



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

**BÚSQUEDA DE LA MICRODELECIÓN 22q11.2 POR  
MEDIO DE LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN IN SITU  
POR INMUNOFLUORESCENCIA (FISH) EN  
PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y  
FACIES ANORMAL.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Marisol Alexandra Fernández Avilés.**

**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS  
Dra. Norma Balderrábano Saucedo.**



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**BÚSQUEDA DE LA MICRODELECIÓN 22q11.2 POR  
MEDIO DE LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN IN SITU  
POR INMUNOFLUORESCENCIA (FISH) EN  
PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y  
FACIES ANORMAL.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Marisol Alexandra Fernández Avilés.**



---

**Dra. Norma Balderrábano Saucedo.**

**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**

HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**Febrero 2010.**

A mi mamá: por ser mi apoyo y parte fundamental durante todo este tiempo.  
A mi papá: por brindarme toda la educación y cariño necesarios para llegar donde estoy. †  
A Gaby: por saber ser la mejor amiga y hermana que puede existir.  
A Roberto: por su amor y apoyo en los buenos y malos momentos.  
A mi abuelita: por haber ayudado en mi formación integral.

## **INDICE:**

Glosario	2
Resumen	3-6
Antecedentes	7-11
Marco Teórico	12-13
Planteamiento del Problema	14
Justificación	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Material y Métodos	17-19
Análisis estadístico	20-23
Resultados	24-38
Discusión	39-40
Conclusiones	41
Aspectos éticos y de Bioseguridad	42
Referencias	43-46

## **G L O S A R I O:**

AP	Atresia pulmonar.
AT	Atresia tricuspídea.
CC	Cardiopatía congénita.
CATVP	Conexión anómala total de venas pulmonares.
CIA	Comunicación interauricular.
CIV	Comunicación interventricular.
Co Ao	Coartación aórtica.
DVSVD	Doble vía de salida del ventrículo derecho.
EVA	Estenosis valvular aórtica.
EVP	Estenosis valvular pulmonar.
FISH	Hibridación in situ por inmunofluorescencia.
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez.
IAA	Interrupción del arco aórtico.
PCA	Persistencia del conducto arterioso.
RDPM	Retraso en el desarrollo psicomotor.
TA	Tronco arterioso.
TAC	Tomografía axial computarizada.
TF	Tetralogía de Fallot.
TGA	Transposición de grandes arterias.

## **R E S U M E N:**

### **BÚSQUEDA DE LA MICRODELECIÓN 22q11.2 POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN IN SITU POR INMUNOFUORESCENCIA (FISH) EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y FACIES ANORMAL.**

#### **ANTECEDENTES:**

Desde 1981, De La Chapel describió la presencia de asociación de CC troncoconales con alteraciones a nivel de la facies, retraso en el lenguaje y alteraciones de la inmunidad y el calcio por ausencia del timo y paratiroides.

A finales de los 80, se acuñó el acrónimo CATCH 22 para este grupo pacientes y fue hasta 1991 y 1992 cuando se demostró una alteración submicroscópica consistente en ausencia de algunos genes en uno de los cromosomas del par 22, designada como una microdelección de la banda 11 en la región 2 del brazo largo del cromosoma 22, denominada microdelección 22q11.2 <sup>1,2</sup>.

#### **MARCO TEÓRICO:**

La microdelección monoalélica del cromosoma 22q11.2 es la causa más común de deleción cromosómica en humanos, con una frecuencia estimada de 1 por cada 4,000 a 5,000 recién nacidos vivos <sup>3</sup>. Se ha asociado a malformaciones troncoconales o del arco aórtico, que resultan de los defectos de las estructuras embrionarias pobladas por células migratorias cardíacas y craneales que se originan de la cresta neural <sup>4</sup>. El diagnóstico molecular del síndrome se realiza mediante FISH, el cual es considerado como el “estándar de oro” para el diagnóstico <sup>5</sup>. El fenotipo de estos pacientes incluye un espectro amplio de malformaciones y anomalías con grados variables de severidad <sup>6</sup>. Los defectos cardíacos más frecuentes son: TF, CIV, IAA tipo B, AP, Arco aórtico derecho, Arteria subclavia anómala, DVSVD y TA.

#### **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:**

1. ¿Cuál es la frecuencia de la microdelección 22q11.2 en pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección?

2. ¿Existe alguna diferencia en la evolución entre los niños con CC y microdeleción 22q11.2 y aquéllos con CC sin la microdeleción?

3. ¿Existe alguna diferencia en la mortalidad entre los niños con CC y microdeleción 22q11.2 y aquéllos con CC sin la microdeleción?

### **JUSTIFICACIÓN:**

Hasta donde tenemos conocimiento no existe hasta la fecha ningún estudio que muestre la frecuencia de la microdeleción 22q11.2 en niños con CC de cualquier tipo y una facies “aparentemente sugestiva de la microdeleción”. Así mismo no hay un estudio que demuestre diferencias en la evolución y/o mortalidad antes y después de la cirugía cardíaca en niños con CC de cualquier tipo y microdeleción 22q11.2 al compararlo con un grupo de niños con CC sin la microdeleción.

### **OBJETIVOS:**

1.- Determinar la frecuencia de la microdeleción del cromosoma 22q11.2 con la técnica de FISH en pacientes con CC y facies sugestiva de la microdeleción.

2.- Determinar si existen diferencias en la evolución y en la mortalidad entre los pacientes con CC y microdeleción 22q11.2 y aquéllos pacientes con CC sin la microdeleción 22q11.2.

### **HIPÓTESIS:**

1.- El 50% de los pacientes con CC y facies sugestiva de la microdeleción 22q11.2 tienen la microdeleción 22q11.2 demostrada por la técnica de FISH.

2.- Los niños con CC y microdeleción 22q11.2 tienen mayores complicaciones y mayor mortalidad que los niños con CC sin la microdeleción 22q11.2.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Diseño del estudio.** Dos fases: Primera fase; descriptivo y transversal. Segunda fase; casos y controles.

Se realizó:

1. Examen cardiológico completo.
2. Examen fenotípico completo.



3. Registro de anomalías asociadas.
4. Revisión del expediente clínico.
5. Análisis citogenético y molecular.

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.

## **RESULTADOS:**

Se incluyeron 62 pacientes; 38 mujeres y 24 hombres. Las cardiopatías congénitas primarias fueron: TF (25.8%), TA (12.9%), AP (12.9%), CIV (11.3%), CIA (6.5%), EVA (4.8%), DVSVD (3.2%), TGA (3.2%), CATVP (3.2%), heterotaxia visceral polisplenia (3.2%), PCA (3.2%), IAA (1.6%), Co Ao (1.6%), fístula coronaria (1.6%), AT (1.6%), agenesia de la rama izquierda de la arteria pulmonar (1.6%), estenosis de la rama derecha de la arteria pulmonar (1.6%). Además 57 pacientes (91.2%) tuvieron al menos una CC asociada. Las CC asociadas fueron: PCA (17.6%), arco aórtico derecho (16.1%), CIV (9.6%), CIA (8%), colaterales aorto pulmonares (8%), IAA (4.8%), EVP (4.8%), coronaria única (4.8%), hipoplasia de ramas pulmonares (4.8%), origen anómalo de subclavia derecha (3.2%), hipoplasia del istmo (3.2%), TGA (1.6%), Co Ao (1.6%), CATVP (1.6%), insuficiencia aórtica (1.6%).

Los datos fenotípicos que presentaron los pacientes fueron: nariz con punta abultada (80.6%), puente nasal aplanado (67.7%), paladar ojival (54.8%), implantación baja de pabellones auriculares (51.6%), hélix deformado y antevertido (51.6%), retrognatia (40.3%), voz nasal (27.4%), dedos alargados (16.1%), hipertelorismo (11.3%), úvula bífida (4.8%), ptosis (3.2%), epicanto (3.2%). Las anomalías asociadas en otros aparatos y sistemas se reportaron en 56 pacientes: RDPM (36.8%), hipocalcemia (30.4%), ausencia de timo (17.6%) e hipoparatiroidismo (4.8%). Se realizó cirugía cardiaca en 36 pacientes (58.1%); con cirugía correctiva en 24 pacientes y cirugía paliativa en 13 pacientes. Se presentaron 6 complicaciones (9.6%); 2 por sangrado (3.2%), 2 por infección(3.2%), 1 por arritmias de difícil control (1.6%) y 1 por infarto cerebral (1.6%). 11 pacientes fallecieron (17.7%); las causas de muerte fueron: infecciosa en 5 pacientes (8.1%), quirúrgica en 2 pacientes (3.2%), hipoxia en 1 paciente (1.6%), insuficiencia cardiaca en 1 paciente (1.6%) y en 2 pacientes (3.2%) fue

desconocida ya que presentaron muerte al arribo. Veinte pacientes (32.3%) tuvieron la microdelección 22q11.2. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tipo de cardiopatía, complicaciones y mortalidad entre los pacientes con la microdelección 22q11.2 y aquéllos sin la microdelección.

**Conclusiones:**

Los pacientes con CC y una facies sugestiva tuvieron la microdelección 22q11.2 en un 32.3% cuando se realizó la búsqueda de la microdelección por medio de la técnica de FISH. Los pacientes con CC y microdelección 22q11.2 no presentaron complicaciones con mayor frecuencia en el periodo peri-operatorio ni una mortalidad mayor después de una cirugía cardíaca que aquéllos sin la microdelección 22q11.2.

## BÚSQUEDA DE LA MICRODELECIÓN 22q11.2 POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE HIBRIDACIÓN IN SITU POR INMUNOFLUORESCENCIA (FISH) EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA Y FACIES ANORMAL.

### ANTECEDENTES:

Desde principios de la década de los 90, se reconoció que la mayoría de los casos de Síndrome de DiGeorge, Síndrome velocardiofacial y Síndrome de anomalías faciales y conotruncales eran el resultado de una delección común del cromosoma 22 en la región q11.2 (Fig. 1). Consecutivamente a todos estos síndromes se les refiere como el síndrome de microdelección 22q11.2. La prueba genética de rutina para la detección de esta microdelección se realiza desde 1993-94. El espectro fenotípico de la microdelección 22q11.2 es variable y se han descrito alrededor de 180 anomalías asociadas (Tabla 1) <sup>1, 2, 3</sup>.

Tabla 1. Hallazgos clínicos relacionados con la microdelección 22q11.2 <sup>3</sup>.

