



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Análisis Clínico y Citogenético  
Molecular de Pacientes con  
Síndrome de Deleción 22q11.2**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**Especialista en Genética Médica**

**PRESENTA**

**Kyrck Alejandro Del Real Martínez**

**ASESOR DE TESIS**

**M. en C. Norberto Leyva García**

**Facultad de Medicina**



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## ÍNDICE

1	Resumen .....	1
2	Aspectos históricos	
	2.1 Síndrome de Sedlackova/Hipoplasia velofacial .....	2
	2.2 Anomalía de DiGeorge .....	3
	2.3 Síndrome de Cayler/Síndrome cardiofacial .....	7
	2.4 Síndrome de Takao/Anomalía conotruncal cara .....	8
	2.5 Síndrome de Shprintzen/Síndrome Velocardiofacial .....	9
	2.6 Fenotipo CATCH .....	10
	2.7 Síndrome de delección 22q11.2 .....	11
3	Aspectos clínicos	
	3.1 Epidemiología .....	12
	3.2 Fenotipo .....	12
	3.2.1 Características fenotípicas mayores .....	13
	3.2.1.1 Anomalías cardíacas .....	13
	3.2.1.2 Sistema inmune .....	13
	3.2.1.3 Defectos palatinos y mecanismo del habla .....	16
	3.2.1.4 Desarrollo .....	16
	3.2.2 Características fenotípicas intermedias .....	17
	3.2.3 Asuntos menores .....	17
	3.3 Criterios diagnósticos .....	17
	3.4 Diagnósticos diferenciales .....	18
	3.5 Manejo .....	18

3.6 Asesoramiento genético .....	19
3.7 Pronóstico .....	20
4 Aspectos citogenéticos y moleculares	
4.1 El cromosoma 22 .....	21
4.2 Los desórdenes genómicos .....	21
4.3 Repetidos de bajo número de copias (LCRs) .....	21
4.4 Variaciones en el número de copias (CNVs) .....	21
4.5 Mecanismo de la delección .....	23
4.6 La región 22q11.2 .....	25
4.7 Genes dentro de la delección .....	26
4.8 Métodos de diagnóstico .....	28
4.9 Correlación genotipo-fenotipo .....	28
5 Justificación .....	29
6 Planteamiento del problema .....	29
7 Objetivos	
7.1 Objetivo general .....	29
7.2 Objetivos específicos .....	29
8 Material y métodos	
8.1 Diseño del estudio .....	30
8.2 Población de estudio .....	30
8.3 Criterios de inclusión .....	30
8.4 Criterios de exclusión .....	30
8.5 Procedimiento .....	30

8.6 Análisis citogenético molecular .....	31
9 Resultados	
9.1 Resultados clínicos .....	32
9.2 Resultados del análisis citogenético molecular .....	36
10 Discusión .....	37
11 Conclusiones .....	39
12 Bibliografía .....	40
13 Anexos .....	43

## 1. RESUMEN

Denominado a través de la historia con diferentes epónimos el síndrome de delección 22q11.2 es el síndrome de microdelección más común en humanos, la causa más frecuente de defectos palatinos sindromáticos y la segunda causa más común de retraso del desarrollo y cardiopatía congénita. Su causa es la microdelección intersticial heterocigota de la banda q11.2 del cromosoma 22 ocasionada por la recombinación homóloga no alélica durante la meiosis. No tiene predilección por sexo y el fenotipo clínico es sumamente variable. Las características fenotípicas principales son las anomalías cardiacas, las alteraciones del sistema inmune, los defectos palatinos y del mecanismo del lenguaje y los trastornos del desarrollo. No existen criterios clínicos establecidos para su diagnóstico. El diagnóstico se corrobora mediante la detección de la delección mediante estudios de citogenética o biología molecular. No existe correlación entre el tamaño de la delección y el fenotipo resultante.

## 2. ASPECTOS HISTÓRICOS

### 2.1 SÍNDROME DE SEDLÁČKOVÁ/HIPOPLASIA VELOFACIAL

En 1955, la foniatra Checoslovaca Eva Sedláčková describió la hipoplasia velofacial en un grupo de 26 niños. Los principales hallazgos que encontró en dichos pacientes fueron nasalidad abierta severa secundaria a acortamiento del velo del paladar e hipoplasia muscular, y cierre velofaríngeo insuficiente asociados con dismorfias faciales (fisuras palpebrales cortas, hipertelorismo, raíz nasal ancha, labio superior corto con hipoplasia de filtrum y dismorfias de pabellones auriculares con conductos auditivos externos estrechos). Otras características comunes fueron la presencia de déficit intelectual, dedos distalmente adelgazados y anomalías dentales (retraso en la dentición e hipoplasia del esmalte), ocasionalmente sindactilia, contracturas de los dedos, luxación de caderas, criptorquidia y anomalías bronquiales. En su grupo original de 15 niñas y 11 niños no encontró anomalías cardiovasculares, no describió la presencia de paladar hendido u otras anomalías palatinas, ni observó recurrencia familiar <sup>1,2</sup>.

Posteriormente Vrtička y Sedláčková en 1962 y Sedláčková en 1967 describieron casos con malformaciones cardiacas y en 1971 Fára *et al* y Fára y Weatherley-White describieron hendiduras submucosas<sup>1,2</sup>.

La microdelección 22q11.2 como la causa más común de este síndrome fue comprobada por Fokstuen *et al* en 2001 quienes realizaron hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en 16 de 20 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Sedláčková<sup>1</sup>.

## 2. 2 ANOMALÍA DE DIGEORGE

En la reunión de la Sociedad para la Investigación Pediátrica de 1965 que se llevó a cabo en Filadelfia, los investigadores Max D. Cooper, Raymond D. A. Peterson y Robert A. Good de la Universidad de Minnesota presentaron un artículo titulado *A New Concept of the Celular Basis of Immunity* en el cual demostraron la función del timo en la inmunidad celular mediante timectomía en pollos. Durante la discusión del artículo el Dr. Angelo DiGeorge, endocrinólogo pediatra estadounidense, describió cuatro pacientes: tres niños en cuyas necropsias observó la ausencia de glándulas paratiroides y de timo, y un niño con antecedente de hipoparatiroidismo congénito e infecciones recurrentes en quien predijo acertadamente y confirmó mediante necropsia tras su fallecimiento la ausencia de timo. Por lo anterior, sugirió que estos casos podrían representar el homólogo humano de los pollos timectomizados<sup>3,4</sup>.

Dos años después, en la conferencia a cerca de las Enfermedades por Deficiencia Inmunológica en el Hombre llevada a cabo en la Isla de Sanibel en 1967, DiGeorge describió con mayor detalle a su cuarto paciente. Durante esta reunión el Dr. Robert A. Good acuña el término “Síndrome de DiGeorge” para designar dicha asociación. El primer artículo publicado por DiGeorge respecto al tema aparece en el año de 1968 en *British Defects: Original Article Series*<sup>3,4</sup>.

La Anomalía de DiGeorge (DGA), también conocido como Síndrome de DiGeorge (DGS), es un defecto del campo del desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas que se caracteriza por la presencia de cardiopatía congénita y agenesia o hipoplasia de glándulas paratiroides y timo lo que ocasiona inmunodeficiencia celular, hipocalcemia y manifestaciones cardiovasculares. Se asocia frecuentemente con déficit intelectual y dismorfismo facial. Usualmente ocurre de manera esporádica, pero también puede ser heredado de forma autosómico dominante<sup>5</sup>.

Freedom *et al* documentaron la asociación de malformaciones cardiovasculares en 10 pacientes con DGS y concluyen que la mayoría de los pacientes con defectos en el desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas tienen anomalías del desarrollo del arco aórtico y conotrunko cardíaco<sup>6</sup>. Conley *et al* indicaron que la presentación más común del DGS es la enfermedad cardíaca congénita y reportaron una alta asociación de este síndrome con dos anomalías cardíacas poco comunes: el arco aórtico interrumpido y la persistencia del tronco arterioso<sup>7</sup>. Moerman *et al* concluyeron que las malformaciones cardíacas se encuentran en aproximadamente 90% de los casos de DGS corroborados mediante necropsia, la mayoría clasificadas como anomalías del arco aórtico y/o conotruncuales<sup>8</sup>. Marmon *et al* estudiaron 34 pacientes y encontraron que las anomalías cardiovasculares más comunes son las del arco aórtico<sup>9</sup>. Van Mierop y Kutsche realizaron un estudio con 111 pacientes en el cual confirmaron el predominio de la presencia de arco aórtico interrumpido tipo B y el tronco arterioso persistente como anomalías cardiovasculares mayores en el DGS<sup>10</sup>. Radford *et al* encontraron en un grupo de 26 pacientes con persistencia del tronco arterioso la presencia adicional de anomalías del arco aórtico, dismorfias faciales, y deficiencia de linfocitos T<sup>11</sup>.

Las dismorfias faciales que se encuentran en el DGS se caracterizan por hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, pabellones auriculares malformados y de implantación baja, filtrum corto, comisuras labiales hacia abajo, y micrognatia o retrognatia<sup>4, 6-8, 11, 12</sup>.

Carey J.C., en 1980 escribió una carta al editor en la cual retoma puntos importantes del artículo publicado por Conley *et al* en 1979 en la cual enfatiza las cuestiones que trata respecto al marco conceptual y la nosología de los patrones de la malformación, las implicaciones del término “espectro” como el rango de variabilidad de una sola entidad, la demostración de que este complejo de campo del desarrollo que involucra la tercera y cuarta bolsas faríngeas es en realidad una

constelación de defectos relacionados embriológicamente que pueden ser una característica de varios síndromes distintos, un conjunto de hallazgos aislados o la característica determinada de un patrón de recurrencia más amplio de malformaciones primarias múltiples<sup>12</sup>.

Por su parte, Lammer y Opitz en 1986 propusieron la necesidad del cambio en la concepción de esta condición debido a que corresponde a un defecto complejo politópico en el campo del desarrollo, una anomalía o una secuencia que es causalmente no específico y heterogéneo y se encuentra como una manifestación en diversas condiciones de diversa etiología (citogenética, mendeliana, teratogénica, como parte de algunas asociaciones) razón por la cual sugieren que es más apropiado que se denomine anomalía de DiGeorge (DGA)<sup>4</sup>.

De la Chapelle *et al* describieron la asociación de la DGA en cuatro individuos de una familia portadores de un rearrreglo cromosómico desbalanceado que conllevaba a trisomía 20pter→20q11 y monosomía 22pter→22q11. La Dra. Ira M. Rosenthal describió en 1972 el caso de un niño quien falleció a la edad de 3 meses, portador de monosomía del cromosoma 22 y durante la autopsia hallazgos inesperados de agenesia de timo y glándulas paratiroides, así como otras anomalías congénitas como dismorfismo facial, sindactilia, pie hendido bilateral, dedos de manos y pies anormales e hidrocefalia. Ambos hallazgos hicieron sugerir a los primeros autores en su publicación que la DGA podría ser causada por la delección de un gen localizado en el cromosoma 22, probablemente en la banda q11<sup>13</sup>.

