



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



ESTUDIO CLÍNICO DE PACIENTES CON DELECIÓN 22q11 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA EL
DR. CARLOS EDUARDO PIÑA AVILÉS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

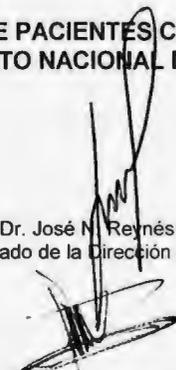
TUTORA DE TESIS: DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



MÉXICO, D.F.

2005

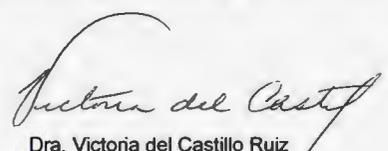
**ESTUDIO CLÍNICO DE PACIENTES CON DELECIÓN 22q11 EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



Dr. José N. Reynés Manzur
Encargado de la Dirección de Enseñanza.



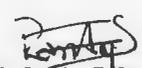
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefa del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado.



Dra. Victoria del Castillo Ruiz
Tutora del trabajo de investigación.
Profesora Titular del curso.



M en C. Bertha Molina Álvarez
Cotutora del trabajo de investigación.



M en C. Sandra E. Ramos Ángeles
Cotutora del trabajo de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Al creador del DNA y su entorno...

A mis dos madres: Miriam y María.

A la Dra. Victoria Del Castillo Ruiz
Con mucho afecto y agradeciendo su apoyo, ejemplo y amistad.

A las M en C. Bertha Molina y Sandra Ramos
Por sus enseñanzas y apoyo para la realización de esta tesis.

Maestras, amigas y ejemplo a seguir:
Dras. Esther Lieberman Hernández, Ariadna González Del Ángel y María del Carmen Esmer Sánchez. Mil gracias por su paciencia, apoyo y sobre todo por mi formación.

A mis hermanos
Georgina Arteaga, Camilo Villarroel, Emiy Yokoyama, David Ríos, Leonardo Flores y Werther Arjona (+), gracias por su amistad y afecto incondicional en todo momento.

Grandes Maestros, compañeros y amigos: Lorena Orozco, Sara Frías, Alessandra Carnevale, Beatriz Blanco, Marcela Vela Amieva, Paty Pérez Vera, Oreth Montero, Roberto Cruz, Consuelo Salas, Lorenza Legarreta, Silvia Sánchez, Laura Gómez, Luz Velasco, Lupita Ordaz, Cesárea Bermudez, Margarita Chávez, Silvia Jimenez, Yolanda Saldaña, Miguel Ángel Álcantara, Rafael Velázquez, Miguel Macías, Ricardo Lee. Gracias por compartir sus conocimientos, disciplina y amor por lo que hacen.

A mis grandes amigos y colegas: Barbara Asch, Roberto Avendaño, Rocío Arce, Laura Flores, Joanna Delgado, Mariví Cervera, Nora Urraca, Silvia Vidal.

Por mis valiosas rotaciones a los Drs: Dora Gilda Mayén, Rocío Báez, Mónica Aguinaga, Isabel Llano, Elisa Alonso, Astrid Rassmusen, Silvia Vidal, Oswaldo Mutchinik. Con todo mi respeto y admiración.

Por apoyarnos, prevenirnos de los regaños etc. Conchita, Martha y Mario, mil gracias!

Cristina: Te quedó guapisimo el Guille, los quiero!

Adán Hamblert: no sigas mi ejemplo, se mejor!

ÍNDICE

Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Justificación.....	17
Objetivos.....	18
Clasificación de la investigación.....	18
Material y métodos.....	19
Análisis estadístico.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	27
Conclusión.....	32
Figuras.....	33
Anexos.....	36
Bibliografía.....	38

RESUMEN

Los individuos con síndrome por delección 22q11 (22q11DS) presentan más de 180 alteraciones y defectos al nacimiento, con expresividad variable. El padecimiento tiene una incidencia aproximada de 1 en 4000 recién nacidos vivos. Del 5-10% son casos familiares con transmisión dominante; el porcentaje restante pertenece a mutaciones *de novo*. La microdelección de ~3 Mb involucra varios genes y condiciona haploinsuficiencia. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante estudio de FISH identificándose microdelecciones en 85 a 95% de los pacientes.

En el presente estudio se describen las características clínicas de 66 pacientes estudiados en el Departamento de Genética de los años 2001 a 2004. en quienes por sospecha clínica de 22q11DS se solicitó estudio de FISH, reportándose de manera descriptiva, los hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete consignados en los expedientes de pacientes negativos y positivos para la delección. En los individuos con 22q11DS se observó asociación estadística significativa para la facies alargada, nariz piriforme e incompetencia velopalatina; por lo que las dismorfias faciales pudieran representar los datos clínicos más orientadores para solicitar la prueba de FISH. Deben hacerse más estudios que describan las manifestaciones fenotípicas en los individuos con 22q11DS para poder establecer criterios clínicos encaminados a la realización de estudios citogenéticos moleculares así como de correlación genotipo-fenotipo para brindar un asesoramiento genético de certeza.

ANTECEDENTES

Frecuencia

La deleción cromosómica más frecuente en humanos es la deleción 22q11.2, con una incidencia aproximada de 1 en 4000 recién nacidos vivos; del 5-10% de las deleciones corresponden a casos familiares y el porcentaje restante pertenece a mutaciones *de novo* (1, 2) [MIM188400].

Características Clínicas

Esta alteración se asocia con más de 180 diferentes manifestaciones y defectos al nacimiento que se presentan en diferentes combinaciones y con diferentes magnitudes de gravedad (1,2).

La correlación entre la deleción y el fenotipo relacionado se realizó alrededor de los años de 1991 a 1993 y los pacientes descritos fueron diagnosticados como síndrome de DiGeorge (SDG) o como velocardiofacial (VCF). El SDG se caracteriza por hipoplasia de timo y paratiroides, alteraciones del cuarto arco branquial y defectos cardíacos conotruncales, mientras que en el VCF destacan incompetencia velofaríngea, defectos cardíacos congénitos, facies característica y dificultades para el aprendizaje (1-3).

Actualmente se considera que además de los fenotipos del SDG y VCF, otros cuadros clínicos se relacionan a esta microdeleción, tales como facies característica con defectos conotruncales, muchos casos de síndrome de Opitz G/BBB, síndrome cardiofacial de Cayler, Sphrintzen, CATCH 22 y Sedlačková; por lo que en una misma familia con esta microdeleción se pueden establecer diferentes diagnósticos a través de la clínica. Dada la expresividad del padecimiento algunos autores proponen el término colectivo de síndromes por deleción 22q11 (22q11DS) (1-4).

Los individuos con 22q11DS, presentan una gran variedad de características fenotípicas entre las que se describen de manera mas frecuente:

1) Cráneo-facial.

A nivel cráneo-facial, la facies tiende a ser alargada y destacan alteraciones a nivel ocular, nasal y de pabellones auriculares. Por su expresividad variable, no deben ser los únicos datos a considerar en el diagnóstico. En poblaciones afro-americanas las alteraciones faciales pueden pasar desapercibidas (2-4).

Ojos

Krantz y cols en 1997 en un estudio de 33 pacientes reportaron epicantero (3%) distiquiasis (3%) y ptosis (9%), mientras que otros hallazgos fueron nervios corneales aislados (3%), esclero-córnea (3%), ambliopía en 6%, nervio óptico pequeño (7%), criptas del iris profundas(10%), estrabismo (13%), vasos de retina tortuosos (58%) y embriotoxon posterior (69%). La incidencia de astigmatismo, miopía e hiperopia fué similar a la población general. Los pacientes no tuvieron cataratas ni colobomas (5).

