



# Síndrome de deleción 22q11.2 en adulto femenino: síndrome de DiGeorge

22q11.2 deletion syndrome in adult woman: DiGeorge syndrome

Luis Gerardo Domínguez Carrillo,\* Francisco Sánchez Lezama,† Rómulo Armenta Flores§

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de deleción 22q11.2 es una anomalía cromosómica que origina un cuadro clínico caracterizado por malformaciones congénitas que incluyen defectos cardíacos y endocrinos asociados a anomalías del paladar, dismorfismo facial e inmunodeficiencia. **Caso clínico:** Femenino de 40 años con estenosis aórtica congénita, la cual presenta infecciones faríngeas frecuentes. Se establecieron los diagnósticos de hipoparatiroidismo, hipotiroidismo subclínico asociado con anomalías leves craneofaciales. Se confirmó síndrome de deleción 22q11.2, siendo el principal problema a resolver estenosis aórtica severa a pesar de encontrarse asintomática desde el punto de vista cardiovascular.

**Palabras clave:** Síndrome de deleción 22q11.2, estenosis congénita de la válvula aórtica.

## Abstract

**Introduction:** The 22q11.2 deletion syndrome is a chromosomal anomaly that causes a clinical picture characterized by congenital malformations that include cardiac and endocrine defects, associated with abnormalities of the palate, facial dysmorphism and immunodeficiency. **Case report:** A 40-year-old female with congenital aortic stenosis, who presents frequent pharyngeal infections, in which the diagnoses of hypoparathyroidism, subclinical hypothyroidism associated with mild craniofacial anomalies were established, corresponding to 22q11.2 deletion syndrome that was confirmed. Her main problem to solve is the severe aortic stenosis despite being asymptomatic from the cardiovascular point of view.

**Keywords:** 22q11.2 deletion syndrome, congenital aortic stenosis valvulopathy.

## INTRODUCCIÓN

Angelo DiGeorge<sup>1</sup> describió en 1968 el síndrome que lleva su nombre, antes de él las manifestaciones eran conocidas como síndrome cardiofacial; actualmente, se le denomina síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2), considerado como la segunda causa de defectos cardíacos congénitos después del síndrome de Down;<sup>2</sup> la deleción mencionada origina defecto incompleto del desarrollo de los arcos

branquiales manifestándose como hipoparatiroidismo, hipoplasia tímica con trastorno de la inmunidad celular, cardiopatías conotruncales, asociada con alteraciones faciales, renales y trastornos psiquiátricos.<sup>3</sup> En 90% de los casos se produce por microdeleción del brazo corto del cromosoma 22q11.2 como una mutación *de novo*; por otra parte no existe relación entre el tamaño de la deleción y la penetrancia clínica. Su incidencia es de 1 de 2,000 a 4,000 nacidos vivos, con presentación *de novo* en 96% de los casos;<sup>4</sup> teniendo carácter autosómico dominante. Al presentarse una paciente adulta portadora de estenosis aórtica congénita, se le estudió por sospechar ser portadora de síndrome de deleción 22q11.2 (síndrome de DiGeorge), motivo de esta comunicación.

\* Medicina de Rehabilitación. División de Medicina del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato, México.

† Cardiólogo. Jefe del Departamento de Ecocardiografía del Hospital Ángeles León. León, Guanajuato, México.

§ Cardiocirujano. División de Cirugía. Hospital Médica Campestre. León, Guanajuato, México.

### Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo  
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 10-01-2019.

