

E. Fernández-Egea¹
A. Ferrer del Álamo²
M. Torrebaddell Burriel²
A. Carrió Ybáñez³

El síndrome velocardiofacial en la interconsulta psiquiátrica en un hospital general

¹ Servicio de Psiquiatría
Institut de Neurociències
² Servicio de Hematología
Institut de Malalties
Hemato-Oncològiques
(ICMHO)

³ Unidad de Hematopatología
Servicio de Genética
Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB)
Hospital Clínic
Barcelona

Los síndromes psicóticos secundarios a alteraciones genómicas tienen una baja prevalencia y pueden pasar fácilmente inadvertidos en la práctica clínica diaria. El síndrome velocardiofacial o síndrome de DiGeorge (SVCF/SDG) es el trastorno genómico más frecuentemente asociado a una delección intersticial de la región 22q11, con una incidencia de 1 por cada 4.000 recién nacidos. Las manifestaciones clínicas constituyen una pléyade de alteraciones cardíacas, faciales, urogenitales y psiquiátricas, entre las que destaca la esquizofrenia o el trastorno esquizofreniforme con una incidencia de cerca del 30 % a lo largo de la vida. A continuación presentamos el caso de una paciente de 21 años de edad que ingresó en el servicio de hematología de nuestro hospital por una pancitopenia secundaria a metimazol y que presentaba antecedentes psiquiátricos no bien filiados y realizaba tratamiento antipsicótico.

Palabras clave:

Síndrome velocardiofacial. Cromosomas. Malformaciones congénitas.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(1):67-68

Velo-Cardio-Facial syndrome at the psychiatry consulting-liaison service in a general hospital

Psychotic syndromes secondary to genomic disorders have low prevalence and may easily go unnoticed in the daily clinical practice. The velo-cardio-facial syndrome or DiGeorge syndrome (VCFS/DGS) is the genomic disorder most frequently associated to an interstitial deletion of the 22q11 region, with an incidence of one per every 4,000 newborns. Clinical manifestations constitute a constellation of cardiac, facial, urogenital and psychiatric disorders, among which schizophrenia or schizophreniform disorder stand out with an incidence of about 30 % over the lifetime. In the following, we present the case of a 21 year old female patient who was admitted to the hematology service of our hospital due to pancytopenia secondary to me-

timazole, who had non-specified psychiatric background and who received antipsychotic treatment.

Key words:

Velo-cardio-facial syndrome. Chromosomes. Congenital malformations.

Los síndromes genéticos causados por reordenamientos cromosómicos que dan lugar a alteraciones de dosis génica se caracterizan por retraso mental y/o malformaciones congénitas. La región 22q11 es especialmente susceptible a los reordenamientos cromosómicos¹, siendo el síndrome velocardiofacial/síndrome de DiGeorge (SVCF/SDG) el trastorno genómico más frecuentemente asociado a una delección intersticial, con una incidencia de 1 por cada 4.000 recién nacidos². Las manifestaciones clínicas incluyen retraso mental, trastornos del aprendizaje, defectos cardíacos conotruncuales, malformaciones urogenitales, faciales, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea y lenguaje nasal. También pueden presentar agenesia o hipoplasia tímica, hipoparatiroidismo, hipocalcemia, sordera neurosensorial o de conducción y alteraciones esqueléticas. La incidencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes es elevada, siendo la esquizofrenia frecuente (25-30 %)³. A continuación presentamos el caso de una paciente con un trastorno esquizofreniforme diagnosticado 5 años antes que ingresó en el servicio de hematología de nuestro hospital para estudio y tratamiento de una pancitopenia severa. Presentaba diversas malformaciones y las complicaciones durante su ingreso permitieron finalmente el diagnóstico sindrómico.

Se trata de una paciente de 21 años de edad con antecedentes de: a) tetralogía de Fallot intervenida quirúrgicamente en 1985 (cierre de la comunicación interventricular [CIV] y ampliación del tracto de salida del ventrículo derecho) y reintervenida en 1995 (colocación de una prótesis biológica pulmonar y cierre de la CIV residual); b) paladar ojival; c) hipoacusia bilateral desde la infancia tratada mediante estapedectomía a los 15 años; d) estrabismo bilateral intervenido en tres ocasiones; e) escoliosis lumbar idiopática intervenida en 1993 (fijación metálica y colocación de injertos óseos); f) disnomia; g) retraso del aprendizaje detectado

Correspondencia:

Emilio Fernández-Egea
Servicio de Psiquiatría (G096)
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
Correo electrónico: EEGEA@clinic.ub.es

durante la infancia; h) flúter auricular diagnosticado en 1995 tratado mediante ablación del foco auricular ectópico sin éxito y posteriormente con amiodarona; i) trastorno esquizofreniforme diagnosticado a los 16 años caracterizado por elevada suspicacia, ideación delirante y autorreferencial de 1 año de duración, tratado con olanzapina 5 mg/día y sin recidivas posteriores, y j) hipertiroidismo secundario a tratamiento con amiodarona diagnosticado en octubre de 2002, en tratamiento con metimazol.

