

F. Cañabate Reche, J.J. García Peñas,
M. González-Ripoll Garzón,
C. Ruiz Gómez, J. López Muñoz

An Esp Pediatr 1996;45:205-208.

Introducción

El síndrome velocardiofacial (SVCF), definido por primera vez por Shprintzen en 1978⁽¹⁾ en 12 niños, aunque descrito ya por Strong en un caso familiar previamente⁽²⁾, se caracteriza por presentar⁽³⁾ fisura palatina abierta o submucosa, anomalías cardíacas, particularmente de tipo conotruncal, facies dismórfica, hipotonía, retraso del desarrollo con dificultad de aprendizaje y estatura baja como hallazgos característicos. Es un cuadro de presentación muy infrecuente y que se publica muy escasamente fuera de la institución que lo comunicó originalmente, y que es centro de referencia para su manejo⁽³⁾. Tras revisar mediante Med Line la literatura internacional sobre el cuadro en los últimos 15 años, no hemos encontrado ningún caso publicado en lengua española.

Presentamos cuatro casos de SVCF, describiendo su evolución natural, así como las distintas anomalías asociadas. Se comentan aspectos genéticos del cuadro. Se insiste en la importancia del conocimiento del cuadro para el pediatra interesado en la dismorfología.

Material y métodos

Revisamos de forma retrospectiva las historias clínicas de cuatro niños (dos varones y dos mujeres) diagnosticados de SVCF entre enero de 1991 y junio de 1994, en virtud de la asociación de: 1) Dismorfia facial característica: facies alargada, hipertelorismo, raíz nasal ancha, nariz prominente, philtrum labial largo, orejas displásicas y asimetría facial con el llanto. 2) Cardiopatía congénita, y 3) Anomalías palatinas.

En todos los pacientes se analizan: debut clínico, antecedentes personales y familiares, tipo de cardiopatía congénita, dismorfia facial, anomalías palatinas, malformaciones asociadas, desarrollo psicomotor y pondoestatural y evolución clínica.

En todos los casos se realizaron: analítica hemática (hemograma, bioquímica general, coagulación), valoración cardiológica (radiografía de tórax, ECG y ecografía), TAC craneal, ecografía abdominal, cariotipo con estudio de bandas, estudio inmunológico (inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias) y

Síndrome velocardiofacial. Evolución natural de cuatro casos. Malformaciones asociadas



Figura 1. Dismorfia facial. Caso nº 1. Hipertelorismo, raíz nasal ancha y hundida, philtrum labial largo, asimetría facial con el llanto.

valoración oftalmológica (oftalmoscopia). En tres casos (núms. 1, 2, 4) se realizó cateterismo cardíaco. En dos (casos 1 y 4), tránsito digestivo superior con estudio seriado de deglución y valoración ORL, mediante laringoscopia directa e indirecta. En tres casos (núms. 1, 2 y 4), EEG. En uno, RMN craneal (nº 1). En tres casos, estudio de serie esquelética.

Resultados

Los cuatro casos debutaron clínicamente en período neonatal inmediato, asociando soplo cardíaco y dismorfia facial. En los casos 1 y 4 se presentó además crisis de cianosis en las primeras horas de vida. Antecedentes familiares: caso nº 2, comunicación interventricular en un hermano. Tres de los casos procedían de áreas de nuestra provincia en las cuales el cultivo intensivo bajo plástico es práctica habitual. El 4º es de etnia gitana. El embarazo fue normal, y el parto a término, vaginal y eutócico en los cuatro casos. El caso nº 1 presentó hidramnios y crecimiento intrauterino retardado grave (peso recién nacido 1.950 g, perímetro cefálico 34 cm, longitud 44 cm). Los hallazgos cardiológicos se desarrollan en la tabla I. Los cuatro casos asociaron dismorfia facial típica ya descrita, muy marcada en el caso nº 1 (Fig. 1), y asimetría facial con el llanto secundaria a hipoplasia del orbicular oris. Entre las anomalías palatinas, tres de los casos (núms. 1, 3, 4) mostraron paladar ojival con incoordinación velofaríngea. El caso 2 presentó fisura palatina com-

Servicio de Pediatría. Hospital «Torrecárdenas». Almería.