Nariz y Oídos

Las anomalías en oídos incluyen pabellones auriculares pequeños, acopados o prominentes, hélix plegado; hoyuelos o apéndices preauriculares y meato auditivo estrecho. La nariz puede observarse con raíz prominente, punta bulbosa con alas hipoplásicas o de forma piriforme. Se observa también laringomalacia y membranas laríngeas. Son comunes la otitis crónica y sinusitis crónica (1-4).

Cavidad oral

La principal alteración se observa en el paladar; en la literatura mundial se menciona una frecuencia para esta anomalía del 64-69%, destacando la incompetencia velofaríngea, paladar hendido submucoso y paladar hendido (3, 4). Sin embargo, a edades tempranas estas alteraciones pueden no ser diagnosticadas de manera precisa.

En la tabla 1 se muestra un estudio realizado por McDonald y cols en 1999 a 250 pacientes, de los cuales el 69% presentaron alteraciones palatinas y 17 % fueron normales (5).

Tabla 1. Frecuencia de alteraciones palatinas en 250 pacientes con delección 22q11.

Hallazgos en paladar	% de pacientes
Incompetencia velo faríngea	35%
Paladar hendido submucoso	16%
Paladar hendido	11%
Úvula bifida	5%
Paladar hendido y labio hendido	2%
Requieren seguimiento*	14%
Normal	17%

- * pacientes sin alteración estructural palatina pero que por ser muy jóvenes no pudieron ser evaluados en el aspecto del lenguaje.

Aunque no se conoce la frecuencia exacta, se han reportado casos de pacientes con 22q11DS con presencia de membranas laríngeas, hay un reporte de membrana subglótica congénita en una madre y su hijo (6).

Se han reportado también dos pacientes con displasia medifacial (similar a la de pacientes con holoprosencefalia, pero sin alteraciones cerebrales), paladar hendido bilateral, alteraciones psiquiátricas, uno de ellos con atresia anal y el otro con alteraciones cardíacas (7).

2) Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas son raras, aunque el 70-90% de los pacientes cursan con hipotonía y problemas de aprendizaje con una frecuencia del 70 a 90%. Se ha observado que las crisis convulsivas pueden asociarse a hipocalcemia (1-4).

3) Desarrollo psicomotor y coeficiente intelectual

La mayoría de los pacientes tienen problemas de aprendizaje y una baja proporción presentan retraso mental; el retraso en el lenguaje está condicionado por hipernasalidad en 70% de los casos.

El retraso en el desarrollo cognitivo se detecta alrededor de los 4 años, ya que antes de esta edad los pacientes presentan un coeficiente intelectual cercano o igual a los niños de su edad. Las áreas predominantemente afectadas son las de conocimiento abstracto y resolución de problemas. Solot y cols. reportaron en 12 preescolares que evaluados con la escala WPPSI-R, tuvieron un coeficiente intelectual de 78 ± 11 con promedio de CI verbal 82 ± 15 , pero el 88% tuvieron retraso en el lenguaje de leve a grave (5).

En la edad escolar se ha observado una disminución del coeficiente intelectual hasta de 20 puntos. Moss y cols. evaluaron a 55 escolares con la escala de Weschler y encontraron un 73% con CI normal ó limítrofe y 27% con retraso mental. Por otro lado, la memoria de aprendizaje fué superior a la visual (5).

3) Alteraciones cardíacas

En la literatura mundial, las alteraciones cardíacas congénitas se reportan con una frecuencia aproximada del 75 %. Estas alteraciones, son la causa más común de

morbilidad y mortalidad en estos pacientes, la muerte ocurre dentro de los primeros 5 meses (55% fallece al mes y 86% ha muerto a los 6 meses), en un estudio realizado a 161 pacientes con 22q11DS por McDonald y cols. en 1997, se reportó que 22% no presentaron alteraciones cardíacas (1-5, 8).

El tipo de cardiopatía es variable, sin embargo, se ha observado con mayor frecuencia involucro del tracto de salida del flujo sanguíneo desde el corazón y de los derivados de las arterias de los arcos branquiales: tetralogía de Fallot, interrupción del cayado de la aorta y tronco arteriovenoso (1,2,8).

En la tabla 2 se muestran las alteraciones cardíacas encontradas en 222 (76%) de 250 pacientes en un estudio realizado por McDonald y cols. en 1999.

Tabla 2. Frecuencia de alteraciones cardíacas encontradas en 222 pacientes con delección 22q11.

Hallazgos cardiológicos	% de pacientes
Tetralogía de Fallot	22%
Interrupción del arco aórtico	15%
Defectos del septum ventricular	13%
Tronco arterioso	7%
Anillo Vascular	5%
Defectos del septum auricular	3%
Arco aórtico anómalo	3%
Defectos de septum ventricular, defectos de septum auricular	4%
Otros*	4%
Normales	26%

* Hipoplasia cardíaca izquierda, estenosis de válvula pulmonar, arco aórtico interrumpido, válvula aórtica bicúspide, heterotaxia/ canal A-V/ arco aórtico interrumpido.

Yamahishi y cols. sugieren que los defectos septales ventriculares (DSV) no se asocian comúnmente a esta delección, aunque esta alteración ha sido poco estudiada en este síndrome (9).

El mismo autor en otro estudio en el año 2002, sugiere la existencia de asociación de broncomalacia con atresia pulmonar, DSV y alteraciones de arterias aortopulmonares colaterales en dos pacientes con delección 22q11 (10).

4) Musculoesquelético

En 108 pacientes evaluados por Ming y cols. en 1997, 6% tenían anomalías en extremidades superiores, incluyendo polidactilias pre y postaxial; 15% en extremidades inferiores del tipo polidactilia postaxial, pie en mecedora, dedos en flexión y sindactilia de segundos y terceros orfejos. De 63 pacientes a quienes se les examinó el tórax, 19% tuvieron defectos vertebrales como vértebras en mariposa, hemivértebras y fisuras coronales. Entre las alteraciones costales se apreciaron costillas supernumerarias o ausentes en 19%. Otras como escápula hipoplásica se observaron en 1.5% de los pacientes (5).

5) Renal

La ultrasonografía realizada a 67 pacientes sin sintomatología de vías urinarias, mostró en 37% de ellos diversas anomalías renales o genitourinarias como agenesia renal unilateral, riñones poliquísticos, hipoplasia renal, riñón en herradura, pared de vejiga engrosada y doble sistema colector. Por otra parte a través de pruebas de función renal se detectó acidosis tubular renal en 5% de estos pacientes (5,11).

6) Crecimiento

Weinzimer y cols en 1998 valoraron a 95 pacientes con edades entre 1 a 15 años. El 41% estuvieron alrededor de la percentila 5 de talla y sólo 4 de los casos por debajo de ésta, presentaron bajos niveles de factores de crecimiento IGF1 e IGFBP3; en 3 de ellos, se logró evidenciar deficiencia de hormona del crecimiento con buena respuesta al tratamiento hormonal en 2 casos (5).

7) Otros

Se han reportado diversos hallazgos como anomalías en la lobulación del pulmón, ano imperforado, criptorquidia e hipospadias, trombocitopenia idiopática, hernias umbilical e inguinal, constipación y craneosinostosis (2,8,11-14).

También se han relacionado trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, desorden bipolar y depresión. La prevalencia de estos trastornos no se conoce con exactitud, sin embargo, se presentan a edades más tempranas de las reportadas en la población en general (1-4).

En contraparte se han reportado 13 casos de microduplicación 22q11.2 con un tamaño de 3-6 Mb, estos pacientes presentan fenotipos que van de leves a graves y comparten clínicamente con los individuos con 22q11DS la insuficiencia velofaríngea y el déficit cognitivo; sin embargo, presentan otras características fenotípicas que los distinguen de los que presentan la delección (2).

