



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA
CONGÉNITA CONOTRUNCAL Y ANÁLISIS DE LA REGIÓN 22Q11.2 POR
AMPLIFICACIÓN DE SONDAS MÚLTIPLES DEPENDIENTE DE LIGAMIENTO”**

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Genética Médica

PRESENTA

Dr. Christian Zuriel Martínez Arano

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel Valdés Miranda



DR. EDUARDO LICEAGA

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México 2023



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.

Agradecimientos

A mi asesora Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, por el apoyo en la realización de esta tesis, así como el conocimiento compartido durante mi formación médica.

A mi asesor metodológico Dr. Juan Manuel Valdés Miranda, por guiarme en el camino del mundo científico.

Al D en C. Alejandro Martínez Herrera Facultad de Medicina UNAM por el apoyo técnico con la realización de los estudios moleculares.

Al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga por permitirme ser parte de su gran comunidad de médicos residentes y poner en práctica todo lo aprendido en sus aulas para ayudar a los pacientes.

A los médicos de base, citogenétistas y biólogos moleculares del departamento de genética médica por el trabajo en equipo y contribución a mi formación como médico en pro del bienestar de los pacientes.

Dedicatoria

A mi madre por el apoyo durante toda mi formación académica. Gracias por creer en mí, por ser mi pilar, por tus enseñanzas para guiarme hacia el éxito profesional y personal. Mi éxito es enteramente tuyo. ¡Lo logramos una vez más!

A mis hermanos por su apoyo y comprensión constante, por estar presente en los momentos más importantes de mi vida. Sigamos juntos al camino del éxito.

A Diana Ángeles por ayudarme a sobreponerme a las adversidades de la vida académica y personal, ¡gracias! siempre serás mi mayor lecho de paz.

A mi padre por el esfuerzo y apoyo durante mi formación como especialista.

A mis amigos porque desde el primer día que comenzó esta aventura siempre apostaron por mí y porque lo lograría. ¡Gracias totales!

CONTENIDO

1 Resumen	4
2 Abreviaturas.....	6
3 Introducción	7
3.1 El síndrome por microdelección 22q11.2.....	8
3.2 Epidemiología.....	9
3.3 El locus 22q11.2.....	9
3.4 Características clínicas del SD 22q11.2.....	10
3.5 Diagnóstico del SD 22q11.2	14
3.6 Manejo y asesoramiento genético.....	15
4 Planteamiento del problema	16
5 Justificación.....	16
6 Objetivos	17
6.1 Objetivo general.....	17
6.2 Objetivos específicos	17
7 Población y métodos	17
7.1 Tipo de estudio.....	17
7.2 Población	17
7.3 Tamaño de la población	18
7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	18
7.5 Metodología.....	20
8 Resultados.....	20
9 Discusión	26
10 Conclusiones.....	28
11 Referencias.....	29
12 Anexos.....	32

1 Resumen

Introducción: Las cardiopatías congénitas (CC) corresponden al grupo de defectos anatómicos del corazón y de los grandes vasos que se presentan al nacimiento. Su etiología es compleja, e incluye a los desordenes genómicos. El síndrome por microdelección 22q11.2 (SD 22q11.2), síndrome velocardiofacial o conocido como síndrome de DiGeorge en su presentación más severa, constituye el desorden genómico más frecuente en el ser humano. El diagnóstico clínico se confirma con estudios citogenómicos, hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), amplificación de sondas múltiples dependiente de ligamiento (MLPA) o microarreglos cromosómicos.

Justificación: Las CC son alteraciones frecuentes en nuestra población y representan un problema de salud. En el Servicio de Genética se atiende a pacientes con CC, por ello determinar el origen de las CC, su frecuencia y sus manifestaciones clínicas resultan importantes, puesto que nos proporcionará información en nuestra población.

Objetivos: Describir las características clínicas y moleculares de pacientes con CC conotruncales a través del análisis de la región 22q11.2 por MLPA.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, de revisión de expedientes clínicos.

Población: Se incluyeron los expedientes clínicos de pacientes quienes participaron en el protocolo “Perfil molecular en cardiopatías congénitas conotruncales asociada a variantes en el número de copias en 22q11.2”, con registro DI/20/503/04/05 realizado en el Servicio de Genética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el año 2021, así como expedientes de la consulta externa de genética, de cualquier edad con CC, en quienes se indicó estudio de MLPA para la delección 22q11.2 (del22q11.2).

Resultados: Se analizaron un total de 15 expedientes de casos con CC CT. Los pacientes presentaron una edad media de 23.2 años (rango de 1-48 años). Se identificaron ocho CC CT que presentaron los pacientes por las que acudieron a valoración médica. Las frecuencias de los tipos de CC CT en la muestra analizada correspondieron a: 31.6% de los casos con comunicación interauricular ostium secundum (CIA), el 26% presentó comunicación interventricular (CIV), el 15.8% doble tracto de salida del ventrículo derecho (DTSVD) y con 5.3% se diagnosticó tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos (TGV), estenosis pulmonar, y persistencia del conducto arterioso (PCA).

Discusión: En este estudio se encontró que el 13% de las CC CT están relacionadas con SD 22q11.2, no encontramos diferencia en cuanto al género. Las características clínicas identificadas en la población de estudio concuerdan con las más de 180 características descritas, consideradas propias del síndrome. Los pacientes adultos con CC CT no presentaron la delección 22q11.2, lo anterior es interesante porque indicaría que el diagnóstico presuntivo del SD 22q11.2 estaría en relación con la severidad del caso. Dentro de las CC CT que se describieron en nuestro estudio asociadas al SD 22q11.2 un paciente presentó CIV y el segundo presentó PCA. Ningún paciente con SD 22q11.2 se asoció a tetralogía de Fallot, que ha sido reportada como la CC CT más frecuente en México asociada al SD 22q11.2. Este estudio demostró que la presentación de CC CT en la población adulta analizada no se asocia con frecuencia a SD 22q11.2; si bien

una de las limitaciones del estudio fue un tamaño de muestra pequeño, por lo que consideramos es necesario realizar un mayor numero de muestra para poder confirmar esta observación.

Conclusiones: El SD 22q11.2 es una entidad con presentación clínica heterogénea, por lo que el diagnóstico oportuno continua siendo un reto. Los resultados en nuestro estudio sugieren que la etiología de las CC CT en su mayoría continua siendo de origen multifactorial. El diagnóstico de SD 22q11.2 en pacientes menores de edad se asoció a la presentación de CC y de otras alteraciones sistémicas, resultando en un cuadro clínico de mayor gravedad en estos pacientes, por lo que el diagnóstico de sospecha fue más temprano que en la población adulta. Se subraya la importancia de considerar el diagnóstico de SD 22q11.2 en pacientes con CC CT puesto que determinar el origen de las CC, su frecuencia y sus manifestaciones clínicas resulta importante al tener implicaciones en manejo clínico y el asesoramiento genético de los pacientes.

2 Abreviaturas

CC: Cardiopatías congénitas

CC CT: Cardiopatía congénita conotruncal

CNV: Variantes en el número de copias

del22q11.2: Deleción 22q11.2

FISH: Hibridación *in situ* con fluorescencia

LCR: Repetidos en bajo número de copias

MLPA: Amplificación de sondas múltiples dependientes de ligamiento

NAHR: Recombinación homóloga no alélica

SD 22q11.2: Síndrome por microdeleción 22q11.2

3 Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) corresponden al grupo de defectos anatómicos del corazón y de los grandes vasos que se encuentran presentes al nacimiento (1). Las CC son consideradas el defecto congénito más frecuente, afectan a 17.9 por cada 1000 nacidos vivos (NV) a nivel mundial, y se considera que el 1% de los NV presentan afectación por CC (2,3). En nuestro país se estima que cada año de 18,000 a 21,000 NV están afectados por CC (4). Las CC representan un problema de salud pública, ya que son causa importante de hospitalizaciones y en su mayoría requieren tratamiento y seguimiento médico debido a las complicaciones que presentan los pacientes al largo plazo (5). Las CC se pueden clasificar de acuerdo con los patrones de flujos sanguíneos, en cianógenas o acianógenas; por su presentación, en sindrómicas o aisladas y finalmente por la naturaleza anatómica del defecto cardíaco. Esta última clasificación es la más compleja de todas y en ella se considera a las CC conotruncales (CT), que representan del 15-20% del total de las CC e incluyen al arco aórtico interrumpido, tronco arterioso, tetralogía de Fallot, o defectos septales entre otras (1,2).

La etiología de las CC es compleja y heterogénea, e incluye aspectos genéticos, cromosómicos, epigenéticos, desórdenes genómicos y factores multifactoriales (1,6) (**Figura 1**). Hasta el 60% de las CC tienen un origen multifactorial en el que participan tanto factores ambientales como genéticos (6). Por otro, lado se han identificado alrededor de 400 genes asociados a la patogénesis de las CC (6), los cuales pueden estar relacionados o no a enfermedades monogénicas; además, variantes patogénicas en estos genes pueden interferir con el desarrollo normal del corazón (6). Entre el 8%-10% de las CC están causadas por anormalidades cromosómicas (6), dentro de las cuales destacan la trisomía 21 o síndrome de Down y la monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner. Otra causa de CC son los desórdenes genómicos, que se definen como alteraciones cromosómicas submicroscópicas que, por la arquitectura misma del genoma, *per se* favorecen la presencia de microdeleciones o microduplicaciones (7,8). Los desórdenes genómicos generan pérdidas o ganancias de material genético conocidos como variantes en el número de copias o CNV por sus siglas en inglés (*Copy Number Variants*), y causan hasta el 10% de las CC (1).