Correspondencia: Francisco Cañabate Reche.

C/ Blasco Ibáñez 25, 2º-5. 04006 Almería.

Recibido: Julio 1995

Aceptado: Febrero 1996

Tabla I Hallazgos cardiológicos

<i>Cardiopatía congénita</i>	<i>Debut cardiológ.</i>	<i>Crisis de cianosis</i>	<i>ICC</i>	<i>Rx tórax</i>	<i>Ecocardiografía</i>	<i>Cateterismo</i>
1. Fallot, atresia val. pulmonar hipoplasia ramas pul.	RN cianosis, 8 h soplo en b.p.i. y zona de ductus	RN severas recurrentes e invalidantes	RN frecuentes descompensaciones	Corazón en zueco. Hipoperf. pulmonar	Atresia val. pulmonar, CIV membranosa Hipertrofia VD, Hipoplasia pulmonar	Ramas pulmonares hipoplásicas tronco
2. Fallot	RN soplo sistólico en mesocardio	Desde los 3 m ocasionales bien toleradas	No	Igual 1	EP valvul. CIV membranosa Hipertrofia VD, arco aórtico der.	Situación Fallot
3. Estenosis pulmonar supra-valv.	RN soplo sistólico foco pulmonar	No	No	Leve cardiomegalia derecha	EP supra-valv. Válvula, infundíbulo y arco pulmonar normales	No realizado
4. Fallot Atresia pulmonar Hipoplasia ramas pul.	RN cianosis 12 h soplo en b.p.i. y en área ductus	RN severas, recurrentes	Debut 2 m Bien controlada con diuréticos	Igual 1	Igual 1	Igual 1

pleta del paladar óseo y blando. Los casos 1, 2 y 4 presentaron retraso pondoestatural moderado-severo, de inicio desde el primer trimestre, con mayor afectación del peso, además de infecciones respiratorias de repetición. También tres de los casos (núms. 1, 3, 4) asociaron retraso psicomotor moderado-severo de carácter mixto, con mayor componente estático, desde las primeras fases de desarrollo. Los casos 1 y 4 presentaron crisis de broncoespasmo, de carácter moderado-grave, sin infección previa. Otras malformaciones asociadas se describen en la tabla II. En los casos 1 y 2 se produjeron crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas coincidentes con fiebre y con estudio EEG normal. El nº 4 asoció crisis parciales motoras con fiebre y sin ella, con focalidad parietal derecha en el estudio EEG.

Entre los exámenes complementarios destacan: estudio de metabolismo fosfocálcico, inmunológico y cariotipo normales. Radiografía de tórax (Fig. 2): corazón «en zueco» con disminución de la perfusión pulmonar en los casos afectos de situación Fallot; imagen tímica normal. TAC craneal: atrofia córtico-subcortical en el caso nº 4 e hidrocefalia tetraventricular en el caso 1. En éste la RMN craneal mostró hipogenesia-atrofia del cuerpo caloso, con hidrocefalia tetraventricular no activa. Se

realizó cirugía cardíaca mediante la intervención de Blalock Tausig en período neonatal en los caso 1 y 4 y a los 2 años de edad en el caso 3. El caso nº 1 que precisó cierre de la fístula traqueoesofágica en período neonatal inmediato y posteriormente gastrostomía para alimentación, fue exitosa a los 30 meses de vida como consecuencia de su insuficiencia cardíaca congestiva, tras un episodio de hemorragia digestiva alta masiva.

