figura 5

Tomografía de oídos y mastoides.

Nota: de izquierda a derecha la flecha señala dehiscencia del canal semicircular derecho, cambios displásicos del martillo en el oído izquierdo y cambios displásicos del martillo en el oído derecho.

Valoración otoneurológica

A los 12 años la paciente refirió sensación de mareo de un año de evolución, que surgía al hacer movimientos bruscos durante actividades de la vida diaria y se incrementaba en ambientes visuales complejos, que regularmente se volvía incapacitante. También tenía inestabilidad de la marcha. En la exploración se detectaron movimientos oculares completos y conjugados sin evidencia de nistagmo espontáneo o evocado por la mirada con y sin fijación, así como sacadas, optocinético y seguimientos adecuados. La maniobra de impulso cefálico (*head thrust test*) fue positiva a la izquierda, Romberg sensibilizado positivo, Tandem inestable, Fukuda que lateralizaba a la izquierda y Babinski Weil lateralizaba a la derecha en ballesta. Obtuvo un puntaje en el *dizziness handicap inventory* de 48, que equivale a discapacidad moderada. La videonistagmografía reportó, en pruebas calóricas, disfunción vestibular izquierda (**Figura 8**). Se indicó tratamiento de rehabilitación vestibular.

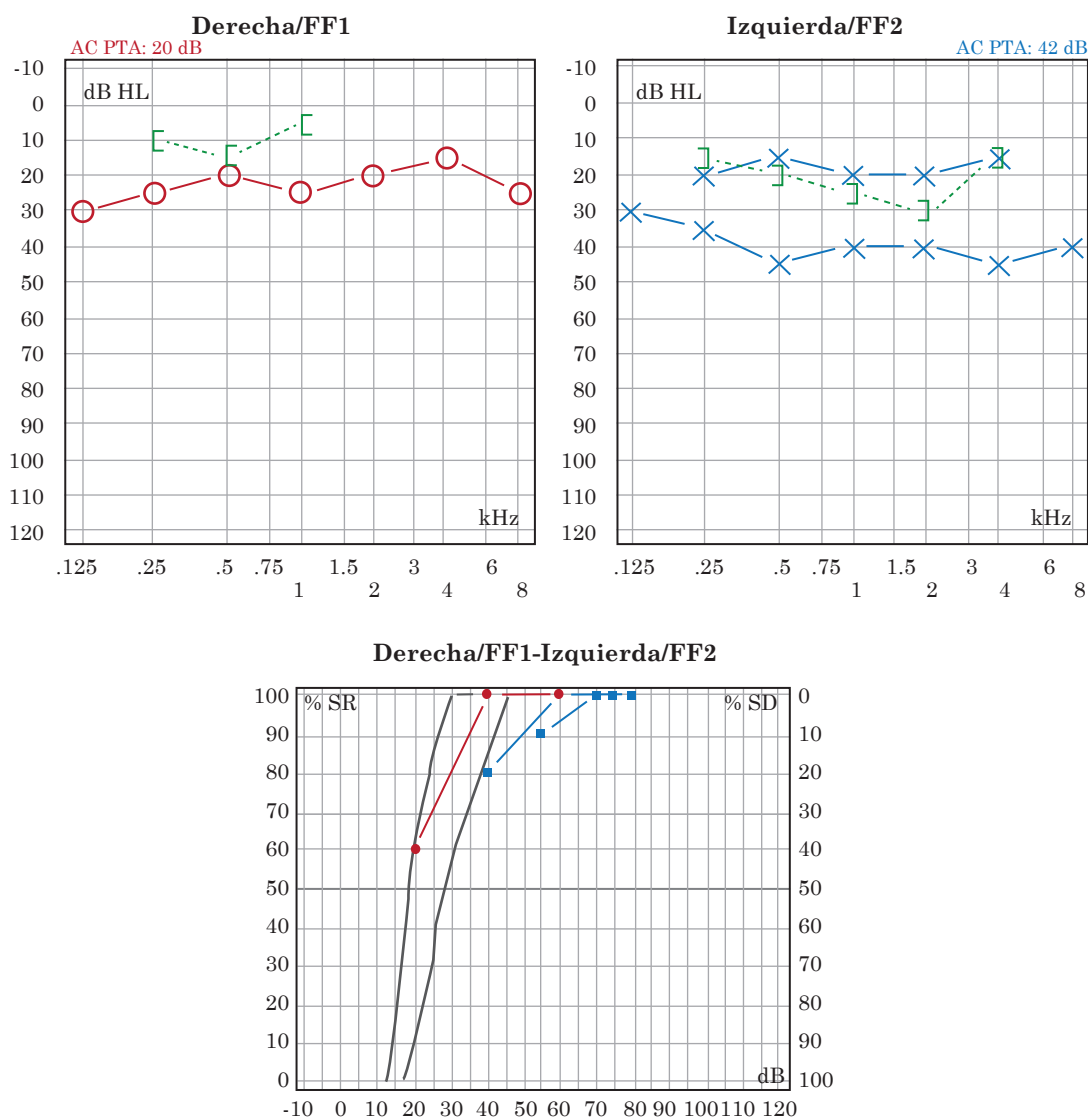


Figura 6

Audiometría con ganancia funcional por auxiliar auditivo.
Registro rojo: oído derecho. Registro azul: oído izquierdo.