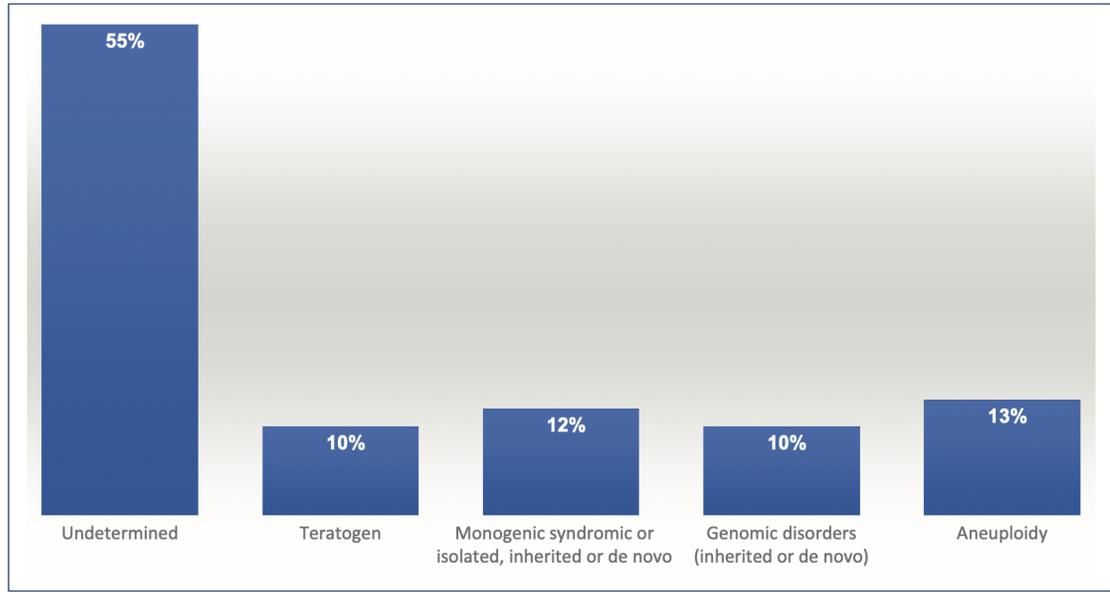


Figura 1. Etiología de las cardiopatías (Morán Barroso V. et al 2020¹)

3.1 El síndrome por microdelección 22q11.2

El síndrome por microdelección 22q11.2 (SD 22q11.2) también conocido como síndrome velocardiofacial o , en su presentación más severa, síndrome de DiGeorge (OMIM 192430, OMIM 188400), constituye el desorden genómico más frecuente en el ser humano, y el que se asocia con mayor frecuencia a CC CT (9,10,11). El SD 22q11.2 fue descrito por primera vez en 1955 por la otorrinolaringóloga Eva Sedláčková en pacientes que presentaban alteraciones del paladar blando; poco después, en 1965 el Dr. Angelo DiGeorge endocrinólogo pediatra reportó tres pacientes con CC, agenesia de timo e hipoparatoroidismo secundario a hipoplasia de las glándulas paratiroides (12). En 1978 Shprintzen y colaboradores acuñaron el término de síndrome velocardiofacial, al describir 12 pacientes que presentaban como características clínicas cardinales dismorfias faciales, defectos palatinos y CC (13,14). A lo largo del tiempo se estudió la etiología del SD 22q11.2, comenzando a principios de la década de 1980 cuando se identificó una aparente delección en 22q11.2 mediante citogenética convencional (15,16). Posteriormente a principios de la década de 1990, los estudios de hibridación *in situ* con fluorescencia o FISH por sus siglas en inglés (*Fluorescence In Situ Hybridization*), identificaron las delecciones submicroscópicas como la causa más frecuente (17).

3.2 Epidemiología

La prevalencia del SD 22q11.2 se ha calculado de 1 en 5,950 en población general, 1 en 6,000 en caucásicos y hasta de 1 en 3,800 en población hispana, y afecta ambos sexos por igual (17,18). Sin embargo, se estima que la prevalencia real podría ser mayor debido a la falta de tamizaje en el recién nacido, por ejemplo, en un estudio reciente realizado en fetos con CC, describió que 1 en 992 de ellos, estaba afectado por este síndrome (19). En cuanto a la delección, esta se presenta como un evento “*de novo*” en el 90% de los casos, y solo del 6% al 10% corresponde a formas heredadas, además se ha observado que cuando la delección es heredada suele ser más frecuente de origen materno (17,20).

3.3 El locus 22q11.2

El locus 22q11.2 es una de las regiones más complejas del genoma humano en relación con su estructura, debido a la presencia de repetidos en bajo número de copias o LCR por sus siglas en inglés (*Low Copy Repeats*). Los LCR son definidos como secuencias parálogas organizadas en grupos jerárquicos de secuencia directa e inversamente orientada que cuando se encuentran a una distancia aproximada de 10 megabases (Mb) entre sí pueden predisponer a recombinación homologa no alélica o NAHR por sus siglas en inglés (*Non-Allele Homologous Recombination*) (17,21).

En la región 22q11.2 hay ocho LCR que la flanquean, denominados LCR22A-LCR22H (22), los cuales son idénticos en >96% de su secuencia (**Figura 2**). Esta estructura genera que el locus sea susceptible de sufrir NAHR en meiosis, que, entre otros mecanismos, son los que dan origen a la microdelección (17). La delección típica presente en el 86% de los pacientes con SD 22q11.2 es causada por NAHR entre LCR22A y LCR22D, con una extensión de 3 Mb (22). Esta delección, produce haploinsuficiencia de 90 genes, de los cuales 46 codifican para proteínas, 7 para microRNA, 10 para RNA no codificantes, y 27 pseudogenes (17). Entre los genes más estudiados en el locus 22q11.2 se encuentra *TBX1* el cual codifica para un factor de transcripción T-box que se expresa en los progenitores del segundo campo cardiaco, y la haploinsuficiencia de dicho gen se ha relacionado con la presencia de CC en pacientes con SD 22q11.2 (23).

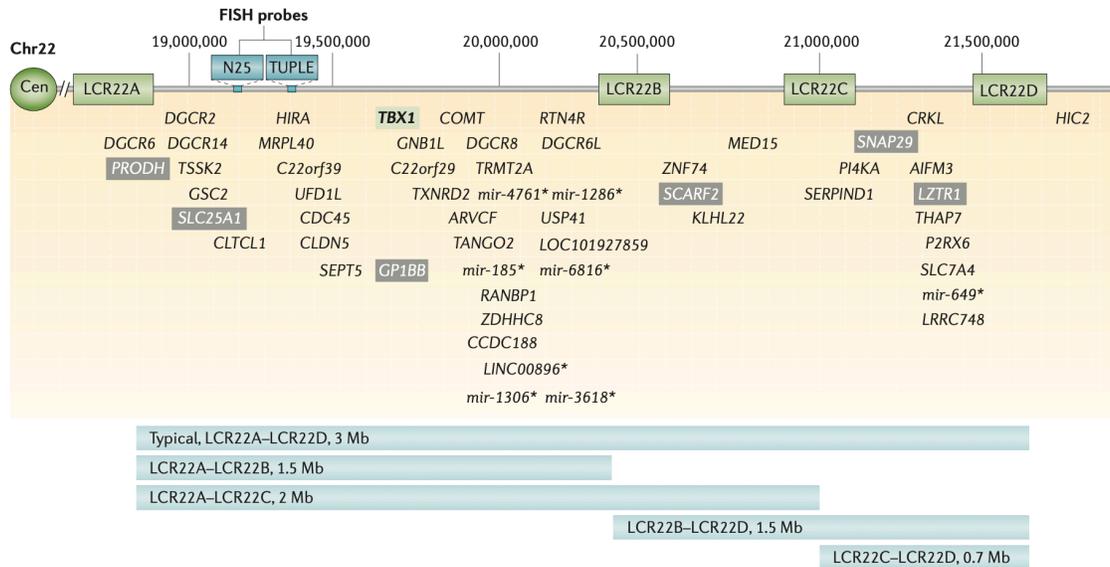


Figura 2. Representación gráfica de la organización del Locus 22q11.2. Se indican los LCR que flanquean la región, los genes incluidos, así como los diferentes tipos de deleción (McDonald-McGinn DM et al. 2015 17).

La segunda deleción más frecuente es de 1.5 mb y abarca del LCR22A-B, está presente en el 5% de los casos del SD 22q11.2; mientras que una deleción de 2.0 mb es la menos frecuente (2%), y comprende del LCR22A-C (22). Recientemente Campbell I. et al., reportó en una cohorte de 1,421 individuos con diagnóstico de SD 22q11.2, deleciones distales que involucran LCR22B–LCR22D y LCR22C–LCR22D con una frecuencia del 4% y 1%, respectivamente.