Kelley *et al* en 1982 reportaron tres casos de pacientes con DGA y la misma delección del cromosoma 22 y translocación del brazo largo residual sobre uno de tres cromosomas diferentes. Ellos concordaron con los resultados del grupo de Albert de la Chapelle y concluyeron que sus datos son evidencia adicional de la asociación entre 22q11 y la DGA<sup>14</sup>.

Greenberg *et al* en 1988 realizaron análisis citogenéticos y moleculares de alta resolución a 27 pacientes con características de DGA de los cuales solo 3 pacientes tenían monosomía 22q11. Sin embargo, detectaron otros 2 pacientes con otras aberraciones cromosómicas, con lo cual comprobaron la heterogeneidad de dicha entidad. Discutieron la dificultad de detección de las deleciones intersticiales de 22q11 aún con técnicas de alta resolución, mencionan que es posible sospecharlas y que el uso de sondas de DNA para el cromosoma 22 podría ser de gran ayuda<sup>15</sup>.

Fibison *et al* en 1990 utilizaron 3 sondas para 6 loci proximales a la región 22q11 con las cuales analizaron el DNA de líneas celulares de 8 pacientes con DGA y de un familiar de uno de los probandos afectados quien era portador de una translocación balanceada. Demostraron que la pérdida de secuencias de DNA específicas del cromosoma 22 es una de las causas del síndrome y que con base a sus hallazgos la región crítica de DiGeorge (DGCR) se estrechaba a q11.21→q11.23<sup>16</sup>.

Driscoll *et al* en 1992 realizaron estudios clínico, citogenético y molecular en 14 pacientes con DGA en quienes encontraron la presencia de deleción de 3 loci con lo cual confirmaron la hipótesis de que las deleciones submicroscópicas de 22q11 son la etiología en la gran mayoría de los casos<sup>17</sup>. Wilson *et al* estudiaron 36 pacientes en quienes realizaron estudio citogenético mediante bandeo de alta resolución el cual lograron en 30 de ellos y de los cuales 9 tenían monosomía 22q11.21→q11.23 resultado de una deleción intersticial y no de una translocación<sup>18</sup>. Carey *et al* generaron marcadores de DNA mediante microdisección y microclonación de la banda q11 del cromosoma 22 de los cuales 2 se encontraban deletados en pacientes con DGA con y sin alteración cromosómica estructural aparente con lo cual demostraron que las deleciones submicroscópicas son comunes en ellos<sup>19</sup>. Carey *et al* realizaron un estudio cuyos resultados sugieren que la mayoría de casos de DGA están acompañados y presumiblemente causados por monosomía 22q11<sup>20</sup>.

Stevens *et al* describieron en 1990 dos familias con características clínicas de Síndrome Velocardiofacial (VCFS) en las cuales una de las manifestaciones era la DGA. Concluyeron que los casos de DGA con patrón de herencia autosómico dominante correspondían a los casos de VCFS<sup>21</sup>.

### 2.3 SÍNDROME DE CAYLER/ SÍNDROME CARDIOFACIAL

La facies asimétrica durante el llanto es una anomalía congénita menor causada por hipoplasia o agenesia del músculo depresor *anguli oris* (DAOM) que se observa en 0.5-1% de los recién nacidos con una predilección por el sexo masculino (2:1) y afección del lado izquierdo en hasta el 80% de los casos. Es un hallazgo aislado en la mayoría de los casos pero se asocia a otra anomalía congénita mayor en 20-70%, más comúnmente en el sistema cardiovascular (44%). Cuando se encuentra asociada a esta última se denomina síndrome cardiofacial Cayler, el cual pertenece a un grupo de condiciones relacionadas con la microdelección 22q11.2 y ocurre *de novo* en el 94% de los casos y heredada en el 6%<sup>22</sup>.

En 1969 Glen G. Cayler, cardiólogo pediatra estadounidense, reportó 14 pacientes quienes presentaban enfermedad cardíaca congénita y debilidad facial parcial unilateral que involucraba únicamente los músculos depresores de los labios <sup>23, 24</sup>.

La parálisis facial parcial unilateral debida a hipoplasia del DAOM resulta en asimetría del labio inferior especialmente evidente al sonreír y llorar. Este defecto está particular y característicamente asociado con enfermedad cardíaca congénita en casos de síndrome cardiofacial Cayler. Giannotti *et al* reportaron en 1994 evidencia de esta asociación con la delección 22q11 en una serie de 180 pacientes con defectos conotruncales, 48 de los cuales además tenían otras anomalías, de ellos 15 tenían la delección, y de estos últimos 5 (33%) tenían además hipoplasia del DAOM<sup>25</sup>. Ryan *et al* describieron en 1997 las características clínicas de una serie de 558 pacientes con delección 22q11 procedentes de 23

centros europeos entre los cuales 11 (2%) presentaban síndrome de Cayler<sup>26</sup>. En 1998 Bawle *et al* estudiaron 24 pacientes con diagnóstico de delección 22q11 de los cuales 7 (24%) tenían síndrome de Cayler<sup>27</sup>.

#### 2.4 SÍNDROME DE TAKAO/SÍNDROME DE ANOMALÍA CONOTRUNCAL CARA

Kinouchi *et al* reportaron en 1976 el Síndrome de Anomalía Contruncal Cara (CTAFS) el cual comprende una variedad de defectos en el tracto de salida cardiaco y facies distintiva que consiste en hipertelorismo, desplazamiento lateral del canto interno, puente nasal aplanado, fisuras palpebrales estrechas, anomalías menores de pabellones auriculares y voz nasal<sup>28</sup>.

Burn *et al* estudiaron en 1993 a 5 pacientes con CTAFS mediante cariotipo de alta resolución y FISH. Este último demostró en todos los casos la delección de 22q11 con lo que comprobaron su asociación<sup>28</sup>.

Matsuoka *et al* realizaron en 1994 FISH con sonda DGCR N25 (D22S75) (Oncor) en 50 pacientes con CTAFS, 10 pacientes con DGA, 11 parejas de padres y 10 madres de pacientes con CTAFS y 3 parejas de padres y 2 madres de pacientes con DGA. Encontraron monosomía 22q11.2 en 42 CTAFS (84%), 9 DGA (90%), y 4 madres y un padre con CTAFS sin cardiopatía congénita. Concluyeron que el CTAFS, la DGA y el VCFS son fenotipos superpuestos debidos a la misma delección en 22q11.2<sup>29</sup>. Seaver *et al* realizaron un estudio ciego en 14 pacientes con atresia pulmonar y defecto del septo ventricular, durante el cual fueron examinados por 2 dismorfólogos quienes desconocían el tipo de lesión cardiaca que presentaban. De dicho análisis se concluyó que 6 tenían apariencia craneofacial similar, y les fue realizado estudio molecular usando el repetido dinucleótido D22S264 localizado en 22q11.2. Todos presentaron delección y ausencia de contribución materna de este locus, por lo cual sugirieron que podría haber efecto de origen parental<sup>30</sup>.

Momma *et al* llevaron a cabo en 1996 un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes con cardiopatía congénita, uno de ellos con delección 22q11.2 y el otro sin ella. La cardiopatía más frecuentemente encontrada en ambos grupos fue la tetralogía de Fallot seguida del defecto del septo ventricular<sup>31</sup>.

En 1998 Matsuoka *et al* investigaron los aspectos clínicos y moleculares de 183 pacientes con CTAFS y su correlación entre el tamaño de la delección y el fenotipo clínico. Usaron la sonda DGCR N25 (D22S75) y encontraron heterocigocidad en 180 de ellos (98%)<sup>32</sup>.

## 2.5 SÍNDROME DE SHPRINTZEN/SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL

En 1978 Shprintzen *et al* describieron 12 pacientes con un patrón de síntomas similares que consistían en hendidura del paladar secundario o paladar hendido submucoso, defectos del septo ventricular y facies típicas al que denominaron síndrome velocardiofacial (VCFS)<sup>33</sup>. Dos años después describieron la frecuencia y el tipo de cardiopatía congénita más frecuentes en 27 pacientes donde encontraron que 85% de ellos la presentaban, de los cuales 65% correspondían a defectos del septo ventricular, 52% a arco aórtico derecho y 21% a tetralogía de Fallot<sup>34</sup>.

Para 1992 Driscoll *et al* estudiaron 15 pacientes mediante citogenética de alta resolución, dosis de DNA y RFLP, con lo cual demostraron que 14 de ellos tenían delecciones de los marcadores más proximal o más distal en la DGCR, datos que apoyan la noción de que la delección 22q11.2 es la causa del VCFS<sup>35</sup>. En ese mismo año Scambler *et al* estudiaron 5 pacientes mediante 3 sondas de DNA que flanqueaban la DGCR (HP500, 22.71 y sc4.1) encontrando en todos ellos delección de al menos una de las sondas. Mencionan que con ellas es posible detectar hemicigocidad para la delección en hasta el 95% de los pacientes<sup>36</sup>.

En 1993 Kelly *et al* estudiaron 11 pacientes utilizando 2 sondas dentro de 22q11 (HP500 y 22.71), en todos ellos encontraron delección de al menos un marcador. Confirmaron que la monosomía 22q11 está presente en pacientes con VCFS y que los genes involucrados responsables se encuentran en la región flanqueada por estas sondas<sup>37</sup>.

## 2.6 FENOTIPO CATCH

En 1993 fue publicado en el *Journal of Medical Genetics* un volumen que contenía una serie de siete artículos referentes a la delección 22q11. Para ese año era evidente que un fenotipo con una causa frecuentemente asociada había sido reportado por distintos autores de diversas especialidades y diferentes partes del mundo. En uno de los artículos Wilson *et al* proponen el uso del acrónimo CATCH22 (anomalías cardíacas, facies anormales, hipoplasia de timo, paladar hendido e hipocalcemia, resultado de una microdelección en el cromosoma 22) como una forma de hacer referencia a las características clínicas de interés<sup>38</sup>. Por esas dos razones Judith Hall utilizó el término como el título de la editorial asociada<sup>39</sup>. Sin embargo, cuando se utilizó durante la reunión, David Smith de la Sociedad de Genética Clínica en Reino Unido, criticó la connotación negativa que conlleva en el contexto de la novela del autor Joseph Heller titulada *Catch 22*. Así mismo, el término comenzó a utilizarse en algunos países para denotar una situación de 'no ganador'. Por lo anterior en 1999 Jhon Burn comenta que el propósito del acrónimo fue proveer una alternativa para el debate existente entre los epónimos y que dadas las críticas y connotaciones negativas era preferible llamarlo 'Fenotipo CATCH'<sup>40</sup>.

## 2.7 SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2

Existen varias maneras de nombrar a los síndromes: mediante epónimos que hacen referencia al investigador quien lo describió por primera vez, utilizando los rasgos cardinales del padecimiento o a través de acrónimos, sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es la manera correcta de hacerlo.

