

# Tetralogía de Fallot y síndrome de agenesia valvular pulmonar en el síndrome de delección 22q11

## *Tetralogy of Fallot and pulmonary valvular agenesis syndrome in 22q11 deletion syndrome*

Cristina E. León-Domínguez<sup>1</sup>, María I. Ruilova-Castillo<sup>2</sup> y Medardo D. Salinas-Herrera<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética; <sup>2</sup>Departamento de Cardiología; <sup>3</sup>Ministerio de Salud Pública. Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

### Resumen

El síndrome de delección 22q11 o también llamado síndrome de DiGeorge, tiene una amplia variedad de síntomas y signos, siendo las de mayor prevalencia las alteraciones cardíacas conotruncales, timo hipoplásico e hipocalcemia. Se presenta el caso clínico de una recién nacida de quince días de vida, quien, al primer minuto, presentó datos clínicos de insuficiencia respiratoria, hipotonía y flacidez, por lo que fue necesario el uso de ventilación mecánica invasiva y hospitalización en la unidad de neonatología. Con base en las manifestaciones clínicas, los hallazgos imagenológicos, y los análisis citogenéticos y moleculares se planteó el diagnóstico de síndrome de microdelección 22q11 o síndrome de DiGeorge. Al ser una enfermedad rara, cuya presentación clínica representa un reto diagnóstico para el equipo médico, el abordaje diagnóstico multidisciplinar llevado a cabo en este caso permitió obtener un diagnóstico precoz y orientar la conducta terapéutica necesaria. Este es uno de los primeros reportes de casos de síndrome de microdelección 22q11 que se realizan en Ecuador.

**Palabras clave:** Síndrome de delección 22q11. Anomalías fenotípicas. Cardiopatía congénita compleja. Citogenética.

### Abstract

The 22q11 deletion syndrome, also called DiGeorge syndrome, has a wide variety of symptoms and signs, the most prevalent being conotruncal cardiac alterations, hypoplastic thymus and hypocalcemia. We present the clinical case of a 15-day-old newborn is reported who at the first minute presented clinical data of respiratory failure, hypotonia and flaccidity, which required the use of invasive mechanical ventilation and hospitalization in the neonatology unit. Based on the clinical manifestations, imaging findings, cytogenetic and molecular analyses, the diagnosis of 22q11 microdeletion syndrome or DiGeorge syndrome is proposed. Being a rare disease, whose clinical presentation represents a diagnostic challenge for the medical team, the multidisciplinary diagnostic approach carried out in this case allowed us to obtain an early diagnosis and guide the necessary therapeutic conduct. It is one of the first reports of cases of 22q11 microdeletion syndrome in Ecuador.

**Keywords:** 22q11 deletion syndrome. Phenotypic abnormalities. Complex congenital heart disease. Cytogenetics.

### \*Correspondencia:

Medardo D. Salinas-Herrera

E-mail: medardosalinas32@gmail.com

Fecha de recepción: 27-04-2023

Fecha de aceptación: 26-08-2024

DOI: 10.24875/RCCAR.23000032

Disponible en internet: 28-11-2024

Rev Colomb Cardiol. 2024;31(5):318-322

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2024 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El síndrome de microdelección *22q11* (*SD22q11*), es causado por una delección hemiciótica del brazo largo del cromosoma 22, la cual fue descrita por primera vez en 1965 por Angelo DiGeorge. Es el síndrome de microdelección más común en el mundo, con una prevalencia de 1 en 4000-6000 nacidos vivos, y aproximadamente en 1 de cada 1000 fetos; sin embargo, puede haber mayor prevalencia de casos que son subdiagnosticados por la amplia variabilidad en la expresión clínica. El diagnóstico en el *SD22q11* puede darse al nacimiento o puede ser más tardío, durante la infancia o incluso en la adolescencia<sup>1</sup>. Alrededor del 70 al 80% de los casos se presentan con alguna cardiopatía congénita; la más común de ellas, en un 20%, es la tetralogía de Fallot. El 3 al 6% de estos pacientes presentan síndrome de agenesia de la válvula pulmonar concomitante; otras cardiopatías congénitas que se observan son la comunicación interventricular (CIV), el tronco arterioso, el arco aórtico derecho y otras anomalías del arco aórtico<sup>2,3</sup>. En el 90% de los casos, la alteración cromosómica es ocasionada por una delección de novo y en el otro 10% se transmite como un rasgo autosómico dominante<sup>2,4</sup>, lo cual significa que el 50% de los hijos de las personas con la alteración cromosómica tienen la probabilidad de tener un hijo afectado durante cada embarazo<sup>5</sup>. Históricamente, diversos síndromes, como el de DiGeorge, el velocardiofacial o de Shprintzen; el de anomalía conotruncal de la cara y el de Opitz G/BBB autosómico dominante, han sido descritos por separado<sup>6</sup>. Sin embargo, a través del análisis citogenético y molecular mediante la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), se descubrió que la causa genética común en el 90% de estos pacientes fue la microdelección del cromosoma *22q11*<sup>1</sup>.

