

## Síndrome de DiGeorge/velocardiofacial: reporte de un caso

### DiGeorge/velocardiofacial syndrome: a case report

María A. Acosta-Aragón<sup>1</sup>, Daniela Torres-Hernández<sup>2</sup>, Tatiana Fletcher-Toledo<sup>2</sup>

**Resumen.** El síndrome de DiGeorge, también conocido como síndrome velocardiofacial o síndrome de delección 22q11, se caracteriza por la ausencia congénita del timo y la glándula paratiroides. La tríada clásica de este trastorno es cardiopatía congénita, endocrinopatía con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, el síndrome puede exhibir múltiples alteraciones y manifestaciones clínicas pleiotrópicas que, a menudo, resultan en dismorfismo facial y alteraciones en el paladar. Clínicamente se evidencia mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias o gastrointestinales recurrentes y, en los casos de aplasia tímica, se requiere tratamiento con antibióticos profilácticos y trasplante tímico, mientras que en los demás se hace manejo expectante. En este manuscrito se presenta el caso de un paciente masculino de 18 meses de edad, remitido al servicio de genética por presentar diversas alteraciones fenotípicas. Se describe el proceso mediante el cual se llegó al diagnóstico de síndrome de DiGeorge, a su manejo y pronóstico, y se hace una breve revisión de la literatura.

**Palabras clave:** síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, síndrome de delección 22q11, caso clínico.

**Abstract.** DiGeorge syndrome, also known as velocardiofacial syndrome or 22q11 deletion syndrome, is characterized by the congenital absence of the thymus and the parathyroid gland. The classic triad of this disorder is congenital heart disease, endocrinopathy with hypocalcemia and primary immunodeficiency. However, the syndrome may exhibit multiple pleiotropic abnormalities and clinical manifestations that often result in facial dysmorphism and changes in the palate. Clinically, a high susceptibility to recurrent respiratory or gastrointestinal infections is obser-

<sup>1</sup> Médica y Cirujana, MSc en Biología (Genética Clínica), PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. E-mail: morin1924@gmail.com.

<sup>2</sup> Médicas, Residentes de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Conflicto de interés: las autoras declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2020;24:69-76. <https://doi.org/10.36384/01232576.15>

Recibido el 24 de abril de 2018; aceptado el 21 de octubre de 2018. Editora Médica Colombiana S. A., 2020®.

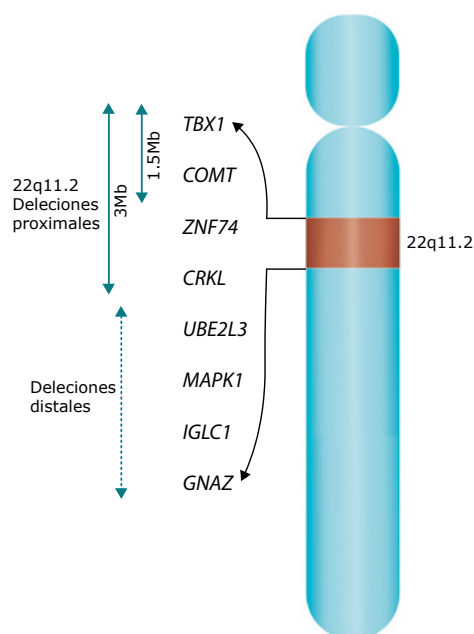
ved. In cases of thymic aplasia, treatment with prophylactic antibiotics and thymic transplantation is necessary, while in others, expectant management is used. This manuscript presents the case of an 18-month old male patient, referred to the genetics service due to several phenotypic alterations. The process by which the DiGeorge syndrome diagnosis, management and prognosis was reached, as well as a brief review of the literature, are presented.

**Key words:** DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, 22q11 deletion syndrome, clinical case.

## Introducción

Angelo M. DiGeorge describió por primera vez en 1965 el síndrome con su nombre, el cual fue asignado tiempo después. El síndrome de DiGeorge, también conocido como síndrome velocardiofacial o síndrome de delección 22q11, es un trastorno que se caracteriza clínicamente por la tríada clásica de cardiopatía congénita, endocrinopatía con hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria, debida a aplasia o hipoplasia de la glándula paratiroides y del timo [1]. Del 85% al 90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen microdelecciones homocigóticas en el cromosoma 22q11.2, por lo que en la nomenclatura actual se ha redefinido como síndrome por delección 22q11.2 [2].