Embriología de las estructuras afectadas

Las estructuras afectadas primariamente son el timo, glándula paratiroides, arterias del arco branquial y cara, las cuales derivan del arco branquial y del arco faríngeo; cada uno de los tejidos involucrados recibe una contribución de la porción anterior

de la cresta neural durante la embriogénesis. En hamsters, la interrupción de la migración de las células neurales produce hallazgos clínicos similares a los de individuos afectados con 22q11DS, lo que ha dado lugar a la hipótesis que sugiere que las mutaciones génicas espontáneas o inducidas en esta región cromosómica, pueden tener implicaciones en el desarrollo de células de la cresta neural anterior, o bien de células con las cuales la cresta neural interactúa en la fase crítica de la organogénesis (1-4).

Etiología

La región típicamente deletada (TDR, por sus siglas en inglés) encontrada en la mayoría de los pacientes con 22q11DS conocida como región de DiGeorge es de ~3 Mb, la cual involucra varios genes que, de acuerdo al tamaño de la microdelección, originan las diferentes manifestaciones relacionadas con este síndrome por haploinsuficiencia (12, 14-16).

A través de estudios de recombinación realizados a los padres de pacientes con 22q11DS, se detectó un exceso de eventos en esta región que sugieren su origen por entrecruzamientos desiguales (1,12,14).

En la región 22q11 hay elementos que corresponden a copias repetidas en número bajo (LCNR), que se extienden alrededor de ~225-400 Kb, presentan una homología del ~97-98% y se han denominado LCR22-A, LCR22B, LCR22-C y LCR22-D (ordenadas de centrómero a telómero).

Al analizar los puntos de ruptura de estas deleciones intersticiales se pudieron identificar grupos de diferentes secuencias. Las LCR22-A y LCR22-D son responsables de la mayoría (90%) de las deleciones de 3Mb asociadas a DGS/VCFs

y con la duplicación cromosómica de esa región. LCR22-A y LCR22-B pueden ser utilizados como sustrato para deleciones de ~1Mb en algunos pacientes (14-16).

Se han propuesto varios genes candidatos en esta región dado que su expresión se encuentra en relación al desarrollo de la cresta neural y los arcos branquiales, en la tabla 3 se mencionan los genes identificados hasta el momento ordenados de centrómero a telómero (5). Sin embargo no se ha podido demostrar el rol específico un solo gen en 22q11DS. Se propone que el gen *TBX-1* miembro de la familia *t-box*, que codifica para un factor de transcripción que se expresa en grandes cantidades durante el desarrollo de los arcos faríngeos, juega un papel fundamental en estas alteraciones, dado que su homólogo *tbx-1* es responsable del síndrome de VCF/DGS en ratones (15).

Se han reportado casos de DGS y VCF en donde no se encuentra la deleción ni mutaciones puntuales en los genes candidatos, por lo que se sugiere heterogeneidad genética (15).

Tabla 3. Genes dentro de la región de DiGeorge (centrómero a telómero).

	Función/Homología	Expresión
<i>DGCR6</i>	Similar a la cadena de laminina g-chain y <i>Drosophila</i> gonadal proteína gonadal de <i>Drosophila</i>	Extensa
<i>LAN/DGCR2/IDD</i>	Similar a receptor LDL y lectina tipo C.	Extensa
<i>TSK2</i> (serina/treonina cinasa)	Serina/treonina cinasa	Testículo
<i>DGSI/ES2</i>	Similar a proteína de función desconocida de <i>C.elegans</i>	Extensa
<i>GSCL</i> (similar a goosecoid)	Proteína homeobox	Testículo y cerebro
<i>CTP</i> (proteína de transporte de citratos)	Membrana interna mitocondrial	Extensa
<i>CLTCL</i> (similar a cadena pesada de claritina)	Similar a la cadena pesada de claritina	Más abundante en músculo
<i>HIRA</i>	Homólogo a levaduras HIR1 y HIR2	Extensa
<i>NLVCF</i>	Desconocida	Extensa
<i>UFD1L</i>	Similar a proteína ubiquitina 1 de levadura	Extensa
<i>CDC45L</i>	Similar a proteínas CDC45	Extensa
<i>TMVCF</i>	Similar a proteína de rata con función	Extensa, alta en pulmón
<i>hCDCrel-1</i> (relacionada a cdc humano)	Similar a proteínas ligadoras de GTP	Desconocida
<i>GP1BB</i> (glicoproteína Ibb)	Subunit of platelet receptor von Willebrand factor	Plaquetas
<i>TBX-1</i>	Member of T box DNA family of transcription factors	Músculo y testículo adulto, tejidos fetales
<i>COMT</i> (Catecolamina-O-metiltransferasa)	Metabolismo de catecolaminas	Extensa
<i>ARVCF</i>	Miembro de la subfamilia de cateninas.	Extensa
<i>T10</i>	desconocida	Extensa
<i>N41 cDNA</i>	desconocida	Extensa
<i>LZTR-1</i>	Similar a dominio superior de leucina	Extensa
<i>ZNF74</i>	Dominio de ligamiento a RNA	Extensa

Diagnóstico de 22q11DS

Se sospecha con base a los datos clínicos. La gran mayoría de los casos representan mutaciones *de novo*, pero del 5-10% son familiares con transmisión autosómica dominante y riesgo del 50% en la descendencia.

El diagnóstico se hace a través del estudio de citogenética molecular con técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) que identifican la microdelección en 85 a 95% de los pacientes (15). Sin embargo, existen algunos pacientes en quienes a pesar de presentar las manifestaciones clínicas no se detecta la delección a través de FISH convencional (2,17).

Para detectar la delección se utilizan sondas de secuencia única, que hibridan en sitios específicos del cromosoma 22 de células en metafase ó interfase

Estas sondas pueden tener dos tipos de marcaje: directo, a través de una molécula reportera o fluorocromo que se une al nucleótido visualizándose inmediatamente después del lavado post-hibridación, e indirecto, en el que la sonda se marca con una molécula reportera como biotina o digoxigenina y se detecta mediante el uso de un anticuerpo (estreptavidina y antidigoxigenina) marcado con un colorante fluorescente para amplificar la señal (FITC, azul pacífico etc.).

El diagnóstico se hace al observar el material por medio de un microscopio de fluorescencia de tal manera que el paciente es **positivo para la delección** cuando sólo se observa una señal fluorescente del cromosoma homólogo, debido a que uno de los cromosomas homólogos no presenta la microdelección mientras que el otro cromosoma carece de las secuencias que permiten la hibridación de la sonda. Si el paciente es **negativo para la delección**: se verán dos señales fluorescentes correspondientes a cada uno de los cromosomas homólogos (Figura 1).

Existen dos sondas comerciales para el análisis de la delección 22q11.2, TUPLE1 (22DS75) y N25, la tasa de detección en ambas sondas es equivalente siendo >95% para la región cromosómica de DiGeorge y <5% para delecciones pequeñas y mutaciones puntuales (2, 17).

Este tipo de estudio ha sido muy útil en el diagnóstico prenatal en donde se realiza la detección de 22q11DS en células fetales obtenidas por amniocentesis en las semanas 16-18 de la gestación y vellosidades coriales en la semanas 10-12 de la gestación. En fetos de alto riesgo es conveniente el examen periódico con ultrasonido de alta resolución entre las 18-22 semanas de gestación, con objeto de buscar de manera intencionada alteraciones palatinas y por ecocardiografía, anomalías cardíacas.

En fetos sin antecedentes familiares en quienes por USG se detecten alteraciones palatinas y/o cardíacas se debe de sospechar este diagnóstico en particular en los productos que presenten anomalías conotruncales tales como arco aórtico interrumpido, tronco arterioso y tetralogía de Fallot; también se asocian defectos del septum ventricular (2).