De acuerdo con el grupo de edad hay características clínicas, como cardiopatías congénitas, anomalías del paladar, rasgos faciales típicos e inmunodeficiencia como consecuencia de aplasia e hipoplasia tímica<sup>1</sup>, que hacen sospechar en una delección *22q11*.

El tratamiento del *SD22q11* va dirigido, en primer lugar, a salvar la vida del paciente, solventando la urgencia en la forma de presentación y, posteriormente, tratando de mejorar la calidad de vida.

El objetivo de este manuscrito es reportar un caso clínico de *SD22q11* asociado a tetralogía de Fallot con síndrome de agenesia valvular pulmonar en una recién nacida de quince días de vida, atendida en el Hospital

Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador. Para ello se siguieron los lineamientos CARE para el reporte de casos clínicos.

## Caso clínico

Se trata de una recién nacida de sexo femenino, de quince días de vida, procedente de Chaucha, provincia de Azuay, Ecuador. Como antecedentes de importancia destacan madre de 29 años de edad, G5P5HV5, con cinco controles prenatales y consumo de hierro y ácido fólico a partir del quinto mes del embarazo; como antecedente de riesgo refiere vaginosis al sexto mes de gestación, tratada con óvulos vaginales.

Recién nacida viva única que nace por parto vaginal espontáneo, con un peso de 2710 gramos, talla de 47 cm, perímetro cefálico de 33 cm (desviación estándar: -1, -2) y Ballard de 38 semanas de gestación. Las puntuaciones del APGAR fueron de 5 y de 7 al primer y décimo minuto de vida, respectivamente. Durante el primer minuto presentó flacidez, hipotonía con pobre esfuerzo respiratorio, palidez generalizada y frecuencia cardíaca menor de 100 lpm, por lo que se inició ventilación con presión positiva durante dos ciclos. Al permanecer con una frecuencia cardíaca menor de 100 lpm, palidez y pobre esfuerzo respiratorio, se decidió intubación endotraqueal con lo cual mejoró la frecuencia cardíaca, pero persistió el pobre esfuerzo respiratorio con una mala mecánica ventilatoria, retracciones intercostales y una saturación de oxígeno > 90%. Durante tres episodios presentó desviación de la mirada y movimientos tónicos, por lo que se decidió su ingreso a la unidad de neonatología.

Al examen físico, se pudo evidenciar, en cabeza, hipoplasia malar, nariz bulbosa, puente nasal ancho, paladar íntegro, llanto débil, orejas de implantación baja y micrognatia. Campos pulmonares: ventilados con murmullo vesicular conservado; en corazón: soplo sistodiastólico de intensidad II/IV en focos de base y tricúspide; en columna: mechón de pelo en la región sacra, sugerente de espina bífida oculta. Al examen neurológico, se observó alerta, con reflejos de succión y plantar presentes. En las extremidades se evidenció polidactilia axial en el pie izquierdo (Fig. 1).

En la analítica que se realizó durante el ingreso, se halló hipoproteinemia (5.9 g/dl), elevación de LDH (704 U/L), hipercalcemia (12 mg/dl), elevación de CK-MB (142.1 U/l), CPK creatina-fosfoquinasa (1809 U/L) y troponina T (51.4 pg/ml).

La ecografía transfontanelar, renal y abdominal fue normal. En la ecografía del canal medular se



**Figura 1.** Manifestaciones clínicas. **A:** base nasal ancha, hipoplasia malar, micrognatia. **B:** orejas de implantación baja. **C:** mechón de pelo en la región sacra de la columna vertebral, sugerente de espina bífida oculta. **D:** polidactilia axial en el pie izquierdo. [Cuenca, Azuay, Ecuador; 17/01/2023].

evidenciaron hallazgos sugestivos de lesión de posible origen quístico a nivel del canal medular distal.

