

Síndrome de DiGeorge asociado a tetralogía de Fallot en dos hermanos

Juanmarco Gutiérrez González,* Magdalena Mijares Muñoz**

RESUMEN

Introducción: La delección 22q11, representa la afección más común de las microdelecciones en humanos, con presentación en diferentes fenotipos, incluido el síndrome de DiGeorge. De acuerdo a las manifestaciones clínicas, se distingue por una fascies peculiar con malformaciones embrionarias de los órganos provenientes del tercero y cuarto arcos braquiales, con una alta incidencia de defectos cardíacos. **Caso clínico:** Femenino de tres años de edad que cuenta con un hermano de ocho años de edad con síndrome de DiGeorge y tetralogía de Fallot; y una hermana de 18 años aparentemente sana. Al nacimiento se diagnostica tetralogía de Fallot y luxación congénita de cadera. A los tres meses de edad, la paciente fue sometida a una derivación sistémico-pulmonar de Blalock Taussig; presentó una estenosis laríngea debido a una intubación complicada; durante el procedimiento se confirmó atresia de timo. A los tres años nueve meses se efectúa corrección total de la tetralogía de Fallot, incluyendo cierre de comunicación interventricular, plastia de infundíbulo y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho. Es egresada del hospital en buenas condiciones médicas, aunque persiste el estridor laríngeo. **Discusión y conclusiones:** Están enfocadas desde tres diferentes perspectivas médicas: desde el punto de vista genético se comenta la infrecuencia de un caso de microdelección 22q11 mosaico; desde el punto de vista sindromático, se discute la gran heterogeneidad con la que se presenta el síndrome de DiGeorge, y desde el punto de vista terapéutico, se discuten las mejores opciones para el manejo quirúrgico de la cardiopatía.

Palabras clave: Síndrome de DiGeorge, tetralogía de Fallot, microdelección.

ABSTRACT

Introduction: Deletion of 22q11 represents the most common microdeletion in humans, with a variety of phenotype presentations, including DiGeorge Syndrome. According to the clinical characteristics they are distinguished by a peculiar fascies and by embryonic anomalies involving organs from the third and fourth pharyngeal pouches, with a high incidence of heart anomalies. **Case report:** Female 3 years old, who has an 8-year-old brother with DiGeorge Syndrome and Fallot's Tetralogy and an 18-year-old sister apparently in good health condition. At birth she was diagnosed with Fallot's and congenital hip luxation. When she was three months old she underwent a surgical procedure to perform a Blalock Taussig shunt, the patient suffered laryngeal stenosis due to a complicated intubation. During procedure the medical team confirmed the thymical atresia. When she was 3 years and 9 months old, a total correction of Fallot's Tetralogy was performed; this procedure included the closing of the ventricular septal defect, infundibular plasty, and expansion of the outflow tract of the right ventricle. The patient was discharged from the hospital in good medical condition, but remained with laryngeal stridor. **Discussion and conclusions:** They have been focused in three different medical points of view: from the genetic point of view we argue the odd presentation of a 22q11 mosaic microdeletion, from the syndromatical point of view we argue the great clinical variations of the DiGeorge's Syndrome presentation and finally from the therapeutic point of view, we discuss the best options for surgical management of the heart anomaly.

Key words: DiGeorge syndrome, Fallot tetralogy, microdeletion.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de DiGeorge fue nombrado por Angelo DiGeorge en 1965; se caracteriza por una mi-

crodelección cromosómica a nivel de 22q11. Este tipo de afección genética es la más común dentro de su grupo, con incidencia de uno por cada 3,000 a 4,000 recién nacidos aproximadamente; puede presentarse por alteraciones genéticas familiares tipo mosaicismo, que es bastante raro o de «tipo de novo» que es mucho más común.

El estándar de oro para diagnosticar las alteraciones a nivel cromosómico es la hibridación de la fluorescencia *in situ* (HFIS); sin embargo, la clínica es de gran utilidad en estos casos, ya que

* Medicina Interna, Centro Médico ABC.

** Departamento de Pediatría, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 30/07/10. Aceptado: 28/01/10.

Correspondencia: Dr. Juanmarco Gutiérrez González
Palermo # 20, Col. Lomas Hipódromo, 53900 Naucalpan, Estado de México
Tel: 5589-2010. E-mail: juanmarco_gutierrez@mac.com.

estos pacientes presentan rasgos característicos de la enfermedad.

