revistachilenadeanestesia.cl

Rev Chil Anest 2019; 48: 73-81

DOI:10.25237/revchilanestv48n01.13

CASO CLÍNICO

Consideraciones anestésicas en pacientes con microdeleción del cromosoma 22q11

Anesthetic issues in patients mycrodeletion syndrome produced by the deletion of chromosome 22q11

Ignacio Barra C.[1], José Domínguez[1]

ABSTRACT

The syndrome produced by the deletion of chromosome 22q11 corresponds to a pattern of anomalies that occurs when a specific region of chromosome 22 is lost, specifically called 22q11.2. This microdeletion corresponds to the most frequent chromosomal alteration in humans, which has a prevalence of 1 per 4,000 live births. This includes a great variety of phenotypes, many of them subclinical, among which the Di George syndrome and the Velocardiofacial syndrome stand out. The main cause of mortality is of cardiac origin. Embryologically, this microdeletion is associated with alterations in the differentiation and migration of the pharyngeal system, with consequent craniofacial, cardiac, airway, thymus and parathyroid alterations, among others. In this sense, these patients present a higher risk of complications such as inmunodeficiency, hypocalcemia and hemorrhagic risk. From the surgical and anesthetic point of view, they can present cardiopathies of greater complexity of correction, which in some cases is also related to anatomical airway alterations which can constitute an important challenge when operating this type of patients. Considering the above, there is an increase in perioperative risk which could increase mortality. The objective of this review is to present the characteristics and behavior of this group of patients in the correction of their heart diseases, so that they are known by the anesthesiologists who work in the cardiovascular area.

Key words:
Microdeleción 22q11.2, Congenital heart disease, DiGeorge syndrome

RESUMEN

El síndrome de microdeleción 22q11 corresponde a un patrón de anomalías que se produce al perderse una región específica del cromosoma 22, específica-

Palabras clave:
Microdeleción 22q11.2, Cardiopatías congénitas, síndrome DiGeorge

[1] Interno de Medicina, Escuela Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Fecha de recepción:19 de junio de 2018
Fecha de aceptación: 07 de julio de 2018

ORCID
https://orcid.org/0000-0003-4001-2738

Correspondencia:
José Ignacio Barra Converti
Email: ijbarra@uc.cl

mente llamada 22q11.2. Esta microdeleción corresponde a la alteración genética más frecuente en humanos la cual tiene una prevalencia de 1 cada 4.000 recién nacidos vivos. Incluye una gran variedad de fenotipos, muchos de ellos subclínicos, entre los que destaca el síndrome Di George y el síndrome Velocardiofacial. La principal causa de mortalidad es de origen cardíaco. Embriológicamente la microdeleción se asocia a alteraciones en diferenciación y migración del aparato faríngeo, con las consiguientes alteraciones cráneo-faciales, cardíacas, de vía aérea, timo y paratiroides, entre otras. En ese sentido, presentan mayor frecuencia de complicaciones tales como infecciones, hipocalcemia y riesgo hemorrágico. Desde el punto de vista quirúrgico y anestésico pueden presentar cardiopatías de mayor complejidad de corrección, asociado o no a alteraciones anatómicas en vía aérea lo que puede constituir un importante desafío al momento de intervenir. Lo anterior aumenta el riesgo perioperatorio, lo que podría derivar en aumento de la mortalidad. El objetivo de esta revisión es presentar las características y comportamiento de este grupo de pacientes en la corrección de sus cardiopatías, de modo que sean un aporte para los anestesiólogos que se desempeñan en el área cardiovascular.

Introducción

El síndrome de microdeleción 22q11.2 (MD22q11.2) es una condición genética generada al existir una pérdida de dicha región del cromosoma 22, tratándose de la microdeleción más frecuente en humanos. Este síndrome incluye un espectro variado de fenotipos cuya frecuencia se encuentra subestimada dado que muchos de estos suelen ser subclínicos, siendo los más conocidos y reconocibles el síndrome DiGeorge y el síndrome velocardiofacial[1].

La población portadora de la microdeleción suele tener compromiso anatómico y funcional de uno o varios órganos. A pesar de la variabilidad fenotípica, muchos comparten dismorfias faciales tales como cara larga, puente nasal prominente, hipertelorismo, hendiduras palpebrales pequeñas, micrognatia, orejas deformadas y de inserción baja, entre otras[2]. Por otra parte, existe una gran morbilidad que afecta la calidad de vida, tales como infecciones recurrentes, alteraciones en la fonación y deglución, al igual que trastornos del neurodesarrollo y de conducta[2].