La paciente ingresó en enero de 2003 en el servicio de hematología para estudio de una pancitopenia severa (leucocitos, $0,9 \times 10^9/l$; neutrófilos, $0,3 \times 10^9/l$; Hb, 81 g/l, Hto, 25 %; reticulocitos, $3,5 \times 10^9/l$, y plaquetas, $7 \times 10^9/l$) detectada a raíz de un síndrome febril de foco abdominal. El mielograma mostró una médula hipocelular, con disminución de las tres series hematopoyéticas y ausencia de blastos. La biopsia medular puso de manifiesto una relación celularidad/grasa muy disminuida, con persistencia de focos eritroblásticos y aislados elementos de las series granulocítica y megacariocítica. Con el diagnóstico de aplasia medular probablemente secundaria a metimazol se retiró dicho fármaco y se inició antibioticoterapia empírica de amplio espectro, G-CSF y soporte transfusional. Durante el ingreso la paciente presentó una hipocalcemia severa (calcemia, 6 mg/dl) con tetania, que se resolvió con aporte de calcio. Las determinaciones de PTH y vitamina D₃, así como la eliminación urinaria de calcio resultaron normales. La paciente presentaba una intolerancia a la ingesta oral que dificultaba el tratamiento antipsicótico y una alteración del estado de ánimo en forma de tristeza, por lo que se solicitó valoración psiquiátrica.

La exploración psicopatológica no evidenció sintomatología depresiva ni alteraciones sugestivas de cuadro psicótico, estableciéndose el diagnóstico de reacción de desmoralización no patológica y se inició tratamiento con olanzapina bucodispersable y psicoterapia de apoyo. Dado el contexto de la paciente, se solicitó un estudio genético con el objetivo de descartar un SDG, que evidenció la existencia de una deleción de 22q11 (fig. 1). La paciente fue dada de alta al mes del ingreso con un buen estado general, eutímica y con unos valores hemoperiféricos normales, salvo por la persistencia de una plaquetopenia leve ($80 \times 10^9/l$). Las sucesivas determinaciones de hormonas tiroideas llevadas a cabo en este período resultaron normales, por lo que la paciente no recibió tratamiento específico.

El estudio de las alteraciones asociadas a la deleción de 22q11 se ha llevado a cabo desde diferentes ámbitos. Un estudio reciente⁴ sugiere que en todos los pacientes con tetralogía de Fallot asociada a otras malformaciones se debería realizar un análisis específico de esta región. En cuanto a la relación del SVCF con la esquizofrenia, diferentes estudios realizados en pacientes esquizofrénicos han puesto de manifiesto una elevada prevalencia de la deleción 22q11 (superior al 2 %)⁵. En este sentido diversos trabajos sugieren descartar la existencia de alteraciones en 22q11 en aquellos pacientes con trastornos psicóticos que presenten alguno de los rasgos

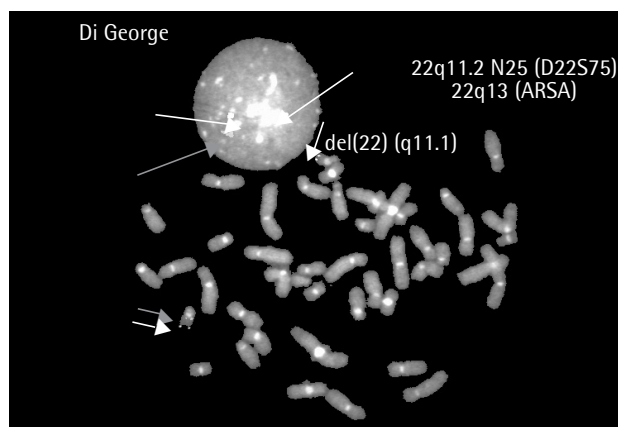


Figura 1 Deleción de 22q11.2 en el SDG/SVCF (región CATCH 22) mediante la técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization), sondas N25 (D22S75) SpectrumOrange/ARSA (22q13.3) SpectrumGreen Control Probe. La ausencia de señal naranja en un cromosoma 22 indica la deleción del locus 22q11.2.

fenotípicos o metabólicos propios del SVCF^{6,7}. Trabajos recientes sugieren la importancia de los polimorfismos del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Val158/Met158)⁸. Esta enzima, cuyo gen se localiza en la región 22q11, es la responsable del metabolismo de la dopamina y su disfunción podría relacionarse con el inicio de la psicosis a través del aumento de los niveles séricos de dopamina.

BIBLIOGRAFÍA

- McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002;70:1077-88.
- Tezenas Du Montcel S, Mendizabai H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 1996;33:719.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940-5.
- Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H, et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000;92:269-72.
- Karayorgou MA, Morris B, Morrow RJ, Shprintzen R, Goldberg J, Borrow A, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-6.
- Murphy KC, Owen J. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:397-402.
- Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 2002;359:426-30.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160:469-76.