3.4 Características clínicas del SD 22q11.2

Si bien las características clínicas cardinales del SD 22q11.2 incluyen dismorfias faciales, alteraciones velofaríngeas y CC CT, también pueden estar presentes alteraciones endocrinológicas, inmunológicas, genitourinarias, gastrointestinales y psiquiátricas (24-27). El SD 22q11.2 presenta una expresividad variable incluso en individuos afectados en la misma familia, dicho síndrome se ha relacionado con mas de 180 características clínicas (**Tabla 1**), y se ha reportado que padres aparentemente sanos también portan la deleción (26).

Tabla 1
Características clínicas asociadas con SD 22q11.2

Características craneofaciales/orales	Hallazgos nasales
1 Paladar hendido submucoso manifiesto u oculto	42 Puente nasal prominente
2 Retrognatía	43 Punta nasal bulbosa
3 Platibasia	44 Punta nasal levemente separada
4 Facies asimétrica desencadenada por el llanto	45 Alas nasales estrechas
5 Asimetría facial	46 Coanas estrechas
6 Cara funcionalmente asimétrica	Hallazgos cardiovasculares
7 Exceso maxilar vertical (cara larga)	47 Defectos del septo ventricular
8 Perfil facial recto	48 Defectos del septo atrial
9 Ausencia congénita de uno o más dientes	49 Estenosis o atresia pulmonar
10 Microdentía	50 Tetralogía de Fallot
11 Hipoplasia del esmalte	51 Aorta derecha
12 Facie hipotónica	52 Tronco arterioso
13 Comisuras orales descendientes	53 Persistencia del conducto arterioso
14 Labio hendido	54 Arco aortico interrumpido tipo b
15 Microcefalia	55 Coartación de la aorta
16 Fosa craneal posterior pequeña	56 Anomalías de la válvula aorta
Alteraciones oculares	57 Arteria subclavia aberrante
17 Vasos retinianos tortuosos	58 Anillo vascular
18 Congestión suborbital	59 Origen anómalo de la arteria carótida
19 Estrabismo	60 Trasposición de los grandes vasos
20 Fisuras palpebrales estrechas	61 Atresia Tricuspea
21 Embriotoxon posterior	Hallazgos vasculares
22 Disco óptico pequeño	62 Desplazamiento medial de la arteria carótida interna
23 Nervios corneales prominentes	63 Carótidas internas tortuosas
24 Catarata	64 Anomalías de la vena yugular
25 Nódulos en iris	65 Ausencia de arteria carótida interna, unilateral
26 Coloboma de iris	66 Ausencia de arteria vertebral
27 Coloboma de retina	67 Bifurcación baja de la carótida común
28 Microftalmia	68 68 Arterias vertebrales tortuosas
29 Hipertelorismo orbitario leve	69 Fenómeno de Reynaud
30 Distopía orbitaria vertical leve	70 Venas pequeñas
31 Párpados superiores inflamados	71 Anomalías del polígono de Willis
Alteraciones óticas	Hallazgos neurológicos, cerebrales y de resonancia magnética
32 Helix sobredoblado	72 Quistes periventriculares
33 Lóbulos adheridos	73 Vermis cerebeloso hipoplásico
34 Pabellones auriculares acopados	74 Hipoplasia/disgenesia de cerebelo
35 Microtia	75 Hiperdensidad en sustancia blanca
36 Asimetría ótica leve	76 Hipotonía generalizada
37 Otitis media de recurrencia	77 Ataxia cerebelosa
38 Hipoacusia conductiva	78 Convulsiones
39 Hipoacusia neurosensorial	79 Evento vascular cerebral
40 Pits auriculares	80 Espina bífida/mielomeningocele
41 Conducto auditivo externo estrecho	81 Leve retraso del desarrollo
	82 Fisura de Silvio agrandada

Hallazgos faríngeos/laríngeos/de las vías respiratorias	
83 Obstrucción de la vía aérea superior en la infancia	123 Insuficiencia velofaríngea
84 Ausencia/ hipoplasia de adenoides	124 Voz aguda
85 Red laríngea anterior	125 Ronquera
86 Vía aérea faríngea alargada	Cognitivo/ Aprendizaje
87 Laringomalacia	126 Alteraciones del aprendizaje conceptualización matemática, comprensión lectora
88 Hiperplasia aritenoides	127 Dificultad del pensamiento abstracto, pensamiento concreto
89 Hipotonía Faríngea	128 Caída del IQ durante la progresión escolar
90 Movimientos faríngeos asimétricos	129 Inteligencia normal limítrofe
91 Músculos faríngeos hipotónicos	130 Discapacidad intelectual
92 Parálisis unilateral de cuerdas vocales	131 Trastorno del espectro autista e hiperactividad
93 Hiperreactividad de la vía aérea	Miceláneos
94 Asma	132 Desaturación de oxígeno espontánea sin apnea
Alteraciones Abdominales/riñón/intestino	133 Trombocitopenia
95 Hipoplasia/aplasia renal	134 Artritis reumatoide juvenil
96 Riñón quístico	135 Distermias
97 Hernia inguinal	Psiquiátricos/psicológicos
98 Hernia umbilical	136 Alteración afectiva bipolar
99 Malrotación intestinal	137 Enfermedad maníaco-depresiva y psicosis
100 Diástasis de rectos	138 Alteraciones del humor cíclico rápido o ultrarrápido
101 Hernias diafragmáticas	139 Alteración del estado de ánimo
102 Enfermedad de Hirschsprung	140 Hipomanía
Alteraciones en extremidades	141 Depresión
103 Manos y pies pequeñas	142 Trastorno esquizoafectivo
104 Dedos cónicos	143 Esquizofrenia
105 Uñas cortas	144 Impulsividad
106 Piel áspera, roja y escamosa en manos y pies	145 Aplanamiento afectivo
107 Morfea	146 Distimia
108 Contracturas	147 Ciclotimia
109 Pulgar trifalángico	148 Inmadurez social
110 Polidactilia preaxial y postaxial	149 Trastorno obsesivo-compulsivo
111 Sindactilia de tejidos blandos	150 Ansiedad generalizada
Problemas en la infancia	151 Fobias
112 Falla de medro, dificultad para alimentarse	152 Respuesta de sobresalto severa
113 Emesis nasal	Inmunológico
114 Reflujo gastroesofágico	153 Infecciones recurrentes de vías aéreas superiores
115 Irritabilidad	154 Infecciones recurrentes de vías aéreas bajas
116 Constipación crónica	155 Disminución de células T
Alteraciones genitourinarias	156 Hormona tiroidea disminuida
117 Hipospadias	Endócrino
118 Criptorquidia	157 Hipocalcemia
119 Reflujo vésicoureteral	158 Hipoparatiroidismo
Habla/Lenguaje	159 Hipotiroidismo
120 Voz nasal	160 Talla baja, deficiencia de crecimiento
121 Problemas de articulación severo	161 Aplasia/hipoplasia de timo
122 Alteraciones del lenguaje	162 Hipoplasia de hipófisis

Musculoesqueletico

- 163 Escoliosis
- 164 Espina bífida oculta
- 165 Hemivértebra
- 166 Vértebras en mariposa
- 167 Fisura vertebral
- 168 Osteopenia
- 169 Anomalía de Sprengel
- 170 Pie Equinovaro
- 171 Músculos esqueléticos pequeños
- 172 Dislocación de articulaciones
- 173 Dolor crónico de extremidades pélvicas
- 174 Pie plano
- 175 Hiper movilidad articular
- 176 Fusión costal
- 177 Costillas supernumerarias
- 178 Cordón umbilical con nudos
- 179 Siringomelia

Piel y tegumentos

- 180 Abundante cuero cabelludo
- 181 Piel de aspecto delgado

Secuencias/asociaciones secundarias

- 182 Secuencia Robin
- 183 Secuencia DiGeorge
- 184 Secuencia Potter
- 185 Holoprosencefalia

Tabla 1. Modificada de: Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the Clinical Spectrum of Deletion 22q11.2. J Pediatr 2005;147(1):90–6.¹³

Las alteraciones cardíacas son evidentes en el SD 22q11.2 desde el periodo prenatal o neonatal, y en la mayoría de las ocasiones es la manifestación clínica inicial que hace sospechar este diagnóstico (17). Así mismo, las CC representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes afectados por SD 22q11.2 (20). La prevalencia real de las CC en SD 22q11.2 no se conoce y varía según la población estudiada, por ejemplo; un estudio de los Estados Unidos en población pediátrica, reportó una prevalencia del 64%, siendo los más característicos los defectos septales ventriculares (23%), la tetralogía de Fallot (18%) y anomalías del arco aórtico (14%) (28). En México se reportó una cohorte de 62 pacientes pediátricos con una prevalencia del 97% de CC CT siendo la más frecuente la tetralogía de Fallot (47%) seguida de la atresia pulmonar (27%), estenosis pulmonar (20%), tronco arterioso (15%), arco aórtico interrumpido (8%) y defectos septales (7%) (29).