<p>Anomalías craneofaciales/orales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paladar ojival</li> <li>2. Retrognatia</li> <li>3. Platibasia</li> <li>4. Asimetría estructuralmente facial</li> <li>5. Facies elongada</li> <li>6. Agenesia dental</li> <li>7. Dientes pequeños</li> <li>8. Hipoplasia esmalte dental</li> <li>9. Facies flácida, hipotónica</li> <li>10. Desviación comisura bucal</li> <li>11. Labio hendido</li> <li>12. Microcefalia</li> <li>13. Fosa craneal posterior pequeña</li> </ol>	<p>Anomalías de extremidades:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manos y pies pequeños</li> <li>2. Dedos imbricados</li> <li>3. Uñas cortas</li> <li>4. Piel roja y áspera en manos y pies</li> <li>5. Morfea</li> <li>6. Contracturas</li> <li>7. Pulgares trifalanges</li> <li>8. Polidactilia</li> <li>9. Sindactilia</li> </ol> <p>Problemas en la infancia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultad a la alimentación</li> <li>2. Falta de ganancia ponderal</li> </ol>
--	--

<p>Anomalías Oculares:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Congestión infraorbitaria</li> <li>2. Vasos retinianos tortuosos</li> <li>3. Estrabismo</li> <li>4. Hendidura palpebral estrecha</li> <li>5. Embriotoxon posterior</li> <li>6. Disco óptico pequeño</li> <li>7. Nervios corneales prominentes</li> <li>8. Catarata</li> <li>9. Nódulos en iris</li> <li>10. Coloboma retiniano</li> <li>11. Microftalmos</li> <li>12. Hipertelorismo moderado</li> <li>13. Distopia moderada</li> <li>14. Edema palpebral superior</li> </ol> <p>Anomalías Auditivas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hélix antevertido</li> <li>2. Orejas protuberantes</li> <li>3. Microtia</li> <li>4. Asimetría auricular</li> <li>5. Otitis frecuente</li> <li>6. Hipoacusia conductiva</li> <li>7. Hipoacusia neurosensorial</li> <li>8. Apéndices auriculares</li> <li>9. Conducto auditivo estrecho</li> </ol> <p>Anomalías nasales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Puente nasal prominente</li> <li>2. Punta nasal bulbosa</li> <li>3. Narinas separadas</li> <li>4. Narinas con base alada</li> </ol> <p>Anomalías Cardiacas:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Vómito</li> <li>4. Reflujo gastroesofágico</li> <li>5. Regurgitación nasal</li> <li>6. Irritabilidad</li> <li>7. Constipación crónica</li> </ol> <p>Anomalías de lenguaje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Voz hipernasal</li> <li>2. Afasia severa</li> <li>3. Retraso en la expresión del lenguaje</li> <li>4. Insuficiencia velofaríngea</li> <li>5. Voz de alta tonalidad</li> <li>6. Carraspera</li> </ol> <p>Anomalías de aprendizaje y cognitivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhabilidad de aprendizaje (conceptos matemáticos, de lectura y comprensión)</li> <li>2. Dificultad a la abstracción</li> <li>3. Disminución del CI en años escolares</li> <li>4. Intelecto normal limítrofe</li> <li>5. Retraso mental ocasional leve</li> <li>6. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad</li> </ol> <p>Anomalías misceláneas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desaturación espontánea sin apnea</li> <li>2. Trombocitopenia</li> <li>3. Enfermedad de Bernard-Soulier</li> <li>4. Artritis reumatoide juvenil</li> </ol> <p>Anomalías psicológicas/psiquiátricas:</p>
---	---

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CIV</li> <li>2. CIA</li> <li>3. AP o EVP</li> <li>4. TF</li> <li>5. Aorta a la derecha</li> <li>6. TA</li> <li>7. PCA</li> <li>8. IAA</li> <li>9. Co Ao</li> <li>10. Alteraciones valvulares aórticas</li> <li>11. Subclavia aberrante</li> <li>12. Anillo vascular</li> <li>13. Origen anómalo de carótida</li> <li>14. TGA</li> <li>15. AT</li> </ol> <p>Anomalías vasculares:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carótidas desplazadas internamente</li> <li>2. Carótidas internas accesorias, tortuosas o ausentes.</li> <li>3. Alteraciones de venas yugulares</li> <li>4. Ausencia unilateral de arteria carótida o vertebral</li> <li>5. Bifurcación baja de carótida común</li> <li>6. Arterias vertebrales tortuosas</li> <li>7. Fenómeno de Raynaud</li> <li>8. Venas pequeñas</li> <li>9. Alteraciones del polígono de Willis</li> </ol> <p>Anomalías cerebrales y neurológicas:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastorno bipolar</li> <li>2. Psicosis</li> <li>3. Enfermedad maniaco-depresiva</li> <li>4. Trastorno de conducta cambiante</li> <li>5. Alteración de estado de ánimo</li> <li>6. Depresión</li> <li>7. Hipomanía</li> <li>8. Trastorno esquizoafectivo</li> <li>9. Impulsividad</li> <li>10. Distimia</li> <li>11. Esquizofrenia</li> <li>12. Inmadurez social</li> <li>13. Trastorno obsesivo-compulsivo</li> <li>14. Trastorno de ansiedad generalizada</li> <li>15. Fobias</li> </ol> <p>Anomalías inmunológicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones de vía aérea superior recurrentes</li> <li>2. Neumonía, bronquitis frecuentes</li> <li>3. Disminución de población de células T</li> <li>4. Disminución de hormona de timo</li> <li>5. Hiperreactividad bronquial</li> </ol> <p>Anomalías génitourinarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipospadia</li> <li>2. Criptorquidia</li> <li>3. Reflujo génito urinario</li> </ol> <p>Anomalías endocrinológicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipocalcemia</li> </ol>
--	---

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quistes periventriculares</li> <li>2. Vermis cerebelar pequeño</li> <li>3. Disgenesia cerebelosa</li> <li>4. Hipotonía generalizada</li> <li>5. Ataxia cerebelosa</li> <li>6. Convulsiones</li> <li>7. Accidentes vasculares cerebrales</li> <li>8. Espina bífida</li> <li>9. Mielomeningocele</li> <li>10. Retraso leve del desarrollo</li> <li>11. Cisura de Silvio elongada</li> </ol> <p>Anomalías faríngeas y laríngeas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obstrucción superior de vía aérea en la infancia</li> <li>2. Agenesia o hipoplasia de adenoides</li> <li>3. Red laríngea anterior</li> <li>4. Vía aérea faríngea alargada</li> <li>5. Laringomalacia</li> <li>6. Hiperplasia aritenoides</li> <li>7. Hipotonía faríngea</li> <li>8. Movimiento faríngeo asimétrico</li> <li>9. Músculo faríngeo delgado</li> <li>10. Parálisis unilateral de cuerdas vocales</li> </ol> <p>Anomalías gastrointestinales, abdominales y renales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Riñones quísticos, aplásicos o hipoplásicos</li> <li>2. Megacolon de Hirschprung</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Hipoparatiroidismo</li> <li>3. Pseudohipoparatiroidismo</li> <li>4. Hipotiroidismo</li> <li>5. Leve retraso del crecimiento con talla baja</li> <li>6. Hipoplasia de timo</li> <li>7. Hipoplasia pituitaria</li> </ol> <p>Anomalías esqueléticas/ musculares/ ortopédicas/ espinales:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Escoliosis</li> <li>2. Hemivértebra</li> <li>3. Espina bífida</li> <li>4. Fusión vertebral</li> <li>5. Osteopenia</li> <li>6. Anomalía de Sprengel</li> <li>7. Deformación escapular</li> <li>8. Talo Equinovaro</li> <li>9. Músculos esqueléticos pequeños</li> <li>10. Dislocaciones de articulaciones</li> <li>11. Dolores musculares crónicos</li> <li>12. Pie plano</li> <li>13. Hiperlaxitud</li> <li>14. Costillas accesorias</li> <li>15. Fusión costal</li> </ol> <p>Anomalías cutáneas/tegumentarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abundante cuero cabelludo</li> <li>2. Piel delgada</li> </ol> <p>Secuencias secundarias/ asociaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Secuencia de Robin</li> <li>2. Secuencia DiGeorge</li> <li>3. Secuencia de Potter</li> </ol>
---	---

3. Hernias inguinales	4. Asociación CHARGE
4. Hernias umbilicales	5. Holoprosencefalia
5. Malrotación intestinal	
6. Hepatoblastoma	
7. Hernia diafragmática	
8. Alteraciones anales	

La microdelección 22q11.2 anteriormente conocida como Síndrome de DiGeorge o Síndrome velocardiofacial manifiesta una amplia variedad de presentaciones incluyendo defectos cráneo-faciales y cardiovasculares <sup>4</sup>. Es una gran causa de cardiopatía congénita, encontrándose en el 5% de las enfermedades cardiacas congénitas de los recién nacidos vivos. Sin embargo, la presencia de la delección no nos permite predecir el fenotipo, los pacientes con la microdelección 22q11.2 habitualmente presentan una amplia variación clínica a pesar de contar con una delección común <sup>5</sup>. Se ha observado discordancia fenotípica, especialmente en las manifestaciones cardiacas, en gemelos monocigotos con microdelección del 22q11.2, por lo cual, se ha postulado por algunos investigadores que la variabilidad clínica en este problema, generalmente no es causada por factores genéticos <sup>6</sup>.

## MARCO TEÓRICO:

La microdelección monoalélica del cromosoma 22q11.2 es la causa más común de deleción cromosómica en humanos, resultando en el síndrome de microdelección 22q11.2 con una frecuencia estimada de 1 en 4 mil a 5 mil nacimientos <sup>6</sup>.

De éstos, se estima que el 90% de los casos son esporádicos, considerando que las cardiopatías congénitas son causadas por:

- a) 90% por desórdenes multifactoriales,
- b) Alteraciones cromosómicas y alteraciones de un gen, constituyendo el 8%,
- c) El 2% por factores teratogénicos ambientales <sup>7</sup>.

La microdelección 22q11.2 se ha asociado a tipos específicos de defectos cardiovasculares que se caracterizan por malformaciones del tronco-cono o del arco aórtico como TA, TF e IAA. Estas cardiopatías resultan de una alteración de las estructuras embrionarias pobladas por células migratorias cardíacas y craneales que se originan de la cresta neural. Se desconocen del todo las regiones involucradas y los mecanismos moleculares subyacentes en el desarrollo de estas anomalías, identificando a más de 30 genes en la región de la deleción <sup>8</sup>. Hay estudios recientes que muestran haploinsuficiencia del Tbx1, uno de los genes de la región, como una de las mayores determinantes de los defectos del arco aórtico en pacientes con microdelección de 22q11.2; sin embargo, no hay una sola mutación genética, incluyendo la del TBX1, que resulte en detección del fenotipo de la microdelección de 22q11.2 <sup>9</sup>.