Se le realizó un ecocardiograma transtorácico que evidenció función biventricular normal (FEVI del 87%); comunicación interauricular (CIA) tipo foramen oval de 3 mm, tetralogía de Fallot con defecto interventricular subaórtico de 5 mm, a nivel del anillo pulmonar (z score: 0), anillo estenótico con ausencia de valvas sigmoides e insuficiencia pulmonar grave, y dilatación de la rama derecha (z score: +2.7) e izquierda (z score: +3.9) de la arteria pulmonar. Se observó, además, presencia de arco aórtico derecho. Se solicitó una angiogramografía cardíaca en la que se confirmaron los hallazgos ecocardiográficos, dilatación de las ramas de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot más arco aórtico derecho y broncomalacia (Fig. 2).

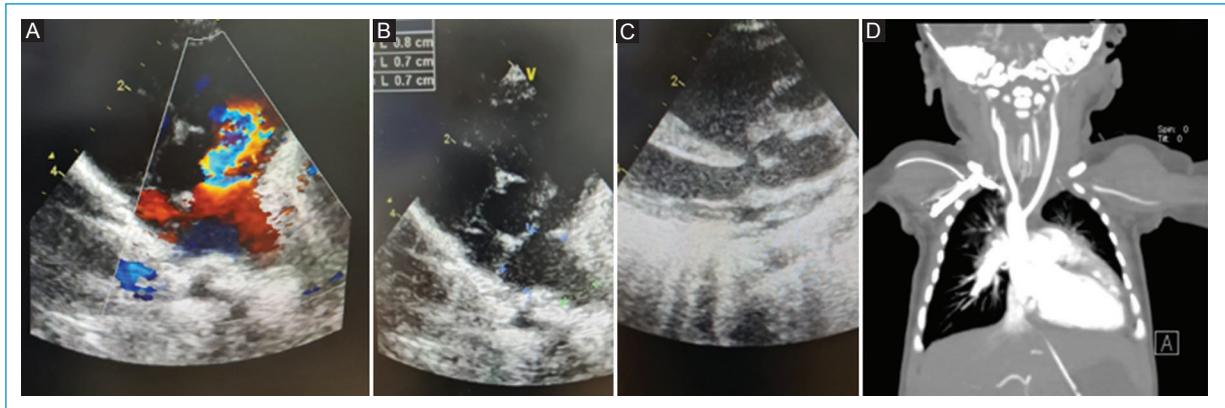
Con los datos clínicos y las características imagenológicas se llegó a la sospecha de SD22q11, por lo que se efectuó una prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que confirmó la microdelección del cromosoma 22q11 y, por tanto, la sospecha clínica (Fig. 3).

## Discusión

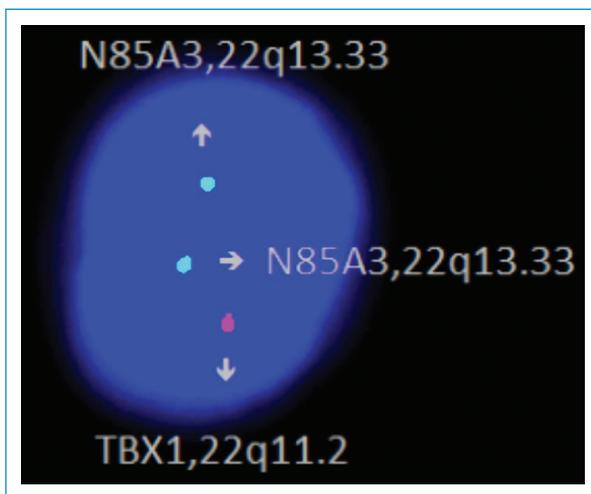
Las cardiopatías congénitas tienen una frecuencia de 4 a 50 por cada 1000 nacidos vivos en el mundo, las cuales pueden tener asociación con alteraciones genéticas, y de estas el 5 al 10% estarán causadas por anomalías cromosómicas, en especial la trisomía de los cromosomas 13, 18 y 21. En un 25% de los casos, la intervención inmediata deberá ser antes del primer año de vida ya que puede progresar a cuadros de shock cardiogénico, cianosis y edema pulmonar<sup>7</sup>. En Ecuador, se ha determinado que la prevalencia de cardiopatías congénitas en neonatos es de 2.7 por cada 1000 nacidos vivos; en la provincia del Azuay y en la ciudad de Cuenca, se determinaron tasas de incidencia de 2.35 y 2.74 por cada 1000 nacidos vivos, respectivamente<sup>8</sup>.