Al cuadro clínico del síndrome de DiGeorge lo podemos clasificar en signos y síntomas mayores y menores, dependiendo de la frecuencia con que se presentan:

Mayores:

- Anomalías cardíacas 75%.
- Tetralogía de Fallot 49-83%.
- Arco aórtico interrumpido 17-22%.
- Defecto del septum ventricular 14-15%.
- Tronco arterioso 13-14%.
- Cuenta baja de linfocitos T 75-80%.
- Hipocalcemia 17-60%.
- Alteraciones en el paladar 69-100%.
- Problemas de lenguaje 79-84%.

Menores:

- Alteraciones oftalmológicas 7-70%.
- Alteraciones renales 36-37%.
- Alteraciones en el comportamiento 9-50%.

El tratamiento de los pacientes con síndrome de DiGeorge varía en cuanto a la presentación clínica de cada paciente; sin embargo, debe ser dirigido a preservar la vida del enfermo y posteriormente a mejorar su calidad de vida.¹⁻⁶

Los defectos cardíacos que se asocian más comúnmente a este síndrome son las anomalías del arco aórtico (arco aórtico a la derecha, doble, o interrupción del arco aórtico tipo B), comunicación interventricular mal alineada, atresia o estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot y tronco arterioso.

La tetralogía de Fallot es la presentación más común entre las cardiopatías congénitas cianóticas, con una incidencia de 0.5:1,000. Fue descrita por primera vez en Francia en 1988 por Etienne Fallot, y fue hasta 1945 cuando Alfred Blalock realizó el primer tratamiento quirúrgico, en la Universidad de Johns Hopkins. Respecto a este tratamiento en la actualidad, se recomienda lograr la reparación total en una etapa.^{7,8}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenino de tres años nueve meses de edad, católica, originaria y residente de Chihuahua, Chihuahua. Como antecedentes heredofamiliares de importancia cuenta con un hermano de ocho años de edad, con síndrome de DiGeorge y tetralogía de Fallot corregida, en él se comprobó por HFIS y presencia de microdelección 22q11; tiene una hermana de 18 años aparentemente sana. Antecedentes perinatales: producto de la tercera gestación, embarazo normoevolutivo, de adecuado control prenatal, sin complicaciones al nacimiento. Diagnosticada al nacimiento con síndrome de DiGeorge y tetralogía de Fallot, cuenta con posible atresia de timo, defecto conotruncal, además de paladar alto y orejas pequeñas. Nace con luxación congénita de cadera de lado derecho. Los padres se sometieron a estudio genético, encontrándose madre portadora de delección 22q.11. Posterior al nacimiento, se realizó perfil hormonal para hipoparatiroidismo, con resultados normales; la ecocardiografía bidimensional reporta presencia de tetralogía de Fallot; el estudio de linfocitos séricos reportó cuenta disminuida de CD4, e inmunoglobulinas séricas normales.

Es sometida a derivación sistémico-pulmonar de Blalock Taussig (a los tres meses de edad), en un hospital en El Paso, Texas, donde permaneció hospitalizada 20 días, de los cuales se mantuvo 10 días en fase III de ventilación, lo cual dejó como secuela una estenosis laríngea. Durante el procedimiento se confirmó agenesia de timo. Se realizó rehabilitación para mejorar el lenguaje, por defecto de paladar alto. Tuvo un desarrollo y crecimiento morfológico y neurológico casi normal, aunque presenta retraso en el lenguaje.

A los tres años nueve meses de edad acude al Centro Médico ABC para corrección total de tetralogía de Fallot; a su ingreso se evalúa cardiológicamente por ecocardiograma que confirma el diagnóstico, reportando: 1) situs solitus, 2) conexión interventricular, 3) cabalgamiento aórtico 50%, 4) CIVUX de alineación amplia no restrictiva, 5) hipertrofia ventricular derecha, 6) obstrucción subpulmonar por septum infundibular largo e hipertrófico, 7) patrón coronario habitual, 8) hipoplasia anu-

lar pulmonar/anillo pulmonar 7.5 mm, 9) arteria pulmonar de 10.5 mm, 10) Mc Goon 211, Nakate 1.78, 11) arco izquierdo no obstructivo, 12) fístula sistémico-pulmonar izquierda insuficiente, 13) foramen oval permeable.