Según datos nacionales, a partir de información obtenida durante un período de 15 años, se determinó una alta tasa de mortalidad en este grupo de pacientes (14,1%), siendo la principal causa el origen cardíaco. La mediana de mortalidad fue 3,4 meses, donde la mayor parte falleció antes de los 2 años de edad (96,6%). Factores significativamente asociados con mortalidad son la presencia de cardiopatía, hipocalcemia, infecciones y alteraciones de vía aérea[3].

Esta revisión de la literatura pretende resumir la información más relevante de la microdeleción y su impacto clínico, de modo que pueda ser un aporte a quienes se desempeñan en anestesia cardiovascular. De este modo, las consideraciones en torno al proceso quirúrgico y anestésico pueden resultar relevantes para anticiparse a posibles complicaciones. Para lograr una mejor comprensión de ellas, resulta necesario conocer acerca de la fisiopatología, embriología, anatomía y genética básica de la MD22q11.2.

Materiales y Métodos

Se realizó la búsqueda en la literatura electrónica mediante PubMed (http://www.pubmed.com) durante febrero de 2018.

El término de búsqueda inicial fue: "22q11 Deletion Syndrome[MeSH Major Topic]" obteniéndose 1567 artículos. Se limitó la búsqueda a "(22q11 Deletion Syndrome[MeSH Major Topic]) AND cardiac surgery" resultando en 70 artículos. Se privilegiaron artículos de los últimos 15 años.

Se seleccionaron aquellos que abordaran características generales de estos pacientes, tales como epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas al igual que aquellos que tuvieran relación a cardiopatías y/o complicaciones en cirugía cardíaca. También, se incluyeron artículos de complicaciones en otros contextos clínicos que fueran relevantes para el objetivo del trabajo.

Finalmente, se seleccionaron 20 artículos los que fueron utilizados como base bibliográfica, cada uno

representativo de un aspecto relevante a presentar. Adicionalmente, se revisaron algunas referencias dentro de estos trabajos y búsquedas específicas respecto a tópicos que aparecieron durante el desarrollo posterior.

Epidemiología

La frecuencia reportada en la literatura difiere dependiendo de la revisión, aceptándose de manera general una incidencia de 1:4.000 recién nacidos vivos a nivel mundial. Esta presenta una distribución similar entre hombres y mujeres[1],[2], presentando una variación desde el punto de vista étnico siendo más frecuente en hispanos que en caucásicos, africanos y asiáticos[2].

Un 30% de las cardiopatías congénitas se encuentran en contexto de un síndrome genético con una o más alteraciones extra cardíacas, siendo la MD22q11.2 la segunda causa más frecuente después de la Trisomía 21. De hecho, la microdeleción representa el 5% del total de cardiopatías congénitas. Por otra parte, un 74% de los pacientes con MD22q11.2 tiene alguna cardiopatía congénita siendo esta la principal causa de mortalidad[4].

Según datos chilenos, existe una razón de 3,6 veces entre la tasa de letalidad por cardiopatías congénitas en pacientes portadores comparado con la letalidad general por esta condición en paciente no portador de la microdeleción[3].

Fisiopatología

La microdeleción del 22q11.2 (MD22q11.2) se origina en el brazo largo del cromosoma 22 que es de tipo acrocéntrico y el segundo más pequeño. Existen regiones de ADN específico denominadas "low-copy repeats" (o "LCRs") que corresponden a pequeñas secuencias de bases repetidas que son muy similares entre sí, de modo que existen "LCR-A", "LCR-B", "LCR-C", "LCR-D" entre otras, las cuales comparten una similitud mayor a un 95-97% entre ellas[5]. Estas secuencias se pueden combinar de forma no alélica (en inglés "NAHR") entre sí durante la meiosis o la mitosis celular convirtiéndose en una zona de alta fragilidad con riesgo de duplicaciones, translocaciones, deleciones e inversiones, posibilitando alteraciones genéticas como la MD22q11.2[6]. Más de 90% de las mutaciones ocurre *"de novo"* durante la vida fetal, sin embargo, existe riesgo de recurrencia familiar autosómica dominante[2].