La tetralogía de Fallot y su asociación con el síndrome de agenesia valvular pulmonar es una rara variante que se presenta en el 3 al 6% de estos pacientes; en esta, a nivel del anillo valvular, existen valvas rudimentarias y un anillo estenosado, lo que conlleva dilatación aneurismática de la arteria pulmonar y sus ramas, que comprime la porción anterior del extremo inferior de la tráquea y los bronquios durante el desarrollo de la vida fetal, produce hipoplasia de las vías respiratorias comprimidas y, en consecuencia, insuficiencia respiratoria, la cual es la principal causa de mortalidad de estos pacientes<sup>4,9</sup>.

En este reporte se presenta el caso clínico de una paciente recién nacida con características propias del SD22q11, tanto clínicas como imagenológicas. Las manifestaciones clínicas más tempranas fueron insuficiencia respiratoria aguda, palidez generalizada, hipotonía y bradicardia; adicionalmente, durante el examen físico, se evidenciaron orejas de implantación baja, hipoplasia malar, micrognatia, puente nasal ancho, llanto débil, soplo cardíaco y polidactilia axial en el pie izquierdo. Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos ecocardiográficos y de la angiogramografía cardíaca, se asociaron con los de una cardiopatía congénita compleja, por lo que se realizó el cribado de SD22q11. Dentro del espectro de hallazgos clínicos, una posible espina bífida oculta por la presencia de pelo en la región sacra y el hallazgo ecocardiográfico de lesión quística en el canal medular, probablemente fueron consecuencia de patologías concomitantes. Como se menciona en la guía de la Asociación Americana del Corazón (AHA) de cardiopatías congénitas, fue necesario realizar el cribado de SD22q11 ante el hallazgo de cardiopatía congénita compleja; en este caso se realizó mediante técnica FISH y fue diagnosticada una microdelección 22q11<sup>10</sup>.



**Figura 2.** Hallazgos ecocardiográficos y angiográficos. **A:** se observa el anillo de la válvula pulmonar con dilatación aneurismática de las ramas de la arteria pulmonar y aliasing doppler a nivel anular. **B:** dilatación de las ramas de la arteria pulmonar, rama derecha de 7 mm y rama izquierda de 6 mm. **C:** anillo aórtico cabalgando el septo interventricular. **D:** incremento del tamaño de las cavidades cardíacas derechas con estenosis pulmonar; el tronco principal de la arteria pulmonar de 10.5 mm de tamaño, su rama derecha de 11.4 mm y su rama izquierda de 9.6 mm. Comunicación interauricular (CIA) de 4 mm de diámetro. Cabalgamiento de la aorta sobre el *septum* interventricular. Arco aórtico derecho con arteria subclavia aberrante del lado izquierdo [*Servicio de Imagenología y Radiología del Hospital «Vicente Corral Moscoso». Cuenca, Azuay, Ecuador; 04/01/2023*].



**Figura 3.** Prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH): se observa una señal para el gen *TBX1* y dos señales para el gen *N85A3*, compatible con una delección de la región *22q11.2* en 25 células analizadas. Este resultado es consistente con el diagnóstico de síndrome de DiGeorge [*Cuenca, Azuay, Ecuador; 11/01/2023*].

En la delección *22q11* existe una alteración en la región que contiene al gen *TBX1*, el cual es uno de los factores de transcripción implicado en el desarrollo del tercer y cuarto arcos faríngeos, que causan el desarrollo anormal del timo y de la paratiroides, la ausencia de características como la aplasia/hipoplasia del timo, hipoparatiroidismo con hipocalcemia y reflujo nasofaríngeo en un recién

nacido es rara ya que por lo general son las principales características clínicas que hacen sospechar en el diagnóstico y esto tiene que ver con la amplia variabilidad en la expresión de los genes que forman parte de la región *22q11*, por ello en este caso la sospecha clínica inicia a partir de las expresiones fenotípicas y de la cardiopatía congénita compleja<sup>10</sup>.

El tratamiento de la cardiopatía en los pacientes con *SD22q11* ha generado un gran debate, pero se concuerda en que se debe realizar un diagnóstico rápido y oportuno debido a que el tratamiento definitivo de la cardiopatía congénita es quirúrgico. La reparación de la tetralogía de Fallot debe realizarse de acuerdo con la condición clínica y anatómica de cada paciente, por ello se sugiere que se realice antes del primer año, entre los tres a seis meses de vida<sup>11,12</sup>.