El día 5 de julio de 2008 se efectúa corrección total con cierre de comunicación interventricular (CIV), plástia de infundíbulo y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho. Los hallazgos quirúrgicos fueron: 1) relación de arteria pulmonar con arteria aorta de 1:3, 2) anillo pulmonar de 9 mm, 3) estenosis valvular e infundibular pulmonar: Blalock Taussig permeable, 4) foramen oval permeable, 5) cabalgamiento aórtico 50%, 6) CIV de 18 mm, 7) masas infundibulares, 8) estenosis laríngea grave. Durante el procedimiento se requirió intubación con cánula de 2.5 mm.

En el periodo postoperatorio cursó con problemas respiratorios a causa de la estenosis laríngea ya comentada, con retención de CO₂ y acidosis respiratoria secundaria. La primera gasometría se reporta con PaCO₂ de 115 mm Hg y pH 6.85; el patrón respiratorio mejoró con asistencia ventilatoria mecánica (*Synchronized Intermittent Mechanic Ventilation*), con una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 4 y una FiO₂ de 50%; se le proporcionó apoyo con administración de dexametasona, obteniéndose gasometría de control con PaCO₂ de 44 mm Hg y pH 7.34, procediendo con la extubación electiva ocho horas después. Se mantuvo tres días en terapia intensiva; se manejaron requerimientos hidroelectrolíticos, profilaxis mediante antibiótico (cefalotina 400 mg intravenosos cada ocho horas por cinco días), se administraron inotrópicos positivos (dobutamina y dopamina); diuréticos como furosemide y espironolactona; y también protectores de la mucosa gástrica como ranitidina y omeprazol. La convalecencia fue de cuatro días. A su egreso, por mejoría clínica, se encontraba en buen estado general, con signos vitales dentro de los parámetros normales, tolerando la vía oral, con uresis y evacuaciones al corriente, con buena saturación de oxígeno capilar (más del 90%), sin dificultad respiratoria; sin embargo, se auscultó estridor a nivel del cuello, secundario a la estenosis laríngea ya conocida; con ruidos cardíacos normales. Resto sin alteraciones.

DISCUSIÓN

En este reporte se presenta el caso de una paciente de tres años nueve meses de edad con tetralogía de Fallot y síndrome de DiGeorge (probable microdeleción 22q11), con antecedentes de tener madre portadora asintomática de microdeleción 22q11 y hermano de ocho años de edad con microdeleción 22q11 comprobada por FISH, el cual presenta tetralogía de Fallot y síndrome de DiGeorge al igual que la paciente.

Debido a las características clínicas de este reporte del caso, es necesario enfocar la discusión desde tres diferentes perspectivas médicas: la genética, la sindromática y el manejo quirúrgico de las anomalías cardíacas.

Desde el punto de vista genético y sindromático; el síndrome de microdeleción 22q11 es el síndrome de microdeleción más común; tiene una incidencia estimada de un caso por cada 3,000 a 4,000 nacimientos.^{1,2} Puede ser provocado por una deleción de novo o se transmite entre familiares de manera autosómica dominante en 8 a 25% de los casos; los padres pueden estar completamente asintomáticos.^{1,2} Los pacientes portadores de esta microdeleción nacen normalmente con anomalías conotruncales e inmunodeficiencia leve a moderada.² Todavía no se entiende con certeza el porqué de la enorme heterogenicidad fenotípica de este síndrome. La microdeleción 22q11 es la causa de muchos síndromes clínicos, entre ellos el síndrome Velocardiofacial y el síndrome de DiGeorge.²

Este síndrome se diagnostica por medio de FISH.¹ Nuestra paciente no pudo ser sometida a esta prueba debido a diversas situaciones y no contamos con los resultados de las pruebas realizadas a sus familiares; por lo que no podemos descartar que se trate de una microdeleción mosaico 22q11,² las cuales son muy raras y hay muy pocos casos reportados en la literatura.^{1,3}

El síndrome de DiGeorge se considera una anomalía localizada de expresión múltiple, que puede presentarse aislada o formando parte de cuadros polimalformativos sindrómicos.⁴

Dentro de la presentación del síndrome de DiGeorge, uno de los fenotipos incluye la deleción