Por otra parte, a través de estudios de biología molecular se ha podido confirmar el diagnóstico de mosaïcismo germinal, como en el estudio realizado por Hatchwell y cols. en 1998 que mediante el análisis de haplotipos identificaron en dos hermanos con 22q11DS la delección de los marcadores microsatélites D22S941, D22S944, D22S264 y D22S311 de origen materno en ambos, mientras que en la madre se encontró el haplotipo completo en sangre (18).

Pereira y cols proponen que el estudio de los marcadores microsatélites D22S941, D22S944 y D22S264 en el diagnóstico de 22Q11DS es útil para identificar

deleciones menores a 1.5 millones de pares de bases, con una especificidad del 98.3% para el diagnóstico en individuos de riesgo. El uso de esta metodología resultaría más accesible, barata y exacta en comparación al estudio de FISH (19).

JUSTIFICACIÓN

En los pacientes con 22q11DS, atendidos en la consulta externa de Genética del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se ha observado, que la expresividad clínica condicionada por esta alteración es muy variable, presentando diferentes grados de afección, que van desde el involucro de un solo sistema hasta un cuadro muy florido con alteración multiorgánica o multisistémica. la mayoría de los casos cursan sin antecedentes familiares específicos de alteraciones que permitan la sospecha diagnóstica de la microdelección, lo que dificulta el asesoramiento y justifica la realización de estudios clínicos y citogenéticos moleculares a los padres.

Desde el año 2001 los laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos del Departamento de Investigación en Genética Humana cuentan con la metodología para la realización de la técnica de FISH de secuencia única para detectar la delección 22q11; dado que no se han realizado estudios previos en el INP que revisen las características clínicas de los pacientes con 22q11DS, consideramos que establecer datos clínicos pivotes permitirá formular criterios para la realización de estudios citogenéticos convencionales y moleculares a fin de identificar esta delección, así como implementar nuevas líneas de investigación encaminadas a la correlación de genotipo-fenotipo, evaluación y pronóstico de pacientes con la finalidad de ofrecer un asesoramiento genético de certeza.

OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas de pacientes con 22q11DS corroborada por FISH.
2. Describir las características clínicas de pacientes en quienes por sospecha de delección 22q11DS se solicitó estudio de FISH cuyo resultado fué negativo.
3. Comparar las diferencias fenotípicas entre los casos positivos y negativos para la delección.
4. Establecer la forma de transmisión en las familias en donde se les realizó estudio de FISH a los padres de los casos índice.

TIPO DE ESTUDIO

Clínico, descriptivo, retrospectivo, observacional, transversal, comparativo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se incluyeron los casos en los que por sospecha clínica se solicitó estudio de FISH para detectar delección 22q11.2 en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años de 2000 y 2004, así como a los padres de los casos positivos. El estudio se llevó a cabo con el apoyo de los laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos del Departamento de Investigación en Genética Humana y del Departamento de Archivo Clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Se obtuvieron de los laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos los registros de pacientes a los que se realizó estudio de FISH, para detectar la deleción 22q11 entre los años 2001 y 2004. Se leyeron de 10 a 15 metafases por paciente, con la sonda TUPLE 1 (D22S75).
2. Se revisaron los expedientes clínicos y en las hojas de captación se registraron las características clínicas de los pacientes positivos y negativos para la deleción (anexo1).
3. En los casos positivos para la deleción se recabó el reporte del resultado de estudio de FISH realizado a sus padres.
4. Se procedió al análisis estadístico utilizando estadística descriptiva y prueba de Xi cuadrada con el programa SPSS (20).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 66 expedientes de pacientes a quienes se les realizó estudio de FISH bajo sospecha clínica de 22q11DS, en los 66 se utilizó la sonda de TUPLE1 (D22S75). La frecuencia por sexo fué similar en los pacientes con 22q11DS. Las características de la serie se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Características generales de 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Características	22q11DS	22q11DS negativo
n de pacientes	23	43
Sexo femenino (media etaria)	11 (4.6 años)	17 (7.2 años)
Sexo masculino (media etaria)	12 (4 años)	26 (5.6 años)

De los casos positivos reportados en esta serie sólo se encontró un caso familiar, (figura 2), 11 casos se consideraron esporádicos, con apoyo de la historia clínica; árbol genealógico y estudio citogenético molecular en los padres, sin embargo, en las otras 11 familias no se pudo determinar con certeza el mecanismo de transmisión dado que no se contó con estudio de FISH en uno o ambos padres.

No se documentaron casos de mosaicismo germinal, aunque, se sospechó en una familia con dos hermanos con labio y paladar hendido sin otras manifestaciones clínicas; no obstante, por ser ambos pacientes FISH negativos se brindó asesoramiento como entidad multifactorial.

Los hallazgos clínicos reportados por aparatos y sistemas son variables en ambos grupos, por lo que se realizó una comparación entre las características observadas en los pacientes positivos y en los negativos para la delección, con la finalidad de observar cuales fueron los datos clínicos que presentaron diferencias significativas entre estos grupos; los resultados se presentan en las siguientes tablas:

Tabla 5. Hallazgos en sistema nervioso en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato clínico	22q11DS n/23	Negativos n/43	Xi-cuadrada
Hipotonía	3	1	0.118
Crisis convulsivas	0	3	0.546
Retraso mental	11	19	0.801
Trastornos de conducta	5	8	0.756
Retraso en el lenguaje	8	9	0.249
Espina bífida	1	1	1.00

Tabla 6. Hallazgos cráneo-faciales en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato clínico	22q11DS n/23	Negativo n/43	Xi-cuadrada
Microcefalia	2	3	1.00
Asimetría facial	1	3	1.00
Craneosinostosis	1	1	.100
Facies larga	5	2	.045
Microstomía	2	0	1.0
PH	3	9	0.519
LH(p)	5	2	0.801
PHS	4	10	0.755
Úvula Bífida	6	5	0.171
Incompetencia velofaríngea	7	3	0.02
Retrognatia	8	5	0.048
Web laríngeo	0	1	1.00
Comisuras bucales hacia abajo	3	3	.413

Los datos de facies alargada e incompetencia velofaríngea y retrognatia mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 7. Alteraciones oculares y auditivas en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato Clínico	22q11DS n/23	Negativo n/43	Xi- cuadrada
Epicanto	10	12	.274
Fisuras palpebrales estrechas	9	9	.150
Ptosis	2	7	.478
*Alteración de forma de pabellones auriculares	10	10	.10
Microtia	2	4	1.00
Apéndices preauriculares, pits	1	5	.656
Sordera	2/4	8/15	.56

*Para el análisis se consideraron de manera conjunta como alteraciones de pabellones auriculares: pabellones grandes, acopados y el hélix plegado.

Tabla 8. Alteraciones nasales en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

DATO CLÍNICO	22q11DS n/23	negativo n/43	Xi-cuadrada
Puente nasal prominente	5	9	1.00
Raiz nasal ancha	5	5	0.300
Nariz bulbosa o piriforme	14	6	0.000
Nariz bifida	1	1	1.00

No se reportaron alteraciones dentales en estos pacientes dado que no se envían de rutina a valoración por parte del servicio de Odontología. Otras alteraciones en casos únicos fueron: atrofia peripapilar con mácula hipopigmentada, dacriostenosis con exotropía alterna, parálisis facial, exotropía alterna sin otra alteración, implantación posterior de cabello, alopecia y dientes supernumerarios. Por otra parte únicamente en los FISH negativos se observaron: coloboma, microftalmos, alopecia de cejas y pestañas, hipoplasia de conducto auditivo, hipertriosis, pseudoestrabismo y endostosis frontoparietal .