Por definición, un síndrome es un conjunto de signos y síntomas que tienen un origen en común. El síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2) es el único síndrome genético que tiene seis epónimos diferentes (tabla 1) y cuya causa subyacente es la presencia de una delección heterocigota de la banda q11.2 del cromosoma 22, por lo que, para fines del presente trabajo se utilizará dicho término para hacer referencia a él.

*Tabla 1. Resumen de los aspectos históricos*

<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>Especialidad</b>	<b>País</b>	<b>Síndrome</b>
<b>1955</b>	Eva Sedláčková	Foniatra	República Checa	Hipoplasia Velofacial
<b>1965</b>	Angelo DiGeorge	Endocrinólogo	Estados Unidos	Anomalía de DiGeorge
<b>1969</b>	Glen Cayler	Cardiólogo	Estados Unidos	Síndrome Cardiofacial
<b>1976</b>	Atsuyoshi Takao	Cardiólogo	Japón	Síndrome de Anomalía Conotruncal Cara
<b>1978</b>	Robert Shprintzen	Patólogo del Lenguaje	Estados Unidos	Síndrome Velocardiofacial
<b>1993</b>	Jhon Burn	Genetista	Inglaterra	Fenotipo CATCH

### 3. ASPECTOS CLÍNICOS

#### 3.1 EPIDEMIOLOGÍA

El SD22q11.2 (OMIM 188400/192430) es el síndrome de microdelección más común en humanos<sup>41, 42</sup>, la causa más frecuente de defectos palatinos sindromáticos<sup>43</sup> y la segunda causa más común de retraso del desarrollo y cardiopatía congénita después del síndrome de Down<sup>41</sup>. Tiene una incidencia estimada de 1:1,600 a 1:2,000 nacidos vivos<sup>44-46</sup> y una prevalencia de 1:3,000 a 1:6,000<sup>41, 43</sup>. No existe predilección por sexo ni origen étnico<sup>42</sup>. El fenotipo clínico es sumamente variable por lo que se estima que tanto la verdadera incidencia y prevalencia del síndrome se encuentran sobreestimadas<sup>47</sup>. La tasa de mortalidad se desconoce, sin embargo, esta se relaciona principalmente con la complejidad de una malformación cardiaca presente y la severidad de las anomalías inmunológicas presentes<sup>42</sup>. Debido al alto índice de supervivencia y los nulos efectos en la función reproductiva así como al riesgo de recurrencia del 50% en los individuos afectados, es muy probable que se observe un incremento en la frecuencia de esta entidad genética en los años venideros<sup>43</sup>.

#### 3.2 FENOTIPO

El fenotipo clínico es extremadamente variable. Se han descrito más de 180 manifestaciones asociadas<sup>44, 48</sup> las cuales se presentan de manera aleatoria, ninguna ocurre en el 100% de los pacientes y no existe algún caso reportado que tenga todas e incluso la mayoría de ellas<sup>46</sup>.

Algunos autores reportan que las características clínicas más comunes son las cognitivas y del comportamiento y que las anomalías estructurales más comunes son las de origen vascular<sup>45</sup>.

Es de utilidad considerar las características fenotípicas de acuerdo a su frecuencia y al impacto que tienen en la calidad de vida de los pacientes (tabla 2). De esta manera las podemos clasificar en características fenotípicas mayores, características fenotípicas intermedias y asuntos menores<sup>42</sup>.

### 3.2.1 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS MAYORES

Son los rasgos que moldean la calidad de vida del paciente y contribuyen sustancialmente a sus necesidades médicas, particularmente durante la infancia. Son muy comunes en los portadores de la deleción. Estas son las malformaciones cardíacas, la deficiencia inmune, las anomalías palatinas y el retraso del desarrollo.

#### 3.2.1.1 ANOMALÍAS CARDIACAS

Los tipos de defectos cardíacos observados en el SD22q11.2 incluyen la tetralogía de Fallot (77%), los defectos del septo ventricular (21%), el arco aórtico interrumpido (12%), el tronco arterioso (6%) y el anillo vascular (6%). Estos hallazgos pueden asociarse con anomalías cardiovasculares adicionales a nivel del arco aórtico, el árbol vascular pulmonar y dentro del corazón mismo.

#### 3.2.1.2 SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está afectado aproximadamente en un 75% de los casos y se piensa que los efectos son secundarios a hipoplasia del timo. La severidad va desde ausencia de tejido tímico sin células T circulantes hasta cuentas normales de células T.

Tabla 2. Principales características fenotípicas en el SD22q11.2<sup>41-43, 45, 47, 49</sup>

Característica	%	Característica	%
<b>Cardiaca</b>	77	<b>Crecimiento y desarrollo</b>	
Tetralogía de Fallot	20	Retraso psicomotor	>90
Defectos ventriculoseptales	21	Retraso del lenguaje	>90
Arco aórtico interrumpido	12	Dificultad en el aprendizaje	>90
Tronco arterioso	6	Talla baja	20
Anillo vascular	6		
<b>Inmunológica</b>	77	<b>Palatina</b>	76
Linfopenia de células T	67	Hiperrinofonia	>90
Infecciones de repetición	35-40	Insuficiencia velofaríngea	42
Producción retrasada de IgG	10	Paladar hendido submucoso	16
Aplasia de timo con células T ausentes	<0.5	Paladar hendido abierto	11
		Labio y paladar hendido	2
<b>Endocrinológica</b>		<b>Renal</b>	36
Hipocalcemia	49	Anomalía estructural	31
Hipoparatiroidismo	>60	Agenesia	10
Hipotiroidismo	20	Displasia	10
Deficiencia de hormona del crecimiento	4	Hipoplasia	6
		Hidronefrosis	5
<b>Vertebral</b>		<b>Dental</b>	
Escoliosis	45	Caries	32
Vertebras en mariposa	11	Hipoplasia del esmalte	32
Inestabilidad de columna cervical	33	Retraso en la dentición	26
<b>Psiquiátrica y del comportamiento</b>		<b>Coefficiente intelectual</b>	
Ansiedad generalizada	8	Normal	18
Fobias	42	Normal bajo	20
Déficit de atención e hiperactividad	54	Limítrofe	32
Autismo	14	Déficit intelectual	30
Esquizofrenia	30		
<b>Oftalmológica</b>		<b>Audición</b>	
Embriotoxón posterior	49	Hipoacusia conductiva	31
Vasos retineanos tortuosos	34	Hipoacusia neurosensorial	2
Estrabismo	18		
Ptosis	4		
<b>Facial</b>	>90	<b>Estructural del SNC</b>	
Plenitud del parpado superior	25	Polimicrogiria	1
Punta nasal bulbosa	60	Mielomeningocele	<1
Hoyuelo nasal	10	Hipoplasia cerebelar	<1
Micrognatia	21	Craneosinostosis	1
Microtia	12		
Rotación posterior de pabellones auriculares	13		
<b>Gastroenterológica</b>		<b>Hematológica</b>	
Dismotilidad esofágica/Disfagia	35	Trombocitopenia	30
<b>Prenatal</b>		<b>Extremidades</b>	
Polihidramnios	16	Polidactilia postaxial	4-6

La mayoría de los pacientes con SD22q11.2 se encuentran modestamente inmunocomprometidos y no desarrollan infecciones oportunistas. Las infecciones virales pueden ser prolongadas y la anatomía anormal del paladar puede comprometer el drenaje e incrementar la susceptibilidad a infecciones bacterianas del tracto aéreo superior. Con excepción de los niños muy inmunocomprometidos las vacunas con virus vivos pueden ser aplicadas de manera segura. Los pacientes más típicos no son inmunológicamente normales. Los adultos y niños mayores de 9 años de edad tienen infecciones significativas. Solo 40% de los pacientes mayores de 9 años con SD22q11.2 son tan saludables como otros de su misma edad. Aproximadamente de un cuarto a un tercio de los pacientes tienen sinusitis u otitis media recurrentes y del 4-7% tienen infecciones de vías aéreas de repetición.

Se han descrito disfunciones de anticuerpos como deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), respuesta alterada a las vacunas e hipogamaglobulinemia transitoria de la infancia. Un patrón de infecciones más severo puede correlacionarse con anomalías en las inmunoglobulinas.

Las enfermedades autoinmunes se observan aproximadamente en 10% de los pacientes. La artritis idiopática juvenil y la enfermedad hematológica autoinmune son los desórdenes más comunes pero existe una susceptibilidad generalizada a la autoinmunidad más que asociación con alguna enfermedad específica. La púrpura trombocitopénica idiopática es la condición más común, ocurre en el 4% de los pacientes a pesar de que el tamaño y el número de las plaquetas está ligeramente alterado en la mayor parte de los pacientes con SD22q11.2 debido a la haploinsuficiencia de la proteína plaquetaria GPIIb/IIIa.

Un incremento en las enfermedades alérgicas se ha observado en pacientes con SD22q11.2 lo que contribuye al patrón de infección.

### 3.2.1.3 DEFECTOS PALATINOS Y MECANISMO DEL LENGUAJE

El paladar está afectado en la mayoría de los pacientes y contribuye a la dificultad en la alimentación, la calidad del habla y la adquisición del lenguaje. El tipo de defecto más común es la debilidad muscular y afecta la habilidad para el cierre de la nasofaringe durante la deglución y el habla. Esta debilidad velofaríngea contribuye a la regurgitación nasal observada en bebés cuando degluten líquidos y es el principal factor del habla hiperrinofónica. Otros defectos palatinos más significativos incluyen hendiduras submucosas y hendiduras anatómicas francas. El labio hendido es relativamente infrecuente.

Estudios de la anatomía de soporte de la faringe han demostrado que la base del cráneo es más corta y que el ángulo palatino es más alto. Una profundidad mayor de la cavidad faríngea también se ha observado y esto sin duda contribuye al habla hiperrinofónica. La mecánica del habla puede estar afectada en este síndrome. La fonación puede ser aberrante debido a la presencia de redes laríngeas, insuficiencia velofaríngea o parálisis de cuerdas vocales. La mayoría de los pacientes aprende a hablar y comunicarse de manera efectiva.

### 3.2.1.4 DESARROLLO

El grado de retraso del desarrollo es altamente variable. El retraso motor es a menudo la primera característica en ser identificada por los padres. El puntaje promedio de coeficiente intelectual (CI) es aproximadamente 70, con un rango de normal a discapacidad moderada, sin embargo, se ha encontrado que 65% de los individuos tienen una discapacidad en el aprendizaje del lenguaje no verbal con más de 10 puntos de diferencia entre su CI verbal y su CI ejecutivo. En general los puntajes de CI totales no representan con precisión a la mayoría de los pacientes y sus CI verbal y de ejecución deberían de considerarse por separado.

El desarrollo del lenguaje es uno de los aspectos más problemáticos. El lenguaje expresivo y las habilidades del habla están típicamente retrasadas mientras que las habilidades receptoras se encuentran conservadas.