El 90% de los pacientes con el síndrome de microdelección 22q11.2 presentan una deleción de aproximadamente 3 millones de pares de bases, mientras que el 7% presentan deleciones menores de 1.5 millones de pares de bases. Similar a otros síndromes causados por microdelección, el diagnóstico molecular del síndrome se realiza mediante FISH (Hibridación in situ por fluorescencia), el cual es considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico <sup>10,11</sup>.



Los defectos tronco-conales representan del 50 al 60% de todas las malformaciones cardíacas y presentan un fuerte componente genético. Se presentan de forma aislada o en asociación con anomalías extracardiacas y constituyen un componente cardinal de los síndromes de arcos branquiales <sup>12</sup>.

Los defectos del septum interventricular son la forma más común de cardiopatía congénita y se encuentran de un 14 a 18% en los pacientes con microdelección del cromosoma 22q11.2. Aún no se ha definido si ciertos tipos de defectos del septum interventricular se asocian más frecuentemente con la delección o si hay manifestaciones anatómicas cardiovasculares características que correlacionan con éste síndrome asociadas a defecto septal <sup>13</sup>. Las estrategias de búsqueda y diagnóstico de la microdelección del cromosoma 22q11.2 no se han definido del todo para la población de pacientes con defectos septales así como para otros pacientes con otras alteraciones asociadas como IAA, TA, TF, AP, CIV, CIA y anomalías del arco aórtico y sus ramas. Se ha realizado la detección de esta delección mediante análisis por FISH en linfocitos de sangre periférica donde se mapea el brazo distal largo del cromosoma 22 <sup>12,14</sup>.

Las CC más frecuentemente asociadas a la microdelección 22q11.2 son: TF (30%), IAA tipo B (15%), CIV (15%), TA (10%), y otras como AP, arco aórtico derecho, arteria subclavia anómala, DVSVD <sup>15</sup>. Las malformaciones craneofaciales incluyen anomalías mandibulares, hipertelorismo, raíz nasal ancha, hipoplasia de porción media de la cara, así como paladar hendido submucoso oculto y excesos maxilares verticales. Gran parte de estos pacientes cursan con otitis media crónica, así como pérdida auditiva conductiva asociada, mientras un pequeño número de pacientes presentan hipoacusia neurosensorial <sup>16,17</sup>.

Las inmunodeficiencias que presentan se asocian a hipoplasia o en ocasiones aplasia del timo, siendo el espectro desde ausencia de células T o números de células normales, pero defectuosas, condicionando deficiencia de Inmunoglobulina A, hipogammaglobulinemia y defectos en la producción de anticuerpos, de aquí la recurrencia de infecciones en estos pacientes. <sup>18,19</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Desconocemos cual es la frecuencia real de la microdelección 22q11.2 en niños con CC de cualquier tipo y una facies sugestiva de la microdelección. Tradicionalmente hemos considerado la posibilidad de microdelección 22q11.2 ante un niño con CC y una “facies sugestiva” sin embargo esta evaluación es muy subjetiva y representa una amplia variación inter e intra observador. Algunos estudios han sugerido una mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad en los pacientes con microdelección 22q11.2 que en aquéllos sin la microdelección; estos resultados no los hemos demostrado en nuestra población. Es necesario reconocer si existen diferencias en la evolución y seguimiento de los niños con CC con y sin la microdelección 22q11.2 que nos permita diseñar protocolos de manejo específicos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:**

1. ¿Cuál es la frecuencia de la microdelección 22q11.2 en pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección?
2. ¿Existe alguna diferencia en la evolución entre los niños con CC y microdelección 22q11.2 y aquéllos con CC sin la microdelección?
3. ¿Existe alguna diferencia en la mortalidad entre los niños con CC y microdelección 22q11.2 y aquéllos con CC sin la microdelección?

## **JUSTIFICACIÓN:**

Hasta donde tenemos conocimiento no existe hasta la fecha ningún estudio en población mexicana que muestre la frecuencia de la microdeleción 22q11.2 en niños con CC de cualquier tipo y una facies “aparentemente sugestiva de la microdeleción”.

Hasta donde tenemos conocimiento no existe hasta la fecha ningún estudio que demuestre diferencias en la evolución y/o mortalidad antes y después de cirugía cardiaca en niños con CC de cualquier tipo y microdeleción 22q11.2 al compararlo con un grupo de niños con CC de cualquier tipo sin la microdeleción.

Es necesario reconocer la presencia de la microdeleción 22q11.2 en los niños con CC con el objetivo de buscar intencionadamente en estos pacientes la presencia de algunas otras anomalías asociadas que puedan influir en la evolución antes y después de una cirugía cardiaca.

El reconocer si existe una mayor morbi-mortalidad en los pacientes con CC y microdeleción del cromosoma 22q11.2 que en aquéllos sin la microdeleción nos permitirá diseñar e implementar protocolos de manejo específicos en este grupo de pacientes y ofrecerles mejores resultados antes y después de una cirugía cardiaca y brindarles así una mejor calidad de vida.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERALES:**

1.- Determinar la frecuencia de la microdelección del cromosoma 22q11.2 con la técnica de FISH en pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección.

2.- Determinar si existen diferencias en la evolución y en la mortalidad entre los pacientes con CC y microdelección 22q11.2 y aquellos pacientes con CC sin la microdelección 22q11.2.

### **ESPECÍFICOS:**

- Describir las CC más frecuentemente asociadas a microdelección 22q11.2 en la población del HIMFG.
- Describir las anomalías faciales más comunes asociadas a la microdelección 22q11.2.
- Describir las anomalías de otros aparatos y sistemas más frecuentemente asociadas.

## **HIPÓTESIS:**

1.- El 50% de los pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2 tienen la microdelección 22q11.2 demostrada por la técnica de FISH.

2.- Los niños con CC y microdelección 22q11.2 tienen mayores complicaciones y mayor mortalidad que los niños con CC sin la microdelección 22q11.2.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

El presente estudio se dividió en dos fases:

- Primera fase: estudio observacional, transversal y descriptivo.
- Segunda fase: estudio de casos y controles.
  - Casos: pacientes con CC y microdelección 22q11.2 demostrada por la técnica de FISH.
  - Controles: pacientes con CC negativos para la microdelección 22q11.2 por la técnica de FISH.
- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
  - Pacientes del HIMFG con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:
  - CC asociadas a un síndrome genético diferente al síndrome de microdelección 22q11.2.
  - Pacientes que hayan sido transfundidos antes de 3 meses de la toma de sangre.
  - Pacientes con cariotipo anormal.
  - Pacientes cuyos padres no acepten participar en el estudio y no firmen la carta de consentimiento informado.

## **Metodología:**

1. Examen cardiológico completo:
  - a. Interrogatorio,
  - b. Exploración física,
  - c. Electrocardiograma,
  - d. Radiografía de tórax,
  - e. Ecocardiograma,
  - f. AngioTAC (en casos seleccionados),
  - g. Cateterismo cardiaco (en casos seleccionados),
  - h. Examen fenotípico completo.
2. Registro de anomalías asociadas.
3. Revisión del expediente:
  - a. Complicaciones,
  - b. Evolución,
  - c. Seguimiento,
  - d. Mortalidad.
4. Análisis citogenético y molecular:
  - a. Búsqueda de microdelección 22q11.2 por técnica de FISH con sonda Tuple 1.
  - b. Cariotipo con bandas G.

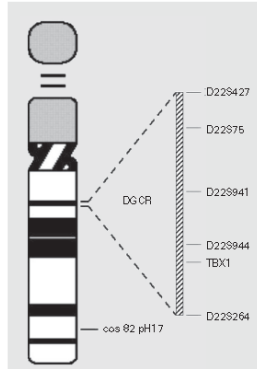


Fig. 1 Cromosoma 22 donde se ilustra la zona con la deleción frecuente<sup>9</sup>.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 15. En cuanto al análisis de las variables se dividieron de la siguiente manera:

- Variables continuas:
  - Distribución normal: se analizaron con media y desviación estándar y se compararon con T de Student.
  - Distribución no normal: se presentaron como mediana y cuartiles y se compararon con la U de Mann-Whitney.
- Variables categóricas:
  - Valor absoluto y porcentaje, y se compararon con la  $\chi^2$  de Pearson o test exacto de Fisher.

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:**

Nombre, registro, sexo, edad actual en meses, cardiopatía primaria, otra cardiopatía primaria, cardiopatía secundaria, otra cardiopatía secundaria, anomalías asociadas, otras anomalías asociadas.

Facies sugestiva de microdelección 22q11.2: Se consideró cuando un paciente presentaba tres o más rasgos faciales asociados a la microdelección 22q11.2, incluidos: puente nasal aplanado, nariz con punta abultada, implantación baja de pabellones auriculares, hélix deformado, ptosis palpebral, epicanto, hipertelorismo, paladar ojival, úvula bífida, voz nasal, retrognatia, dedos imbricados y otros datos fenotípicos.

Cirugía, tipo de cirugía, tipo de cirugía paliativa, otra cirugía paliativa, tipo de cirugía correctiva, otra cirugía correctiva, edad a la cirugía en meses,



complicaciones, muerte, causa de muerte, otra causa de muerte, FISH, cariotipo, cariotipo anormal.

<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
NOMBRE	Denominación individual de acuerdo al registro de cada paciente.	Nominal.
REGISTRO	Número asignado por parte del archivo para el expediente hospitalario.	Nominal.
SEXO	Pertenencia de género, donde 1 es hombre y 2 es mujer.	Categórica, dicotómica.
EDAD	Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio.	Cuantitativa, continua.
CARDIOPATÍA PRIMARIA	Diagnóstico cardiológico principal.	Categórica.
CARDIOPATÍA SECUNDARIA	Diagnósticos cardiológicos asociados al principal.	Categórica.
ANOMALÍAS ASOCIADAS	Otras alteraciones en diferentes aparatos y sistemas que incluyan alteración de inmunidad asociado a hipoplasia del timo (1), hipocalcemia (2), retraso del desarrollo psicomotor (3), hipoparatiroidismo (4).	Categórica.