Entre las regiones "LCR-A" (proximal) y "LCR-D" (distal) existen más de 35 genes involucrados, no todos bien caracterizados. Algunos de ellos han sido postulados como causa de las alteraciones fenotípicas del MD22q11.2[6] encontrándose entre los más estudiados el gen *"TBX1"* involucrado en el desarrollo de arcos faríngeos[7].

A su vez, el aparato faríngeo, está involucrado en el desarrollo de estructuras en cara, cuello, vía aérea y corazón. *"TBX1"* se encuentra expresado en el mesodermo y endodermo de todo el aparato faríngeo así como en el ectodermo del aparato faríngeo distal. Durante la cuarta semana de vida intrauterina, *"TBX1"* participa en la diferenciación de células progenitoras cardíacas de "second hearth field", estructura relacionada a la formación de ventrículo derecho y del tracto de salida del corazón principalmente. Por su parte, las células de "primary hearth field" formarán el tubo cardíaco lineal y no dependen de *"TBX1"*[8]. Además, *"TBX1"* está implicado en la migración de células desde la cresta neural que separarán el tracto de salida en aorta y arteria pulmonar. Modelos en animales han demostrado que el "knockout" o haploinsuficiencia de *"TBX1"* genera alteraciones similares a las que presentan estos pacientes[8].

En resumen, existen múltiples malformaciones cardíacas relacionadas a la MD22q11.2, lo que tiene relación con la participación del "TBX1" (y otros genes) en el proceso de embriogénesis del tracto de salida del corazón.

Presentación clínica y diagnóstico

La MD22q11.2 puede generar dismorfias faciales, pero que no son propias de esta condición.

Puede encontrarse al examen físico hipertelorismo, frente prominente, orejas de implantación baja, dorso nasal ancho, micrognatia y fisuras palpebrales cortas, entre otros. Las principales alteraciones pueden ser recordadas por el acrónimo inglés *CATCH22*: cardiac abnormality, cbnormal facies, T-Cell-Thymic, cleft palate, hipocalcemia-hipoparatiroidismo.

Además, se describen alteraciones del comportamiento y del desarrollo psicomotor como también alteraciones psiquiátricas, de presentación preferentemente en la adolescencia y adultez.

Otras alteraciones son la insuficiencia velopalatina, reflujo gastroesofágico, alteraciones del aparato urogenital e hipoplasia tiroidea que, generalmente, no se traduce en hipotiroidismo clínico[1],[2].

La Tabla 1 resume las alteraciones clínicas más relevantes y frecuencias de cada una[1],[9].

Tabla [11],[9]	
Características clínicas relevantes	**Frecuencia reportada**
Alteraciones Cardiacas	49-83%
Tetralogía de Fallot	17-22%
Arco aórtico interrumpido	14-15%
Defecto ventricular septal	13-14%
Troncus arterioso	7-9%
Hipocalcemia	17-60%
Alteraciones en paladar	69-100%
Paladar hendido	9-11%
Paladar hendido submucoso	5-16%
Insuficiencia velofaringea	27-92%
Úvula bífida	5%
Alteraciones renales	36-37%
Ausente o displásico	17%
Obstrucción	10%
Reflujo	4%
Alteraciones oftalmológicas	7-70%
Alteraciones neurológicas	8%
Atrofia cerebral	1%
Hipoplasia cerebelosa	0,4%
Óseas	-
Alteraciones columna cervical	40-50%
Alteraciones vertebrales	19%
Alteraciones esqueléticas	17-19%
Alteraciones del desarrollo - psiquiátricas	
Retraso del lenguaje hablado	79-84%
Retraso del desarrollo (lactante)	75%
Alteraciones de comportamiento o problemas psiquiátricos	9-50%
Esquizofrenia	6-30%

Exámenes diagnósticos

Los exámenes diagnósticos usados son:

- Hibridación fluorescente *in situ* (FISH): Método ampliamente utilizado y de elección para el diagnóstico de MD22q11.2. Su principal limitación es que casos atípicos de microdeleción pueden no ser diagnosticados. Disponible en nuestro medio[2],[10].
- PCR: Ampliamente usado en Europa. Es rápido, costo-efectivo y puede detectar microdeleciones más pequeñas que FISH[2].
- Microarrays: Técnica de alta resolución para detectar casos difíciles[2].