[www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)

CASO CLÍNICO

Femenino de 40 años, profesionista bancaria, con alto grado de estrés laboral; producto del primer embarazo gemelar en madre de 17 años, la paciente reporta, se le diagnosticó estenosis aórtica (EA) en la infancia, con control periódico bianual hasta los 18 años; su hermana gemela fue diagnosticada en los últimos seis meses con

EA. Acude a consulta de rehabilitación por presentar parestesias en hemicara y hemicráneo izquierdos de siete días de evolución, con temor de presentar parálisis facial (otra hermana presentó parálisis facial dos meses antes y fue atendida en este servicio); por otra parte, relata de seis meses a la fecha, sentirse triste, apática y con escasa concentración; además, manifiesta urgencia y ardor a la micción de 20 días, al interrogatorio dirigido reporta que: de seis a ocho veces/año presenta infecciones faríngeas. A la exploración física: FC 72 l/min; TA 110/70 mmHg; FR 16 r/min; estatura 165 cm; peso 58 kg; IMC 21.3; cráneo normal; cara: facies alargada, asimétrica con la sonrisa; nariz con puente ancho y punta bulbosa; úvula hipotrófica, paladar óseo ojival alto y paladar blando hendido submucoso (Figura 1), pabellones auriculares con implantación normal; signo de Chvostek ausente. Cuello: tiroides no palpable presencia de soplo carotideo sistólico con intensidad IV de VI. Tórax: ampliación y amplexación normales, campos pulmonares limpios, se ausculta soplo sistólico en foco aórtico con intensidad V de VI con irradiación a zona supraesternal y carótidas. Abdomen normal. Extremidades con movilidad normal, fuerza muscular global 5/5; reflejos osteotendinosos y sensibilidad normales, pulsos anácrotos (*parvus et tardus*) en las cuatro extremidades, llenado capilar normal; se realizó búsqueda

del signo de Trousseau, siendo negativo a los tres minutos de insuflación del esfigmomanómetro. Se solicitan exámenes de laboratorio, siendo notorios: leucocitos 8,080  $\mu$ L, predominando neutrófilos con 62.46%; plaquetas 180,000  $\mu$ L; calcio 8.3 mg/dL; fósforo 4.0 mg/dL; Mg 2.0 mg/dL; tasa de filtración glomerular indexada 88.2 mL/min/1.72 m<sup>2</sup>; proteína C reactiva 1.13 mg/dL; globulinas 2.14 g/dL; albumina 4.5 g/dL; relación albumino/globulina 2.14; LDH 271 UL; pruebas de funcionamiento hepático normales; inmunoglobulina G 928 mg/dL (normal 700 a 1,700 mg/dL); inmunoglobulina A 40 mg/dL (normal 70 a 350 mg/dL); inmunoglobulina M 57 mg/dL (normal 50 a 300 mg/dL); TSH 6.2 uUI/mL (normal 0.27 a 2.5 uUI/L), T4 y T3 normales; glucosa, urea, creatinina y ácido úrico normales; el examen general de orina mostró: eritrocitos 3 X campo, abundantes bacterias y escasos leucocitos. Se solicitó ultrasonido abdominal, reportado como normal. Con el diagnóstico de probable hipoparatiroidismo se solicitó PTH (molécula intacta), que reveló 32 pg/mL (normal 10-55 pg/mL); la osteodensitometría mostró T score de menos 1.4 para cuello de fémur y de menos 1.0 para columna confirmando osteopenia. Se solicitó estudio de ecocardiografía el cual mostró: estenosis valvular aórtica crítica, bivalva y calcificada (Figura 2), calculando el área valvular mediante fórmula de continuidad en 0.62 cm<sup>2</sup>



**Figura 1:**

Fotografías que muestran: paladar ojival alto, úvula hipotrófica, paladar blando hendido submucoso, y asimetría facial con la sonrisa, en paciente portadora de síndrome de delección 22q11.2.



**Figura 2:** Imagen de ecocardiografía que muestra estenosis severa de válvula aórtica (flecha).

(0.37 cm<sup>2</sup>/ m<sup>2</sup> sc); el espectro Doppler continuo mostró velocidad sistólica máxima de 5.6 m/s, correspondiendo a un gradiente sistólico máximo de 129 mmHg y medio de 81 mmHg; se encontró el ventrículo izquierdo de tamaño normal, pero con hipertrofia concéntrica, manteniendo función ventricular conservada con fracción de expulsión de 79% (Figura 3); el análisis del flujo transmitral mostró patrón pseudonormal con estimación de la presión de llenado ventricular en 24 mmHg (fórmula de Nagueh); la aurícula izquierda ligeramente dilatada y la presión pulmonar normal (presión sistólica de 27 mmHg).