FACIES SUGESTIVA	Presencia de rasgos encontrados en la microdelección, donde puente nasal aplanado es 1, nariz con punta abultada es 2, implantación baja de pabellones auriculares es 3, hélix deformado es 4, ptosis palpebral es 5, epicanto es 6, hipertelorismo es 7, paladar ojival es 8, úvula bífida es 9, voz nasal es 10, retrognatia es 11, dedos imbricados es 12 y otros datos fenotípicos es 13.	Categórica.
CIRUGÍA	Realización de procedimiento correctivo o paliativo, donde 1 es que se realizó y 2 es no realizada.	Categórica, dicotómica.
TIPO DE CIRUGÍA	Procedimiento realizado, donde 1 es paliativa, 2 es correctiva y 3 es otra.	Categórica, dicotómica.
MUERTE	Fallecimiento del paciente durante el tiempo de estudio, donde 1 es sí y 2 es no.	Categórica, dicotómica.
CAUSA DE MUERTE	Proceso que desencadenó el fallecimiento del paciente; donde 1 es quirúrgica, 2 es infecciosa, 3 es por hipoxia, 4 es por insuficiencia cardíaca y 5 es otra causa.	Categórica.
CARIOTIPO	Estudio molecular genético que describa el genotipo del paciente, donde 1 es 46XX y 2 es 46 XY.	Categórica, dicotómica.
FISH	Estudio de la microdelección 22q11.2	Categórica,

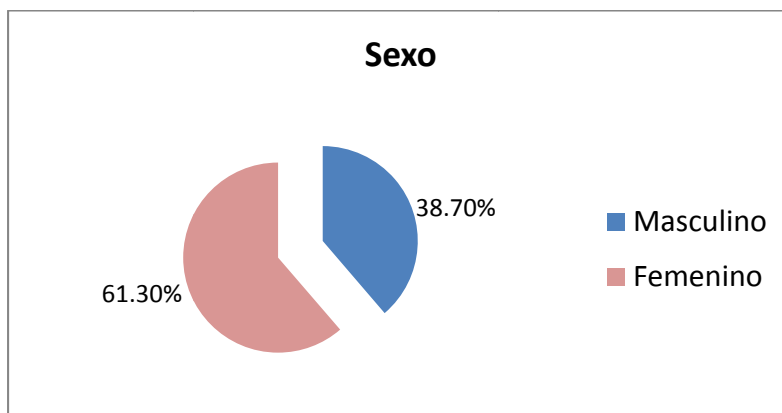
	mediante técnica de hibridación in situ, donde 1 es positivo y 2 es negativo.	dicotómica.
COMPLICACIONES	Presentación de sangrado, infecciones, arritmias, secuelas durante el periodo de estudio.	Categórica, dicotómica.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

El presente estudio se realizó exclusivamente en el HIMFG por lo que puede no representar fielmente la frecuencia de la microdelección 22q11.2 en la población infantil con CC de nuestro país. Es probable que no se hayan encontrado diferencias significativas entre los grupos con la microdelección y sin la microdelección debido al tamaño de la muestra que fue pequeño.

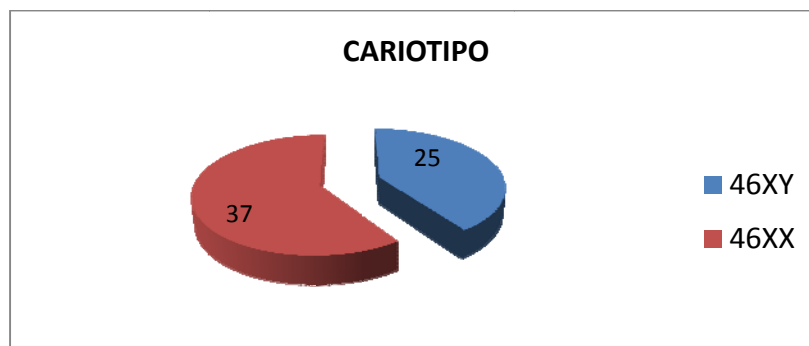
## RESULTADOS:

Durante el periodo de julio del 2005 a junio de 2009 se estudiaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez a 62 pacientes con facies sugestiva de la microdelección 22q11.2 y algún tipo de cardiopatía congénita. Treinta y ocho mujeres (61.3%) y 24 hombres (38.7%). La edad al momento del estudio fue de 15 días a 18 años con una mediana de 73 meses y percentiles: 25; 21.75 meses, 50; 73 meses y 75; 123 meses.



Gráfica 1. Distribución del género.

Todos los pacientes tuvieron un cariotipo normal (37 46, XX y 25 46, XY)(Gráfica 2).



Gráfica 2. Resultados de los cariotipos realizados.

Las CC primarias fueron: TF en 16 pacientes (25.8%), TA en 8 pacientes (12.9%), uno de los cuales estuvo asociado a heterotaxia visceral variedad polisplenia, AP en 8 (12.9%), CIV en 7 (11.3%), CIA en 4 (6.5%), EVA en 3 (4.8%), DVSVD en 2 (3.2%), TGA en 2 (3.2%), CATVP en 2 (3.2%), heterotaxia visceral variedad polisplenia en 2 (3.2%), PCA en 2 (3.2%), y las siguientes CC se presentaron de forma aislada cada una en un solo paciente: Co Ao, IAA, fístula coronaria, AT, Agenesia de la rama izquierda de la arteria pulmonar, estenosis de la rama derecha de la arteria pulmonar, atresia aórtica y ventrículo derecho hipoplásico (Tabla 2).

Cincuenta y siete pacientes (91.2%) tuvieron además al menos alguna CC asociada. Las CC asociadas fueron: PCA en 11 pacientes (17.6%), arco aórtico derecho en 10 pacientes (16.1%), CIV en 6 pacientes (9.6%), CIA en 5 pacientes (8%), colaterales aorto pulmonares en 5 pacientes (8%), IAA en 3 pacientes (4.8%), EVP en 3 pacientes (4.8%), coronaria única en 3 pacientes (4.8%), hipoplasia de ramas pulmonares en 3 pacientes (4.8%), origen anómalo de subclavia derecha en 2 pacientes (3.2%), hipoplasia del istmo aórtico en 2 pacientes (3.2%), TGA en 1 paciente (1.6%), Co Ao en 1 paciente (1.6%), CATVP en 1 paciente (1.6%), insuficiencia aórtica en 1 paciente (1.6%). Otras cardiopatías asociadas fueron: atrio único con ventrículo único en 1 paciente (1.6%), conducto subclavio pulmonar en 1 paciente (1.6%), doble vena cava superior en 1 paciente (1.6%), vena cava superior izquierda en 1 paciente (1.6%) y estenosis de la rama derecha de la arteria pulmonar en 1 paciente (1.6%) (Tabla 2).

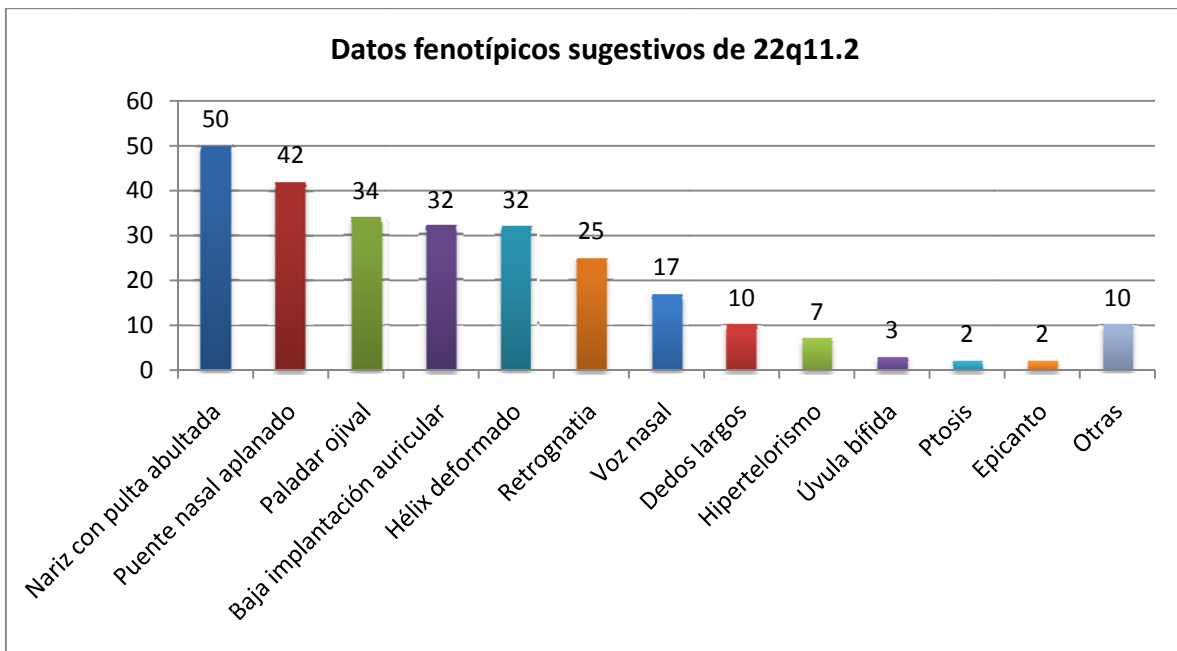
Tabla 2. CC PRIMARIAS Y ASOCIADAS EN UN GRUPO DE PACIENTES CON FACIES SUGESTIVA DE LA MICRODELECIÓN 22q11.2.

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
CARDIOPATÍAS PRIMARIAS:		
TF	16	25.8
TA	8	12.9
AP	8	12.9
CIV	7	11.3
CIA	4	6.5
EVA	3	4.8
DVSVD	2	3.2
TGA	2	3.2
CATVP	2	3.2
Heterotaxia visceral variedad polisplenia	2	3.2
PCA	2	3.2
IAA	1	1.6
Co Ao	1	1.6
Fístula coronaria	1	1.6
AT	1	1.6
Agnesia RIAP	1	1.6
Estenosis RDAP	1	1.6
Otras	2	3.2
Atresia aórtica	1	1.6
Ventrículo derecho hipoplásico	1	1.6

<b>CARDIOPATÍAS ASOCIADAS:</b>		
PCA	11	17.6
Arco aórtico derecho	10	16.1
CIV	6	9.6
CIA	5	8
Colaterales aorto pulmonares	5	8
IAA	3	4.8
EVP	3	4.8
Coronaria única	3	4.8
Hipoplasia ramas pulmonares	3	4.8
Origen anómalo de subclavia	2	3.2
Hipoplasia istmo aórtico	2	3.2
TGA	1	1.6
Coartación Aórtica	1	1.6
CATVP	1	1.6
Insuficiencia aórtica	1	1.6
Otras:	5	8
Atrio único con ventrículo único	1	1.6
Conducto subclavio pulmonar	1	1.6
Doble vena cava superior	1	1.6
Vena cava superior izquierda	1	1.6
Estenosis de la rama derecha de la arteria Pulmonar	1	1.6