22q11. A pesar de ser distintas las formas de presentación, se ha creado un acrónimo que las describe CATCH22 (*Cardiac Abnormality/abnormal facies, T cell deficit due to thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia due to hypoparathyroidism resulting from 22q11 deletion*).^{4,5} Parece ser que el fenotipo depende de diferentes variables basadas en los cambios en diferentes locus. Estudios en gemelos monocigóticos han descrito la misma delección; sin embargo, el fenotipo encontrado es algo discordante. Ambos con características faciales semejantes. El hermano más afectado con falla cardiaca importante, y el menos afectado sin alteraciones cardiacas y con mejor desarrollo neurológico y motor.^{5,6} Estas observaciones indican que el tamaño de la delección y la modificación de lugares genéticos no son responsables de todas las diferencias fenotípicas observadas hasta ahora (CATCH22). Además no ha sido encontrada la delección 22q11 en un defecto cardiaco aislado. Existe el reporte de un caso clínico en donde el niño afectado contaba con la citogenética y fenotipo normal de DiGeorge, y el padre portador era asintomático con un cariotipo mosaico con una supresión 22q11 en tres diferentes líneas celulares.⁹⁻¹¹

El síndrome de DiGeorge es caracterizado por tetania, o por convulsiones hipocalcémicas, enfermedad cardiaca al nacimiento, cara peculiar, mayor frecuencia de infecciones y ausencia o escaso desarrollo del timo y de las glándulas paratiroides; existe también un déficit de la inmunidad celular, estando intacta la inmunidad humoral.^{12,13}

Estos defectos ocurren en la tercera y la cuarta bolsa faríngea. Es frecuente la afección de otras estructuras que se desarrollan en el mismo período; y se producen anomalías en los grandes vasos, dextroposición del arco aórtico, cardiopatías congénitas como son los defectos de los tabiques auricular y ventricular, atresia esofágica, úvula bífida, filtrum ancho, hipertelorismo, canto externo del ojo más bajo que el canto interno, hipoplasia mandibular y orejas de implantación baja y a menudo hendidas.¹³⁻¹⁵

Según el grado de aplasia tímica, el síndrome puede ser parcial o completo. En el grado parcial los niños tienen problemas de infecciones de repetición, aunque no se afecte el desarrollo. En el grado completo los pacientes tienen una gran suscep-

tibilidad a infecciones por microorganismos oportunistas, como los hongos, los virus y *Pneumocystis jiroveci*.^{14,15}

Respecto al manejo quirúrgico de las anomalías cardiacas en pacientes con microdelección 22q11, durante los últimos años se ha desatado una controversia que debate cuatro puntos del manejo: 1) edad ideal para la realización de la reparación total de la cardiopatía, 2) manejo quirúrgico en una o varias etapas, 3) técnica quirúrgica de acuerdo al caso y 4) pronóstico y supervivencia después de la reparación completa de la cardiopatía.

La literatura en general concuerda en que la reparación total de la tetralogía de Fallot es más recomendable durante el primer año de vida, si la anatomía de la cardiopatía lo permite. Es importante recalcar que la reparación temprana minimiza los efectos adversos de la hipoxia tisular y disminuye la evolución de la fibrosis e hipertrofia ventricular derecha, al igual que optimiza la función cardiaca a largo plazo, pero por otra parte aumenta la estancia postoperatoria en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales o pediátricos.¹⁶⁻²⁰

Actualmente es claro que la cirugía de reparación completa en una etapa de tetralogía de Fallot es preferible en pacientes que no requieren cirugía paliativa dentro de los primeros meses de vida. La cirugía en etapas, aunque más antigua sigue siendo la recomendación en casos donde la anatomía de la cardiopatía no favorece la intervención en una sola etapa. El enfoque terapéutico que se le debe ofrecer al paciente debe ir encaminado a disminuir el riesgo acumulado que conlleva varias etapas quirúrgicas.¹⁸⁻²¹

La técnica quirúrgica se adapta a la anatomía y condición clínica de cada paciente. Independientemente de la técnica de abordaje quirúrgico, el camino a seguir es hacia la obtención de una óptima función ventricular derecha y ampliación de su tracto de salida.¹⁶⁻²²

En el caso de nuestra paciente, la cirugía de corrección total no pudo ser realizada en una etapa debido a que se le tuvo que realizar una derivación sistémico-pulmonar de Blalock Taussig como procedimiento paliativo, para después proceder a la reparación total de la anomalía cardiaca, todo esto debido a la anatomía patológica que presenta-

ba; sin embargo, en la cirugía de reparación total se logró ampliar adecuadamente el tracto de salida y optimizar la función del ventrículo derecho, los cuales eran los objetivos principales.