Las dismorfias faciales están presentes en >90% de los pacientes con SD 22q11.2, estos rasgos faciales son sutiles y varían dependiendo del origen étnico; sin embargo, dentro de la facies sugestiva del SD 22q11.2 se describen: fisuras palpebrales estrechas, párpados gruesos, pabellones auriculares displásicos, puente nasal prominente, punta nasal bulbosa, alas nasales hipoplasia y retrognatia (30).

Por otra parte, es de llamar la atención que sólo el 11% de los pacientes con SD 22q11.2 presentan paladar hendido, sin embargo, en promedio el 65% de los casos presentan alteraciones palatinas más leves tales como paladar hendido submucoso, úvula bífida y disfunción velofaríngea, lo que a menudo suele retrasar el diagnóstico en el período neonatal(17).

Hasta un 75% de los pacientes con SD 22q11.2 presentan inmunodeficiencias secundarias a la hipoplasia tímica y producción alterada de células T y dentro del espectro de manifestaciones clínicas secundarias a esta alteración se pueden presentar infecciones de recurrencia como sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía (24). A nivel endocrinológico los pacientes con SD 22q11.2 pueden presentar enfermedades tiroideas, deficiencia de hormona de crecimiento e hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo, siendo esta última la alteración más frecuente y representativa del síndrome ya que está presente en el 55% de los pacientes afectados, los síntomas relacionados con la hipocalcemia incluyen convulsiones, tetania, estridor faríngeo y dificultades para la alimentación, estos episodios de hipocalcemia transitoria son desencadenados por eventos de estrés metabólico (17).

Hasta el 65% de los pacientes con SD 22q11.2 presenta alteraciones gastrointestinales, siendo la constipación crónica y la disfagia las más frecuentes con 35% y 30%, respectivamente (28). Además, un tercio de los pacientes presentan alteraciones genitourinarias, dentro de las cuales se incluyen agenesia renal, doble sistema colector, hidronefrosis, criptorquidia, hipospadias, útero ausente o hernia inguinal (28,30). A nivel neuropsiquiátrico los pacientes con SD 22q11.2 tienen mayor riesgo de presentar trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención, ansiedad y hasta un 25% de los pacientes con SD 22q11.2 son diagnosticados con esquizofrenia; por otra parte, la del22q11.2 se encuentra en el 1-2% de adultos con diagnóstico de esquizofrenia (31,32). Otros defectos congénitos que pueden estar presentes en SD 22q11.2 son hernia diafragmática, coloboma de iris, macroftalmia, polimicrogiria, defectos del tubo neural, polidactilia pre y postaxial entre otros.

3.5 Diagnóstico del SD 22q11.2

La variabilidad en el fenotipo del SD 22q11.2 varía según la población en estudio y se manifiesta en un espectro de severidad que va de la CC CT aislada a la forma más grave que es el Síndrome de DiGeorge, lo anterior hace complejo su diagnóstico, sin embargo, existen revisiones que sugieren los criterios clínicos a revisar para establecer la sospecha diagnóstica (25,33). El diagnóstico de sospecha puede ser confirmado con estudios citogenómicos para identificar la del22q11.2, mediante técnicas como FISH, amplificación de sondas múltiples dependiente de ligamiento o MLPA (por sus siglas en inglés *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*) y/o microarreglos cromosómicos. Lo anterior debido a que el cariotipo con bandas GTG no puede identificar la delección puesto que su poder de resolución máximo es de 5 Mb (9,30). Históricamente el estudio de FISH ha sido considerado el estándar de oro para la confirmación diagnóstica, utiliza sondas dirigidas a la región LCR22A-LCR22B,

sin embargo, no detecta las deleciones distales a estos LCR (9,26). Por otro lado el análisis de MLPA cuenta con una tasa de detección del 100% (9) debido a que con esta técnica se pueden amplificar diversas regiones del genoma que sean de interés con la finalidad de determinar las CNV, por lo que nos permite revisar el *locus* implicado en la etiología del SD 22q11.2, del LCR22A-LCR22H, y detecta deleciones (o duplicaciones) típicas y atípicas. (9,30).

3.6 Manejo y asesoramiento genético

El manejo de los pacientes con SD 22q11.2 debe realizarse por un equipo médico multidisciplinario debido a la afectación multisistémica y las comorbilidades que se encuentran asociadas (**Tabla 2**). Dentro del seguimiento las valoraciones mas importantes a realizar son; monitorización periódica del calcio sérico, magnesio y hormona paratiroidea así como la suplementación con calcio y vitamina D a todos los pacientes adultos con SD 22q11.2. Por otra parte, se recomienda seguimiento cardiológico estrecho, el cual debe individualizarse de acuerdo con la naturaleza de la CC presente (33). En relación con el asesoramiento genético, los pacientes con SD 22q11.2 tienen un riesgo del 50% por embarazo de transmitir la deleción a su descendencia. A los padres de los pacientes afectados puede ofrecerse el estudio citogenómico para descartar que sean portadores de rearrreglos cromosómicos balanceados o presenten la deleción con un fenotipo leve o asintomático, lo cual se ha descrito hasta en el 10% de los casos (20,30).

Tabla 2 Manejo y seguimiento de pacientes con SD 22q11.2**

Recomendación	Al momento del diagnóstico	Según sea necesario
Consultar con médico genetista y/o clínico con experiencia en SD 22q11.2	✓	
Estudios citogenómicos	✓ +	
Asesoramiento genético	✓	
Evaluación clínica sistemática completa	✓	
Historia clínica completa	✓	
Evaluación cardíaca	✓	✓*

Estudios sanguíneos	✓	✓**
Valoración neurológica/psiquiátrica		✓
Valoración ortopédica		✓

Modificado de Fung WLA et al. 2015³³

***Seguimiento con electrocardiograma, ecocardiograma con base en la naturaleza de la CC presente.**

**** Biometría hemática completa, electrolitos séricos, hormona estimulante de tiroides, hormona paratiroidea y creatinina.**

+ Probando y familiares.

4 Planteamiento del problema

Las CC son el defecto congénito más frecuente, su etiología es compleja, ya que se presentan de forma sindrómica o aislada y pueden participar aspectos genéticos, cromosómicos, epigenéticos, multifactoriales y/o desórdenes genómicos. Las CC de tipo CT representan del 15%-20% del total de las CC, y entre el 0.5 % al 1.9 % de las CC CT están asociadas al SD 22q11.2, como el arco aórtico interrumpido tipo b, el tronco arterioso, la tetralogía de Fallot o defectos septales. Una metodología citogenómica para confirmar la del22q11.2 es el análisis por MLPA. La confirmación diagnóstica del SD 22q11.2 conlleva implicaciones para el manejo y el asesoramiento genético. En esta tesis, se propone hacer la revisión de expedientes de pacientes con CC CT en quienes se haya indicado como parte de su abordaje el estudio molecular tipo MLPA de la región 22q11.2, para confirmar o descartar el diagnóstico clínico molecular, y delimitar el tamaño de la delección/duplicación o alteración de tipo CNV implicada. . Se incluirán once pacientes quienes formaron parte del protocolo autorizado “Perfil molecular en cardiopatías congénitas conotruncuales asociada a variantes en el número de copias en 22q11.2” con el registro DI/20/503/04/05. Y también los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de genética médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de enero a junio de 2022.

5 Justificación

Las CC son alteraciones frecuentes en nuestra población, tienen una etiología compleja y representan un problema de salud pública. Las CC según su gravedad pueden estar subdiagnosticadas, como es el caso del SD 22q11.2. En el servicio de Genética Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga se atiende a pacientes con CC diagnosticadas desde el período neonatal hasta la edad adulta, por ello determinar el origen

de las CC, su frecuencia y sus manifestaciones clínicas resulta importante, puesto que nos proporcionara información en nuestra población, en particular sobre el SD 22q11.2, conocer su frecuencia, y las alteraciones clínicas asociadas.

6 Objetivos

6.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y moleculares de pacientes con cardiopatía congénita conotruncal con análisis de la región 22q11.2 por MLPA

6.2 Objetivos específicos

Describir las características clínicas de pacientes con cardiopatía congénita conotruncal en quienes se realizó el análisis de la región 22q11.2 por MLPA.

Describir las características moleculares de la región 22q11.2 de pacientes con cardiopatía congénita conotruncal por análisis de MLPA.

Relacionar las alteraciones clínicas con el tipo de alteración molecular identificada según las variantes en el número de copias.

7 Población y métodos

7.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, de revisión de expedientes clínicos.

7.2 Población

Se incluyeron los expedientes clínicos de once pacientes quienes participaron con consentimiento informado en el protocolo “Perfil molecular en cardiopatías congénitas conotruncales asociada a variantes en el número de copias en 22q11.2” con el registro DI/20/503/04/05. Así como pacientes de la consulta externa de Genética Médica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de cualquier edad, con diagnóstico de CC CT, realizada por el servicio de cardiología en quienes se indicó el estudio de MLPA para del22q11.2 como parte de su abordaje clínico integral, en el periodo considerado.