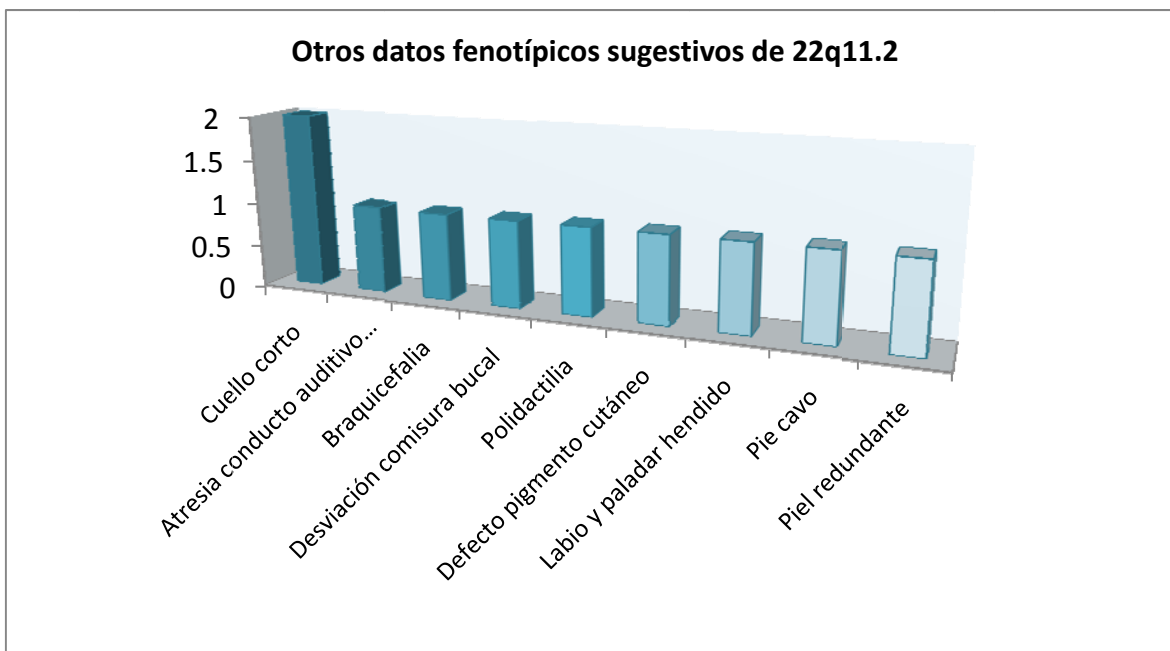
*TF: tetralogía de Fallot, TA: tronco arterioso, AP: atresia pulmonar, CIV: comunicación interventricular, CIA: comunicación interauricular, EVA: estenosis valvular aórtica, DVSVD: doble vía de salida de ventrículo derecho, TGA: transposición de grandes arterias, CATVP: conexión anómala total de venas pulmonares, PCA: persistencia de conducto arterioso, IAA: interrupción del arco aórtico, Co Ao: coartación aórtica, AT: atresia tricuspídea, EVP: estenosis valvular pulmonar.*

Las anomalías faciales encontradas en los pacientes fueron: nariz con punta abultada en 50 pacientes (80.6%), puente nasal aplanado en 42 pacientes (67.7%), paladar ojival en 34 pacientes (54.8%), implantación baja de pabellones auriculares en 32 pacientes (51.6%), hélix deformado y antevertido en 32 pacientes (51.6%), retrognatia en 25 pacientes (40.3%), voz nasal en 17 pacientes (27.4%), dedos alargados en 10 pacientes (16.1%), hipertelorismo en 7 pacientes (11.3%), úvula bífida en 3 pacientes (4.8%), ptosis palpebral en 2 pacientes (3.2%), epicanto en 2 pacientes (3.2%) (Gráfica 3). Otros datos fenotípicos menos frecuentes fueron: cuello corto en 2 pacientes (3.2%), atresia del conducto auditivo externo en 1 paciente (1.6%), braquicefalia en 1 paciente (1.6%), desviación de comisura bucal en 1 paciente (1.6%), polidactilia en 1 paciente (1.6%), defecto del pigmento cutáneo en 1 paciente (1.6%), labio y paladar hendido en 1 paciente (1.6%), pie cavo en 1 paciente (1.6%) y piel redundante en 1 paciente (1.6%) (Gráfica 4).



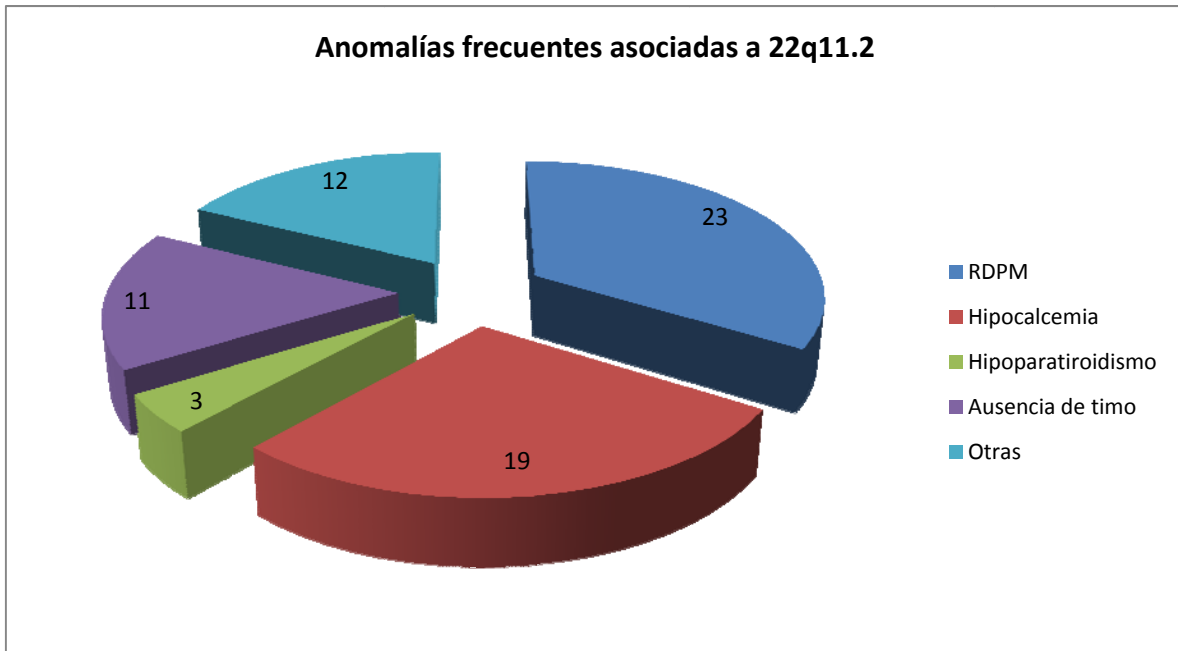
Gráfica 3. Anomalías faciales encontradas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.



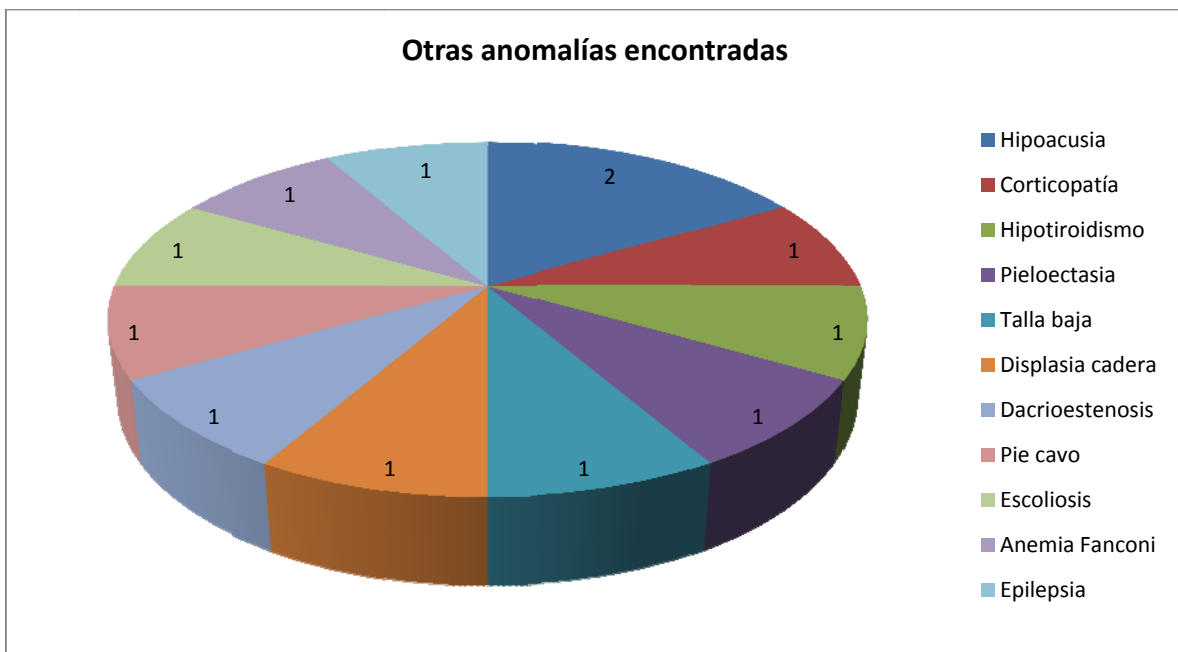


Gráfica 4. Anomalías faciales menos frecuentes encontradas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.

Cincuenta y seis pacientes (90.3%) tuvieron al menos una anomalía asociada en otros aparatos y sistemas: retraso en el desarrollo psicomotor en 23 pacientes (36.8%), hipocalcemia en 19 pacientes (30.4%), ausencia de timo en 11 pacientes (17.6%) e hipoparatiroidismo en 3 pacientes (4.8%) (Gráfica 5). Otras anomalías menos frecuentes fueron: hipoacusia en 2 pacientes (3.2%), corticopatía en 1 paciente (1.6%), hipotiroidismo en 1 paciente (1.6%), pieloeftasia izquierda en 1 paciente (1.6%), talla baja en 1 paciente (1.6%), displasia en el desarrollo de cadera en 1 paciente (1.6%), dacriostenosis en 1 paciente (1.6%), pie cavo en 1 paciente (1.6%), escoliosis en 1 paciente (1.6%), anemia de Fanconi en 1 paciente (1.6%), epilepsia en 1 paciente (1.6%) (Gráfica 6).