El síndrome de DiGeorge es el resultado de alteraciones en la migración de las células del neuroectodermo de la cresta neural, principalmente hacia la tercera y cuarta bolsas y los arcos faríngeos durante el desarrollo embrionario en humanos. No obstante, también hay evidencia clínica que señala defectos del primero y sexto arcos branquiales y bolsas faríngeas [3]. Entre los genes asociados a defectos en la migración de las células derivadas de la cresta neural se encuentra el gen *Tbx1*, localizado en la región crítica del síndrome; en el brazo largo (q) del cromosoma 22 en la



**Figura 1.** Diagrama que representa la delección 22q11.2 y algunos de los genes en esta región cromosómica.

posición 11.21 (**figura 1**). La haploinsuficiencia de este gen también ha sido relacionada con los defectos coronarios característicos del síndrome [4].

El síndrome de DiGeorge es la delección cromosómica más frecuente en los humanos, con una prevalencia estimada de 1 por cada 4.000 nacidos vivos; afecta por igual a ambos sexos y su relevancia clínica radica en que es la segunda causa de retraso en el desarrollo y una de las principales causas

de cardiopatía congénita, después del síndrome de Down [5].

Las alteraciones inmunes son, usualmente, el resultado de un desarrollo tímico deficiente. La aplasia es la alteración más severa, aunque se presenta en menos del 1% de los casos (síndrome por delección 22q11.2 completo), mientras que la hipoplasia se observa en más del 95% de ellos (síndrome por delección 22q11.2 parcial) [6]. A nivel celular, la disfunción de linfocitos T, ya sea en número o funciones, es la característica más frecuente, ya que la mayoría de los pacientes tienen número normal de linfocitos B y NK. Clínicamente, se evidencia una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias o gastrointestinales recurrentes. En los casos de aplasia tímica se hace necesario el tratamiento con antibióticos profilácticos y trasplante tímico, mientras que en los otros se realiza manejo expectante [7].

Debido a la expresividad variable del defecto genético en este síndrome se pueden presentar pacientes con compromiso severo, que lleva a muerte neonatal temprana, mientras que en otros se presentan pocas características clínicas típicas del síndrome, o se presentan con un compromiso tan leve que pueden pasar desapercibidas y ser diagnosticadas solo durante la vida adulta [8].

Las malformaciones vasculares son una de las manifestaciones más comunes del síndrome por delección 22q11.2, y de estas, las de tipo conotruncal son las más frecuentes. Otras alteraciones incluyen atresia pulmonar, estenosis de la arteria subclavia, origen cervical de la arteria subclavia y transposición de grandes vasos [1]. En algunas ocasiones, los defectos conotruncales pueden

ir acompañados de otros menos frecuentes, como comunicación interauricular o comunicación interventricular, y por defectos valvulares como la estenosis valvular pulmonar y otros [9].

La evaluación inicial del paciente por un cardiólogo pediatra es importante para la identificación del tipo de cardiopatía; además, como estos pacientes presentan también cianosis, dificultades en la alimentación, fatiga y falla en el medro, es importante realizar otros estudios como radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma. Según los resultados de la valoración, el tipo de cardiopatía y su compromiso hemodinámico se decidirá si el paciente requiere intervenciones quirúrgicas o manejo expectante [10,11].

La hipocalcemia, otra característica importante, es causada por el hipoparatiroidismo que resulta de la hipoplasia de las glándulas paratiroides y se manifiesta de forma variable, generalmente durante el periodo neonatal. Existen dos presentaciones de la hipocalcemia neonatal, una con inicio temprano, en las primeras 72 horas de vida y que es asintomática, y otra con inicio tardío, que se presenta luego del séptimo día de vida y puede acompañarse de irritabilidad, llanto de tono alto, temblores, convulsiones, apnea, cianosis, hipotensión, hipertensión, vómito y prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma mayor que 0,4 segundos [9-12]. En algunos casos se puede manifestar luego de la corrección de su cardiopatía congénita, por la demanda metabólica requerida durante el procedimiento quirúrgico [1].