Basados en la presencia de: a) estenosis aórtica congénita, b) hipoparatiroidismo, c) hipotiroidismo subclínico, d) tendencia a disgamaglobulinemia por niveles bajos de inmunoglobulinas A y M y características fenotípicas en cara, paladar y úvula, se efectúa diagnóstico clínico de síndrome de DiGeorge; se solicitó a laboratorio de genética el estudio de cromosomas mediante “fluorescencia *in situ* hibridación” o FISH que reportó microdelección en la región cromosómica 22q11.2.

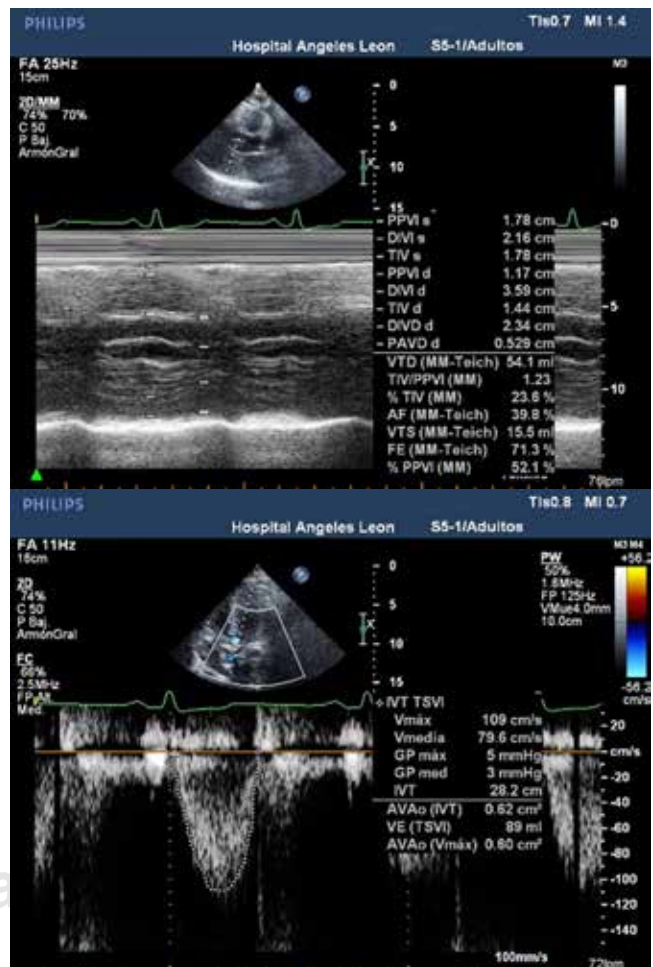
Se inició tratamiento ciprofloxacina 500 mg/ día por 10 días; calcio (1,200 mg/día) y vitamina D (600 ul/día). Se canalizó a valoración por cirugía cardiovascular y endocrinología y se sugirió valoración tanto de la paciente como de su hermana gemela por genética.

## DISCUSIÓN

La región cromosómica 22q11.2 es una región particularmente susceptible a alteraciones, genera delecciones o duplicaciones del material genético, ocasionando un conjunto de anomalías del desarrollo que se producen por la pérdida (delección o microdelección) o duplicación

de una región específica del brazo largo del cromosoma 22. El síndrome de delección 22q11 (SD22q11) es el síndrome por microdelección más prevalente, afecta a uno de cada 2,000 a 4,000 nacidos vivos; recientemente se ha llegado a estimar una prevalencia de 1/992 embarazos.<sup>2</sup> La mayoría de los casos descritos son esporádicos, denominándose *de novo*; sin embargo, entre 5-15% de personas lo heredan como un rasgo autosómico dominante. Al existir una delección se pierde el material genético de aproximadamente tres millones de pares de bases de longitud, equivalentes a pérdida aproximada de 60 genes en 85-90% de las personas<sup>5,6</sup> con SD22q11. En México, el Hospital Federico Gómez ha registrado al menos 100 casos en control con SD22q11 desde 2015.