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías relacionadas a MD22q11.2 son principalmente alteraciones conotruncales: Tetralogía de Fallot (TOF), defecto ventricular con atresia pulmonar (PA-VSD), troncus arterioso, arco aórtico interrumpido, lesiones septales ventriculares, entre otros[11].

De la totalidad de pacientes con TOF en su for-

ma clásica, un 10% es portador de MD22q11.2. Adicionalmente, la mitad de los pacientes con TOF y MD22q11.2 tendrían otra cardiopatía asociada de modo que, generalmente, existe complejidad adicional en su corrección[12].

La PA-VSD, que corresponde al extremo más severo del espectro de la TOF, ha sido asociado a mayor mortalidad debido al flujo anormal de la arteria pulmonar. La MD22q11.2 representa entre un 16-40% de las PA-VSD. La clasificación de Barbero-Marcial divide en tres subtipos de PA-VSD; el tipo A, B y C, siendo la C la forma más severa. Pacientes con MD22q11.2 representan el 50% de los tipos B y C, mientras que en el caso del A es similar entre portadores y no portadores[13]. Los tipos B y C corresponden a arterias colaterales mayores aortopulmonares (*"MAPCAs"),* esto es, colaterales desde aorta a pequeñas arterias pulmonares. En el tipo C toda la irrigación pulmonar depende de ramas aórticas. La irrigación pulmonar depende del flujo disminuido a partir de estas ramas, de modo que se relaciona con hipodesarrollo y alteraciones histológicas de los segmentos pulmonares[14]. En estos casos, las alteraciones de vasculatura pulmonar sí contribuyen a una menor supervivencia, sumado al mayor riesgo de sangrado e infecciones que, generalmente, presentan estos pacientes. Por otra parte, los pacientes con colaterales aortopulmonares pueden presentar compresión extrínseca de vía aérea y mayor riesgo de isquemia de la pared bronquial durante la cirugía, con el consiguiente riesgo de broncomalacia[15]. Por lo anterior, se ha sugerido que estos pacientes siempre deben ser estudiados mediante cateterismo pulmonar previo a la cirugía para conocer la vasculatura pulmonar.

En el caso del troncus arterioso se describe que entre el 30-35% de los pacientes tendrían MD22q11.2 al igual que otras anormalidades frecuentes como válvula truncal displásica, arco aórtico interrumpido y anormalidades coronarias, generando un riesgo adicional[16],[17].

Casos de raros de defectos congénitos como el arco aórtico interrumpido (AAI) también se ha asociado a MD22q11.2, ya que entre un 40-50% de estos pacientes presentan la microdeleción[18].

Cuestionado ha sido si la MD22q11.2 representa un riesgo adicional en la corrección de cardiopatías congénitas. En lo que respecta a la técnica quirúrgica, la dificultad puede deberse a la asociación con cardiopatías de mayor dificultad de resolución, sin embargo, se ha señalado que el riesgo aumentado es resultado de anatomía cardíaca compleja, inmunodeficiencias, reactividad pulmonar, broncoespasmo, alteraciones laríngeas y tendencia al sangrado de vía aérea[11].

Consideraciones: Vía aérea

La MD22q11.2 también puede generar alteraciones en vía aérea (VA) considerando su origen en los arcos faríngeos.

Sacca et al.[20], estudiaron recientemente la frecuencia y tipo de alteración en vía aérea en una serie estadounidense de 104 pacientes que consultaron por estridor o apnea y que fueron evaluados por otorrinolaringólogos mediante microlaringoscopía o broncoscopía. El 71% de los pacientes presentó alguna alteración de vía aérea, siendo las más frecuentes la traqueomalacia (36%), la estenosis subglótica (28%) y la laringomalacia (26%). Un 91% de ellos presentó cardiopatías congénitas concomitantes.

De la totalidad de pacientes de la cohorte, el 30% (22 pacientes) requirió traqueotomía de los cuales el 83% se debió a traqueobroncomalacia con o sin estenosis subglótica. Destaca que el 73% estuvo canulado por 3 o más años y un 30% de ellos requirió reconstrucción laringotraqueal para decanulación. Finalmente, se concluyó que la asociación entre cardiopatía congénita y MD22q11.2 podría presentar mayor dependencia de ventilación mecánica dado el compromiso cardiopulmonar.