Tabla 9. Alteraciones cardiovasculares en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato clínico	22q11DS n /23	Negativos n/43	Xi-cuadrada
Defectos septales ventriculares	5	3	0.206
Defectos septales auriculares	2	4	0.893
Atresia/estenosis pulmonar	1	2	0.948
*Defectos conotruncales	8	7	0.124
Defectos de tronco arterioso	1	1	1.00

* Se consideraron defectos conotruncales a los pacientes que tuvieron: PCA, transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot y arco aórtico interrumpido.

Alteraciones endócrinas.

Los estudios de laboratorio y gabinete intencionados para buscar alteraciones del sistema endócrino se basaron en la sospecha clínica y no se solicitaban de rutina. En esta serie de pacientes se documentó hipocalcemia (1/23), ausencia/hipoplasia de timo (1/23), hipoplasia de glándula pituitaria (1/23), acidosis tubular renal (1/23) y reducción de células T (1/23) La presencia de talla baja no mostró diferencia significativa entre ambos grupos.

Tabla 10. Alteraciones musculoesqueléticas en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato clínico	22q11DS n/23	Negativos n/43	Xi- cuadrada
Manos empuñadas	1	0	1.00
Hipoplasia ungueal	2	2	.606
Polidactilia pre o postaxial	0	1	.539
Sindactilia	1	2	1.00
Hipoplasia muscular	1	1	1.00
Aberrantes	8	11	.569
equinovaro	1	0	.348

En 4 (16.7%) pacientes positivos para la delección se observaron dedos fusiformes y en otros dos, dedos espatulados. Fusión vertebral, osteopenia y deformación

escapular sólo se reportaron, respectivamente, en tres pacientes negativos para la delección.

Tabla 11. Alteraciones renales, gastrointestinales y genitourinarias en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Dato clínico	22q11DS n/23	Negativo n/43	Xi- cuadrada
Hernia umbilical	3	3	0.413
Hernia inguinal	2	1	0.276
Criptorquidia	1	3	0.348
Hipospadias	1	0	0.348

En las tablas 12 y 13, se muestran el número de estudios de laboratorio y gabinete realizados y las alteraciones observadas.

Tabla 12. Estudios de laboratorio y gabinete realizados a pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Estudios	22q11DS n= 23	Negativos n=43
TAC de cráneo	2	12
USG renal	9	14
RX de columna vertebral	5	7
Cariotipo convencional	22	43

Tabla. 13 Alteraciones observadas a través de estudios de gabinete en pacientes con estudio de FISH para 22q11.

Hallazgo	22q11DS n=23	Negativos n= 43	Xi cuadrada
Atrofia cortico-subcortical	2/2	5/12	0.462
Alteraciones de columna	3/5	5/7	1.00
Aplasia o agenesia renal	1/9	0/14	0.391
Costillas supernumerarias	1/5	1/7	1.00

A los familiares de primer grado no se les solicitan estudios de gabinete para descartar mínima expresión.

En seis pacientes FISH negativos, se lograron integrar posteriormente los siguientes diagnósticos diferenciales: blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, cardiocraneal de

Pfeiffer, trisomía parcial de 5q, translocación balanceada (7;16) y dos con asociación CHARGE.

El síndrome blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, es una entidad autosómica dominante con penetrancia incompleta, caracterizada por displasia de párpados, que incluye ptosis, epicanto inverso, estrabismo y ambliopía; alteraciones de pabellones auriculares y alteraciones genitales como hipogonadismo e infertilidad, ocasionalmente cursa con defectos cardíacos. Algunas de estas características se imbrincan con el 22q11DS por lo que a uno de los pacientes de la serie que presentó retraso en el lenguaje, blefarofimosis, ptosis, fisuras palpebrales estrechas, nariz piriforme, PCA y escoliosis, se le solicitó estudio de FISH y cariotipo convencional, los cuales al no reportarse alterados permitieron integrar el diagnóstico antes mencionado [MIM 110100].

En otro paciente de la serie con retraso mental, craneosinostosis sagital, paladar hendido submucoso, hipoplasia de conducto auditivo externo y dilatación de pelvis renal izquierda se sospechó inicialmente 22q11DS, al resultar el FISH negativo, se integró el síndrome cardiocraneal de Pfeiffer, entidad autosómica dominante en la que se observa craneosinostosis, retraso mental, dismorfias faciales y alteraciones cardíacas, datos que también pueden encontrarse en el 22q11DS [MIM 101600].

La asociación CHARGE aislada (caracterizada por coloboma, alteración cardíaca, atresia de coanas, retraso mental y del crecimiento, alteración de genitales y de pabellones auriculares), se encontró en dos pacientes con FISH negativo; el primero con microcefalia, malposición dental, ptosis, coloboma de iris, microftalmos, pabellones acopados y escroto en chal y la segunda con retraso en el lenguaje, talla baja, coloboma de iris, nariz piriforme, pabellones acopados y hipoplasia de útero y

tercio superior de la vagina En la literatura se menciona la presencia de asociación CHARGE asociada con el 22q11DS (2,8).

Dos pacientes a quienes se realizó cariotipo convencional, posteriormente al estudio de FISH, fueron diagnosticados con cromosomopatías estructurales. En el primer caso que cursaba con retraso mental, nariz piriforme, apéndice preauricular y alteración conotruncal consistente en CIV, PCA y arco aórtico interrumpido, se observó una trisomía parcial de 5q con fórmula cromosómica 46, XY, 5q+ ; la madre fué portadora de una inserción de un fragmento de 5q en 9q corroborada por FISH, con fórmula, 46, XX, der(5), der(9). lsh ins (9; 5) (wcps+) y que dió origen al rearreglo en el hijo; mientras que el segundo paciente que presentaba retraso en el lenguaje, paladar hendido, retrognatía, asimetría de pabellones auriculares, cóclea derecha incompleta e hipoplasia ungueal se demostró una translocación balanceada (7;16) con una fórmula cromosómica 46, XX, t (7;16) (p13; p13) en 12 células.

DISCUSIÓN

En este estudio se describieron las características clínicas de 66 pacientes en quienes se solicitó FISH para 22q11, así como sus mecanismos de transmisión, encontrándose un solo caso familiar cuya frecuencia (4.34%) es similar a la reportada en la literatura mundial del 5 al 10% (1,2). Este caso se canalizó desde el Instituto Nacional de Perinatología y su sospecha diagnóstica se basó en el antecedente de dos hijos fallecidos, el primero con agenesia de la arteria pulmonar y el segundo con agenesia de paratiroides; el padre quién fue positivo para la microdelección únicamente presentó como datos clínicos, nariz piriforme y problemas de aprendizaje, en tanto la tercera hija con 22q11DS presentó manifestaciones leves: retraso en el lenguaje, nariz piriforme y fisuras palpebrales estrechas (figura 2).

Se menciona en la literatura mundial que el tamaño de la delección no presenta cambios cuando se transmite de padres a hijos (5), por lo que no se esperaría gran variación fenotípica, sin embargo, en esta familia se observa expresividad variable. Ryan y cols compararon el fenotipo de los padres portadores de la delección con su descendencia, ellos observaron que los defectos cardiacos eran mas graves en la descendencia en un 77% (27/35 casos), el estado del desarrollo fué mejor en 6% (1/17) de los hijos, quienes presentaron menor retraso y las anomalías del paladar fueron similares a las de los padres en 45% (10/22), esta variabilidad observada a nivel inter e intra familiar aunado a la suposición de: mayor reproducción en los individuos con fenotipos más leves, dificultan el asesoramiento y la correlación genotipo-fenotipo (22, 23). Por nuestra parte por ser un síndrome de genes continuos, consideramos que no se debe subestimar la posibilidad de que los entrecruzamientos desiguales influyan en la magnitud del fenotipo al originar variaciones del tamaño de la microdelección. En este caso familiar la transmisión fué

paterna, aunque el origen materno es más frecuente como lo mencionan Ryan y cols en su estudio de 79 familias de las cuales 61 deleciones fueron del cromosoma materno y 18 del paterno. Para los casos esporádicos en los que se conoce el origen de la alteración, se concluye que no hay diferencias entre los cromosomas parentales (22), sin embargo, dado el subdiagnóstico y los escasos estudios relacionados a este dato, aún no hay aseveración de certeza al respecto.