El diagnóstico de la hipocalcemia se realiza midiendo los niveles séricos de calcio ionizado y hormona paratiroidea,

de acuerdo con los valores establecidos para la edad [5]. El tratamiento es la suplementación con calcio y vitamina D. Hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos no es necesaria la suplementación permanente, ya que la hipocalcemia tiende a mejorar en el primer año de vida, por lo que estos pacientes requieren de valoración por el área de endocrinología [1-5].

La hipoplasia o aplasia del timo es una de las características principales del síndrome de DiGeorge, que genera disfunción de linfocitos T y la cual se evidencia, por lo general, en las radiografías de tórax durante el estudio de la cardiopatía. De esta manera, en todos los pacientes con cardiopatía congénita se debe realizar, idealmente, una evaluación inmunológica, ya que las infecciones se pueden presentar antes, durante o después de la cirugía para la corrección del defecto cardíaco [13].

Otras manifestaciones que presentan los pacientes con síndrome de DiGeorge son el hipertelorismo, pabellones auriculares prominentes con implantación baja y micrognatia. Otras menos comunes incluyen asimetría facial, retrognatia, epicanto, microtia o anotia, entre otras [8]. Algunas de estas características se pueden observar mejor en la niñez y en la adolescencia.

En los pacientes con sospecha clínica o por laboratorio del síndrome, se deben identificar las bases genéticas del mismo. Aunque el 90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen presentación esporádica, hasta el 10% de los casos presentan un tipo de herencia uniparental, con transmisión autosómica dominante, por lo que las pruebas moleculares se deberán realizar también a los padres [14,15].

La identificación del defecto genético se puede hacer mediante citogenética, inicialmente con un cariotipo con bandeado G de alta resolución, pero su sensibilidad en la detección de microdeleciones suele ser menor al 25% [16]. Por lo anterior, es conveniente realizar una hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas específicas, la cual es considerada el estándar de referencia para la confirmación del diagnóstico, ya que presenta una sensibilidad mayor del 80% para la detección de las microdeleciones asociadas al síndrome de DiGeorge. En los casos en los cuales no se detectan deleciones en este cromosoma, que es aproximadamente entre el 5% al 10%, se deben realizar estudios adicionales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación genómica comparativa [5,6,8-12,14,15].

## Descripción del caso clínico

Paciente masculino de 18 meses de edad, procedente del área urbana de la ciudad de Popayán, en el departamento del Cauca, al suroccidente de Colombia, perteneciente a la etnia yanacunas. Producto de un primer embarazo, ambos padres de 21 años. Paciente con historia de neumonía neonatal que requirió hospitalización a los 2 meses de vida, cardiopatía compleja tipo comunicación interventricular (CIV) perimembranosa, 6 mm, cabalgamiento del 50% de la aorta manejada quirúrgicamente, hemivértebras T6-T7, hipotiroidismo, anemia, y micrognatia moderada. Fue remitido al servicio de genética clínica por presentar varias alteraciones fenotípicas evidentes en la inspección.

Como antecedentes de importancia se encontró que fue un embarazo no planeado, ingreso tardío a los controles



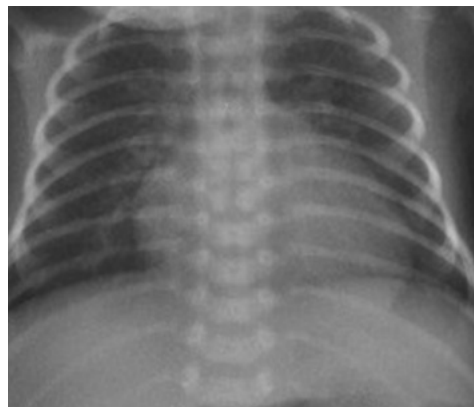
**Figura 2.** Paciente con síndrome de DiGeorge. Microcefalia con braquiaplagiocefalia, frente estrecha, asimetría facial, nariz bulbosa, tabique nasal alto, micrognatia.



**Figura 3.** Paciente con síndrome de DiGeorge. Pabellón de implantación baja, hélix grueso plegado con antehélix hipoplásico en concha.