7.3 Tamaño de la población

Debido a las características del estudio, se consideró una muestra por conveniencia de los 11 pacientes ingresados al protocolo “Perfil molecular en cardiopatías congénitas conotruncales asociada a variantes en el número de copias en 22q11.2” y todos los pacientes con diagnóstico de CC CT que acudieron a la consulta de genética en quienes se solicitó MLPA para del22q11.2 en el periodo comprendido de enero a junio de 2022.

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes en quienes se realizó estudios de MLPA para del22q11.2, que participaron en el protocolo de “Perfil molecular en cardiopatías congénitas conotruncales asociadas a variantes en el número de copias en 22q11.2”, de cualquier género, diagnóstico clínico de CC conotruncal y/o síndrome por SD 22q11.2. Expedientes de pacientes de la consulta externa del servicio de Genética Médica a quienes se indicó como parte de su abordaje diagnóstico habitual el estudio de MLPA para determinar alteraciones en 22q11.2 en el periodo de enero a junio 17 de 2022.

Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que no correspondan a CC conotruncales.

Criterios de eliminación: Expedientes de pacientes que al momento de la revisión no cuenten con resultado de estudio molecular MLPA.

Tabla 3. Definición de las variables.

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Alteraciones palatinas	Grupo de malformaciones congénitas del paladar blando o duro	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
Cardiopatía congénita	Defectos anatómicos del corazón y grandes vasos que se encuentran presentes al nacimiento, que puede ser diagnosticada en cualquier etapa de la vida.	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
Cardiopatía congénita conotruncal	Defectos anatómicos del corazón y grandes vasos que se encuentran presentes al nacimiento, que puede ser diagnosticada en cualquier etapa de la vida. Incluye: tetralogía de Fallot, ausencia de la válvula pulmonar, interrupción del arco aórtico, tronco común,	Nominal	Cualitativa	Presente/Ausente

	doble salida del ventrículo derecho, defectos septales.			
Consanguinidad	Apareamiento reproductivo entre personas de una misma familia, ya que comparten genes comunes. Puede ser de varios grados dependiendo de la cercanía familiar.	Nominal	Cualitativa	Presente/Ausente
Delección 22q11.2	Perdida de un segmento cromosómico en la región 22q11.2	Nominal	Cualitativa	
Edad	Tiempo transcurrido en años	Escala de razón	Cuantitativa	No aplica
Facies	Rasgo facial distintiva que caracteriza una afección específica.	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
Genero	Fenotipo de la persona	Masculino/Femenino	Cualitativa	No aplica
Hipoparatiroidismo	Hipocalcemia en presencia de hormona paratiroidea baja (< 20 pg/mL) o indetectable	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
Inmunodeficiencia	Trastorno en uno o más componentes del sistema inmunológico	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
MLPA	Estudio molecular que permite la amplificación de hasta 40 regiones de DNA con el fin de detectar variantes en el número de copias.	Nominal	Cualitativa	
Resultado del MLPA	Análisis del estudio molecular	Nominal	Cualitativa	Positivo para la delección Negativo para la delección
Síndrome Velocardiofacial	Resultado de la delección del <i>locus</i> 22q11.2 incluye facies característica defectos cardiacos congénitos, infecciones crónicas, voz hipernasal, hipocalcemia, dificultades en la alimentación, retraso del desarrollo, el lenguaje y alteraciones del comportamiento.	Nominal	Cualitativa	Presente/ausente
Tamaño de la delección 22q11.2	Extensión de la delección del <i>locus</i> 22q11.2	Nominal	Cualitativa	Proximales/Distales

7.5 Metodología

Previa autorización por parte del comité de evaluación de protocolos de investigación de médicos residentes del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga se acudió al archivo clínico del servicio de Genética Médica para identificar los expedientes, se revisó que cumplieran con los criterios de inclusión. Se recabaron los datos de historia clínica, antecedentes heredofamiliares, tipo de CC, resultado de MLPA, de acuerdo con la hoja de recolección de datos (**Anexo I**). Se realizó el análisis descriptivo; los resultados obtenidos fueron representados en tablas y gráficos. Se utilizaron medidas de tendencia central en un análisis univariado para establecer las características de la población incluida en el estudio. Para las variables categóricas se utilizaron frecuencia y proporción.

8 Resultados

Se analizaron los expedientes de once pacientes del protocolo DI/20/503/04/05 y siete expedientes de pacientes quienes presentaron CC CT y para los que se indicó el estudio de MLPA como parte de su abordaje clínico integral en el periodo de enero a junio de 2022 para confirmar o descartar del22q11.2. Sin embargo, tres expedientes de los pacientes incluidos no contaban con reporte del estudio MLPA, por lo cual fueron eliminados de la muestra, por lo que el número total de expedientes incluidos en este estudio fue de 15. La edad media de la muestra fue de 23.2 años (rango de 1-48), una mediana de 25 años y una desviación estándar de 13 años. (**Gráfico 1**).

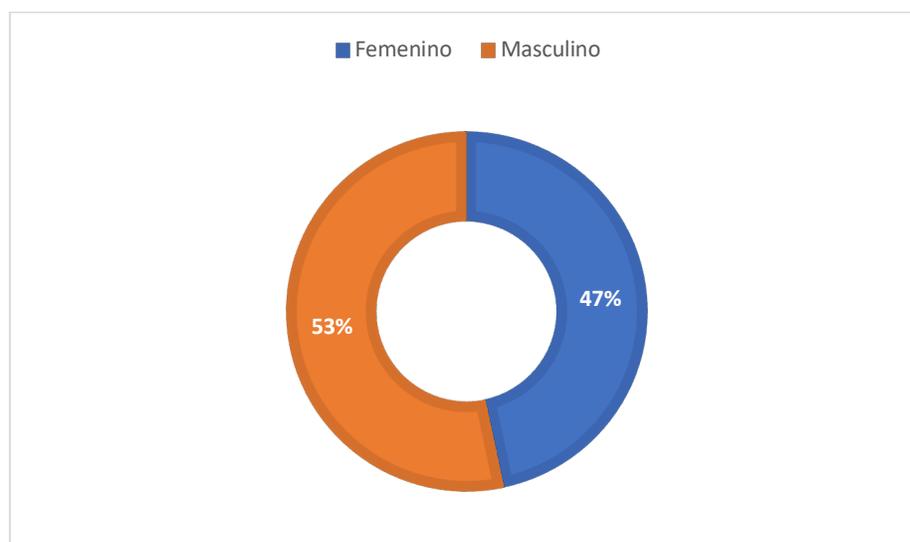


Gráfico 1. Proporción de CC CT por género, n=15

Con respecto al cuadro clínico se encontraron ocho CC CT en los pacientes, motivo por el que acudieron a valoración médica (**Tabla 4**). El 31.6% (6/19) de los casos presentaron comunicación interauricular ostium secundum (CIA), el 26% (5/19) comunicación interventricular (CIV), el 15.8% (3/19) doble tracto de salida del ventrículo derecho (DTSVD) y con 5.3% (1/19) encontramos tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos (TGV), estenosis pulmonar, conexión anómala total de venas pulmonares supracardíacas y persistencia del conducto arterioso (PCA) (**Gráfico 2**).

Tabla 4. Tipos de CC identificados en los pacientes.

Tipo de CC	Resultado del MLPA Frecuencia*n (%)	
	Positivo	Negativo
Resultado del MLPA		
Doble tracto de salida de ventrículo derecho	0 (0)	3 (15.8)
Comunicación interauricular tipo ostium secundum	0	6 (31.6)
Estenosis pulmonar	0	1 (5.3)
Comunicación interventricular	1 (5.3)	4 (21)
Transposición de los grandes vasos	0	1 (5.3)
Tetralogía de Fallot	0	1 (5.3)
Conexión anómala total de venas pulmonares supracardíaca	0	1 (5.3)
Persistencia del conducto arterioso	1 (5.3)	0