De los 22 casos restantes, se determinó certeramente que 11 eran esporádicos, pero a las otras 11 familias no se les pudo brindar un asesoramiento genético certero ya que no se contó con estudios de FISH que descartaran la microdeleción en los padres, lo que limitó reconocer el mecanismo y la frecuencia de transmisión en esta serie. Es necesario solicitar el estudio de FISH a cada uno de los progenitores con objeto de brindar un mejor asesoramiento genético y así evitar el subdiagnóstico de los casos familiares, en particular cuando alguno de los progenitores presente manifestaciones mínimas que pudieran pasar desapercibidas.

En esta serie de pacientes no se puede descartar mosaicismo germinal ni somático y aunque se menciona en la literatura una frecuencia baja en los somáticos cabe mencionar que la lectura de 10 a 15 metafases implica sólo la detección del 75 al 85% de los casos, por lo que no puede descartarse totalmente la presencia de un mosaico somático bajo.

Para analizar el espectro de manifestaciones clínicas se compararon los 23 pacientes con FISH positivo(34.8%) con los 43 que fueron negativos.

Se observó que las dismorfias faciales como: facies alargada, nariz piriforme, incompetencia del velo del paladar y paladar hendido submucoso (figuras 3-8), mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que continúan siendo los datos clínicos más importantes para sospechar la presencia de

la delección. Por otro lado, las frecuencias de paladar hendido y cardiopatías no fueron significativas, posiblemente por haberse considerado como criterios para solicitar el estudio de FISH en una institución de tercer nivel como lo es el INP, a la que sólo acuden los casos con manifestaciones que requieren atención médica especializada, mientras que los casos leves probablemente pasan desapercibidos y por lo tanto no se diagnostican, como ha sido señalado por Ryan y cols. quienes mencionan que son los cuadros graves los que orientan a la sospecha diagnóstica de 22q11DS. (22) Es factible que el porcentaje de casos positivos se incremente si el estudio de citogenética molecular se realiza bajo criterios clínicos más específicos, por ejemplo, todos aquellos pacientes que cursen con insuficiencia velofaríngea aún sin la presencia de otras manifestaciones..

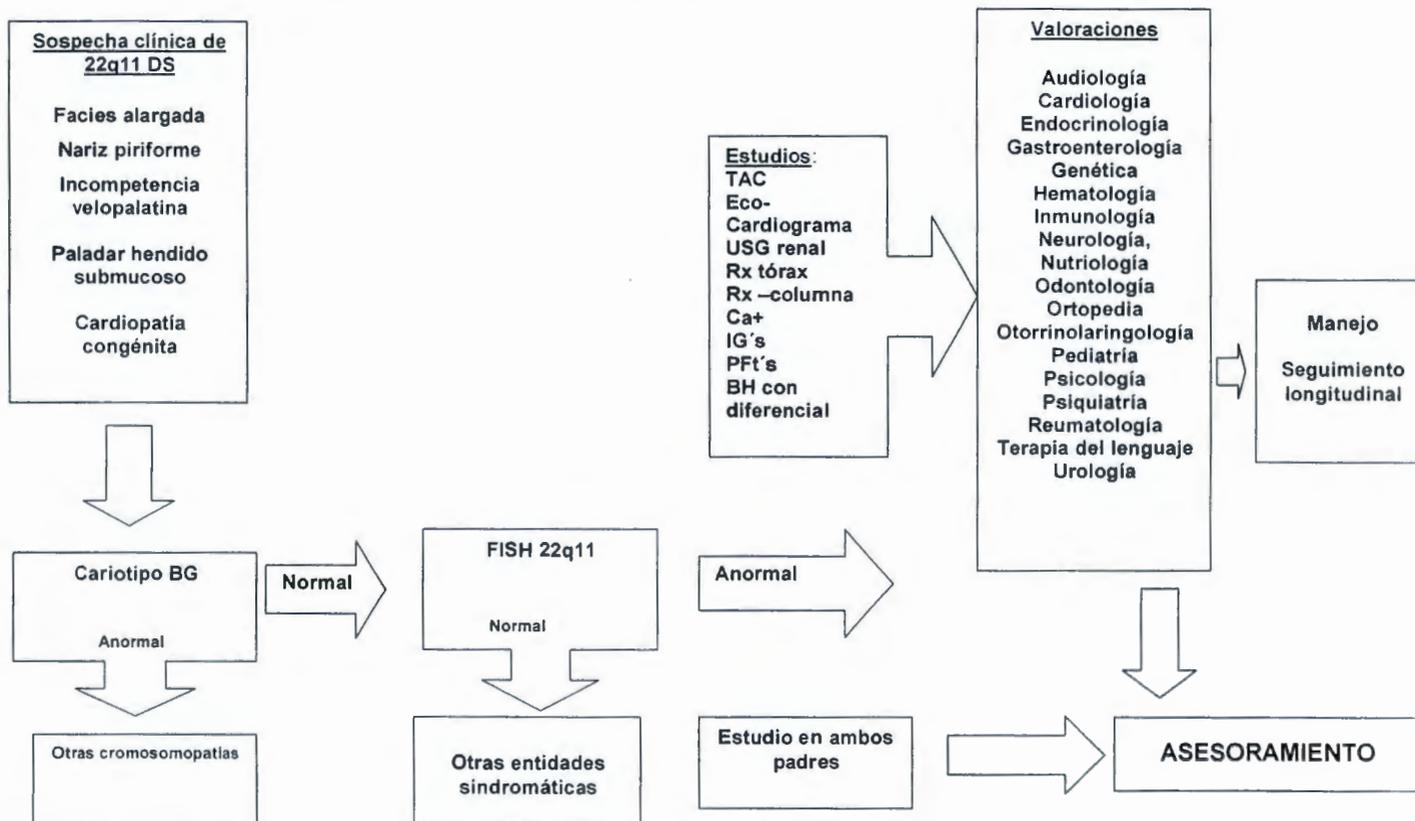
Por ser un estudio retrospectivo hay limitantes en esta serie, pues la mayoría de los pacientes no cuentan con todas las valoraciones por parte de los diversos servicios como: Oftalmología, Estomatología, Endocrinología, Inmunología y Psicología, como tampoco con estudios de laboratorio y gabinete tales como biometría hemática completa con diferencial, determinaciones de calcio, pruebas de función tiroidea, perfil inmunológico, radiografías de columna completa, TAC de cráneo simple y USG renal, todo ello con la finalidad de haber buscado intencionadamente las alteraciones desapercibidas a la exploración física.

Dado que las manifestaciones clínicas de alteraciones cromosómicas estructurales se pueden imbrincar con las del 22q11DS (como se observó en dos pacientes de esta serie) es necesario contar con un cariotipo convencional antes de solicitar el estudio de FISH lo que implicaría menor costo para el paciente y eficacia para la realización de un diagnóstico más certero.

Sin un abordaje completo hay fallas diagnósticas que al pasar por alto pueden repercutir en la función adecuada de la economía corporal y disminuir así la calidad de vida de los individuos con este síndrome. En la literatura se propone como parte del manejo multidisciplinario de los pacientes con 22q11DS la intervención de diversos especialistas. (2, 23)

Ante la sospecha diagnóstica, se propone el siguiente flujograma de abordaje que permita la detección de la mayor parte de los casos afectados, valorar su pronóstico y ofrecer un asesoramiento genético de certeza (Diagrama de flujo).

Diagrama de flujo. Abordaje propuesto para el paciente con 22q11DS.