La presencia de síndromes genéticos en el contexto de cirugía cardíaca ha sido relacionada con complicaciones por falla de extubación neonatal[19], no obstante, información respecto a complicaciones o dificultades en vía aérea en pacientes con MD22q11.2 es limitada.

Consideraciones médicas y perioperatorias: Riesgo hemorrágico, hipocalcemia e inmunodeficiencia

Los pacientes con MD22q11.2 pueden presentar algunas condiciones médicas que deriven en algunas complicaciones perioperatorias importantes a tener en cuenta.

Riesgo hemorrágico

La MD22q11.2 se asocia a mayor riesgo hemorrágico debido a alteraciones plaquetarias, tanto en número como en función. La disfunción plaquetaria es comparada con el síndrome de Bernand-Soulier, rara alteración autosómica recesiva, dado que se producen cambios en la glicoproteína Ib (GIb) de la superficie plaquetaria alterando la agregación plaquetaria. Lo anterior se atribuye a que el gen GP1Bβ, parte de la zona de MD22q11.2 que codifica para la GIb que a su vez formará parte del complejo GIb-IX-V el cual es

esencial para la unión al factor de Von Willebrand, no se encuentra[21].

Brenner et al.[22], intentaron determinar el impacto clínico de esta alteración en el contexto de cirugías de corrección de cardiopatías congénitas concluyendo que pacientes con MD22q11.2 tienen significativamente menor recuento plaquetario (pre y posquirúrgico), así como mayor volumen promedio, lo cual produjo mayor tasa de sangrado en las primeras 12 horas así como mayor número y volumen de glóbulos rojos transfundidos.

No se constataron diferencias significativas en cuanto a pruebas de coagulación, tasa de reintervenciones, tiempo de estadía en UCI ni requerimiento de otros hemoderivados. Los datos presentados proceden de un estudio caso-control en "Children`s Hospital of Wisconsin". Cabe destacar que tanto el grupo de casos como de controles, presentaban tiempos similares en *circulación extracorpórea (CEC).*

Otra serie retrospectiva realizada por Lambert et al.[23], en Philadelphia reporta menores recuentos de plaquetas y mayor VCM, pero sin medir impacto clínico hemorrágico.

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo

Considerando el origen de la paratiroides en los arcos faríngeos, la alteración en la migración y desarrollo de ellos genera alteraciones en la función glandular debido a aplasia o hipoplasia paratiroidea[24]. La severidad cambia con la edad, de modo que se presenta con mayor severidad en el periodo neonatal y disminuye en la infancia pudiendo volver a aparecer en la adolescencia[25],[26]. Su prevalencia es de hasta 60%[1].

Por otra parte, el estrés quirúrgico puede desenmascarar un hipoparatiroidismo latente lo que se relaciona con baja reserva de PTH frente a un estímulo[27],[28].

Shen et al.[29], evaluaron la hipocalcemia en el contexto de corrección de cardiopatías congénitas mediante comparación entre pacientes con (casos) y sin la microdeleción (controles). Se observó que el 86% de los pacientes con la microdeleción desarrollaron esta complicación en el posoperatorio en comparación con el 47,3% de los controles; diferencia que resultó significativa. Al comparar los controles con los casos que desarrollaron hipocalcemia se observó diferencias significativas en mortalidad, falla cardíaca, arritmias, neumonía, sepsis y requerimientos de dopamina. Se consideraron tiempos similares de CEC, edad de los pacientes y complejidad de las cardiopatias congénitas entre los grupos.

Fujii et al.[30], estudiaron retrospectivamente 16 pacientes con una media de edad de 28 años portadores de la microdeleción sometidos a cirugía cardíaca en la niñez. Determinaron que la hipocalcemia puede aparecer a toda edad, documentando el mayor debut a los 38 años.

Por otra parte, al analizar el registro de exámenes, se observaron que algunos pacientes sin hipocalcemia preoperatoria, finalmente, padecen esta condición luego de la cirugía cardíaca.

Inmunosupresión

Una arista relevante en el contexto quirúrgico de los pacientes con MD22q11.2 es la inmunosupresión, la cual fue descrita por Angelo DiGeorge en estos pacientes en 1965[31].

La inmunosupresión puede ser secundaria a hipoplasia o aplasia tímica (dado que junto con la paratiroides comparten su origen embriológico en el tercer arco faríngeo[32]) siendo la inmunosupresión parcial combinada, secundaria a hipoplasia tímica, la forma más frecuente.