Valoración psicológica

Se realizó a los 13 años. Los resultados del WISC-IV indican coeficiente intelectual total de 56, índice de comprensión verbal de 57, índice de razonamiento perceptual de 59, índice de memoria de trabajo de 62 e índice de velocidad de procesamiento de 80. Los resultados de la prueba de Bender la ubicaron con un nivel de madurez visomotora 7-0/12. Mostró esquema corporal integrado a una edad de 7-0/12. Se estableció el diagnóstico de trastorno del desarrollo intelectual. Se recomendó iniciar terapia de juego, orientación familiar y continuar con terapia de aprendizaje.

Valoración psiquiátrica

A los 15 años tenía síntomas ansiosos, caracterizados por palpitaciones, sudoración, hiperhidrosis palmar, desesperación, dolor de cabeza, sensación de ahogo, tristeza y trastorno

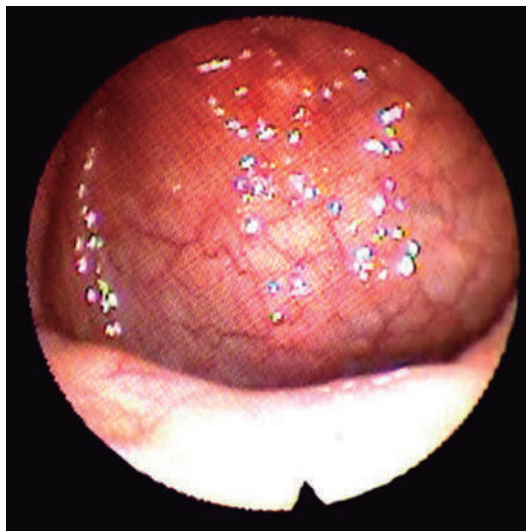


Figura 7

Nasofaringoendoscopia flexible.

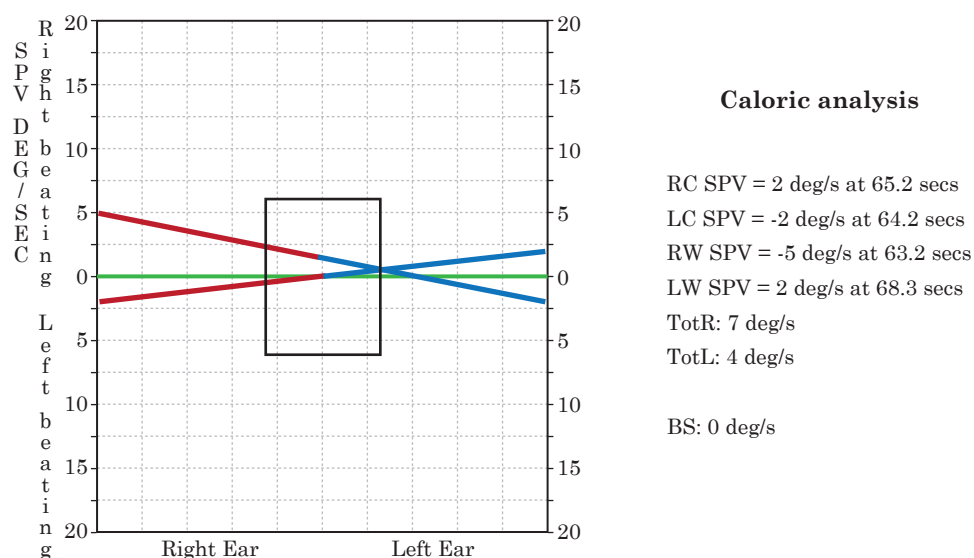


Figura 8

Videonistagmografía con pruebas calóricas.

del sueño. Se diagnosticó trastorno de depresión moderada y se inició tratamiento con escitalopram e intervención psicosocial.

DISCUSIÓN

El síndrome de delección 22q11.2 suele ser una afección no diagnosticada, porque cada paciente puede tener un conjunto de 180 posibles manifestaciones clínicas diferentes, además de que la diversidad de etnias con distintos y característicos rasgos dismórficos contribuye en la dificultad diagnóstica. El síndrome de delección 22q11.2 es un claro ejemplo de cómo un síndrome genético es difícil de tratar, debido a las múltiples afectaciones que pueden

requerir la participación de numerosos especialistas, hecho que, en ocasiones, dificulta el seguimiento adecuado. El diagnóstico temprano y oportuno de este síndrome, así como la evaluación integral y tratamiento de las posibles alteraciones físicas y funcionales por personal médico y paramédico especializado son decisivos. En este caso en particular, se comunica la atención y seguimiento que recibió la paciente del caso en un hospital de tercer nivel, donde fue necesaria la intervención del médico con especialidad en foniatría, audiología y otoneurología, el otorrinolaringólogo, el genetista y el psiquiatra, además de la intervención del área de psicología y de terapia en comunicación humana, esto último para tratar las alteraciones de lenguaje, aprendizaje y habla. La bibliografía refiere que, entre las necesidades y características clínicas de estos pacientes, sobresalen las manifestaciones audiovestibulares, de lenguaje y foniátricas.¹⁴