¿Es correcto cómo se aplicó la corrección?



**Figura 3:** Imágenes de ecocardiografía que muestran área valvular de 0.62 cm<sup>2</sup> (0.37 cm<sup>2</sup>/ m<sup>2</sup> sc); con velocidad sistólica máxima de 5.6 m/s que corresponde a un gradiente sistólico máximo de 129 mmHg y medio de 81 mmHg en femenino de 40 años.

Imágenes en color en: www.medigraphic.com/actamedica

En relación con la sintomatología debe anotarse que el SD22q11 es un trastorno genético que puede generar alteración en múltiples órganos y sistemas, por lo que el espectro clínico es muy amplio, abarca la mayor parte de las estructuras y órganos biológicos del ser humano, alterándolos de forma estructural o funcional, por ello se observa alta variabilidad endofenotípica,<sup>7</sup> pues el segmento perdido de material genético tiene efectos pleiotrópicos, debido a esto, se le ha relacionado al menos con 180 características diferentes,<sup>8</sup> desde alteraciones leves a muy graves; entre los hallazgos observados más frecuentes se encuentran: alteraciones: cráneo faciales (90%); otorrinolaringológicas (75%); cardiovasculares (de 50 a 75%); alteraciones endocrinas, hipocalcemia y/o hipoparatiroidismo (> 60%); escoliosis (45%); infecciones recurrentes de vías aéreas por deficiencia del timo e inmunoglobulinas (35-40%); anomalías estructurales del tracto urinario (31%); hipotiroidismo (20%); obesidad (35% adultos); convulsiones recurrentes (a menudo hipocalcémicas) (40%); además, el SD22q11.2 está relacionado con alteraciones de la conducta, incluyendo problemas neuropsiquiátricos en 60% de los casos.<sup>9,10</sup>

En el pasado, la sospecha diagnóstica se efectuaba con al menos tres de los hallazgos característicos descritos, dejando de diagnosticarse muchos casos leves, actualmente el diagnóstico se efectúa durante el embarazo por medio del ultrasonido, al detectarse anomalías en el corazón o el paladar puede realizarse amniocentesis<sup>11</sup> para el estudio de cromosomas como el cariotipo, ya que más del 90% de los pacientes con diagnóstico clínico del síndrome presentan pequeña eliminación de una porción específica del cromosoma 22 en la posición q11.2 mediante la técnica de "hibridación *in situ* fluorescente" o FISH, la que confirma el diagnóstico en 95% de los casos.<sup>6</sup>

Específicamente en el caso que se presenta, el problema primordial a resolver es la estenosis aórtica, ya que a pesar de que la paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista cardiovascular (clase I de la clasificación funcional NYHA), la estenosis aórtica es severa, teniendo repercusión en el ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica importante, con probabilidades de muerte súbita. Al respecto, la estenosis valvular aórtica congénita es una lesión frecuente, comprende del 5 al 7% de las cardiopatías congénitas, y ocupa el primer lugar en las obstrucciones izquierdas del corazón; la válvula aórtica bicúspide es la anomalía congénita de la válvula aórtica más frecuente, se le encuentra en 1-2% de la población general, afecta de tres a cuatro veces más al género masculino; puede observarse sola o asociada con otras alteraciones congénitas.<sup>12</sup> La válvula puede presentar dos valvas de igual tamaño, pero lo más frecuente (en más del 80% de los casos) es que una de las valvas sea mayor y presente un puente o