### 3.2.2 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS INTERMEDIAS

Comprenden aquellas características fenotípicas que son menos comunes en estos pacientes pero que siguen planteando asuntos médicos significativos cuando se presentan. Estas incluyen la hipocalcemia, las alteraciones gastrointestinales, renales, auditivas, oftalmológicas, dentales, las anomalías estructurales del sistema nervioso central, las anomalías de la columna vertebral, los problemas en la alimentación y la deglución, y los aspectos neuropsiquiátricos y del comportamiento (tabla 2).

### 3.2.3 ASUNTOS MENORES

Son otras características fenotípicas que contribuyen al cuadro clínico general y pueden, en algunos casos, proveer valiosas pistas diagnósticas, sin embargo, no contribuyen de manera mayoritaria a las necesidades médicas del paciente. Dentro de estos encontramos los rasgos dismórficos.

## 3.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existen criterios diagnósticos establecidos<sup>43</sup>. La decisión de realizar pruebas para detectar la presencia de la delección depende de la sospecha clínica<sup>46</sup> cuyas características varían de acuerdo a la edad del paciente<sup>41</sup> (tabla 3).

### 3.4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Varios de los rasgos clínicos presentes en el SD22q11.2 se pueden encontrar solos o en conjunto en otros síndromes de anomalías múltiples y cada anomalía estructural descrita puede ser observada como un hallazgo aislado en algún sujeto aparentemente sano<sup>43</sup> por lo que es imprescindible hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades nosológicas (tabla 3).

*Tabla 3. Principales diagnósticos diferenciales del SD22q11.2<sup>42</sup>*

<b>Entidad</b>	<b>Características que se superponen</b>
<b>Smith-Lemli-Opitz</b>	Polidactilia y paladar hendido
<b>Allagile</b>	Cardiopatía congénita, vértebras en mariposa y embriotoxón posterior
<b>Asociación VATER</b>	Anomalías cardíacas, vertebrales, renales y de extremidades
<b>Espectro Facio-aurículo-vertebral</b>	Anomalías de pabellones auriculares, vertebrales, cardíacos y renales
<b>Kabuki</b>	Paladar hendido, cardiopatía congénita y vértebras en mariposa
<b>CHARGE</b>	Cardiopatía congénita, inmunodeficiencia, hipocalcemia e hipoacusia

### 3.5 MANEJO

El manejo de los pacientes con SD22q11.2 depende de la edad y de las manifestaciones fenotípicas presentes<sup>43</sup> (tabla 4).

Tabla 4. Valoraciones recomendadas para el SD22q11.2<sup>41</sup>

Valoración	Al diagnóstico	Infancia (0-12 meses)	Edad preescolar (1-5 años)	Edad escolar (6-11 años)	Adolescencia (12-18 años)	Adulthood (>18 años)
Calcio ionizado y hormona paratiroidea	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tirotropina	✓		✓	✓	✓	✓
Biometría hemática	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Evaluación inmunológica	✓	✓	✓			
Oftalmología	✓		✓			
Paladar	✓	✓	✓			
Audiología	✓	✓	✓			
Columna cervical (>4 años de edad)			✓			
Escoliosis	✓		✓		✓	
Dental			✓	✓	✓	✓
Ultrasonido renal	✓					
Electrocardiograma	✓					✓
Ecocardiograma	✓					
Desarrollo	✓	✓	✓			
Desempeño escolar				✓	✓	✓
Socialización y funcionalidad	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Psiquiátrica, emocional y del comportamiento	✓		✓	✓	✓	✓
Sistemas	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Estudios de deleción a los padres	✓					
Asesoramiento genético	✓				✓	✓
Ginecología y anticoncepción					✓	✓

### 3.6 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Más de 90% de las deleciones ocurren *de novo*<sup>46</sup> mientras que del 6-10% corresponden a casos nuevos familiares<sup>42</sup>. La herencia de la mutación tiene un patrón autosómico dominante con penetrancia completa a partir del individuo afectado. El riesgo de recurrencia para dos progenitores fenotípicamente normales con un hijo previamente afectado se refiere como 1% adicional al de la población general para cualquier defecto congénito<sup>42</sup>.

A pesar de lo infrecuente de que el SD22q11.2 sea resultado de una translocación no balanceada, se recomienda realizar estudios a los padres de un paciente afectado para descartar la presencia de algún rearrreglo cromosómico en alguno de ellos y la posibilidad de que se trate de un caso familiar con expresividad mínima<sup>41</sup>.

Algunos estudios sugieren una predilección sobre la transmisión materna de la delección<sup>50, 51</sup>. No se ha demostrado que la edad paterna influya en un aumento en la tasa de mutaciones<sup>52</sup>.

Se postula la presencia de genes modificadores así como de un fenómeno de dosis compensatoria (microdelección y microduplicación coexistentes en el mismo individuo)<sup>53</sup>.

Se han reportado mosaicismos tanto somático como germinal. Por otra parte, se han descrito pacientes con SD22q11.2 que presentan alguna enfermedad monogénica o alteración citogenética coexistentes. Estas dos situaciones son raras pero deben ser consideradas para fines de asesoramiento genético<sup>41, 43</sup>.

### 3.7 PRONÓSTICO

El pronóstico de la resolución de los problemas cardiacos, del habla e inmunológicos es bueno. Las alteraciones endocrinológicas se pueden manejar de manera farmacológica.

Los aspectos educativos y psiquiátricos han tomado gran auge en el seguimiento de los pacientes con SD22q11.2 por lo que es importante que los pacientes reciban terapia ocupacional por psicólogos y valoración por psiquiatra.

No existen estudios a largo plazo que determinen la esperanza de vida de los pacientes con SD22q11.2, sin embargo, en ausencia de malformaciones cardiacas severas o alteraciones inmunológicas importantes parece no estar disminuida.

## 4. ASPECTOS CITOGÉNÉTICOS Y MOLECULARES

### 4.1 EL CROMOSOMA 22

El cromosoma 22 fue el primer cromosoma humano en ser completamente secuenciado<sup>54, 55</sup>, es el segundo autosoma más pequeño y uno de los 5 cromosomas acrocéntricos del cariotipo humano.

Corresponde al 1.6% del DNA genómico, contiene 51 millones de pares de bases y 921 genes, todos ellos localizados en su brazo largo<sup>56</sup>.

### 4.2 LOS DESÓRDENES GENÓMICOS

Los desórdenes genómicos (antes denominados síndromes de genes contiguos) son enfermedades que resultan de rearrreglos del genoma humano más que de cambios en la secuencia de bases del DNA los cuales ocurren debido a que ciertas características arquitectónicas del genoma predisponen a la inestabilidad de este<sup>57</sup>.

### 4.3 REPETIDOS DE BAJO NÚMERO DE COPIAS (LCRs)

Los LCRs o duplicaciones segmentales son fragmentos de DNA de más de 1 kb de tamaño y más de 90% de identidad en la secuencia de DNA. Muchos de ellos tienen una estructura compleja y se formaron durante la especiación de los primates hace millones de años como resultado de duplicaciones segmentales seriadas.

Los LCRs mayores a 10 kb y con más de 97% de homología conllevan a inestabilidad genómica. Se ha demostrado que los LCRs pueden estimular la formación de rearrreglos genómicos constitucionales, evolutivos y somáticos, así como mediar la estimulación o formación de variaciones en el número de copias (CNVs)<sup>58</sup>.

### 4.4 VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs)

Los CNVs son una variación estructural genómica extensa que abarca desde kilobases hasta megabases en tamaño, no son identificables mediante el bandeo convencional de cromosomas y

representan un desbalance entre dos genomas de una especie. Los CNVs perturban el balance biológico normal del estado diploide en un locus determinado. Las deleciones, duplicaciones, triplicaciones, inserciones o translocaciones pueden dar como resultado la formación de CNVs. A pesar de estudios extensos el número total, posición, tamaño, contenido de genes y distribución poblacional de los CNVs es elusivo. Análisis recientes revelan 11,700 CNVs superpuestos sobre más de 1000 genes y corresponden a 13% del genoma humano. Los CNVs pueden ser heredados o esporádicos. Se piensa que los CNVs grandes *de novo* son probablemente los causantes de enfermedad. Los efectos fenotípicos algunas veces son poco claros y dependen principalmente de si el rearrreglo genómico afecta genes sensibles a dosis o secuencias reguladoras<sup>58</sup>.

Una variación estructural es un cambio en el DNA genómico mayor a 1 kb que distingue dos genomas en una especie. Estas pueden ser desbalanceadas (CNVs) o balanceadas (ej. Inversiones, translocaciones recíprocas)<sup>58</sup>. La definición de variación estructural ha evolucionado al tiempo que nuevas tecnologías capturan un espectro cada vez mayor de alelos. La variación estructural puede definirse operacionalmente como deleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones de más de 1 kb de tamaño pero en realidad la variación estructural sigue una distribución continua en tamaño y puede incluir inserciones/deleciones simples o rearrreglos complejos (figura 1)<sup>59</sup>.

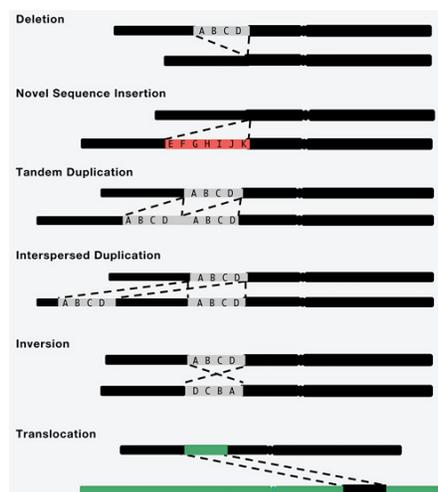


Figura 1. Tipos de variaciones estructurales<sup>59</sup>

Los mecanismos de mutaciones estructurales son generalmente inferidas por la información de la secuencia en el punto de ruptura y unión del rearrreglo. Son cuatro los principales mecanismos que pueden explicar la mayoría de las variaciones estructurales: nonallelic homologous recombination (NAHR), nonhomologous end-joining (NHEJ), fork stalling and template switching (FoSTeS) y L1-mediated retrotransposition<sup>59</sup>.

#### 4.5 MECANISMO DE LA DELECCIÓN

La recombinación homóloga no alélica (NAHR) es el mecanismo molecular predominante de formación de rearrreglos genómico recurrentes. Los LCRs que flanquean son usados como sustratos de recombinación y estimulan y median los eventos de NAHR<sup>58</sup> (figura 2).

Cuando los LCRs tienen identidad de secuencias de DNA mayores a 97% y están localizadas a una distancia menor de 10 Mb una de la otra, estas pueden conllevar a mal alineamiento de los cromosomas o las cromátidas y mediar NAHR que puede resultar en entrecruzamiento desigual con formación de hotspots de recombinación, conversión génica y aparentes segmentos de procesamiento de eficiencia mínima<sup>58</sup>.