***La suma del tipo de CC es mayor a la n, ya que los pacientes pueden presentar más de una CC CT.**

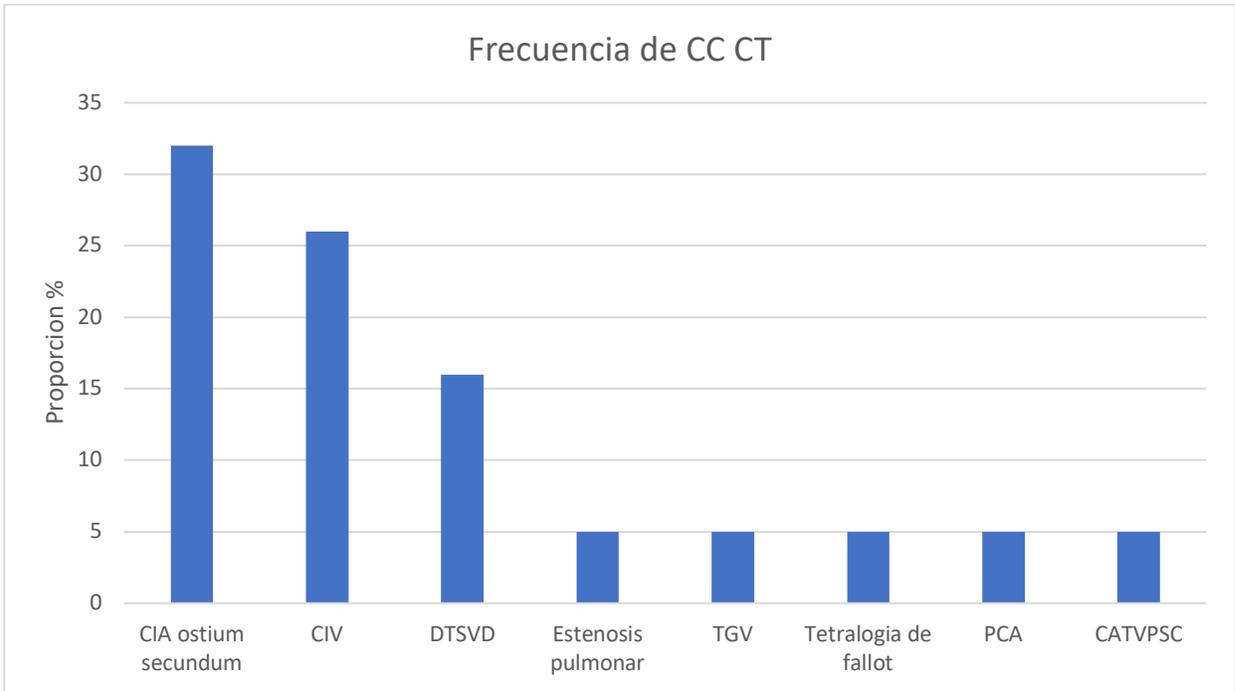


Gráfico 2. Frecuencia de CC CT de nuestra población *La suma del tipo de CC es mayor a la n, ya que los pacientes pueden presentar mas de una.

El resultado del estudio molecular MLPA fue negativo a la del22q11.2 en el 87% (13/15) de los pacientes y positivo en el 13% (2/13) (**Gráfico 3**).

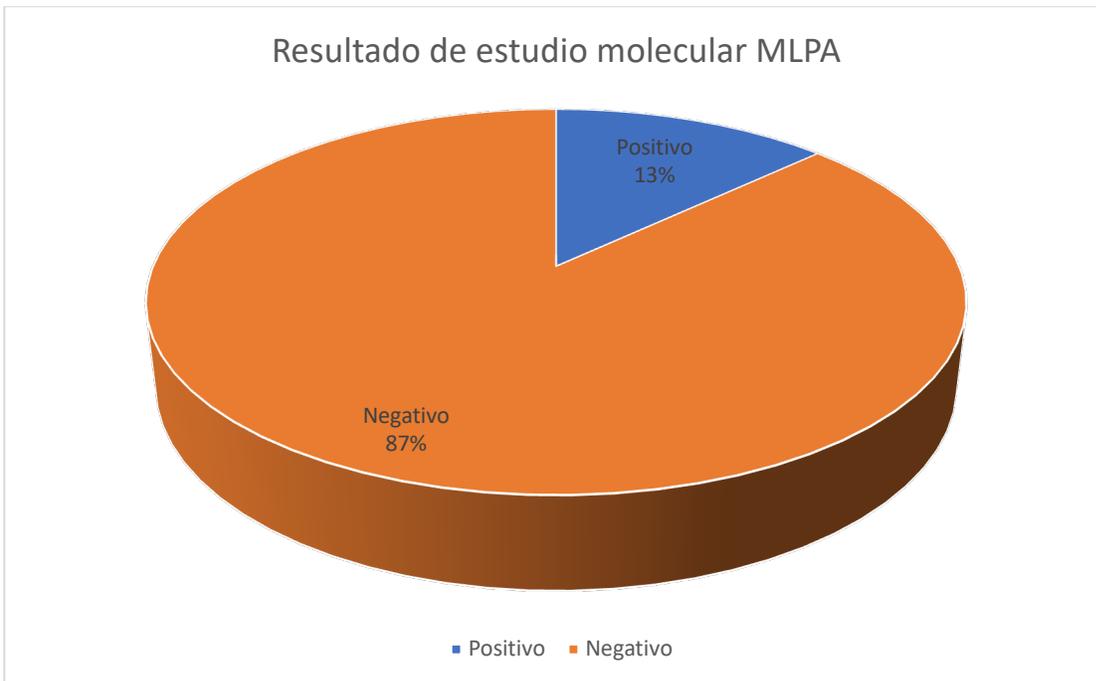


Gráfico 3. Resultados de estudio molecular MLPA para del22q11.2, n=15

Estudio de MLPA positivo para la SD 22q11.2

Caso 1: corresponde a paciente masculino de 1 año de edad (**III:2**; **Figura 3**), quien presentó braquicefalia, fisuras palpebrales cortas, coloboma bilateral de iris, pit retroauriculares, puente nasal ancho, narinas estrechas, paladar íntegro, comisuras labiales descendentes CC CT tipo comunicación interventricular, reflujo gastroesofágico refractario a tratamiento, ano imperforado corregido quirúrgicamente a los 3 meses de edad, hipoacusia severa bilateral e hidronefrosis bilateral leve, resto sin alteraciones. El estudio molecular MLPA reveló pérdida heterocigota en la región 22q11.2 que abarca de la región A-B hasta la región D-E (**Figura 4**)

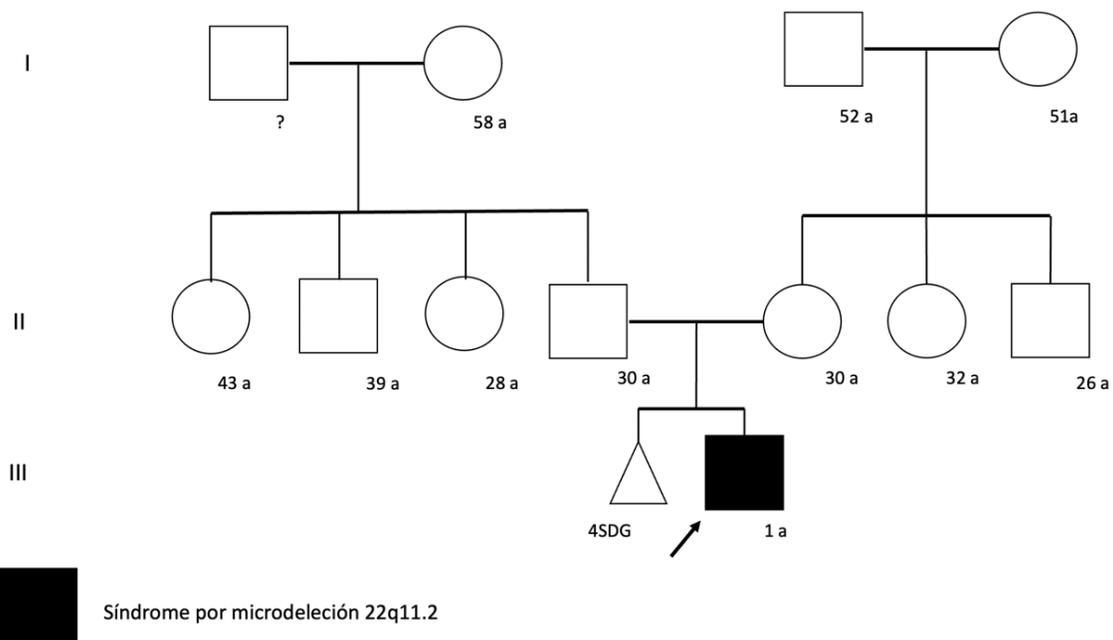


Figura 3. Árbol genealógico del paciente I.