Comentarios

El SVCF es un cuadro de descripción reciente y manejo muy centralizado⁽³⁾. Shprintzen y cols. habían publicado, hasta 1991, 60 casos^(3,4), siendo 87 los casos que hemos podido recoger descritos por otros autores hasta la actualidad^(3,5,6). A pesar de esta relativa escasez de publicaciones sobre el cuadro, sus características se han ido delimitando progresivamente en los últimos 15 años. Todos los pacientes tienen una apariencia facial similar, ya comentada. En los 60 pacientes descritos por Shprintzen en 1981⁽⁴⁾ las malformaciones cardiovasculares más frecuentes fueron: defecto del septo ventricular, arco aórtico derecho y tetralogía de Fallot. La presencia de SVCF es frecuente en pacientes que, como dos de nuestros casos, presentan defectos del

Tabla II Otras malformaciones asociadas

Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Atresia esófago tipo II (clasificación de Ladd)	Displasia de caderas bilateral	No	Hernia inguinal bilateral
Hidrocefalia tetraventricular no activa			Hidronefrosis por estenosis pieloureteral bilateral
Hipogenesia Atrofia de cuerpo calloso			
Persistencia del vítreo primitivo Atrofia óptica Displasia de cadera bilateral			Atrofia corticosubcortical moderada

septo ventricular asociados a atresia pulmonar y arterias pulmonares hipoplásicas⁽⁵⁾. Esta grave forma de tetralogía de Fallot, denominada inicialmente por autores japoneses⁽⁸⁾ como facies de anomalía conotruncal, no es probablemente más que una variante del SVCF^(3,5). El síndrome cardiocfacial de Cayler descrito por este autor en 1969⁽⁹⁾ asocia cardiopatía congénita con facies de llanto asimétrico por hipoplasia de músculo triangular de los labios. Ocho de los 11 pacientes descritos por Rodríguez Núñez y cols.⁽¹⁰⁾, en los que se encontró facies asimétrica con el llanto asociada con otras malformaciones congénitas, presentaron síndrome de Cayler con afectación cardíaca preferentemente del área conotruncal. En otro caso, en el que no se demostró cardiopatía asociada, presentaba facies asimétrica con el llanto y paladar ojival. Todo ello hace pensar que también nos encontramos en este caso ante una manifestación más de un síndrome de amplio espectro que engloba diferentes entidades.

La presencia de retraso psicomotor y pondoestatural es habitual en los pacientes afectados de SVCF^(1,5). Las crisis de broncoespasmo descritas por primera vez por Jedele y cols.⁽⁵⁾ en pacientes afectados del cuadro, se presentaron en dos de nuestros casos. Aunque en tres casos registramos infecciones respiratorias de repetición, en ninguno se apreció hipocalcemia, disminución radiológica del volumen tímico o alteraciones en el estudio inmunológico, hallazgos también habituales del cuadro. Precisamente la similitud clínica del SVCF con el síndrome de Di George, llevó a establecer una correlación entre los dos cuadros⁽¹¹⁾. A su vez, el conocimiento de que una traslocación no balanceada entre el brazo corto y la región proximal del cromosoma 22, 22 (22pter 11) era la alteración genética más frecuente en el segundo^(7,12), motivó el análisis mediante genética molecular de la misma zona en los pacientes afectados de SVCF, consiguiéndose demostrar una delección en el interior del brazo largo del cromosoma 22 (22q11). Siguiendo este mismo razo-



Figura 2. Radiografía de tórax. Caso nº 4. Imagen tímica normal. Corazón «en zueco» con disminución de la perfusión pulmonar.

namiento, esta alteración se ha detectado no sólo en el SVCF y el de Di George, sino también recientemente^(13,14) en algunos tipos de defectos cardíacos conotruncales, en el síndrome de Cayler, así como en la anomalía de facies conotruncal descritos previamente. Todo ello ha llevado a englobar este conjunto de procesos que se caracterizan por presentar anomalías faciales asociadas a afectación cardíaca preferentemente dentro del área conotruncal, y en las que existe una base genética común dentro del denominado, de forma genérica, fenotipo CATCH 22⁽¹⁴⁾.