La NAHR involucra el alineamiento y recombinación subsecuente entre dos sitios del genoma que comparten regiones con homología de la secuencia. Puede ocurrir en meiosis y con menor frecuencia en células que realizan división mitótica. Puede involucrar rearrreglos genómicos entre parálogos en cromosomas homólogos (intercromosómico), cromátidas hermanas (intercromátidas) o dentro de la misma cromátida (intracromátida). Las posiciones relativas y las extensiones de estas homologías influyen en la tasa de eventos de NAHR. Las regiones del genoma que poseen duplicaciones segmentales organizadas en tándem, también llamadas LCRs, son más propensas a rearrreglos frecuentes entre LCRs específicos debidos a NAHR. Como resultado pueden formarse independientemente rearrreglos múltiples que son casi idénticos unos con otros en diferentes

individuos. Dichos CNVs recurrentes de novo ocurren con tasas tan altas como 1 en 4,000 nacidos vivos<sup>59</sup>.

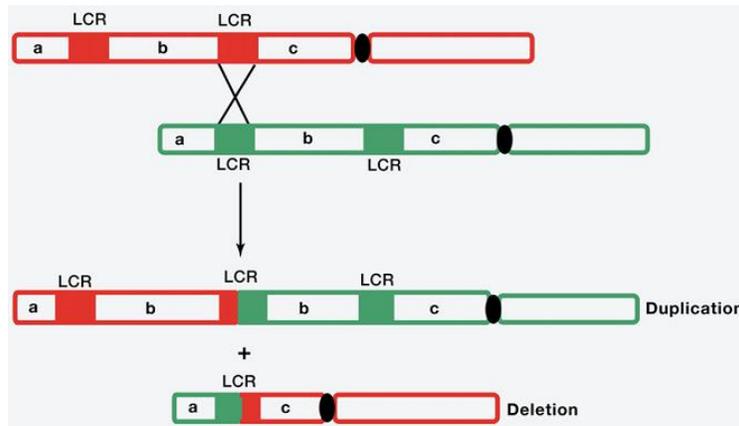


Figura 2. Recombinación homóloga no alélica<sup>59</sup>

La NAHR entre LCRs orientados directamente resultan en deleciones o duplicaciones recíprocas de los segmentos genómicos entre ellos, mientras que la NAHR entre LCRs invertidos conlleva a inversión de los segmentos genómicos involucrados<sup>58</sup>.

Cuando los LCRs tienen estructura compleja que consiste en subunidades orientadas directa e invertidamente, estos pueden servir como sustratos de NAHR que resultan en deleciones/duplicaciones e inversiones respectivamente. Este mecanismo molecular ha mostrado ser el responsable de la mayoría de los rearrreglos recurrentes más comunes: deleciones y duplicaciones recíprocas, o inversiones (figura 3).

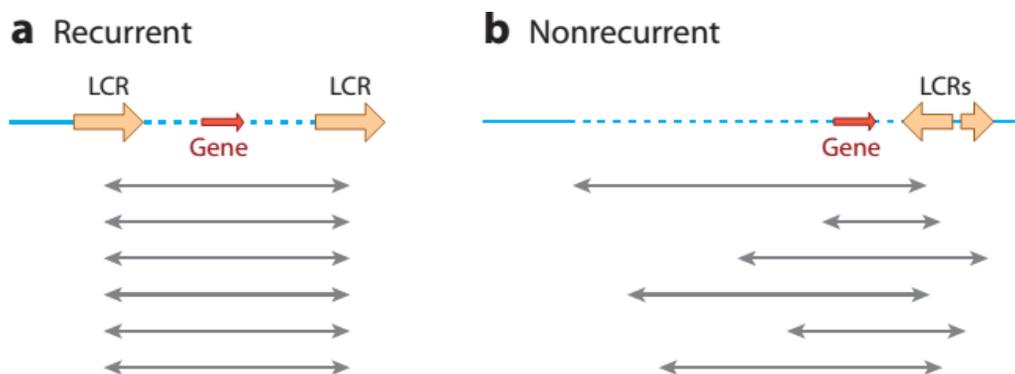


Figura 3. Representación esquemática de los rearrreglos genómicos recurrentes y no recurrentes asociados con desórdenes genómicos<sup>58</sup>.

#### 4.6 LA REGIÓN 22q11.2

La región genómica 22q11.2 es rica en repetidos de bajo número de copias (LCRs) distribuidas en 8 bloques denominados LCR22A al LCR22H<sup>60</sup>. Estos bloques mediante recombinación homóloga no alélica (NHAR) generan la formación de variaciones en el número de copias (CNVs) que se traducen clínicamente como desórdenes genómicos (figura 4).

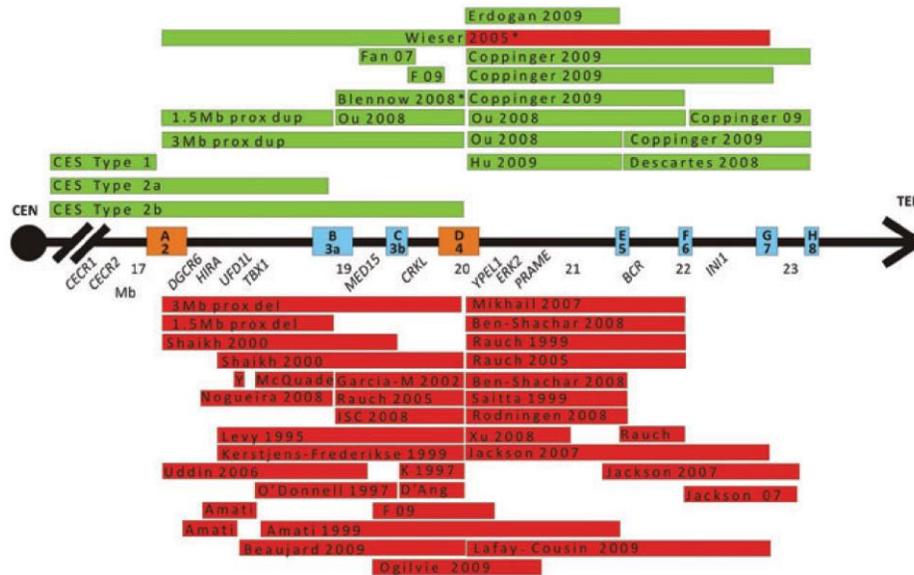


Figura 4. Deleciones y duplicaciones en la región 22q11.2<sup>61</sup>

Se han descrito varios desórdenes genómicos del cromosoma 22 entre los que se encuentran el síndrome de ojo de gato causado por copias extra de la región proximal de 22q, el síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2), el síndrome de duplicación 22q11.2, el síndrome de deleción distal 22q11.2, el síndrome de duplicación distal 22q11.2, el síndrome del der(22)t(11;22) debido a una malsegregación 3:1 de la t(11;22) y el síndrome de deleción 22q13.3<sup>60</sup>.

El hallazgo molecular característico de los individuos con SD22q11.2 es la deleción hemigota del segmento 22q11.2 en el brazo largo del cromosoma 22. Aproximadamente 85-90% de los individuos con SD22q11.2 tienen la región típicamente deletada (TDR) de ~3 millones pares de bases,

que abarca cerca de 40 genes, 10-12% tienen una deleción anidada de ~1.5 millones de pares de bases y pocos casos tienen deleciones más pequeñas dentro o fuera de la TDR<sup>45</sup> (figuras 4 y 5).

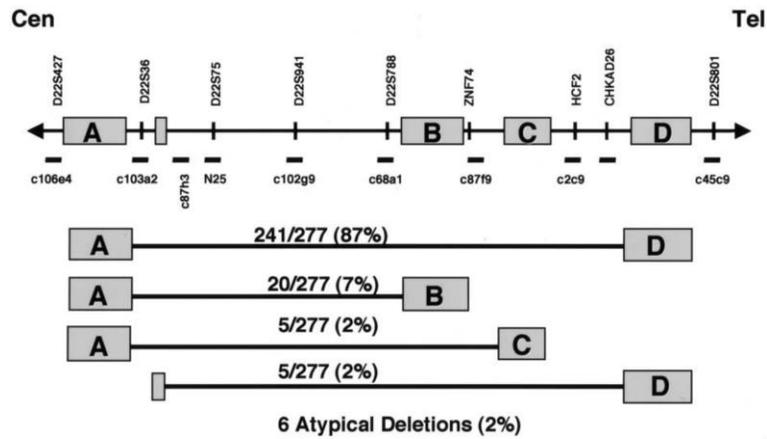


Figura 5. Tamaño de las deleciones más frecuentes<sup>62</sup>

#### 4.7 GENES DENTRO DE LA DELECCIÓN<sup>63</sup>

La región de 3 Mb contiene más de 35 genes muchos de los cuales no han sido bien caracterizados. La haploinsuficiencia de estos genes compromete la morfogénesis temprana de los arcos faríngeos, el corazón, los huesos y el cerebro, sin embargo, no existe correlación entre el tamaño de la deleción y el fenotipo resultante.

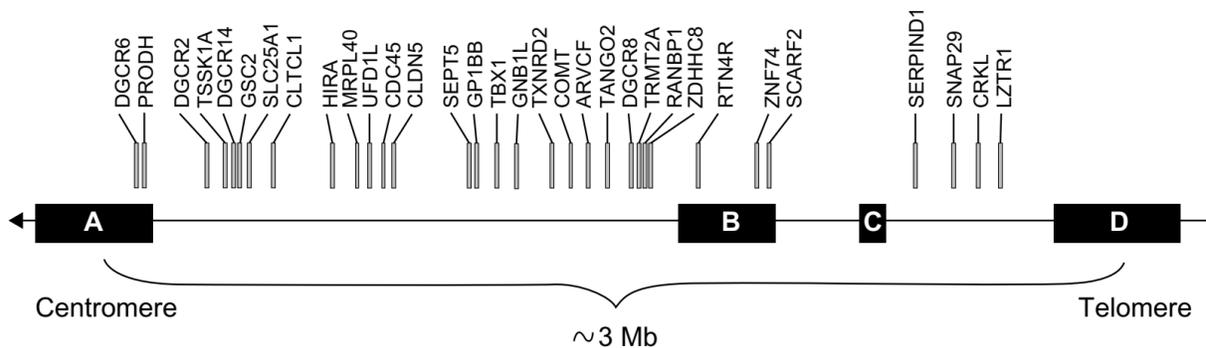


Figura 6. Genes en la región típicamente deletada<sup>63</sup>

Numerosos genes candidatos han sido ligados con el fenotipo del SD22q11.2. *TBX1* es el gen más importante y ampliamente estudiado de la región 22q11.2. La literatura actual sugiere que es este en gran medida responsable de los hallazgos clínicos, particularmente de las malformaciones físicas.

El aparato faríngeo es el precursor embrionario que dará lugar a la formación de estructuras de la cara, el cuello y los tractos de salida del corazón. *TBX1* codifica un factor de transcripción T-Box que se expresa en el endodermo y mesodermo de los arcos faríngeos y el ectodermo de la parte distal del aparato faríngeo embrionario. También regula la diferenciación y migración del neuroepitelio derivado de las células de la cresta neural cardiaca.