En este último fenotipo de presentación existe un déficit de linfocitos T y un bajo recuento de inmunoglobulinas fluctuando desde leve a moderado. La linfopenia T es más marcada en la infancia y suele presentarse después de los 6 meses de edad como infecciones respiratorias frecuentes debida a microorganismos encapsulados lo cual se atribuye a una disminución en la salida de células "*naive*" desde el timo[33],[34]. En cuanto a las inmunoglobulinas, pueden presentarse títulos bajos de IgM, IgG y sus subclases lo que predispone a infecciones recurrentes. IgA puede estar ausente, baja o elevada; en este último caso se predispone a desarrollar episodios de autoinmunidad que se pueden manifestar como anemia y trombocitopenias hemolíticas[33],[35].

Por otra parte, el fenotipo con aplasia tímica genera un cuadro severo de inmunodeficiencia, sin embargo, esta presentación es infrecuente con una prevalencia menor al 1,5%. Se presenta como una marcada deficiencia de células T, B y NK +, además de presentar niveles bajos de IgG, IgM, IgA[9]. Este grupo de pacientes merece especial atención, puesto que transfusión de hemoderivados no irradiados o concentrados de leucocitos o plaquetas podría generar una enfermedad de injerto contra huésped de evolución muy severa y potencialmente mortal por lo que se recomienda uso de hemoderivados irradiados, negativos para citomegalovirus y discutir el uso de profilaxis de infecciones por microorganismos caso a caso[33].

Por último, destacar que no siempre existe corre-

lación entre laboratorio específico (linfocitos T, subpoblaciones, niveles de anticuerpos, entre otros) y el riesgo de infección posoperatoria, por lo que su aplicación de rutina puede ser cuestionable[33].

Sullivan et al.[36], observaron un grupo de pacientes con MD22q11.2 buscando asociación entre la complejidad de la cardiopatía (simple, moderada y compleja) y los niveles de linfocitos T, considerando que la alteración embriológica afectase con la misma severidad a timo y corazón. No obstante, no se encontró asociación entre la complejidad de la cardiopatía y niveles más bajos de linfocitos T.

Complicaciones posoperatorias en cirugía cardiovascular

Para estudiar las complicaciones posoperatorias en corrección de cardiopatías congénitas Cuturilo et al[37] evaluaron pacientes con y sin MD22q11.2. La muestra se compuso por 17 casos y 17 controles, todos con cardiopatías similares entre ambos grupos.

Posterior a la cirugía, al comparar ambos grupos, se obtuvieron diferencias en cuanto a días de hospitalización siendo 37 días en casos *versus* 14 días en los controles. Además, presentaron más días en unidad de paciente crítico (10,8 *vs* 6,7). En cuanto a las complicaciones infecciosas el grupo con MD22q11.2 presentó mayor frecuencia y días de uso de antibióticos comparado con los controles (15 pacientes *vs* 7 pacientes) (17,6 días *vs* 14,6 días). Asimismo, los casos tuvieron 4 veces más casos de sepsis (8 *vs* 2 pacientes). En cuanto a la calcemia, 16 casos desarrollaron hipocalcemia y ningún control.

Por otro lado, los días para inicio de alimentación enteral fue mayor en el grupo de casos (10,3 *vs* 3,8). En todos los aspectos descritos hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Finalmente, no hubo diferencias significativas en cuanto a días de soporte ventilatorio (6,1 en casos *vs* 4,2 en controles), así como tampoco en tasa de mortalidad post-operatoria (3 *vs* 1).

Discusión

Esta revisión aporta datos bibliográficos que pueden ser útiles para anestesiólogos que se desempeñan en cardiocirugía, considerando la prevalencia de esta microdeleción en la población general y su asociación a cardiopatías congénitas.

Si bien la mayor parte de las cardiopatías asociadas a esta microdeleción suelen ser similares a las de la población general, cardiopatías congénitas severas han sido relacionadas con fuerza a la MD22q11.2 de modo que al enfrentarse a estos casos de gran complejidad o con defectos poco frecuentes, puede ser adecuado certificar el diagnóstico genético.

Paralelamente, conocer la fisiopatología y otros aspectos de la MD22q11.2, puede servir para realizar consideraciones y adelantarse a las complicaciones. Se debe tener en cuenta que el fenotipo suele ser muy amplio y, por lo tanto, las condiciones descritas pueden ser subclínicas o leves en la mayoría de los pacientes.