Las expresiones clínicas mencionadas como frecuentes en la bibliografía se encontraron en la paciente del caso: insuficiencia velofaríngea, paladar hendido,¹³ hipoacusia conductiva,¹⁴ otitis media,⁵ retraso en el desarrollo del lenguaje,¹³ discapacidad intelectual,^{4,5,11,12,16} alteraciones estructurales en el oído medio e interno (displasia del martillo bilateral y malformación de canal semicircular superior derecho)^{15,16} y problemas de salud mental.¹⁶

En este sentido, es congruente con lo reportado en la bibliografía, en la que destaca que la prevalencia de hipoacusia varía del 40 al 64.5%,⁴ la de otitis media crónica en un 89.3% que, habitualmente, es secundaria a malformación del paladar y disfunción de la trompa de Eustaquio.⁵

CONCLUSIONES

Las alteraciones audio-vestibulares, foniátricas, de lenguaje y cognitivas provocan discapacidad que repercute en la comunicación, el aprovechamiento escolar y el desarrollo de habilidades, lo que incide de forma importante en la autosuficiencia para llevar a cabo actividades de la vida diaria, así como en el ámbito familiar, psicosocial, escolar y profesional, por lo que es decisivo que se establezca un diagnóstico y se proporcione valoración y tratamiento multidisciplinario temprano y oportuno con el fin de asegurar una mejor calidad de vida de estos pacientes.

El síndrome de delección 22q11.2 no es curable. Los tratamientos quirúrgicos corrigen problemas importantes de índole cardíaco, de paladar hendido u otros; sin embargo, algunos problemas, como los auditivos, del lenguaje, aprendizaje y emocionales, entre otros, pueden controlarse y, de alguna manera, disminuir la severidad, lo que favorece una mayor participación, desempeño y adaptación al entorno.

REFERENCIAS

1. Mayo Clinic. DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion syndrome) 2024.
2. National Center for Advancing Translational Sciences. 2q11.2 deletion síndrome 2024.
3. Acosta-Aragón MA, Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T. Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: reporte de un caso. *Med Lab* 2020; 24 (1): 69-76.
4. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, et al. Clinical manifestations of 22q11.2 deletion syndrome. *Heart Fail Clin* 2022; 18: 155-64. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.009>
5. Obregón MG. 22q11.2 deletion syndrome/Di George/VCF syndrome. *RECyT* 2024; 40: 11-12.
6. Karbarz M. Consequences of 22q11.2 Microdeletion on the genome, individual and population levels. *Genes (Basel)* 2020; 11: 1-17. <https://doi.org/10.3390/genes11090977>
7. Verheij E, Elden L, Crowley TB, Pameijer FA, et al. Anatomic malformations of the middle and inner ear in 22q11.2 deletion syndrome: Case series and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 928-34. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5588>

8. Suzuki N, Kanzaki S, Suzuki T, Ogawa K, Yamagishi H. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome related to hearing and communication. *Acta Otolaryngol* 2020; 140: 736-40. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1769862>
9. Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, Lengyel A et al. A 22q11.2-microdeletió szindróma klinikai jellemzői [Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome]. *Orv Hetil* 2022; 163: 21-30. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32299>
10. Stanford Medicine. 22q11.2 Deletion syndrome in children. 2024.
11. Verheij E, Kist AL, Mink van der Molen AB, et al. Otologic and audiological findings in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 765-71. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4365-y>
12. Fuller C, Brown K, Speed O, Gardner J, et al. Impact of surgery for velopharyngeal insufficiency on eustachian tube function in children: Pharyngeal flap versus sphincter pharyngoplasty. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58: 1473-81. <https://doi.org/10.1177/1055665621991740>
13. Orphanet. El síndrome de delección 22q11.2. www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/SindromeDelecion22q11.2_Es_es_HAN_ORPHA567.PDF
14. Arganbright J, Crowley TB, Tracy M, Noel-MacDonnell J, et al. Hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Laryngoscope* 2025;135 (2): 929-934. <https://doi.org/10.1002/lary.31777>
15. Wu SS, Mahomva C, Sawaf T, Reinshagen KL, et al. Association of ear anomalies and hearing loss among children with 22q11.2 deletion syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 168: 856-61. <https://doi.org/10.1177/01945998221094219>
16. Alberdi Páramo I, Ladrón Jiménez A, Gutiérrez Fernández N, Pérez Moreno R. Síndrome de delección 22q11.2 y su asociación con trastornos psiquiátricos. A propósito de un caso. *Rev Psiquiatr Infancia Juvenil* 2018; 1: 43-7. <https://doi.org/10.31766/revpsij.v35n1a5>