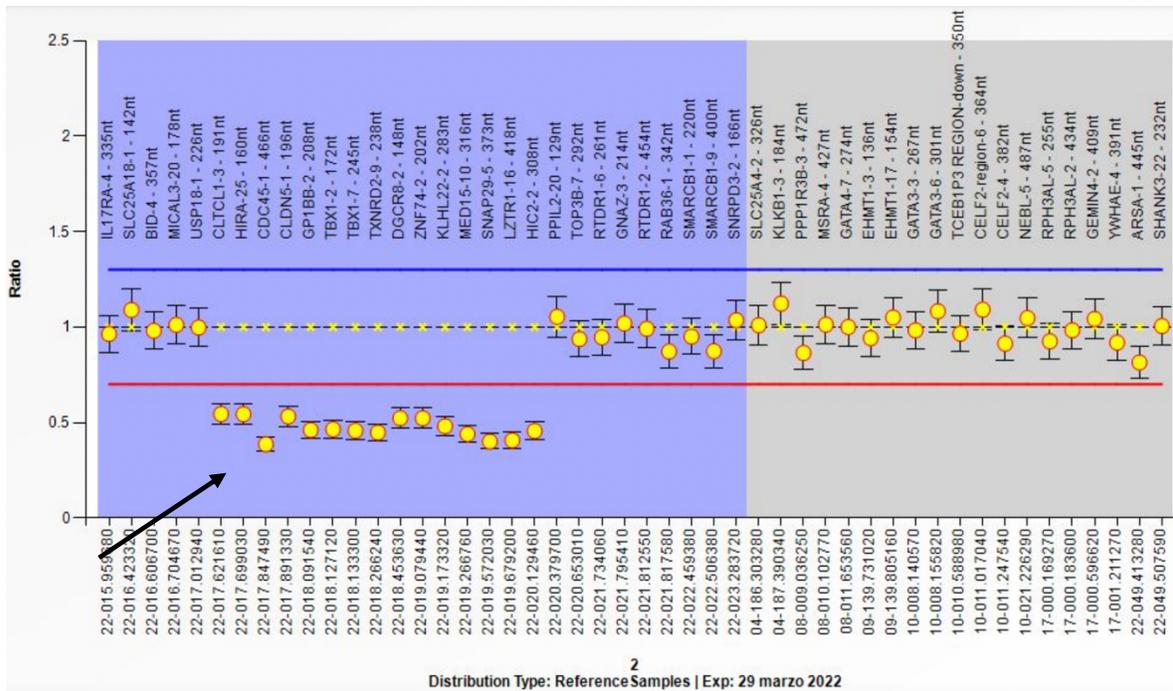


Figura 4. Análisis por MLPA realizado al paciente 1. Se observa la perdida heterocigota de la region 22q11.2 (flecha negra). Análisis molecular realizado por el Dr. Alejandro Martínez Herrera, Servicio de Genética, Hospital General de México/UNAM.

Caso 2: femenino de 8 años de edad producto de la cuarta gestación, entre padres no consanguíneos (Figura 5), quien presenta línea capilar anterior de baja implantación, epicanto, telecanto, pabellones auriculares de adecuada implantación, acopados con antihelix hipoplásico, puente nasal ancho, narinas permeables, filtrum largo. Paciente con alteraciones del lenguaje secundario a fisura palatina, cuello cilíndrico, corto, CC CT persistencia del conducto arterioso corregido quirúrgicamente a los 5 años de edad, abdomen con presencia de hernia umbilical, columna vertebral íntegra con aparente escoliosis, retraso global del neurodesarrollo, resto sin alteraciones. El estudio molecular MLPA reveló pérdida heterocigota en la región 22q11.2 que abarca de la región A-B hasta la región D. (Figura 6).

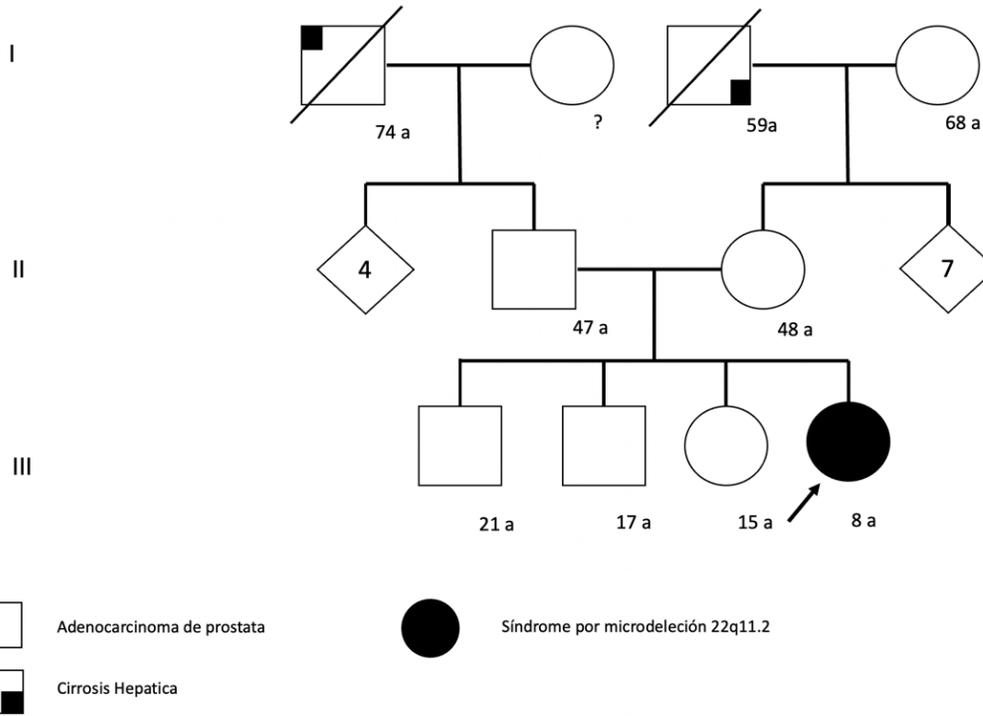


Figura 5. Árbol genealógico del paciente 2.

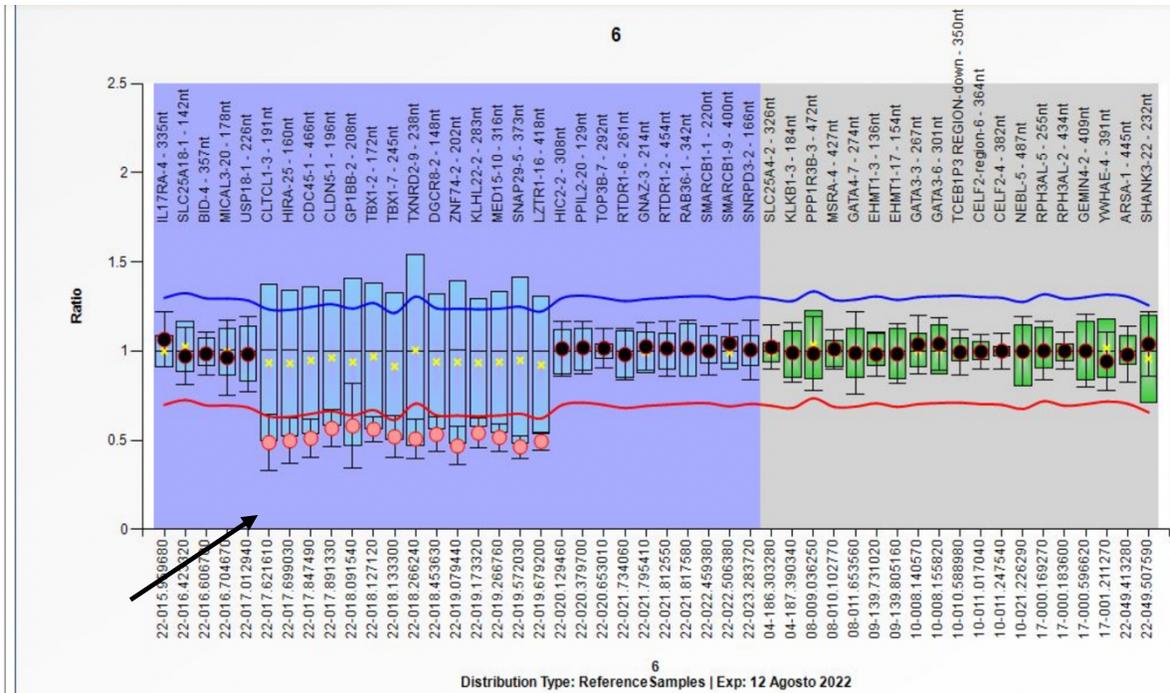


Figura 6. Análisis por MLPA del paciente 2. Se observa la pérdida heterocigota en la region 22q11.2 (flecha negra). Análisis molecular realizado por el Dr. Alejandro Martínez Herrera, Servicio de Genética, Hospital General de México/UNAM.

9 Discusión

En este estudio se encontró que el 13% de las CC CT están relacionadas con SD 22q11.2, este hallazgo concuerda con lo reportado en la literatura internacional que indica que hasta el 10% de las CC se encuentran asociadas a desordenes genómicos y que hasta el 65% de las CC son de origen multifactorial (1,6). En los pacientes adultos podría suponerse que esta alteración se relacionaría con una etiología multifactorial, como se ha descrito en relación a las diferentes causas de CC. Lo cual tiene importantes implicaciones para el asesoramiento genético. No encontramos diferencia en cuanto al género, observamos que el 53% (8/15) corresponden a género masculino y el 47% (7/15) al género femenino.

En cuanto a las características clínicas principales que presentan los pacientes con resultado del MLPA positivo para SD 22q11.2 encontramos: dismorfias faciales (fisuras palpebrales cortas, telecanto, pabellones auriculares de baja implantación y acopados, pit retroauricular, puente nasal ancho), fisura palatina, CC CT, alteraciones gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, hernia umbilical) y retraso global del neurodesarrollo. Las características clínicas identificadas en la población de estudio concuerdan con las más de 180 características descritas, consideradas propias del síndrome. Llama la atención que uno de los casos presentó coloboma de iris bilateral, ya que se ha descrito que se encuentra en una baja proporción en pacientes con SD 22q11.2. Dentro de las etiologías genéticas que causan coloboma de iris se encuentra el síndrome de cat-eye, con *locus* adyacente al LCR22A, que es el marcador que flanquea el inicio de la microdelección encontrada lo cual pudiera explicar la presentación de coloboma del iris en este caso.