De acuerdo con la literatura, el tratamiento de pacientes con tetralogía de Fallot y agenesia de la válvula pulmonar consiste en la reparación primaria completa de la CIV mediante ventriculotomía derecha (a través del anillo pulmonar) y reemplazo de la válvula pulmonar displásica con un homoinjerto o por medio de un conducto con una válvula, y, así mismo, a nivel de la arteria pulmonar y sus ramas, pues, de esta forma, se reducen los efectos adversos de la hipoxia tisular y disminuye la evolución de la fibrosis y la hipertrofia del ventrículo derecho, optimizando la función ventricular a largo plazo. Existen cirujanos que plantean la sección aórtica para lograr una correcta exposición de la arteria pulmonar y así realizar

una amplia arterioplastia pulmonar en ambos hilios pulmonares. La mortalidad quirúrgica es precoz y es superior al 20%; la tasa de supervivencia al año es del 75%<sup>12,13</sup>.

## Conclusión

La principal alteración cardíaca en el SD22q11 es la tetralogía de Fallot, y su asociación con el síndrome de agenesia valvular pulmonar es rara, pero altamente sugestiva de SD22q11, por lo que ante estos hallazgos se debe realizar un cribado completo de alteraciones genéticas en un recién nacido.

Es posible diagnosticar el SD22q11 a partir de la observación fenotípica de elementos característicos en los recién nacidos; en este sentido, las anomalías faciales y las alteraciones cardíacas fueron elementos clave, que guiaron al equipo médico en la sospecha diagnóstica de este síndrome. Finalmente, las técnicas citogenéticas y moleculares, así como los hallazgos imagenológicos, fueron fundamentales en el diagnóstico definitivo del SD22q11.

## Agradecimientos

Al personal del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Consentimiento

Para la publicación de este reporte de caso y de las imágenes que lo acompañan, se obtuvo el consentimiento informado escrito de la representante legal de la paciente. Se dispone de una copia del consentimiento informado para ser revisada por el Editor en Jefe de esta revista.

## Referencias

1. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 deletion syndrome. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):155-64.
2. 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(2):332-339.e1.
3. Putotto C, Unolt M, Lambiase C, Marchetti F, Anaclerio S, Favoriti A, et al. Cardiac function in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome without congenital heart disease. *Eur J Med Genet.* 2023;66(1):104651.
4. Flint PW, Francis HW, Haughey BH, Lesperance MM, Lund VJ, Robbins KT, et al. *Cummings otolaryngology: head and neck surgery.* 7<sup>th</sup>. ed. Elsevier; 2021. p. 3.
5. Arvanitaki A, Gatzoulis MA. Establishing the diagnosis of 22q11.2 microdeletion syndrome in congenital heart disease is now an imperative. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis.* 2021;3:100108.
6. Marcante KJ, Kliegman RM, Schuh AM, Nelson WE, eds. *Nelson essentials of pediatrics.* 9<sup>th</sup>. ed. Elsevier; 2023. p. 829.
7. Astudillo CA, Ortiz PC, Neira V. Frecuencia de cardiopatías congénitas asociadas con síndromes genéticos en pacientes pediátricos del Hospital José Carrasco Arteaga, período noviembre 2014, noviembre 2015. *ATENEO.* 2016;18(1):35-48.
8. Paucar M, Orbe C, Patiño R. Perfil epidemiológico de cardiopatías congénitas en neonatos del Hospital Vicente Corral Moscoso Cuenca, Ecuador, 2009-2017. *Rev Ecuat Pediatr.* 2018;21-8.
9. Gómez M, Vayo MA, Ortiz LM, Portis M, Echazarreta D, Marelli D. Tetralogía de Fallot con síndrome de válvula pulmonar ausente: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Insuficiencia Cardíaca.* 2017;12(2):91-5.
10. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138(21):e653-711.
11. Scholz T. Cardiopatías congénitas. En: *Avery Enfermedades del recién nacido.* 10<sup>th</sup>. Elsevier; 2018.
12. Park M, Pérez-Lescure J, Brotons A. Cardiopatías congénitas cianóticas. Elsevier; 2015.
13. González JG, Muñoz MM. Síndrome de DiGeorge asociado a tetralogía de Fallot en dos hermanos. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2010;55(2):92-96.