La mayoría de los pacientes postoperados de reparación total de tetralogía de Fallot tienen muy buena supervivencia y calidad de vida, manteniéndose dentro de las clases funcionales 1 y 2 de la *New York Heart Association*. También se ha visto que el porcentaje de reintervención de estos pacientes cada vez es menor, incluyendo la incidencia de muertes por arritmias. Por último, la edad a la que se interviene al paciente no modifica la morbilidad ni la mortalidad.^{18,20,22-25}

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashutosh H, Manish J, Madhulika K, Neerja G. Mosaic 22q11.2 microdeletion syndrome: Diagnosis and clinical manifestations of two cases. *Molecular Cytogenetics* 2008; 1-18.
2. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/Velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 353-366.
3. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998; 78: 103-106.
4. Shoshanna GO, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Beberly SE, Budarf ML. Characterization of 10p deletions suggests two nonoverlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 495-498.
5. Zweier C, Sticht H, Aydın-Yaylagu'1, Campbell CE, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function, resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 510-517.
6. Funke B, Edelmann L, McCain N, Pandita RK, Ferreira J, Merscher S, Zohouri M, Cannizzaro L, Shanske A, Morrow BE. Der(22) syndrome and Velo-Cardio-Facial syndrome/DiGeorge syndrome share a 1.5-Mb region of overlap on chromosome 22q11. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 747-758.
7. Fulton DA. Valvular and vascular malformations of the right side of the heart with right-to-left, bidirectional, or no shunt. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson (eds). *Hurst's The Heart*. 12th ed. Chap 82. China: McGraw-Hill; 2008.
8. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972; 46: 165-172.
9. Gottlieb S, Emanuel BS, Budarf ML. Goosecoid-Like sequences and the smallest region of deletion overlap in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1456-1458.
10. Shay BS, Zhishuo O, Chad AS, Belmont JW, Millan SP, Hummel M, Stephen A, Tartaglia N, Berg J, Sutton VR, Lalani SR, Chinault AC, Cheung SW, Lupski JR, Patel A. 22q11.2 distal deletion: A recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 214-221.
11. Rauch A, Pfeifer RA, Georg L, Singer H, Tigges M, Hofbeck M. A novel 22q11.2 microdeletion in DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 659-667.
12. Aglony IM, Lizama CM, Méndez RC, Navarrete SC, Garay GF, Repetto LG, Pérez LR, Carrión AF, Talesnik GV. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge. *Rev Med Chile* 2004; 132: 26-32.
13. Freedom MR, Rosen SF, Nadas SA. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972; 46: 165-172.
14. Aglony IM, Lizama CM, Méndez RC, Navarrete SC, Garay GF, Repetto LG, Pérez LR, Carrión AF, Talesnik GV. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge. *Rev Med Chile* 2004; 132: 26-32.
15. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: New insights. *Clin Perinatol* 2005; 32: 963-978.
16. Hirsch, JC, Mosca RS, Bove EL. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate. *Ann Surg* 2000; 232 (4): 508-514.
17. Lee JR, Kim JS, Lim HG, Hwang HY, Kim YJ, Rho JR, Ahn C. Complete repair of tetralogy of Fallot in infancy. *Interact Cardiovasc Thor Surg* 2004; 3: 470-474.
18. Lee C, Lee CH, Kim SC, Lim C, Chang YH, Kang CH, Jo WM, Kim WH. Outcome after one-stage repair of tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47 (1): 65-70.
19. Pozzi M, Trivedi DB, Kitchiner D, Arnold RA. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2000 Feb; 17: 631-636.
20. Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, J del Nido P, Jonas RA. Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants. *Circulation* 1999; 9: 156-161.
21. Stephenson LW, Friedman S, Edmunds LH. Staged surgical management of tetralogy of Fallot in infants. *Circulation* 1978; 58:837-841.
22. Udekem Y, Ovaert C, Grandjean F, Gerin V, Cailteux M, Shango-Lody P et al. Tetralogy of Fallot transannular and right ventricular patching equally affect late functional status. *Circulation* 2000; 7: 116-122.
23. Norgaard MA, Lauridsen P, Helvind M, Pettersson G. Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for Tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 125-130.
24. Ho KW, Tan RS, Wong KY, Tan TH, Shankar S, Tan JL. Late complications following tetralogy of Fallot repair: The need for long-term follow-up. *Ann Acad Med* 2007; 36 (11): 947-953.
25. Ooi A, Moorjani N, Baliulis G, Keeton BR, Salmon AP, Monro JL, Haw MP. Medium term outcome for infant repair in tetralogy of Fallot: indicators for timing of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 917-922.