Si bien las alteraciones cardiacas siguen siendo la característica clínica mas relevante que nos hace sospechar el diagnóstico de SD 22q11.2 la presencia de alteraciones adicionales a la cardiopatía, se asocian con mayor frecuencia al síndrome versus a la CC CT sin la presencia de otras manifestaciones. Los datos anteriores puede ser útiles en la practica clínica para el abordaje de las CC CT asociadas a SD 22q11.2, debido a que existe una dificultad para el diagnóstico temprano. Durante la realización de este estudio, observamos que el paciente tuvo un retraso en el diagnóstico definitivo de 3 años desde la detección de la CC CT y hasta el diagnóstico de SD 22q11.2. Consideramos que se debe realizar mayor conciencia sobre la importancia de analizar el *locus* 22q11.2 en pacientes con CC CT.

Los pacientes adultos con CC CT no presentaron la delección 22q11.2 mientras que los pacientes menores de edad sí la presentaron. Dos situaciones importantes es que en el primer grupo de pacientes analizados, la CC se presentó como una entidad aislada. En los pacientes menores de edad las características clínicas fueron más evidentes y graves comparadas con los pacientes adultos. Lo anterior es interesante porque indicaría que el diagnóstico presuntivo del SD 22q11.2 estaría en relación con la severidad del caso.

Dentro de las CC CT que se describieron en nuestro estudio asociadas al SD 22q11.2 un paciente presento CIV que de acuerdo con Campbell I et al. (28) se reporta como la CC CT mas frecuente asociada al SD 22q11.2 (23%). Por otro lado encontramos un caso donde la CC CT presente fue una PCA, la cual tiene una frecuencia

del 6%(28). Ningún paciente con SD 22q11.2 se asoció a tetralogía de Fallot, que ha sido reportada como la CC CT mas frecuente en México asociada al SD 22q11.2 (29).

En el SD 22q11.2 hasta en el 90% de los casos se presenta como un evento *de novo* y el 10% restante es heredado de un progenitor portador de la deleción. En este trabajo no fue posible determinar el origen de la microdeleción ya que no se habían realizado estudios citogenómicos a los padres. Los pacientes positivos para la del22q11.2 tienen un riesgo de recurrencia del 50% por embarazo de transmitir la deleción a su descendencia, lo cual resulta de importancia debido a las morbilidades materno-fetales que se han reportado(33).

Este estudio demostró que la presentación de CC CT en la población adulta analizada no se asocia con frecuencia a SD 22q11.2; si bien una de las limitaciones del estudio fue un tamaño de muestra pequeño, por lo que consideramos es necesario realizar un mayor numero de muestra para poder confirmar esta observación.

10 Conclusiones

El SD 22q11.2 es una entidad con presentación clínica heterogénea, por lo que el diagnóstico oportuno continúa siendo un reto. Los resultados en nuestro estudio sugieren que la etiología de las CC CT en su mayoría continúa siendo de origen multifactorial. El diagnóstico de SD 22q11.2 en pacientes menores de edad se asoció a la presentación de CC y de otras alteraciones sistémicas, resultando en un cuadro clínico de mayor gravedad en estos pacientes, por lo que el diagnóstico de sospecha fue más temprano que en la población adulta. Se subraya la importancia de considerar el diagnóstico de SD 22q11.2 en pacientes con CC CT puesto que determinar el origen de las CC, su frecuencia y sus manifestaciones clínicas resulta importante al tener implicaciones en manejo clínico y el asesoramiento genético de los pacientes.

11 Referencias

1. Moran-Barroso V, Cervantes A, García Cavazos R, Queipo G, Briones-Garduño J, et al. Genetics aspects in the medical approach of congenital heart defects. *Rev Med Hop Gen Mex.* 2020;83(2):75-87.
2. Scott M, Neal AE. Congenital Heart Disease. *Prim. Care. Clin. Office. Pract. Practice.* 2021 Sep;48(3):351–66.
3. Houyel L, Meilhac SM. Heart Development and Congenital Structural Heart Defects. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2021 Aug 31;22(1):257–84.
4. Palacios-Macedo A, Mery CM, Cabrera AG, Bastero P, Tamariz-Cruz O, Díliz-Nava H, et al. A Novel Private–Public Hybrid Model for Treatment of Congenital Heart Disease in Mexico. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2019 Mar;10(2):206–13.
5. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *European Heart Journal Quality of Care & Clinical Outcomes.* 2018 Jan 1;4(1):51–8.
6. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of Congenital Heart Disease. *Biomolecules.* 2019 Dec 16;9(12):879.
7. Lupski JR. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in Genetics.* 1998 Oct;14(10):417–22.
8. Lupski JR. Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Env Environ Mol Mutagen.* 2015 Apr 17;56(5):419–36.
9. Rojnueangit K, Khetkham T, Onsod P, Chareonsirisuthigul T. Clinical features to predict 22q11.2 deletion syndrome proven by molecular genetic testing. *J Pediatr Genet.* 2022;11(1):22–7.
10. Nouri N, Memarzadeh M, Salehi M, Nouri N, Meamar R, Behnam M, et al. Prevalence of 22q11.2 microdeletion syndrome in Iranian patients with cleft palate. *Adv Biomed Res.* 2016;5(1):201.
11. Putotto C, Pugnali F, Unolt M, Maiolo S, Trezzi M, Digilio MC, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome: Impact of Genetics in the Treatment of Conotruncal Heart Defects. *Children.* 2022 May 25;9(6):772.
12. Turnpenny pd. Deletion 22q11 syndrome: acknowledging a lost eponym as we say farewell to an acronym. *J Med Genet.* 2001 Apr 1;38(4):271–3.
13. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the Clinical Spectrum of Deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005;147(1):90–6.
14. M. del Campo Casanelles, J. Pérez Rodríguez, L. García Guereta, A. Delicado, J. Quero Jiménez CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *An Esp Pediatr* 1996;45:341-345.
15. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr.* 1982;101(2):197–200.

16. Kelley, R. I. *et al.* The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J. Pediatr.* 101, 197–200 (1982).
17. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(1):15072.
18. Ramírez-Cheyne J, Forero-Forero JV, González-Teshima LY, Madrid A, Saldarriaga W. Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. *Rev Colomb Cardiol.* 2016 Sep;23(5):443–52.
19. Schindewolf E, Khalek N, Johnson MP, Gebb J, Coleman B, Crowley TB, et al. Expanding the fetal phenotype: Prenatal sonographic findings and perinatal outcomes in a cohort of patients with a confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet. Part A.* 2018 Jul 28;176(8):1735–41.
20. Goldmuntz E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(1):64–72.
21. Harel T, Lupski JR. Genomic disorders 20 years on—mechanisms for clinical manifestations. *Clinical Genetics.* 2017 Dec 1;93(3):439–49.
22. Morrow BE, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Vermeesch JR, Scambler PJ. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018;176(10):2070–81.
23. Du Q, de la Morena MT, van Oers NSC. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Frontiers in Genetics.* 2019;(10):1365.
24. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunological Reviews.* 2018 Dec 18;287(1):186–201.
25. Kruszka P, Addissie YA, McGinn DE, Porras AR, Biggs E, Share M, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *Am J Med Gen A.* 2017 Mar 22;173(4):879–88.
26. Maran S, Faten SA, Lim S-HE, Lai K-S, Ibrahim WPW, Ankathil R, et al. Screening of 22q11.2DS Using Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification as an Alternative Diagnostic Method. *BioMed Research International.* 2020 Sep 28;2020:1–6.
27. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, Passariello A, Fusco A, Fratta F, et al. Clinical Manifestations of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Heart Failure Clin.* 2022 Jan;18(1):155–64.
28. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A.* 2018;176(10):2058–69.
29. Márquez-Ávila CS, Vizcaíno-Alarcón A, García-Delgado C, Núñez-Martínez PM, Flores-Ramírez F, Reyes-de la Rosa A del P, et al. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngology.* 2015 Nov;79(11):1886–91.
30. Del V, Dulijh R, Zafra F, Proquest. *Genética clínica (2a. ed.).* Ciudad De México: Editorial El Manual Moderno; 2019.
31. Qin X, Chen J, Zhou T. 22q11.2 deletion syndrome and schizophrenia. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2020 Nov 1;52(11):1181–90.

32. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurological Sciences*. (2022) 43:1695–1700.
33. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2015 Jan 8;17(8):599–609.

12 Anexos



Anexo I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente _____ ECU _____

Numero de caso del Servicio de Genética: _____

Edad _____ Género _____ Fecha de nacimiento _____

Motivo de envío _____

Antecedentes Heredofamiliares

Arbol genealógico

GENÉTICA
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

Con +52 (55) 2789 2000

1





Antecedentes personales no patológicos

Prenatales _____

Antecedentes personales patológicos

Alérgicos _____

Quirúrgicos _____

Hospitalizaciones _____

Exploración física: Tabla

Dato Clínico	Presente	Ausente
Facies sugestiva		
Alteraciones palatinas		
CC CT		
Inmunodeficiencia		
Hipocalcemia		
Alteraciones del comportamiento		

Otras _____

Estudio Citogenómico:

Resultado del MLPA _____

Extensión y localización de la alteración