**Figura 4.** Paciente con síndrome de DiGeorge. Tórax en quilla y cicatriz mediana esternal.



**Figura 5.** Paciente con síndrome de DiGeorge. Radiografía de tórax con silueta cardiomeastínica normal y formación de hemivértabras a la altura de T7 y T8. No se observa el timo.

prenatales (28 semanas) y la madre tuvo ingesta de alcohol en una ocasión sin llegar a la embriaguez. Hospitalización materna en la semana 30 por amenaza de parto pretérmino. En la semana 32, mediante ecografía Doppler, se evidenció restricción del crecimiento intrauterino temprano y severo, con polihidramnios y presencia de actividad uterina, por lo cual se programa cesárea, con previa

maduración pulmonar con esteroides. Al nacer presentó peso: 1.720 g, sin datos de la talla; prueba de Apgar: 7-9-10, y ausencia de esfuerzo respiratorio, por lo cual requirió ventilación con presión positiva por 20 segundos.

Al examen físico, los datos somatométricos mostraron peso: 8.000 g; talla: 73 cm; perímetro cefálico: 45,8 cm (desvia-

ción estándar=-1 a -2); perímetro abdominal: 52 cm; perímetro torácico: 55 cm (percentil 75); pabellón derecho 4 × 2,5 cm (P<3), izquierdo 4,5 × 3 cm (P<3); distancia intermamilar: 11 cm (percentil 50); relación segmento superior/segmento inferior: 1,4; y, filtrum: 7 mm.

Además, se observó microcefalia con braquiplagiocefalia, línea de implantación anterior del cabello baja, frente estrecha y asimetría facial (**figura 2**). Orejas con pabellones de implantación baja, asimetría en el tamaño de los pabellones (pabellón derecho más pequeño), hélix grueso, plegado, con antehélix hipoplásico en concha (**figura 3**). Escleróticas grisáceas, cejas anchas simétricas, nariz bulbosa, tabique nasal alto, orificios nasales estrechos (**figura 2**). Labios gruesos, paladar ojival, úvula centrada, mentón micrognatia, cuello corto. Clavículas estrechas, tórax en quilla, se observa cicatriz mediana esternal de 100 × 2 mm (**figura 4**).

En los pulmones se encontró murmullo vesicular simétrico y roncus bilateral. Corazón con soplo sistólico grado I/IV, audible en todos los focos. Abdomen con hernia umbilical reductible. Genitales masculinos normoconfigurados, testículos en escroto. Pies con solapamiento del segundo artejo del pie derecho e izquierdo (**figura 4**). Piel con mancha mongólica, foveola sacra. Columna sin escoliosis. Al examen neurológico se observó alerta y activo, pares craneales conservados, marcha con apoyo, reflejos osteotendinosos ++/++++, tono y fuerza conservados, sin signos meníngeos.

### Reporte de estudios paraclínicos

TSH neonatal: 5,71  $\mu$ UI/mL (1,3 a 20  $\mu$ UI/mL). Radiografía de tórax: se observa

“silueta cardio-mediastínica normal, sin áreas de consolidación, hemivértebras a la altura de T7 y T8” (**figura 5**). Ecografía transfontanelar normal. Tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple: se observa “cabalgamiento de la tabla ósea frontal izquierda”. Estudio negativo para hemorragia de la matriz germinal. Ecografía renal y de vías urinarias normal. Cariotipo, 46,XY normal. Ecocardiograma con foramen oval con cortocircuito de izquierda a derecha y CIV por mal alineamiento septal anterior, cabalgamiento en un 50% de la aorta sobre el septum ventricular, con dilatación de cavidades izquierdas y aumento del flujo pulmonar.

Polisomnografía: estudio basal tipo I, con alteración en estructura del sueño con 82,5% eficiencia de sueño y fragmentación del mismo, 37% en proporción de sueño MOR. Presencia de eventos respiratorios en su mayoría de tipo obstructivo, asociados a ronquidos y saturación. El índice de eventos respiratorios hallado fue de 88,7/hora; se diagnosticó síndrome de apnea pediátrica severa, con importante componente central. Fibrobroncoscopia: laringitis por reflujo y laringomalacia leve. Impedanciometría: oído izquierdo y derecho normal. En el estudio citogenético molecular (*Chromosomal microarray* en sangre) se encontró una deleción de 2,5 Mb en la región 22q11.21; esta deleción es consistente con el diagnóstico de síndrome de microdeleción 22q11.2 (DiGeorge/síndrome velocardiofacial).