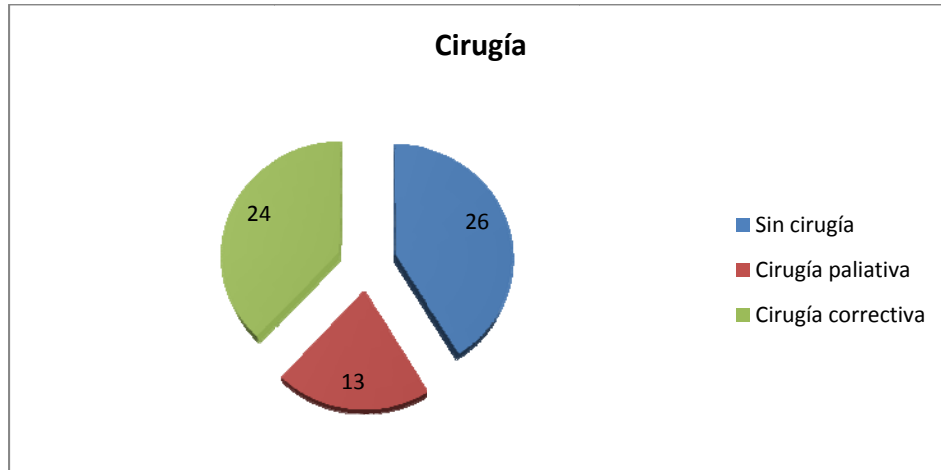


Gráfica 5. Anomalías de otros aparatos y sistemas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.



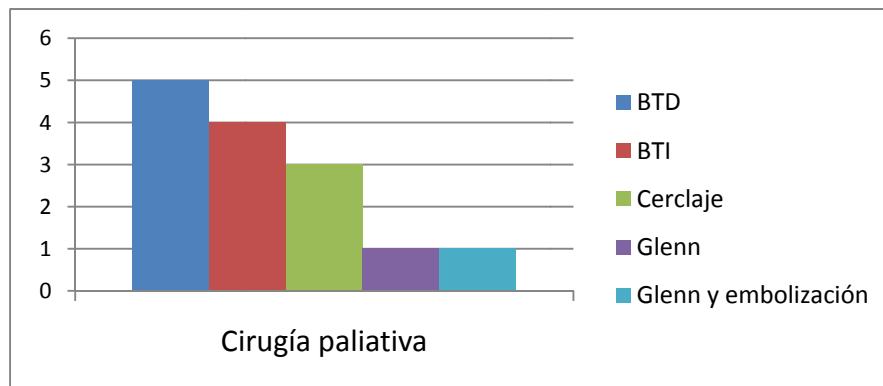
Gráfica 6. Otras anomalías de otros aparatos y sistemas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.

Se realizaron 37 cirugías en 36 pacientes (58.1%). Veinticuatro cirugías correctivas y 13 cirugías paliativas (Gráfica 7). La edad al momento de la cirugía fue de 1 a 156 meses, con una mediana de 15 meses, y percentiles 25; de 4 meses, percentil 50., de 15 meses, percentil 75., de 83 meses.



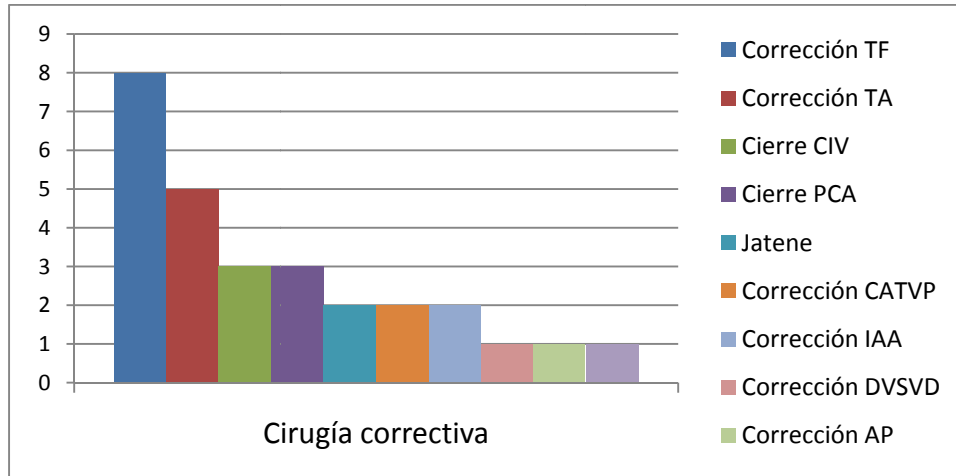
Gráfica 7. Cirugías realizadas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de microdeleción 22q11.2.

Las cirugías paliativas fueron: Blalock-Taussig derecho en 5 (8%), Blalock-Taussig izquierdo en 4 (6.5%), cerclaje de la arteria pulmonar en 3 (4.8%), Glenn bidireccional en uno (1.6%) y Glenn bidireccional con embolización de colaterales en otro (1.6%) (Gráfica 8).



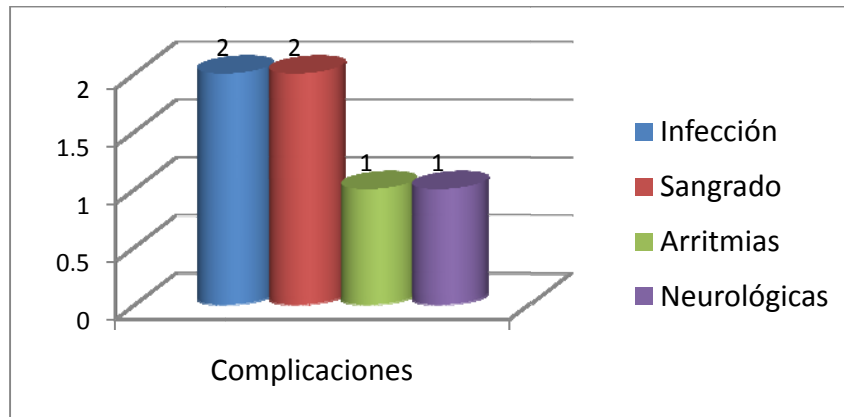
Gráfica 8. Cirugías paliativas realizadas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdeleción 22q11.2.

A 24 pacientes (38.4%) se les realizó cirugía cardíaca con corrección total de su cardiopatía: corrección de TF en 8 (12.9%), corrección de TA en 5 (8.1%), cierre de CIV en 3 (4.8%), cierre de PCA en 3 (4.8%), corrección tipo Jatene en 2 (3.2%), corrección de CATVP en 2 (3.2%), corrección de IAA en 2 (3.2%), corrección de la DVSVD en 1 (1.6%), corrección de AP en 1 (1.6%) y reemplazo valvular aórtico en 1 (1.6%) (Gráfica 9).



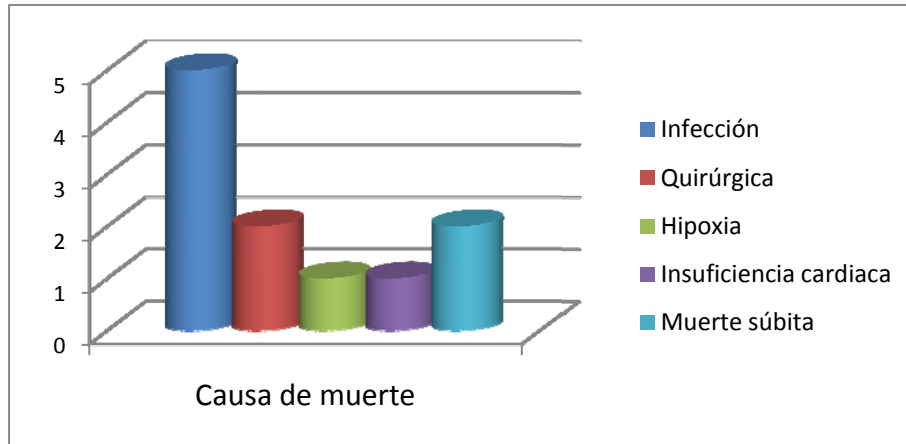
Gráfica 9. Cirugías correctivas realizadas en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.

Se presentaron 6 complicaciones durante el seguimiento (9.6%). Las complicaciones fueron: sangrado en 2 (3.2%), infección en 2 (3.2%), arritmias de difícil control en 1 (1.6%) e infarto cerebral temporal izquierdo en 1(1.6%) (Gráfica 10).



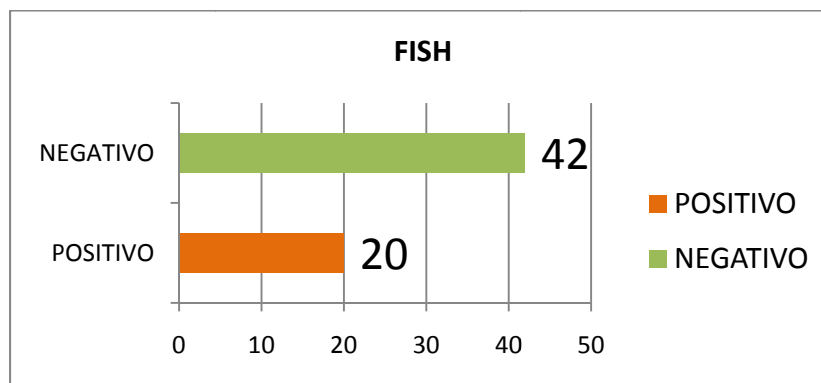
Gráfica 10. Complicaciones de pacientes con CC y facies sugestiva de 22q11.2.

Once pacientes fallecieron (17.7%). Las causas de muerte fueron: infección en 5 (8.1%), quirúrgica en 2 (3.2%), por hipoxia en 1 (1.6%), insuficiencia cardíaca en 1 (1.6%) y muerte súbita en 2 (3.2%) (Gráfica 11).



Gráfica 11. Causas de muerte en un grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdeleción 22q11.2.