Varias vías río abajo de *TBX1* y modificadores de su actividad parecen estar involucradas en la patogénesis del SD22q11.2. *TBX1* regula la expresión de varios factores de crecimiento y factores de transcripción incluyendo *FGF8*, *FGF10*, *PITX2*, *CHD7*, *VEFR3*, *EYA1*, *WNT5A*, *BMPER* y *OTOG-MYOD*.

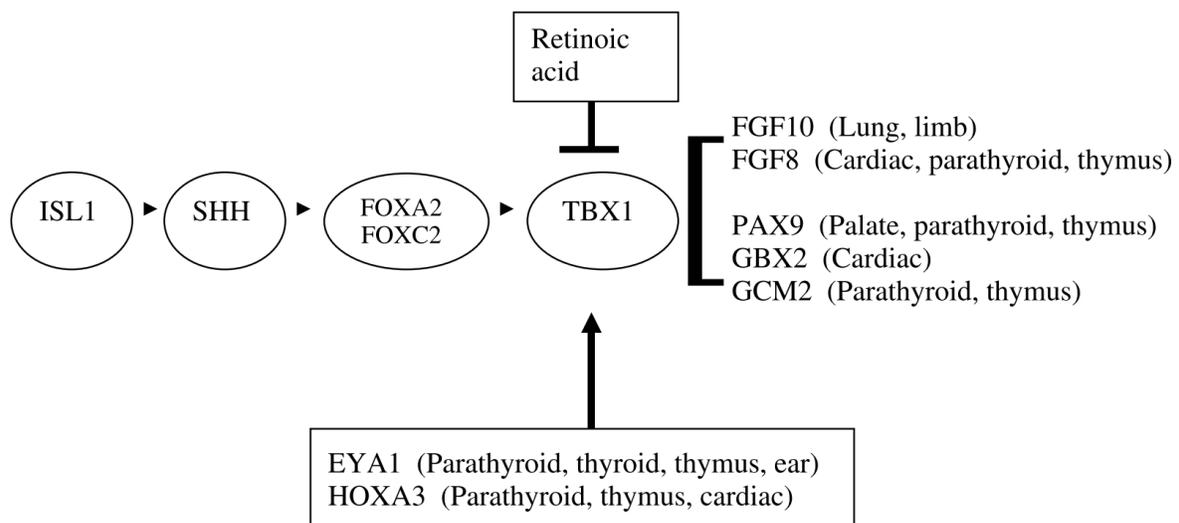


Figura 7. Cascada de factores de transcripción que regulan el desarrollo del timo y las paratiroides<sup>42</sup>

La Catecol O-metiltransferasa (COMT) degrada las catecolaminas como la dopamina y la epinefrina. El gen de la prolina deshidrogenasa 1 (*PRODH*) codifica una enzima mitocondrial que degrada la prolina. La haploinsuficiencia de estos genes y por ende sus productos se ha implicado en las alteraciones psiquiátricas y del comportamiento. *SMACB1* es un gen tumor supresor distal a la TDR cuya deficiencia haploide podría asociarse a tumores de cabeza y cuello. La haploinsuficiencia de la glucoproteína Ib  $\beta$  (*GP1BB*) podría contribuir a la trombocitopenia moderada. Otros genes como *HIRA*, *UFD1L* y *CRKL* se han implicado en la patogénesis.

#### 4.8 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO<sup>64, 65</sup>

La hibridación fluorescente in situ (FISH) es el procedimiento diagnóstico más utilizado para la detección de deleciones y duplicaciones en la región 22q11.2 mediante el uso de sondas disponibles comercialmente localizadas entre los LCRs A al B (N25 y TUPLE1/HIRA). El estudio se realiza usualmente con dos sondas, una específica para identificar el cromosoma 22 y la segunda que hibrida a la región comúnmente deletada. Entre sus desventajas se encuentran que no es capaz de detectar deleciones localizadas tanto de manera más proximal como distal a la sonda utilizada, no provee ninguna información acerca del tamaño de la deleción, consume mucho tiempo en el procedimiento y es relativamente cara.

La amplificación de sondas dependiente de ligando múltiple (MLPA) ha probado ser una técnica relativamente barata con alta sensibilidad y especificidad. Los kits comercialmente disponibles detectan deleciones y duplicaciones más allá de la región típicamente deletada.

Los microarreglos de hibridación genómica comparada (aCGH) son otra herramienta eficiente para la detección de desbalances cromosómicos como deleciones y duplicaciones. Similar al MLPA, los aCGH permite el análisis simultáneo de numerosas sondas de DNA.

Las técnicas más nuevas de alta resolución como el MLPA o los microarreglos son capaces de proveer de manera más sensible y rápida la localización de puntos de ruptura. La aplicación de estas técnicas ha permitido la identificación de numerosas deleciones distales, duplicaciones intersticiales y la diferenciación de puntos de ruptura en varias deleciones proximales de la región 22q11.2.

#### 4.9 CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

No se ha demostrado correlación entre el tamaño y la ubicación de la deleción con el número y severidad de las manifestaciones fenotípicas de los individuos afectados<sup>66, 67</sup>.

## 5. JUSTIFICACIÓN

El SD22q11.2 es el desorden genómico más frecuente en humanos, la causa más frecuente de paladar hendido sindromático y la segunda causa más frecuente de retraso del desarrollo y enfermedad congénita cardíaca.

El Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) cuenta con la infraestructura para la captación y seguimiento de pacientes con desórdenes genómicos (servicio de genética médica), paladar hendido (servicios de otorrinolaringología y audiología, foniatría y patología del lenguaje) y retraso del desarrollo (servicio de rehabilitación).

## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué características clínicas predominan en los pacientes con SD22q11.2 en el INR?

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de SD22q11.2 en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

### 7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Proponer un algoritmo de estudio de los pacientes con sospecha clínica de SD22q11.2 que justifique la solicitud de la prueba de FISH para disminuir los costos relacionados con su realización innecesaria y consolidar un grupo multidisciplinario para la valoración y seguimiento de los pacientes con SD22q11.2.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, transversal y descriptivo.

### 8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Nueve pacientes mexicanos con confirmación citogenética molecular de SD22q11.2.

### 8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con resultado de FISH positivo para la microdelección 22q11.2 quienes previo consentimiento informado aceptaron participar en el estudio.

### 8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con resultado de FISH negativo para la microdelección 22q11.2 y pacientes con resultado de FISH positivo que no quieran participar en el estudio.

### 8.5 PROCEDIMIENTO

Durante la consulta externa del servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación se valoró a los pacientes que presentaban datos clínicos de SD22q11.2 a quienes se realizó de manera convencional interrogatorio y exploración física completados en una historia clínica (anexo 1) así como estudios auxiliares de diagnóstico e interconsultas pertinentes según cada caso. Previa explicación del procedimiento del estudio, aceptación por parte del paciente o tutor —en caso de menores de edad— para participar en el mismo y firma del consentimiento informado (anexo 2) se procedió a realizar estudio de citogenética molecular mediante prueba de FISH.

## 8.6 ANÁLISIS CITOGENÉTICO MOLECULAR

En el departamento de citogenética del INR se cuenta con dos kits comerciales de FISH con ligeras diferencias en el proceso de preparación de las muestras (tabla 5).

Tabla 5. Procedimiento para la realización de FISH

Q Biogene	Kreatech
<b>Pretratamiento de laminillas</b>	
2X SSC +0.5% NP 40 37°C 30 min	2X SSC +0.5% Igepal 37°C 15 min
Deshidratar 2 min Et=H 70%, 80%, 95%	Deshidratar 2 min Et=H 70%, 80%, 95%
<b>Preparación de la sonda</b>	
Sondas de secuencia única Lista para usarse	Sondas de secuencia única Lista para usarse
10 uL sonda Colocar cubre 22x22 mm	10 uL sonda Colocar cubre 22x22 mm
75°C 5 a 10 min Parrilla de calentamiento	75°C 5 a 10 min Parrilla de calentamiento
Incubar toda la noche a 37°C Cámara húmeda	Incubar toda la noche a 37°C Cámara húmeda
<b>Lavado post-hibridación</b>	
Retirar cubre en 1X PBD Temperatura ambiente	Retirar cubre en 1X Wash Buffer II (2x SSC/0.3% Igepal) Temperatura ambiente
Lavar en Wash Buffer 1X (0.5X SSC/0.1% SDS) 65°C, 5 min	Lavar en Post Wash Buffer 1X (0.44X SSC/0.3% Igepal) 72°C, 2 min
1X PBD Temperatura ambiente, 5 min	1X Wash Buffer II Temperatura ambiente, 5 min
<b>Contracción</b>	
14 uL DAPI/Antifade (0.02 ug/ml) Cubre 22x50 mm	Opcional: deshidratar 1 min 70%, 80%, 95%
	14 uL DAPI/Antifade (diluir 1:1 a una concentración de 0.05 ug/ml) Cubre 22x50 mm
<b>Leer al microscopio</b>	

## 9. RESULTADOS

Se valoraron 9 probandos de manera directa mediante interrogatorio y exploración física en la consulta externa del servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### 9.1 RESULTADOS CLÍNICOS

A continuación, se detallan los datos clínicos de cada uno de los probandos.

#### Probando 1

Masculino de 10 años de edad producto de la gesta 1 de madre con paladar hendido y padre de 53 años de edad. Nació por vía vaginal, lloró y respiró al nacer, calificación de Apgar 8/9 y pesó 2,600 g. Presentó taquipnea, soplo cardiaco y sepsis neonatal. Se diagnosticó paladar hendido, comunicación interauricular e interventricular y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Cursó con retraso global del desarrollo. Tiene antecedentes quirúrgicos de palatoplastía a los 20 meses, funduplicatura y colocación de gastrostomía a los 2 años 6 meses, corrección de comunicación interauricular a los 3 años 6 meses y corrección de estrabismo divergente a los 9 años. Ha cursado con infecciones de vías respiratorias superiores de repetición que ocasionaron hipoacusia conductiva y conjuntivitis infecciosa de repetición. Presenta déficit intelectual y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. A la exploración física se encuentra talla y peso bajo, dismorfias faciales (imagen 1), múltiples caries, acortamiento de cuarto y quinto metacarpos, escoliosis toracolumbar e hipotonía.

#### Probando 2

Femenino de 22 años de edad. Nació a término mediante cesárea por trabajo de parto prolongado, pesó 3,650 g y midió 50 cm. Le fue diagnosticada enfermedad por reflujo gastroesofágico a los días de nacimiento. Cursó con retraso en el desarrollo del lenguaje desde el año y 8 meses de edad. Fue

sometida a corrección quirúrgica de comunicación interauricular y paladar hendido a los 6 años de edad, colocación de tubos de ventilación desde los 7 años de edad debido a cuadros de osteomastoiditis de repetición, extracción de varios órganos dentales a los 8 años de edad, corrección quirúrgica de deformidad de primer dedo del pie a los 15 años de edad, y septoplastía a los 18 años de edad por desviación septal. Presenta rinitis alérgica, déficit intelectual (IQ 57) y neuropatía periférica motora de tipo axonal. A la exploración física se observan dismorfias faciales (imagen 1), microtia grado 1, hiperlordosis dorsolumbar, hallux valgus y dedos en garra.