### Discusión

Se presenta el caso de un paciente sin antecedentes familiares, con diagnóstico clínico y paraclínico de síndrome de



DiGeorge, atribuido a la presencia de anomalías cardíacas y craneofaciales, y con estudio citogenético confirmatorio para la delección 22q11.21.

Al encontrar un cuadro clínico sugerente de síndrome de DiGeorge es necesario realizar un estudio analítico e inmunológico, con conteo diferencial de leucocitos y cuantificación de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM. Además, ecografía abdominal para descartar alteraciones renales y ecocardiograma. Debido a la variabilidad genética de este síndrome se debe realizar la hibridación genómica comparativa con microarreglos (CGH), que es la prueba más apropiada, ya que detecta delecciones en 22q11.2 y es capaz de mostrar otras delecciones/duplicaciones, tanto grandes como submicroscópicas. Si este método no es costeable o no está disponible, la primera opción es solicitar un FISH para 22q11.2 con un cariotipo.

Dentro de la región crítica de la delección del síndrome de DiGeorge se encuentran varios genes, entre ellos el *TBX1*, el cual ha sido identificado como el mayor contribuyente al fenotipo. Sin embargo, existen otras causas etiológicas poco frecuentes, entre las cuales se encuentran mutaciones puntuales en los genes *TBX1* o en *CHD7* (del inglés, *Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7*) y pacientes con exposición prenatal a isotretinoína o glicemia elevada [16].

El síndrome de DiGeorge, aunque es una enfermedad rara, es una causa importante pero ignorada de morbimortalidad, que tiende a ser diagnosticado tardíamente o a subdiagnosticarse; lo que a su vez produce retardo en el inicio del tratamiento y la aparición de diversas complicaciones prevenibles, ya que las características craneofaciales pueden

estar ausentes o ser muy sutiles en los afectados no caucásicos y en infantes caucásicos menores de 10 años [14]. Por tal razón, es importante el seguimiento, acompañamiento e información de estos pacientes, ya que requieren un equipo multidisciplinario que atienda sus necesidades médicas y quirúrgicas.

## Conclusiones

Debido al desconocimiento del compromiso multisistémico de la enfermedad y, particularmente, de las alteraciones inmunes asociadas al eventual detrimento de la calidad de vida del paciente y de su familia, es importante sensibilizar al personal de salud sobre este tipo de síndromes mediante la presentación de nuevos casos, como el expuesto en esta ocasión, y la aplicación de nuevas técnicas genómicas para realizar un diagnóstico más preciso.

## Referencias

1. **McDonald-McGinn DM, Sullivan KE.** Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011;90:1-18.
2. **Hacihamdioglu B, Hacihamdioglu D, Delil K.** 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet* 2015;8:123-132.
3. **Davies EG.** Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol* 2013;4:322.
4. **Gao S, Li X, Amendt BA.** Understanding the role of *Tbx1* as a candidate gene for 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:613-621.
5. **Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al.** Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159:332-339 e331.
6. **Markert ML, Devlin BH, Chinn IK, McCarthy EA.** Thymus transplantation in complete DiGeorge anomaly. *Immunol Res* 2009;44:61-70.
7. **Gennery AR.** Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:17-27.

8. **Bales AM, Zaleski CA, McPherson EW.** Newborn screening programs: should 22q11 deletion syndrome be added? *Genet Med* 2010;12:135-144.
9. **Sullivan KE.** Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:353-366.
10. **Yeoh TY, Scavonetto F, Hamlin RJ, Burkhart HM, Sprung J, Weingarten TN.** Perioperative management of patients with DiGeorge syndrome undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:983-989.
11. **Philip N, Reynaud R.** [Hypocalcemia and microdeletion 22q11.2]. *Arch Pediatr* 2008;15:648-649.
12. **Carelle-Calmels N, Saugier-Veber P, Girard-Lemaire F, Rudolf G, Doray B, Guerin E, et al.** Genetic compensation in a human genomic disorder. *N Engl J Med* 2009;360:1211-1216.
13. **Vásquez-Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C, Lince R, et al.** Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infectio* 2016;20:45-55.
14. **Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al.** Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr* 2014;173:757-765.
15. **Driscoll DA, Sullivan KE.** DiGeorge Syndrome: A chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Smith E, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: A molecular and genetic approach*. 2a ed. Nueva York, Estados Unidos: Oxford University Press; 2007. p. 485-493.
16. **Kobrynski LJ, Sullivan KE.** Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-1452.