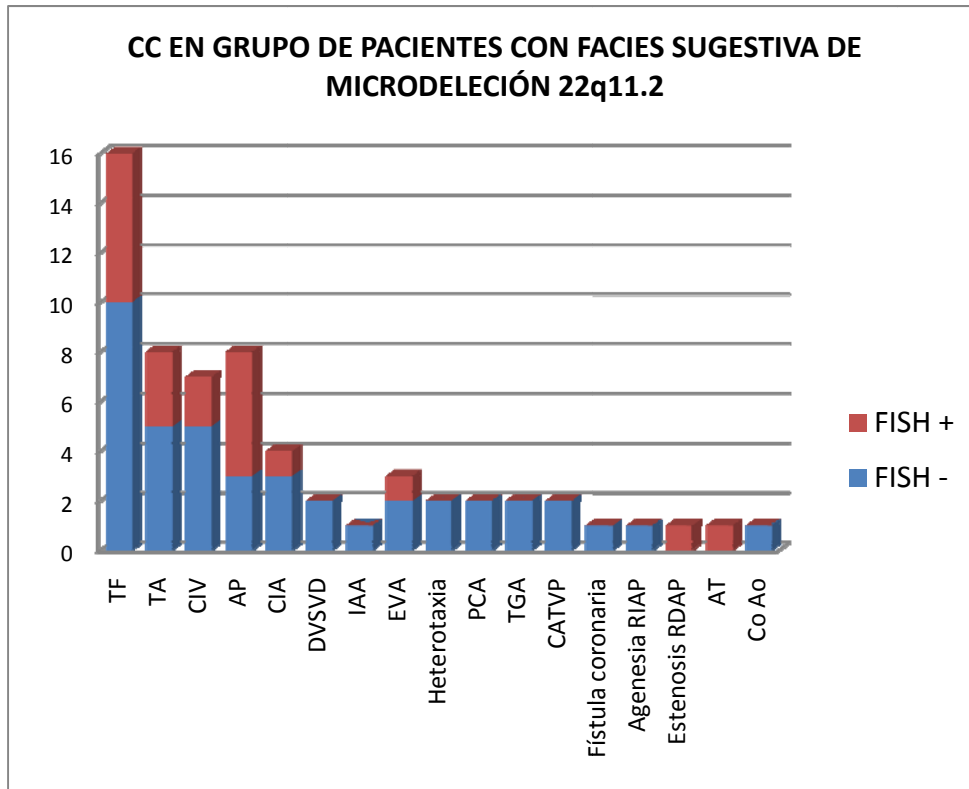
A todos los pacientes se les realizó búsqueda de la microdeleción 22q11.2 mediante la técnica de FISH. En 20 (32.3%) se demostró la microdeleción 22q11.2. Cuarenta y dos fueron negativos para la microdeleción 22q11.2 (Gráfica 12).



Gráfica 12. Resultados de las pruebas de FISH realizadas en el grupo de pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección 22q11.2.

### **Comparación entre los grupos de pacientes con microdelección 22q11.2 y sin microdelección 22q11.2**

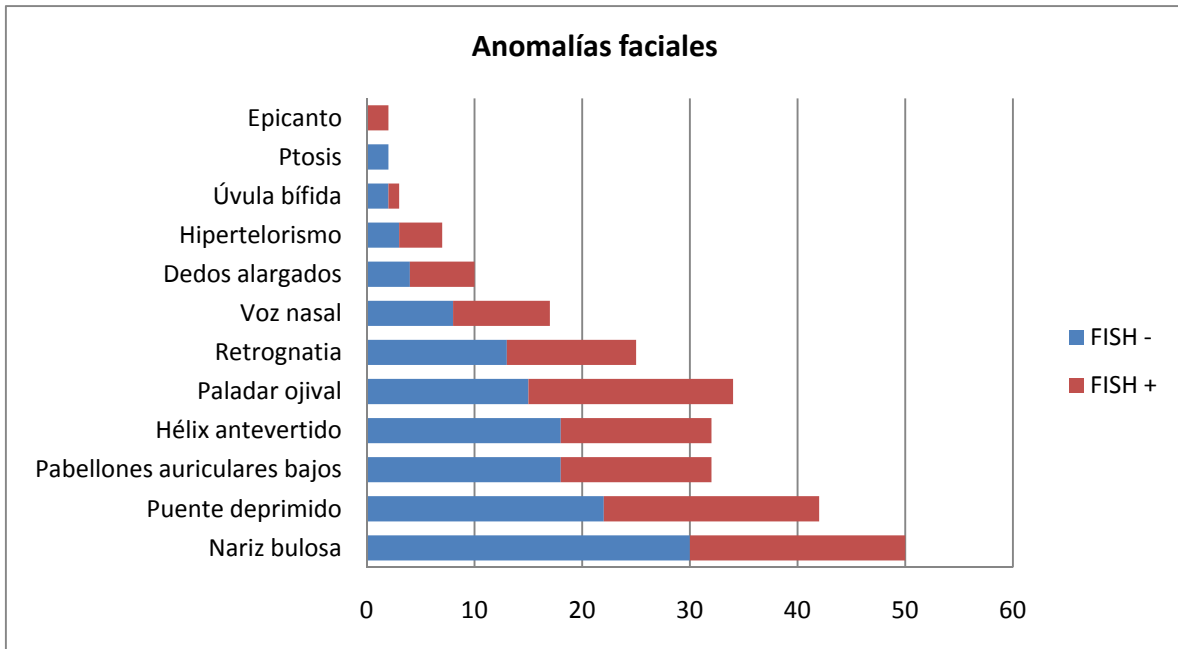
Las CC encontradas en el grupo de pacientes con y sin la microdelección 22q11.2 fueron: TF en 10 sin microdelección (23.8%) y 6 con microdelección (30%), TA en 5 (11.9%) sin microdelección y 3 con microdelección (15%), CIV en 5 sin microdelección (11.9%) y 2 con microdelección (10%), AP en 3 sin microdelección (7.1%) y 5 con microdelección (25%), CIA en 3 sin microdelección (7.1%) y 1 con microdelección (5%), DVSVD en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con microdelección, IAA en 1 sin microdelección (2.3%) y ninguno con microdelección, EVA en 2 sin microdelección (4.7%) y 1 con microdelección (5%), Heterotaxia polisplenia en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con microdelección, PCA en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con microdelección, TGA en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con microdelección, CATVP en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con microdelección, Fístula coronaria en 1 sin microdelección (2.3%) y ninguno con microdelección, Agenesia de RIAP en 1 sin microdelección (2.3%) y ninguno con microdelección, Estenosis de RDAP en ninguno sin microdelección y 1 con microdelección (5%), Co Ao en 1 sin microdelección (2.3%) y ninguno con microdelección (Gráfica 13).



Gráfica 13. CC en grupo de pacientes con facies sugestiva de microdelección 22q11.2.

Las anomalías faciales encontradas en el grupo de pacientes con y sin la microdelección 22q11.2 fueron: nariz con punta bulbosa en 30 sin microdelección (71,4%) y 20 con microdelección (100%), puente nasal aplanado en 22 sin microdelección (52.3%) y 20 con microdelección (100%), implantación baja pabellones auriculares en 18 sin microdelección (42.8%) y 14 (70%) con microdelección, hélix antevertido en 18 sin microdelección (42.8%) y 14 con microdelección (70%), paladar ojival en 15 sin microdelección (35.7%) y 19 con microdelección (95%), retrognatia en 13 sin microdelección (30.9%) y 12 con microdelección (60%), voz nasal en 8 sin microdelección (19%) y 9 con microdelección (45%), dedos alargados en 4 sin microdelección (9.5%) y 6 con microdelección (30%), hipertelorismo en 3 sin microdelección (7.1%) y 4 con microdelección (20%), úvula bífida en 2 sin microdelección (4.7%) y 1 con microdelección (5%), ptosis en 2 sin microdelección (4.7%) y ninguno con

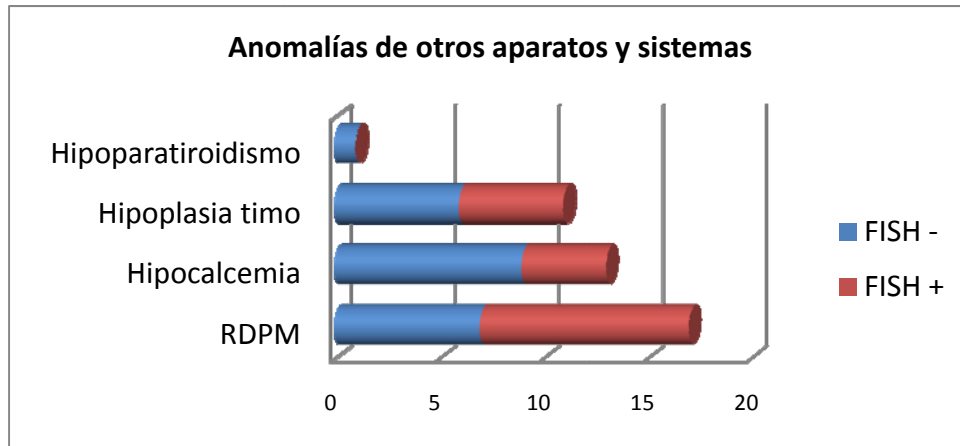
microdelección, epicanto en ninguno sin microdelección y en 2 con microdelección (10%) (Gráfica 14).



Gráfica 14. Anomalías faciales encontradas en el grupo de pacientes con facies sugestiva de microdelección 22q11.2.

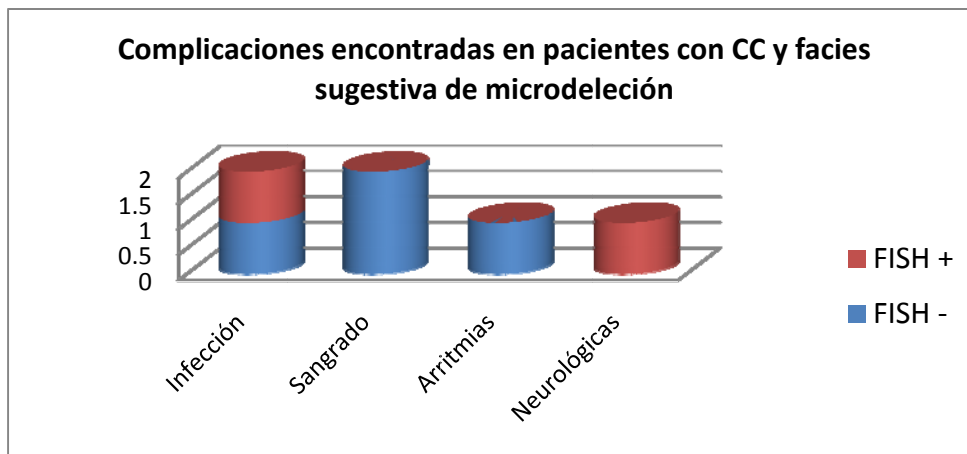
Las anomalías asociadas en otros aparatos y sistemas encontradas en el grupo de pacientes con y sin la microdelección 22q11.2 fueron: retraso del desarrollo psicomotor en 7 sin microdelección (16.6%) y 10 con microdelección (50%), hipocalcemia en 9 sin microdelección (21.4%) y 4 con microdelección (20%), hipoplasia del timo en 6 sin microdelección (14.2%) y 5 con microdelección (25%), hipoparatiroidismo en 1 sin microdelección (2.3%) y ninguno con microdelección (Gráfica 15).