A pesar de que los trabajos son en base a tamaños muestrales pequeños, las conclusiones suelen ser claras de modo que estos pacientes tienen mayores riesgos de complicaciones. En general, la metodología parece adecuada dado que comparan casos y controles con distribuciones similares en cuanto a tipo de cardiopatía congénita, tiempo en CEC, edad, condición preoperatoria. Puede existir sesgo en aquellas series que seleccionaron a pacientes con condiciones más severas.

El desarrollo de estas complicaciones o condiciones está poco documentado en nuestro medio, incluso en centros de alta tasa de corrección de cardiopatías, por lo que los resultados mostrados pudiesen ser diferentes en nuestra realidad.

Los puntos clave de esta revisión se basan en que, en aquellos pacientes con fenotipos severos, existe mayor riesgo de alteraciones funcionales y anatómicas dado el origen embriológico común lo que derivará en un riesgo aumentado de hipocalcemia, inmunosupresión y cardiopatías más complejas, entre otros.

En cuanto a la mortalidad, se ha podido exponer que resulta difícil predecir si la globalidad de estos pacientes presenta un riesgo mayor. Parece razonable que aquellos con fenotipos más graves pueden correlacionarse con mayores tasas de mortalidad tanto por la técnica quirúrgica como por la mayor gravedad de las complicaciones médicas.

En síntesis, estudios avanzados y consideraciones para el plan quirúrgico y anestésico tienen que estar basados en el costo-beneficio, la confirmación de la microdeleción por biología molecular, el tipo de cardiopatía asociado, alteraciones en exámenes básicos y presencia de signos clínicos que sugieran mayor complejidad. En ese sentido, el desarrollo de protocolos de control para estos pacientes debería ser elaborado por expertos.

Conclusiones

Las cardiopatías congénitas en pacientes con MD22q11.2 son frecuentes y se asocian a un mayor

número de complicaciones tanto funcionales como anatómicas que pueden comprometer el desenlace de la cirugía correctora. Es por esto que estos pacientes presentan mayores tasas de complicaciones.

Las complicaciones más frecuentemente relacionadas son discrasias sanguíneas, hipocalcemia e inmunosupresión las cuales se encuentran ampliamente descritas en la literatura.

Respecto a la mortalidad relacionada con la cirugía, es difícil establecer cifras globales. Parece adecuado señalar que en aquellos fenotipos severos existe aumento de la mortalidad asociado a las complicaciones descritas y a cardiopatías complejas. Por lo tanto, sobre todo en aquellas formas más leves, establecer un pronóstico preciso puede ser complejo y requerirá participación de expertos.

Finalmente, se requieren estudios futuros con mayor número de pacientes involucrados y que incluyan todo tipo de presentaciones clínicas, sobretodo con mayor proporción de formas leves, para determinar con mayor detalle el impacto clínico real de esta condición genética.

Referencias

1. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet. 2007 Oct;370(9596):1443-52.
2. Hacıhamdioglu B, Hacıhamdioglu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. Appl Clin Genet. 2015 May;8:123-32.
3. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, Loyola H, Palomares M, Lay-Son G, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2014 Nov;4(11):e005041.
4. Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. Pediatr Cardiol. 2003 May-Jun;24(3):222-35.
5. Yu S, Graf WD, Shprintzen RJ. Genomic disorders on chromosome 22. Curr Opin Pediatr. 2012 Dec;24(6):665-71.
6. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. Dev Disabil Res Rev. 2008;14(1):11-8.
7. 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 Dec;13(6):613-21.
8. Rana MS, Théveniau-Ruissy M, De Bono C, Mesbah K, Francou A, Rammah M, et al. Tbx1 coordinates addition of posterior second heart field progenitor cells to the arterial and venous poles of the heart. Circ Res. 2014 Oct;115(9):790-9.
9. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. J Med Genet. 1997 Oct;34(10):798-804.
10. Kimberley AM. FISH diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. Newborn Infant Nurs Rev. 2008;8(1):e11-9.
11. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. Dev Disabil Res Rev. 2008;14(1):35-42.
12. Marino B, Digilio MC, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A, et al. Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. Am J Cardiol. 1996 Mar;77(7):505-8.
13. Carotti A, Albanese SB, Di Donato RM. Unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. Acta Paediatr Suppl. 2006 Jul;95(452):22-6.
14. Anaclerio S, Marino B, Carotti A, Digilio MC, Toscano A, Gitto P, et al. Pulmonary atresia with ventricular septal defect: prevalence of deletion 22q11 in the different anatomic patterns. Ital Heart J. 2001 May;2(5):384-7.
15. Kaneko Y, Yoda H, Tsuchiya K. Airway compression by major aortopulmonary collaterals with 22q11 deletion. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2007 Jan;15(1):e9-11.
16. Marino B, Digilio MC, Dallapiccola B. Severe truncal valve dysplasia: association with DiGeorge syndrome? Ann Thorac Surg. 1998 Sep;66(3):980.
17. Sano S, Brawn WJ, Mee RB. Repair of truncus arteriosus and interrupted aortic arch. J Card Surg. 1990 Sep;5(3):157-62.
18. Marino B, Digilio MC, Persiani M, Di Donato R, Toscano A, Giannotti A, et al. Deletion 22q11 in patients with interrupted aortic arch. Am J Cardiol. 1999 Aug;84(3):360-1.
19. Laudato N, Gupta P, Walters HL 3rd, Delius RE, Mastropietro CW. Risk Factors for Extubation Fai-