#### Probando 3

Femenino de 35 años de edad producto de la gesta seis de padres aparentemente sanos. Tiene una hija aparentemente sana. Nació a término con peso de 2,700 g, tardó en llorar y respirar y cursó con cianosis e ictericia. Su crecimiento y desarrollo fue aparentemente normal. Fue sometida a la corrección quirúrgica de tetralogía de Fallot en tres tiempos. Ha presentado infecciones de vías respiratorias de repetición lo que ocasionó hipoacusia conductiva izquierda. Presenta déficit intelectual, rinitis alérgica y sinusitis crónica. A la exploración física se observa talla baja, dismorfias faciales (imagen 1), cuello alado, alteraciones del esmalte de los órganos dentales, escoliosis dorsal, cubito valgo y acortamiento de cuarto y quinto metacarpos. El ultrasonido renal reporta pielonefritis crónica y litiasis renal. Análisis de anticuerpos anti-tiroglobulina positivos.

#### Probando 4

Femenino de 10 años de edad hija de padres aparentemente sanos. Sin antecedentes pre y perinatales de importancia. Cursó con retraso en el desarrollo del lenguaje. Ha presentado infecciones gastrointestinales y de vías urinarias de repetición. Presenta déficit intelectual. A la exploración física se observan dismorfias faciales (imagen 1), microtia grado 1, paladar hendido submucoso, rinolalia,

úvula bífida, múltiples caries dentales, hipercifosis e hiperlordosis, braquidactilia de tercer dedo de ambos pies y diastasis de rectos.

#### Probando 5

Masculino de 12 años de edad hijo de padres aparentemente sanos. Nacido a término mediante cesárea con peso de 2,650 g, lloró y respiró de forma espontánea, se observó pie equinovaro izquierdo. Cursó con retraso del desarrollo psicomotor desde los 2 años de edad. Se detectó mediante resonancia magnética la presencia de un quiste cerebral de 5 cm, se diagnosticó parálisis cerebral espástica izquierda. Ha sido sometido a palatoplastía a los 5 y 9 años de edad para corrección de paladar hendido blando, corrección quirúrgica de pie equinovaro izquierdo a los 2 años de edad y colocación de tubos de ventilación a los 6 años de edad. Presenta déficit intelectual (CI 60), hiperactividad desde los 4 años de edad, enfermedad ácido péptica y enuresis nocturna. A la exploración física presenta dismorfias faciales (imagen 1), escoliosis y espasticidad de extremidad superior izquierda. Audiometría reporta hipoacusia superficial izquierda.

#### Probando 6

Femenino de 7 años de edad producto de la gesta 1 de padres aparentemente sanos. Nacida mediante cesárea por sufrimiento fetal agudo con peso de 2,600 g y talla de 49 cm. Fue valorada por cardiología descartando alteraciones a este nivel. Se detectó acidosis tubular renal a los 6 meses de edad y se inició tratamiento. Cursó con retraso del desarrollo psicomotor y del desarrollo del lenguaje. A los 2 años de edad se diagnosticó paladar hendido submucoso e hipoacusia bilateral superficial. Presenta déficit intelectual (CI 65). A la exploración física se observan dismorfias faciales y vitíligo en muslos y pubis.

#### Probando 7

Femenino de 19 años de edad producto de la gesta 1 de padres aparentemente sanos. Nació mediante cesárea a término sin complicaciones aparentes, pesó 2,800 g y midió 48 cm. Cursó con retraso en el desarrollo del lenguaje a partir de los 5 años de edad. Fue sometida a hernioplastia umbilical a los 7 años de edad, palatoplastia por paladar hendido submucoso y tonsilectomía a los 6 años de edad. Presenta déficit intelectual. A la exploración física se observa dismorfias faciales (imagen 1), úvula bífida, malposición dental, escoliosis dorsal y acortamiento de cuarto y quinto metacarpos. Fue valorada por cardiología sin detectarse alteraciones estructurales a este nivel.

#### Probando 8

Femenino de 8 años de edad producto de la gesta dos de padres aparentemente sanos. Nacida a término mediante vía vaginal, pesó 2,800 g y midió 48 cm, lloró y respiró de manera espontánea, recibió calificación Apgar 7/8. Cursó con retraso en el desarrollo del lenguaje. Ha cursado con infecciones de vías respiratorias de repetición. Presenta déficit intelectual (CI 73), rinitis mixta y desnutrición. A la exploración física se observa dismorfias faciales, microtia grado 1, paladar duro y blanco íntegro, rinolalia, múltiples caries dentales, escoliosis, cúbito valgo, sobreposición del 2do sobre el 1er y 3er dedos de ambos pies. Valorada por foniatría sin encontrar alteraciones palatinas.

#### Probando 9

Femenino de 10 años producto de la gesta 2 de padres aparentemente sanos. Nacida a término, pesó 2,800 g, recibió calificación Apgar 7/9. Presentó ictericia y dificultad respiratoria. Diagnóstico de persistencia de conducto arterioso a los dos meses de edad corregida quirúrgicamente a los 2 años de edad. Cursó con retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje e infecciones de vías respiratorias

de repetición. Presenta déficit intelectual (CI 62) y paladar hendido submucoso. A la exploración física se observa talla baja, dismorfias faciales (imagen 1), microtia atresia grado 3 derecha, escoliosis dorsal. Urografía excretora normal.



*Imagen 1. Dismorfias faciales de los probandos*

## 9.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO MOLECULAR

Todos los probandos tuvieron un resultado positivo para la delección mediante estudio de citogenética molecular: nuc ish22q11.2(TUPLE1x1),22q13(ARSAx2) en el 100% de las metafases de 200 núcleos analizados.

No se detectaron alteraciones en la fórmula cromosómica mediante citogenética clásica.

## 10. DISCUSIÓN

De 35 casos sospechosos a quienes se les realizó prueba de FISH resultaron 9 positivos en el periodo de 2011 a 2014, dos hombres y siete mujeres.

Ninguno tiene antecedentes familiares y no presentaron algún rasgo prenatal.

Cuatro de ellos presentaron una anomalía cardiaca: un caso de comunicación interauricular y ventricular, un caso de comunicación interauricular, uno de tetralogía de Fallot y uno con persistencia del conducto arterioso.

Como rasgo inmunológico seis de ellos presentaron cuadros de infecciones de repetición a lo largo de su vida siendo los más comunes los de vías respiratorias superiores; de ellos dos presentaron hipoacusia conductiva secundaria.

Siete de ellos presentaron paladar hendido, cuatro de ellos submucoso, uno blando y dos completo.

Todos los casos cursaron con retraso en el desarrollo psicomotor, seis de ellos predominantemente en el área del lenguaje.

Dos presentaron reflujo gastroesofágico durante la infancia, uno de ellos tan severo que requirió tratamiento quirúrgico.

En dos casos se presentó hipoacusia de origen sensorial.

Un caso presentó estrabismo divergente bilateral.

Cuatro presentaron múltiples caries dentales, un probando fue sometido a extracción de varios órganos dentales, uno presenta alteraciones del esmalte y otro malposición dental.

Cinco presentaron escoliosis.

Un probando presenta trastorno por déficit de atención con hiperactividad y otro de ellos hiperactiva, ambos hombres.

Todos presentan algún grado de déficit intelectual.

En todos se observó dismorfismo facial. Entre los rasgos que destacan son la plenitud del párpado superior, la congestión del párpado inferior, las fisuras palpebrales cortas, telecanto, nariz con raíz, dorso y base anchas, punta bulbosa e hipoplasia de alas, pabellones auriculares con rotación posterior, prominentes, microtia, hélix hiperplegado, lóbulo unido, conducto auditivo externo estrecho, aplanamiento facial, asimetría, elongación del tercio inferior y retrognatia.

Otros rasgos observados en los casos son hallux valgus, cubito valgo, acortamiento de metacarpos, hiperlordosis e hipercifosis, braquidactilia, acidosis tubular renal, pielonefritis con litiasis renal, neuropatía periférica, rinitis alérgica, diástasis de rectos, pie equino, parálisis cerebral espástica, quiste cerebral, enfermedad ácido péptica, enuresis, vitíligo y hernia umbilical.

## 11. CONCLUSIONES

La presencia de retraso del desarrollo psicomotor y del lenguaje, déficit intelectual y el dismorfismo facial son de importancia para la sospecha diagnóstica.

La presencia de otros rasgos como las alteraciones cardiacas, palatinas, esqueléticas, las infecciones de repetición y las alteraciones dentales deben alentar la búsqueda de la delección.

Es de importancia evaluar el tipo de estudios y valoraciones que vamos a solicitar de acuerdo a la información ya existente y a la edad de nuestro probando con la finalidad de sustentar adecuadamente la solicitud del estudio confirmatorio.

Como protocolo de estudio se sugiere la solicitud de una valoración psicológica completa, la anamnesis integral con énfasis en el crecimiento y desarrollo y antecedentes de infecciones de repetición, una exploración fina en búsqueda de dismorfias faciales y esqueléticas, valoración por oftalmología, otorrinolaringología, odontología y cardiología.

Considerar la búsqueda intencionada de rasgos clave que pueden apoyar al diagnóstico como la presencia de embriotoxón o vasos retineanos tortuosos, alteraciones del esmalte de los órganos dentales y de las plaquetas.

Una vez establecido el diagnóstico evitar la solicitud de estudios innecesarios.

Es importante realizar diagnóstico diferencial con otras entidades genéticas y no descartar la presencia concomitante de otros trastornos.