Gráfica 15. Anomalías de otros aparatos y sistemas en el grupo de pacientes con facies sugestiva de microdelección 22q11.2.

Las complicaciones fueron más comunes en el grupo de pacientes sin la microdelección en el que se registraron complicaciones graves en 4 pacientes (9.5%): sangrado en 2, infección en 1 y arritmia en otro; mientras que en el grupo de pacientes con la microdelección se presentaron solo dos complicaciones (10%): infarto cerebral en uno e infección en otro. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Gráfica 16).



Gráfica 16. Complicaciones de los pacientes con CC y facies sugestiva de 22q11.2.

Once pacientes fallecieron (17.7%), todos sin la microdelección 22q11.2. Las causas de muerte fueron: infección en 5 (8.1%), quirúrgica en 2 (3.2%), por hipoxia en 1 (1.6%), insuficiencia cardiaca en 1 (1.6%) y muerte súbita en 2 (3.2%).

A continuación se muestran algunas imágenes de los pacientes incluidos en el estudio para mostrar la facies sugestiva de la microdelección 22q11.2:



Fig. 2 Fotografía de un paciente con microdelección 22q11.2 que muestra la punta bulosa, hipertelorismo, ptosis, retromicrognatia.



Fig. 3 Fotografía de un paciente con microdelección 22q11.2 que muestra la punta nasal bulosa, ptosis, implantación baja de pabellones auriculares, hélix antevertido.



Fig. 4 Fotografía de paciente con microdelección 22q11.2 con epicanto, punta nasal bulosa y puente deprimido.



Fig. 5 Fotografía del paciente de la figura 4 donde se muestra úvula bífida.



Fig. 6 Fotografía de una paciente con microdelección 22q11.2 con epicanto, hipertelorismo, punta nasal bulbosa y puente deprimido, implantación baja de pabellones auriculares.



Fig. 7 Fotografía de un paciente con microdelección 22q11.2 con epicanto, hipertelorismo, punta nasal bulbosa, puente deprimido, retromicrognatia.

## **DISCUSIÓN:**

En nuestro estudio incluimos 62 pacientes con facies sugestiva de microdelección 22q11.2, reportándose el 32.3% como positivos a la prueba de FISH, siendo este porcentaje menor al reportado en la literatura mundial, esta frecuencia menor llama la atención, ya que todos los pacientes presentaban facies sugestiva de 22q11.2, esto se puede explicar debido a que se determinó la prueba de FISH con la sonda TUPLE 1, la cual detecta la microdelección en el segmento 22q11.2 específico, sin embargo estudios recientes reportan que han examinado otras secuencias más específicas tal como lo reportaron Rauch y colaboradores al examinar la secuencia del alelo TBX1 como factor importante de detección en pacientes con CC y microdelección 22q11.2, esperando que incrementa de forma importante la frecuencia.

Encontramos que las anomalías cardíacas más comunes de los pacientes con la microdelección 22q11.2 no fueron necesariamente las más específicas o predictivas, tal es el ejemplo de TF en un 30% como la anomalía cardíaca más común, seguida de AP en un 25% y TA en el 15%, esto es de utilidad no sólo para la práctica clínica, sino también en estudios etiológicos ya que en ellos se infravalora la heterogeneidad de estas anomalías cardíacas, tal como lo reportan Sphrintzen y colaboradores.

En términos de fenotipo en general, notamos que el 100% de los pacientes con CC y microdelección 22q11.2, presentaban nariz con punta abultada y puente nasal aplanado; paladar ojival en 95% de los casos, con hélix antevertido e implantación baja de pabellones auriculares en 70% estos pacientes, similar a lo reportado por Botto y colaboradores.

La frecuencia y patrón de las anomalías en otros aparatos y sistemas también fueron notables, por ejemplo, las anomalías a nivel de sistema nervioso central se han reportado de manera esporádica en la literatura, tal como el estudio realizado por Skarsdóttir y colaboradores, siendo una de las complicaciones reportadas en este estudio en un paciente con microdelección 22q11.2, lo que la incluye como

parte común del fenotipo clínico de estos pacientes, así como las anomalías más frecuentes encontradas: RDPM en un 50% e hipocalcemia en un 20% de los pacientes con CC y microdelección 22q11.2; lo cual presenta un gran impacto en relación a la morbilidad de estos pacientes.

La mortalidad reportada en este estudio difiere de lo reportado en la literatura mundial, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de mortalidad entre los pacientes sin la microdelección 22q11.2 y aquéllos con la microdelección 22q11.2.

El tamaño de la muestra de nuestro estudio influencia de manera directa los resultados que mostramos, por lo cual los valores entre las diferencias no fueron estadísticamente significativos. Así mismo, es importante realizar más estudios a nivel interinstitucional con la finalidad de representar de una manera más fidedigna la frecuencia de la microdelección 22q11.2 en la población mexicana con CC en nuestro país.

## **CONCLUSIONES:**

Los pacientes con CC y facies sugestiva de microdelección 22q11.2 presentaron la microdelección en un 32.3%. No encontramos diferencias significativas entre el tipo de CC entre los pacientes estudiados sin microdelección y aquellos con microdelección 22q11.2; las anomalías cardíacas más comunes de los pacientes con la microdelección 22q11.2 no fueron necesariamente las más específicas o predictivas, esto es de gran utilidad no sólo para la práctica clínica, sino también en estudios etiológicos ya que en ellos se infravalora la heterogeneidad de estas anomalías cardíacas.

Clínicamente, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las anomalías faciales y fenotípicas de los pacientes con CC y facies sugestiva de la microdelección, estos hallazgos ayudan a esclarecer y expandir aspectos claves de la microdelección 22q11.2, principalmente, sobre el amplio espectro de las anomalías fenotípicas asociadas con la microdelección, por lo cual es razonable incrementar el rango de manifestaciones clínicas que requieran de un estudio genético.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad reportada, ya que no es mayor en los pacientes con la microdelección comparados con aquellos sin la microdelección 22q11.2, sin embargo, debemos de tomar en cuenta que sí es de importancia para la morbilidad de estos pacientes en cuanto a su evolución y pronóstico a largo plazo.

Muchos de estos pacientes deben enfrentar retos complejos clínicos, quirúrgicos y del desarrollo, por lo cual, esta información puede ayudar a los profesionales de la salud para una mejor planeación y manejo en el cuidado a corto y largo plazo de estos individuos.

## ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

- a. **Bioseguridad:** el personal que trabajó en este estudio, se encuentra capacitado en el manejo de muestras sanguíneas y residuos tóxicos infecciosos. Se tomaron los cursos de bioseguridad impartidos por la institución HIMFG.
  
- b. **Ética:** se incluyeron a los pacientes cuyos padres aceptaran el estudio y firmaron el consentimiento informado para la toma de muestras sanguíneas así como para la posible publicación de fotografías clínicas.

## REFERENCIAS:

1. O' Skarsdóttir S., Vujic M., Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89: 148–151.
2. Goodship J., Cross I., Scambler P., Burn J. Monozygotic twins with chromosome 22q11deletion and discordant phenotype. *J Med Genet* 1995; 32:746-748.
3. Sphrintzen R.J., Siegel S., Amato J., Goldberg R. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 1985; 20: 585-96.
4. Lindsay E., Baldini A. Recovery from arterial growth delay reduces penetrance of cardiovascular defects in mice deleted for the DiGeorge syndrome region. *H Mol Genet* 2001; 10 (9): 997-1002.
5. Gottlieb S., Emanuel B., Driscoll D., Sellinger B., Wang Z., Roe B., Budarf M. The DiGeorge Syndrome Minimal Critical Region Contains a Goosecoid-like (GSCL) Homeobox Gene That Is Expressed Early in Human Development. *Am. J. Hum. Genet.* 1997. 60: 1194-1201.
6. Rauch A., Devriendt K., Koch A., Rauch R., Gewillig M., Kraus C., et al. Assessment of association between variants and haplotypes of the remaining TBX1 gene and manifestations of congenital heart defects in 22q11.2 deletion patients. *J Med Genet* 2004; 41: e40.
7. Gawde H., Patel Z., Khatkhatey M., D'Souza A., Babu S., Adhia R., Kerkar P. Chromosome 22 Microdeletion by F.I.S.H. In Isolated Congenital Heart Disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73 (10): 885-888.



8. Amati F., Conti E., Novelli A., Bengala M., Marino B., Giannotti A., et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *European Journal of Human Genetics* (1999) 7, 903–909.
9. Yamagishi C., Hierck B., De Groot A., Yamagishi H., Srivastava D. Functional Attenuation of Ufd1l, a 22q11.2 Deletion Syndrome Candidate Gene, Leads to Cardiac Outflow Septation Defects in Chicken Embryos. *Pediatr Res* 53: 546–553, 2003.
10. 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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003; 36: 1359-1365.
11. Buendía HA. Programa Latinoamericano de actualización continua en Cardiología. 2002; Libro 8, en Síndrome de delección 22q11.2: 511-516.
12. McElhinney D., Driscoll D., Levin E., Jawad A., Emanuel B., Goldmuntz E. Chromosome 22q11 Deletion in Patients With Ventricular Septal Defect: Frequency and Associated Cardiovascular Anomalies. *Pediatrics* 2003; 112: e472–e476.
13. Hugh D., Driscoll D., Shaddy R., Feltes T. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults. Lippincott Williams & Wilkins, 7th Edition. 2008. Chapter 26: 546-60.
14. Voigt R., Maier-Weidmann M., Lange P., Haaf T. Chromosome 10p13-14 and 22q11 deletion screening in 100 patients with isolated and syndromic conotruncal heart defects. *J Med Genet* 2002; 39: e16.

15. Meng-Luen L., Hsiao-Neng C., Ming C., Lon-Yen T., Bao-Tyan W., Mei-Hui L., Ing-Sh C. Persistent Fifth Aortic Arch Associated with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Formos Med Assoc* 2006; 105 (4): 284–289.
16. Liao J., Kochilas L., Nowotschin S., Arnold J., Aggarwal V., Epstein J., et al. Full spectrum of malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by altering *Tbx1* dosage. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 1577-1585.
17. Hiroyuki Yamagishi. The 22q11.2 deletion syndrome. *Keio J Med.* 2002; 51 (2): 77–88, June.
18. Botto L., May K., Fernhoff P., Correa A., Coleman K., Rasmussen S., et al. A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population. *Pediatrics* 2003; 112; 101-107.
19. Lisa M. Piliero, Amy N. Sanford, Donna M. McDonald-McGinn, Elaine H. Zackai, and Kathleen E. Sullivan. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood.* 2004; 103: 1020-1025.