En el paciente afecto de SVCF la presencia de esta alteración genética no es predictora de la expresión fenotípica que puede ser muy variable⁽⁷⁾. La técnica de hibridación con fluorescencia «in situ» de los cromosomas en metafase usando las pruebas de cósmidos de la región cromosómica del síndrome de Di George, consigue la detección de la delección en el 68% de los pacientes afectados de SVCF, haciendo posible, además, el diagnóstico prenatal del cuadro⁽¹⁵⁾. El estudio genético fue normal en los cuatro casos que presentamos. Aunque en todos los casos su petición fue orientada, se utilizó tecnología convencional.

Shprintzen y cols.⁽⁴⁾ refieren cuatro madres sanas que recibieron agentes inductores del embarazo durante el primer trimestre y una madre que estuvo expuesta a gases anestésicos durante el mismo. En nuestros casos destaca una presentación muy recortada en el tiempo, perteneciendo tres de ellos a una zona de nuestra provincia, el poniente almeriense, en que el cultivo intensivo bajo plástico es práctica habitual y el medio de vida de las familias afectas, lo que conlleva la frecuente exposición a pesticidas durante el embarazo. El cuadro se ha relacionado en general con pacientes de etnia caucásica⁽³⁾, no habiéndose descrito en niños de etnia gitana, a la que pertenece nuestro cuarto caso.

Terminamos resaltando la importancia de este cuadro, probablemente infradiagnosticado, y que debe sospecharse en todo paciente con dismorfia facial peculiar, asociada a cardiopatía congénita principalmente del tipo de Fallot. En todos los casos de

SVCF debe realizarse, además, estudio de metabolismo fosfocálcico e inmunológico para descartar la posible asociación con síndrome de Di George.

Bibliografía

- 1 Shprintzen RJ, Golberg RB, Lewin ML y cols. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies and learning disabilities: velo-cardio facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978;**15**:56-62.
- 2 Strong WB. Familial syndrome of right-syded aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *J Pediatr* 1968;**73**:882-888.
- 3 Lipson AY, Yuille D, Angel M, Thompson PG, Van der Voord JG, Beckenham EJ. Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognise. *J Med Genet* 1991;**28**:596-604.
- 4 Shprintzen RJ, Golberg RB, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981;**67**:167-172.
- 5 Jedele KB, Michels VV, Puga FJ, Feldt RH. Velo-cardio-facial syndrome associated with ventricular septal defect, pulmonary atresia and hypoplastic pulmonary arteries. *Pediatrics* 1992;**89**:915-919.
- 6 Haapanen MI, Somer M. Velocardiofacial syndrome: analysis of phoniatric and other clinical findings. *Folia Phoniatr* 1993;**45**:239-246.
- 7 Motzkin B, Marion R, Goldberg R, Shprintzen R, Saeuyer P. Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion. *J Pediatr* 1993;**123**:406-409.
- 8 Takao A, Ando M, Cho K, Kinouchi A, Murakami Y. Etiologic categorization of common congenital heart disease. En: Van Praagh R, Takao A (eds). *Etiology and Morphogenesis of congenital heart disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, 1980; 253-269.
- 9 Cayler GG. Cardiofacial syndrome: congenital heart disease and facial Weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child* 1969;**44**:69.
- 10 Rodríguez Núñez A, Fuster Siebert M, Castro Gago M, Fernández Lorenzo JR, Peña Guitián J. Facies asimétrica con el llanto y cardiopatías congénitas. *Rev Lat Cardiol* 1991;**12**:178-182.
- 11 Stevens CA, Carey JC, Shigeoka AO. Di George anomaly and velocardiofacial syndrome. *Pediatrics* 1990;**85**:526-530.
- 12 Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, Wilson DJ, Coodship JA, Cross IE, Burn J. Velocardiofacial syndrome associated with chromosome 22 deletion encompassing the Di George locus. *Lancet* 1992;**339**:1138-1139.
- 13 Driscoll DA. Genetic basis of Di George and velocardiofacial syndromes. *Curr Opin Pediatr* 1994;**6**:702-706.
- 14 Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet* 1994;**53**:303-304.
- 15 Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in Di George and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;**30**:813-817.