CONCLUSIONES

Dada la expresividad variable de las manifestaciones clínicas condicionadas por el tamaño de la región deletada en este síndrome, es probable que exista un subdiagnóstico ya que en los hospitales de 3er nivel sólo se reciben los casos con manifestaciones más graves.

En esta serie se pudo notar que en los pacientes positivos para la delección, la facies larga, la nariz piriforme y la incompetencia velofaríngea fueron los principales datos que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que se debe prestar atención a la asociación de estas alteraciones, las cuales pudieran permitir afinar los criterios para la realización del estudio de citogenético molecular, aunque las anomalías velopalatinas y cardíacas, continúan siendo los datos clínicos pivotes para solicitar el estudio de FISH.

El abordaje para estos pacientes debe de ser multidisciplinario y longitudinal en vías de prevenir complicaciones y optimizar su calidad de vida, tomando en cuenta que existen manifestaciones que pueden aparecer durante la etapa adulta. Conocer el tamaño de la microdelección y los genes involucrados permitirá establecer un pronóstico de la evolución y del fenotipo de la entidad.

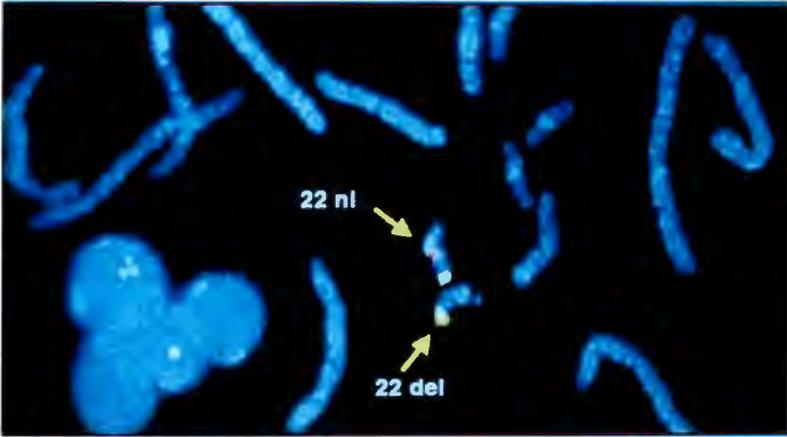


Figura 1. La sonda de FISH para la región 22q11.2, marcada de color rojo sólo se observa en uno de los cromosomas 22, lo que indica que en el cromosoma con señal ausente se ha deletado la región.

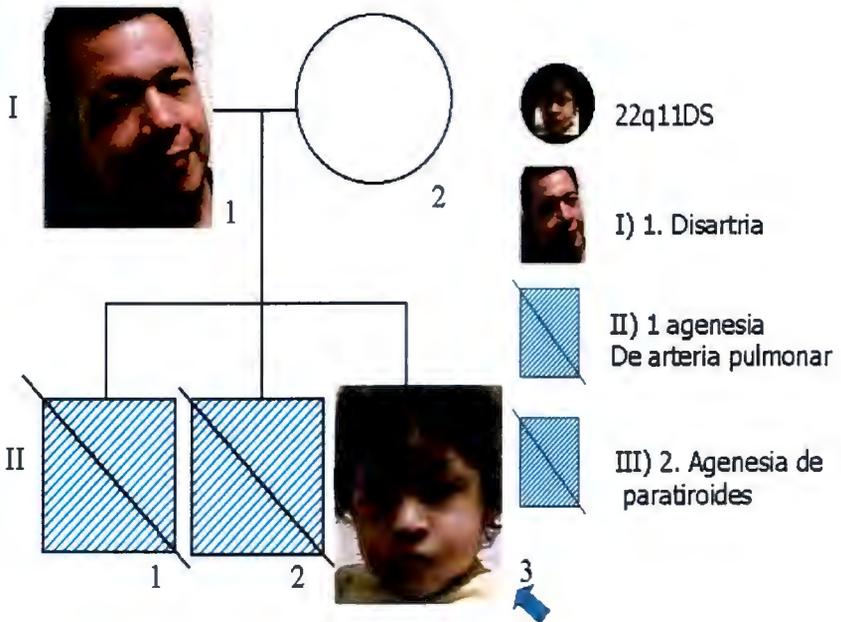


Figura 2. Árbol genealógico de un caso familiar.



Figura 3. Paciente con 22q11DS, Proyección de frente en donde se observa facies alargada, nariz piriforme, malposición dental, maxilar inferior prominente y pabellones auriculares con tendencia a ser acopados.



Figura 4. Proyección de perfil, en donde destaca la tendencia a dolicocefalia, pabellones auriculares acopados con muesca en hélix, hipoplasia de antihelix, cavum prominente, agenesia de trago e hipoplasia de lóbulo.



Figura 5. Proyección de frente en donde se observa facies alargada, fisuras palpebrales estrechas, nariz piriforme, filtrum largo, maxilar y pabellones auriculares acopados.



Figura 6. Proyección de perfil, en esta paciente se observa facies larga, nariz marcadamente piriforme, pabellones auriculares con antihelix prominente.



Figura 7. Proyección de frente en donde se observa facies alargada, frente amplia, fisuras palpebrales estrechas, ptosis en párpado izquierdo, nariz piriforme, filtrum largo, labios superior más delgado que el inferior, pabellones auriculares acopados y displásicos.



Figura 8. . Proyección de perfil, que muestra facies larga, nariz marcadamente piriforme, pabellones auriculares con helix plegado, antihelix muy prominente, concha hipoplásica y discreta hipoplasia de antitrago. Los tres pacientes que aquí se muestran comparten fenotipo similar.,

Anexo 1

ESTUDIO CLINICO DE PACIENTES CON DELECIÓN 22q11 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Hoja de recolección de información del paciente

NO = 0 SI = 1

ÁRBOL GENEALÓGICO

Nombre _____

Sexo _____ Edad _____

Expediente _____

Fecha de nacimiento: _____

Cariotipo: _____

Estudio de FISH: _____

HALLAZGOS CLÍNICOS:

NEUROLÓGICOS :

CRÁNEO-FACIAL/ORAL :

Microcefalia	()
Asimetría facial	()
Craneosinostosis	()
Cara larga	()
Boca pequeña	()
Paladar hendido	()
Labio hendido	()
Paladar y labio hendidos	()
Comisuras bucales hacia abajo	()
Incompetencia velofaríngea	()
Paladar hendido submucoso	()
Agenesia dental	()
Hipoplasia de esmalte	()
Retrognatia	()
Úvula bifida	()
Web laringeo	()

1) Ocular

Vasos retinales tortuosos	()
Congestión sub-orbital	()
Estrabismo	()
Fisuras palpebrales estrechas	()
Embriotoxón posterior	()
Disco óptico pequeño	()
Nervios corneales prominentes	()

2) Pabellones auriculares y alteraciones auditivas

Pabellones auriculares grandes	()
Pabellones auriculares acopados	()
Microtia	()
Pabellones auriculares asimétricos	()
Lóbulos prominentes	()
Hélix plegados	()
Apéndices preauriculares, pits ó tags	()
Meato auditivo estrecho	()
Otitis medias frecuentes	()
Sordera conductiva	()
Sordera sensorial	()

3) Nasal

Puente nasal prominente	()
Raíz nasal ancha	()
Nariz bulbosa o piriforme	()
Nariz bifida	()
Narinas estrechas	()
Conducto nasal estrecho	()