lure Following Neonatal Cardiac Surgery. Pediatr Crit Care Med. 2015 Nov;16(9):859-67.
20. Sacca R, Zur KB, Crowley TB, Zackai EH, Valverde KD, McDonald-McGinn DM. Association of airway abnormalities with 22q11.2 deletion syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017 May;96:11-4.
21. López JA, Leung B, Reynolds CC, Li CQ, Fox JE. Efficient plasma membrane expression of a functional platelet glycoprotein Ib-IX complex requires the presence of its three subunits. J Biol Chem. 1992 Jun;267(18):12851-9.
22. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, Simpson P, Bercovitz RS, Tomita-Mitchell A, et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. Pediatr Res. 2016 Feb;79(2):318-24.
23. Lambert MP, Arulselvan A, Schott A, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. Am J Med Genet Part A.; 2017. pp. 1-7.
24. Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. Arch Dis Child. 2003 Jun;88(6):520-2.
25. Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P. Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11 deletion. J Pediatr. 1996 Apr;128(4):563-7.
26. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, Makita Y, Maesaka H, Okada T, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. Eur J Pediatr. 1998 Jan;157(1):34-8.
27. Schaan BD, Huber J, Leite JC, Kiss A. Cardiac surgery unmasks latent hypoparathyroidism in a child with the 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Jul;19(7):943-6.
28. Kapadia CR, Kim YE, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Katz LE. Parathyroid hormone reserve in 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2008 Mar;10(3):224-8.
29. Shen L, Gu H, Wang D, Yang C, Xu Z, Jing H, et al. Influence of chromosome 22q11.2 microdeletion on postoperative calcium level after cardiac-correction surgery. Pediatr Cardiol. 2011 Oct;32(7):904-9.
30. Fujii S, Nakanishi T. Clinical manifestations and frequency of hypocalcemia in 22q11.2 deletion syndrome. Pediatr Int. 2015 Dec;57(6):1086-9.
31. Cooper MD, Peterson RD, Good RA. A new concept of the cellular basis of immunity. J Pediatr. 1995;67(5):907-8.
32. Holländer G, Gill J, Zuklys S, Iwanami N, Liu C, Takahama Y. Cellular and molecular events during early thymus development. Immunol Rev. 2006 Feb;209(1):28-46.
33. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. Cell Mol Life Sci. 2012 Jan;69(1):17-27.
34. Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Clin Diagn Lab Immunol. 1999 Nov;6(6):906-11.
35. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child. 2002 Jun;86(6):422-5.
36. Sullivan KE, Crowley TB, Maurer K, Goldmuntz E, Gaynor JW, Zackai E, et al. T-cell lymphopenia in 22q11.2 deletion syndrome: relationship to cardiac disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Mar - Apr;6(2):690-1.
37. Cuturilo G, Drakulic D, Jovanovic I, Ilic S, Kalanj J, Vulicevic I, et al. The Impact of 22q11.2 Microdeletion on Cardiac Surgery Postoperative Outcome. Pediatr Cardiol. 2017 Dec;38(8):1680-5.