Debido a la frecuencia de este padecimiento y a la infraestructura de nuestra institución es relevante considerar la formación de un equipo multidisciplinario para la atención y capacitación de este tipo de pacientes y sus familias.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Fokstuen S, Vrticka K, Riegel M, Da Silva V, Baumer A, Schinzel A. Velofacial hypoplasia (Sedlackova syndrome): a variant of velocardiofacial (Shprintzen) syndrome and part of the phenotypical spectrum of del 22q11.2. *European journal of pediatrics* 2001; **160**(1): 54-7.
2. Vrticka K. Present-day importance of the velocardiofacial syndrome. To commemorate the late prof. Eva sedlackova, MD, on the 50th anniversary of her original publication. *Folia phoniatica et logopaedica : official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics* 2007; **59**(3): 141-6.
3. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *Journal of medical genetics* 1993; **30**(10): 803-6.
4. Lammer EJ, Opitz JM. The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. *American journal of medical genetics Supplement* 1986; **2**: 113-27.
5. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics* 1991; **10**(1): 201-6.
6. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972; **46**(1): 165-72.
7. Conley ME, Beckwith JB, Mancor JF, Tenckhoff L. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *The Journal of pediatrics* 1979; **94**(6): 883-90.
8. Moerman P, Goddeeris P, Lauwerijns J, Van der Hauwaert LG. Cardiovascular malformations in DiGeorge syndrome (congenital absence of hypoplasia of the thymus). *British heart journal* 1980; **44**(4): 452-9.
9. Marmon LM, Balsara RK, Chen R, Dunn JM. Congenital cardiac anomalies associated with the DiGeorge syndrome: a neonatal experience. *The Annals of thoracic surgery* 1984; **38**(2): 146-50.
10. Van Mierop LH, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *The American journal of cardiology* 1986; **58**(1): 133-7.
11. Radford DJ, Perkins L, Lachman R, Thong YH. Spectrum of Di George syndrome in patients with truncus arteriosus: expanded Di George syndrome. *Pediatric cardiology* 1988; **9**(2): 95-101.
12. Carey JC. Spectrum of the DiGeorge "syndrome". *The Journal of pediatrics* 1980; **96**(5): 955-6.
13. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Human genetics* 1981; **57**(3): 253-6.
14. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. *The Journal of pediatrics* 1982; **101**(2): 197-200.
15. Greenberg F, Elder FF, Haffner P, Northrup H, Ledbetter DH. Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *American journal of human genetics* 1988; **43**(5): 605-11.
16. Fibison WJ, Budarf M, McDermid H, Greenberg F, Emanuel BS. Molecular studies of DiGeorge syndrome. *American journal of human genetics* 1990; **46**(5): 888-95.
17. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *American journal of human genetics* 1992; **50**(5): 924-33.
18. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, et al. A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. *American journal of human genetics* 1992; **51**(5): 957-63.
19. Carey AH, Claussen U, Ludecke HJ, et al. Interstitial deletions in DiGeorge syndrome detected with microclones from 22q11. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society* 1992; **3**(2): 101-5.
20. Carey AH, Kelly D, Halford S, et al. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *American journal of human genetics* 1992; **51**(5): 964-70.
21. Stevens CA, Carey JC, Shigeoka AO. Di George anomaly and velocardiofacial syndrome. *Pediatrics* 1990; **85**(4): 526-30.
22. Rioja-Mazza D, Lieber E, Kamath V, Kalpatthi R. Asymmetric crying facies: a possible marker for congenital malformations. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the*

*European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2005; **18**(4): 275-7.

23. Cayler GG. An "epidemic" of congenital facial paresis and heart disease. *Pediatrics* 1967; **40**(4): 666-8.
24. Cayler GG. Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Archives of disease in childhood* 1969; **44**(233): 69-75.
25. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *American journal of medical genetics* 1994; **53**(3): 303-4.
26. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *Journal of medical genetics* 1997; **34**(10): 798-804.
27. Bawle EV, Conard J, Van Dyke DL, Czarnecki P, Driscoll DA. Seven new cases of Cayler cardiofacial syndrome with chromosome 22q11.2 deletion, including a familial case. *American journal of medical genetics* 1998; **79**(5): 406-10.
28. Burn J, Takao A, Wilson D, et al. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *Journal of medical genetics* 1993; **30**(10): 822-4.
29. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *American journal of medical genetics* 1994; **53**(3): 285-9.
30. Seaver LH, Pierpont JW, Erickson RP, Donnerstein RL, Cassidy SB. Pulmonary atresia associated with maternal 22q11.2 deletion: possible parent of origin effect in the conotruncal anomaly face syndrome. *Journal of medical genetics* 1994; **31**(11): 830-4.
31. Momma K, Kondo C, Matsuoka R, Takao A. Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *The American journal of cardiology* 1996; **78**(5): 591-4.
32. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Human genetics* 1998; **103**(1): 70-80.
33. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *The Cleft palate journal* 1978; **15**(1): 56-62.
34. Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome. *The American journal of cardiology* 1980; **46**(4): 643-8.
35. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *American journal of medical genetics* 1992; **44**(2): 261-8.
36. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992; **339**(8802): 1138-9.
37. Kelly D, Goldberg R, Wilson D, et al. Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *American journal of medical genetics* 1993; **45**(3): 308-12.
38. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *Journal of medical genetics* 1993; **30**(10): 852-6.
39. Hall JG. Catch 22. *Journal of medical genetics* 1993; **30**(10): 801-2.
40. Burn J. Closing time for CATCH22. *Journal of medical genetics* 1999; **36**(10): 737-8.
41. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics* 2011; **159**(2): 332-9 e1.
42. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine* 2011; **90**(1): 1-18.
43. McDonald-McGinn DM, Kohut T, Zuckai EH. Deletion 22q11.2 (Velo-Cardio-Facial Syndrome DiGeorge Syndrome). In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. 3rd. ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2010: 263-84.
44. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *The Journal of pediatrics* 2005; **147**(1): 90-6.

45. Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Journal of mental health research in intellectual disabilities* 2009; **2**(2): 149-67.
46. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental disabilities research reviews* 2008; **14**(1): 3-10.
47. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; **370**(9596): 1443-52.
48. The Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation. Velo-Cardio Facial Syndrome Specialist Fact Sheet. 2007. [http://www.vcfsef.org/pdf/VCFS\\_Factsheet\\_07.pdf](http://www.vcfsef.org/pdf/VCFS_Factsheet_07.pdf) (accessed Mar 21 2013).
49. Hay BN. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. *Seminars in pediatric neurology* 2007; **14**(3): 136-9.
50. Costain G, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *Journal of medical genetics* 2011; **48**(12): 819-24.
51. Delio M, Guo T, McDonald-McGinn DM, et al. Enhanced maternal origin of the 22q11.2 deletion in velocardiofacial and DiGeorge syndromes. *American journal of human genetics* 2013; **92**(3): 439-47.
52. Buizer-Voskamp JE, Blauw HM, Boks MP, et al. Increased paternal age and the influence on burden of genomic copy number variation in the general population. *Human genetics* 2013; **132**(4): 443-50.
53. Carelle-Calmels N, Saugier-veber P, Girard-Lemaire F, et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(12): 1211-6.
54. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999; **402**(6761): 489-95.
55. Cole CG, McCann OT, Collins JE, et al. Finishing the finished human chromosome 22 sequence. *Genome biology* 2008; **9**(5): R78.
56. The National Center for Biotechnology Information. Map Viewer. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/maps.cgi?taxid=9606&chr=22> (accessed Mar 21 2013).
57. Lupski JR. Genomic disorders ten years on. *Genome medicine* 2009; **1**(4): 42.
58. Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual review of medicine* 2010; **61**: 437-55.
59. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012; **148**(6): 1223-41.
60. Yu S, Graf WD, Shprintzen RJ. Genomic disorders on chromosome 22. *Current opinion in pediatrics* 2012; **24**(6): 665-71.
61. Tan TY, Gordon CT, Amor DJ, Farlie PG. Developmental perspectives on copy number abnormalities of the 22q11.2 region. *Clinical genetics* 2010; **78**(3): 201-18.
62. Saitta SC, Harris SE, Gaeth AP, et al. Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Human molecular genetics* 2004; **13**(4): 417-28.
63. Hacıhamdioglu B, Hacıhamdioglu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *The application of clinical genetics* 2015; **8**: 123-32.
64. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Developmental disabilities research reviews* 2008; **14**(1): 11-8.
65. Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, et al. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Human mutation* 2008; **29**(3): 433-40.
66. Stachon AC, Baskin B, Smith AC, et al. Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *American journal of medical genetics Part A* 2007; **143A**(24): 2924-30.
67. Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC medical genetics* 2012; **13**: 122.

## 13. ANEXOS

### ANEXO 1



1  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA



#### ARBOL GENEALÓGICO

Nombre: \_\_\_\_\_ No. exp : \_\_\_\_\_ No caso: \_\_\_\_\_

Consanguinidad: \_\_\_\_\_ Endogamia: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_





### Antecedentes personales patológicos

#### Antecedentes gineco-obstétricos

Menarca	Ritmo	Pubarca	Telarca
Gesta:	Para:	Cesáreas:	Abortos
FUM	FUP	Método de plan fam:	

#### Antecedentes pre y perinatales

G:	P:	C:	A	Duración del embarazo:
Ingesta de medicamentos:			Exposición a radiación:	
Exposición a teratógenos:			USG:	
Enf. durante la gestación:			Amenaza de aborto:	
			Amenaza de parto prematuro:	
Peso al inicio del embarazo			Peso al final	

#### Movimientos fetales

#### Atención del parto:

#### Complicaciones

Placenta	L. Amniótico	Cordón
Lloró:	Respiró:	
Producto		
Talla	Peso	Apgar
P. C:	P. T:	P. A:
Cianosis	Convulsiones	Ictericia
Internamiento	Otros:	



**Crecimiento y desarrollo**

Succión:	Dentición		
Ablactación	Sostén cefálico		
Sedestación	Bipedestación		
Marcha asistida e independiente	Monosílabos	Palabras	Frases
Control de esfínteres			

**Padecimiento actual**

**Interrogatorio por aparatos y sistemas**

Estado general	Reproductor
Piel	Musculoesquelético
Cabeza y cuello	Neurológico
Respiratorio	Psiquiátrico
Cardiovascular	Endocrino
Digestivo	Hematológico
Urinario	



SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
SERVICIO DE GENÉTICA



**Exploración física**

Talla:	Peso:	PC:	PT:
PA:	Brazada	SS:	SI:
F. C:	F. R:	T.A:	Temp
Hábito			

Cráneo

Cara

Cuello

Tórax

Abdomen

Extremidades

Genitales

Piel

**Estudios especiales**

**Observaciones**

**Plan**

**Diagnóstico probable**

**Diagnostico final**

**Etiología**

**Elaboró**



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

A quién corresponda:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento para participar en el proyecto " **Análisis clínico y citogenético en pacientes con malformaciones congénitas y retraso mental en el INR**" que realizará el Dr. Norberto Leyva García en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación lo cual he aceptado libre y voluntariamente. He sido informado sobre el procedimiento del estudio que consiste en la extracción de 5 ml de sangre por punción de una vena periférica del brazo, pudiendo existir como complicación la formación de un pequeño moretón o hematoma. La información obtenida será confidencial. Tengo el entendimiento que de este estudio se obtendrá como beneficio el desarrollo de procedimientos diagnósticos más eficaces y un mejor conocimiento para el manejo de mi enfermedad. Por otra parte, estoy en libertad de retirarme del estudio en el momento que lo desee sin que esto modifique la calidad de atención médica que reciba.

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_.

FIRMA: \_\_\_\_\_.

PADRE O TUTOR:

NOMBRE : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_.

NOMBRE : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_.

TELEFONO: \_\_\_\_\_.

RESPONSABLE DEL PROYECTO:

**El Jefe Del Servicio de Genética.  
Dr. Norberto Leyva García..**

FIRMA: \_\_\_\_\_.

Calzada México Xochimilco N° 289 Col. Arenal de Guadalupe  
Del. Tlalpan D.F., C.P. 14389 Tel 59991000 ext. 14701.