CARDIOVASCULAR

Tetralogía de Fallot	()
Defectos septales ventriculares	()
Defectos septales auriculares	()
Atresia o estenosis pulmonar	()
Aorta derecha	()
Interrupción aórtica	()
Coartación aórtica	()
Válvulas aórticas anormales	()
Defectos de Tronco arterioso	()
Anillo Vasculár	()
Arteria subclavia aberrante	()
Origen carotídeo anormal	()
Defecto del arco aórtico	()
Conducto arterioso persistente	()
Transposición de grandes vasos	()
Atresia tricuspídea	()
Carótida interna con desplazamiento	()
Medial	()
Carótidas internas tortuosas o ausentes	()
Anomalidades yugulares	()
Ausencia unilateral de arteria vertebral	()
Bifurcación baja de carótida común	()
Arterias vertebrales tortuosas	()
Fenómeno de Raynaud	()
Venas pequeñas	()
Alteraciones del polígono de Willis	()

FARINGEOS Y DE VÍAS AÉREAS

Obstrucción de vías aéreas superiores en la infancia()	()
Agenesia o hipoplasia de adenoides	()
Membrana laríngea	()
Vía aérea laríngea grande	()
Laringomalacia	()
Hiperplasia aritenóide	()
Hipotonía faríngea	()
Movimientos faríngeos asimétricos	()
Músculo faríngeo adelgazado	()
Paresia unilateral de cuerdas vocales	()

ENDOCRINOLÓGICAS

Hipocalcemia	()
Hipotiroidismo	()
Pseudohipoparatiroidismo	()
Hipoparatiroidismo	()
Talla baja	()
Ausencia o hipoplasia de timo	()
Hipoplasia de glándula pituitaria	()

ALTERACIONES AUTOINMUNES

Infecciones respiratorias de repetición	()
Reducción de poblaciones de células T	()
Hormonas del timo reducidas	()
Hiperactividad de vías aéreas	()
Artritis reumatoide juvenil	()

ALTERACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS

Manos y pies pequeños	()
Manos empuñadas	()
Hipoplasia ungueal	()
Contracturas	()
Pulgar trifalángico	()
Polidactilia pre o postaxial	()
Sindactilia	()
Escoliosis	()
Hemivértebras	()
Espina Bífida Oculta	()
Vértebras en mariposa	()
Fusión vertebral	()
Osteopenia	()
Deformación escapular	()
Pie equino varo	()
Hipoplasia muscular	()
Dislocación articular	()
Dolor crónico en piernas	()
Pie plano	()
Hiperlaxitud articular	()
Fusión costal	()
Costillas supernumerarias	()

ALTERACIONES RENALES

Hipoplasia renal	()
Aplasia renal	()
Quistes renales	()
ATR	()
Hernia umbilical	()
Hernia inguinal	()
Mal rotación intestinal	()
Hepatoblastoma	()
Hernia diafragmática	()
Hipospadias	()
Criptorquidia	()
Reflujo genitourinario	()
Ano imperforado	()
Ano ectópico	()

ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

Depresión	()
Esquizofrenia	()
Otras	()

LABORATORIO Y GABINETE

- TAC
- USG
- RXs
- Otros

Bibliografía

1. Scambler P. The 22q11 Deletion Syndromes. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2421-2426.
2. Shprintzen R. Velo-Cardio-Facial Syndrome. En Cassidy S, Allanson J, management of Genetic Syndromes, Wiley-Liss, New York, 2001: 495-515.
3. Shaffer L, Ledbetter D, Lupski J. Molecular Cytogenetics of Contiguous Gene Syndromes: Mechanisms and Consequences of Gene Dosage Imbalance. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Mcgraw Hill, New York, 2001; (I): 1291-1324.
4. Schinzel A. Microdeletion syndromes, balanced translocations and gene mapping. *J Med Genet.* 1988; 25: 454-462.
5. Krantz I y cols, Ming J y cols. Moss E y cols, Sobot C y cols, Weinzimer S y cols; citados en: McDonald-McGinn D, Emanuel B, Zackai E, 22q11 Deletion Syndrome. Disponible en: [http:// www.geneclinics.com](http://www.geneclinics.com). Accesado 23 Jul 2003.
6. Marble Michael, Morava E, Tsien F, Amedee R, Pierce M, Subglottic Web in a Mother and Son With 22q11.2 Deletion. *Am J Med Genet* 1998; 75: 537.
7. Shulze B, Tariverdian G, Komposch G, Stellzig A. Missclassification Risk of patients with Bilateral Cleft Lip and Palate and Manifestations of Median Facial Dysplasia; A new Variant of Del (22q11.2) Syndrome? *Am J Med Genet.* 2001; 99: 280-285.
8. Emanuel B, Budarf M, Scambler P. The Genetic basis of Conotruncal cardiac defects: The Chromosome 22q11.2 Deletion. *Contemp Ped* 2002; 1: 75-89.
9. Yamahishi H, Maeda J, Tokumura M, Yoshiba S, Takayashi E, Fukushima H, Yamahishi C, Matsuo N,

10. Kojima Y. Ventricular septal defect associated with microdeletions of chromosome 22q11.2. *Clin Genet.* 2000; 58: 493-496.
11. Yamahishi H, Maeda J, Higushi M, Katada Y, Takayashi E, Yamahishi C, Matsuo N, Kojima Y. Bronchomalacia associated with pulmonary atresia, ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries and chromosome 22q11.2 deletion. *Clin Genet.* 2002; 62: 214-219.
12. Conley M, Becwith J, Mancor J, Tenckhoff L. The spectrum of the DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* 1979; 94: 883-890.
13. Driscoll D, Spinner N, Budarf M, Zackai E, Shprintzen R, Mascarello J, Emanuel B. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 261-268.
14. Muñoz E, Carlos D, Mecanismos no clásicos de transmisión hereditaria. En Guizar-Vazquez. *Genética Clínica. Manual Moderno.* México, 2000; 3ª edición: 259-92.
15. Stankiewicz P, Lupski J. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends in Genet:* 2002; 18: 74-82.
16. McDermid E, Morrow B, Genomic Disorders on 22q11. *Am J Med Genet.* 2002; 70: 1077-1088.
17. Esenauer R, Adeyinka A, Flinn H, Michels V, Lindor N, Dawson B, Thorland E, Lorentz C, Goldstein J, McDonald M, Smith w, Simon-Fayard E, Alexander A, Kulharya A, Ketterling R, Clark R, Jalal S. Microduplication 22q11.2, an emergin syndrome: clinical, cytogenetic and molecular analysis of thirteen patients. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73 10:27-1040.

18. Budarf M, Emanuel B. Progress in the autosomal segmental aneusomy syndromes (SASs): single or multi-locus disorders? *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1657-1665.
19. Strachan T, Read A. DNA hybridization assays en Strachan and Read, *Human Molecular Genetics.* Bios scientific publishers, Wiley-Liss, New York, 1996; 107-127.
20. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germline mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet.* 1998; 78: 103-106.
21. Pereira A, Correa R, Mota G, Kim C, Mesquita S, Krieger J. High specificity PCR screening for 22q11.2 microdeletion in three different ethnic groups. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(10): 1359-1365.
22. Castilla L, Cravioto J. Pruebas estadísticas no paramétricas de escala nominal en Estadística simplificada, Trillas, México, 1991; 93-155.
23. Ryan A, Wilson D, Philip N, Levy A, Siedel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Priur M, Lurias A, Raymond F, Clayton Smith J, Hatchwell E, Mc Keown C, Berner F, Dalapicolla D, Novelli G, Hurts J, Ignatius J, Green A, Winter R, Breuton L, Brondum F, Stewart S, Van Essen T, Patton M, Patterson J, Scambler P. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34: 798-804.
24. McDonald-McGinn D, Tonnensen M, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll D, Emanuel B, Zackai E. Phenotype of the 22q11 deletion in individuals identified and affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genet in Med.* 2001; 3: 23-29.

25. Online Mendelian Inheritance in man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>(for DiGeorge syndrome, Velocardiofacial syndrome, Blepharophimosis-Ptoxis-Epicanthus inversus syndrome, Pfeiffer syndrome).