rafe medio que es el sitio de la fusión congénita de las comisuras originales, representando desarrollo incompleto de una comisura o la fusión de dos valvas durante el desarrollo fetal. Los pacientes con válvula aórtica bicúspide son por lo general asintomáticos en las primeras décadas de la vida, con el tiempo, la válvula tiende a calcificarse y aumenta progresivamente el grado de estenosis. En el adulto, la estenosis aórtica no suele revestir importancia clínica ni hemodinámica, excepto cuando el orificio valvular se estrecha a casi 1 cm<sup>2</sup> (o menos de 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), determinando en presencia de un gasto cardiaco basal conservado, un gradiente superior a 50 mmHg. El área crítica del orificio por debajo de la cual ocurren trastornos dinámicos importantes es de 0.5 cm<sup>2</sup> en casos de estenosis aórtica pura y de 1.5 cm<sup>2</sup> en casos de estenosis aórtica e insuficiencia.<sup>13</sup> La hipertrofia cardiaca generada en el curso de los años por la sobrecarga de presión es el mecanismo de compensación que mantiene el gasto cardiaco y permite mantener al paciente asintomático hasta la sexta década de la vida. Sin embargo, los adultos con válvula bicúspide desarrollan disfunción valvular significativa y síntomas 10-20 años antes. La indicación para intervenir de manera quirúrgicamente está indicada ante un gradiente máximo por Doppler mayor de 60 mmHg sin importar la presencia o no de síntomas, o un gradiente  $\geq$  a 50 mmHg con síntomas o cambios en el ST y T de sobrecarga ventricular izquierda en el electrocardiograma. En general se utiliza la corrección con valvuloplastia aórtica percutánea en la infancia o adolescencia, la cual está contraindicada ante la presencia de insuficiencia aórtica moderada o severa o la hipoplasia del anillo valvular aórtico, por lo que la cirugía de Ross (autotransplante de válvula pulmonar) ofrece los mejores resultados al efectuarse en centros especializados.<sup>14</sup> Otro aspecto a considerar es la dilatación postestenótica que cuando es mayor de 4.5 cm es indicación de usar un injerto de aorta ascendente para evitar ruptura a largo plazo.<sup>15,16</sup> En el caso que nos ocupa, por su edad y hallazgos de ecocardiografía está indicado el reemplazo valvular con prótesis mecánica y observación anual de la dilatación aórtica con ecocardiogramas.

## REFERENCIAS

1. DiGeorge AM. *Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism*. White Plains, NY: March of Dimes-Birth Defects Foundation; 1968. pp. 116-121.
2. Grati FR, Molina-Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn*. 2015; 35 (8): 801-809.
3. Gamazon ER, Stranger BE. The impact of human copy number variation on gene expression. *Brief Funct Genomics*. 2015; 14 (5): 352-357.

4. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004; 89 (2): 148-151.
5. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169 (2): 172-181.
6. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiryeva N, Holt A 3rd, Butler MG et al. Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res*. 2009; 124 (2): 113-120.
7. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005; 138 (4): 307-313.
8. Bravo SM. *Caracterización fenotípica de una muestra clínica de pacientes con síndrome de delección 22q11* [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2017. pp. 50-65.
9. Thompson CA, Karelis J, Middleton FA, Gentile K, Coman IL, Radoeva PD et al. Associations between neurodevelopmental genes, neuroanatomy, and ultra high risk symptoms of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017; 174 (3): 295-2314.
10. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (4): 377-385.
11. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*. 1983; 249 (15): 2034-2038.
12. Alva EC. Evolución y resultados en el tratamiento de las cardiopatías congénitas a nivel mundial. *Acta Med*. 2018; 16 (2): 105-107.
13. Alva EC, Gómez DF, Yañez GL. Estenosis valvular aórtica congénita. Actualización del tratamiento. *Arch Cardiol Mex*. 2006; 76 (S4): 152-157.
14. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014; 371 (8): 744-756.
15. Girdauskas E, Borger MA. Bicuspid aortic valve and associated aortopathy: an update. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 25 (4): 310-316.
16. Verma S, Yanagawa B, Kalra S, Ruel M, Peterson MD, Yamashita MH et al. Knowledge, attitudes, and practice patterns in surgical management of bicuspid aortopathy: a survey of 100 cardiac surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146 (5): 1033-1040.e4.