

Alfonso Buendía Hernández, Juan Calderón-Colmenero, Edna Aizpuru,\* Carmen Leticia Attie, Carlos Zabal, Emilia Patiño, Irma Miranda, Antonio Juanico, Fause Attie.

### RESUMEN

*El estudio y tratamiento de las cardiopatías congénitas ha mostrado en los últimos 50 años un progreso acelerado. El ecocardiograma permite observar casi todas las características de las cardiopatías y el cateterismo tiene un carácter primordialmente terapéutico. La cirugía cardiaca es cada vez más temprana y con intenciones correctivas. Hoy en día hay una mayor sobrevivencia de estos pacientes que llegan a la vida adulta y por razones naturales procrean. Un aspecto que no había tenido este desarrollo es el conocimiento de la etiología de algunas cardiopatías. Con las técnicas de estudio molecular de los cromosomas se encontró la delección de la región 11.2 en el brazo largo del cromosoma 22, en pacientes que comparten cardiopatía troncoconal y características fenotípicas como facies con puente de la nariz ancho, punta nasal recortada, anomalía en la forma e implantación de los pabellones auriculares y paladar alto, entre otros. Con la finalidad de saber cuáles de nuestros pacientes tienen tal delección, reunimos a aquellos con aspectos fenotípicos asociados a cardiopatías troncoconales. En los primeros dos pacientes a los cuales se les realizó estudio cromosómico de inmunofluorescencia in situ se comprobó delección en la región 11.2 en el cromosoma 22. La importancia de estos resultados reside en que un porcentaje significativo de los pacientes que acuden a nuestra Institución tienen alteraciones troncoconales, el comprobar en algunos de ellos su etiología permite establecer la indicación del asesoramiento genético y el tratamiento adecuado a nivel cardiológico y del desarrollo psicológico.*

### SUMMARY

DELETION WITHIN CHROMOSOME 22 (22Q11.2).  
ETIOLOGY OF CONOTRUNCAL HEART MALFORMATIONS

*Important advances in the diagnosis and treatment of congenital heart disease (CHD) have been made in the past 50 years. Nowadays echocardiogram plays an important role in the diagnosis. This procedure is able to identify a wide range of malformations. Cardiac catheterization is mainly a therapeutic tool, surgery is now performed much earlier because CHDS are diagnosed sometimes before birth or very early in life.*

*All this advances in the diagnosis and treatment of this group of patients, allows them not only a better quality of life but also the possibility of reaching adulthood and having children. The study of the etiology of CHD is a field that has not evolved as fast as the assessment and treatment. Nowadays we have a larger population of adults with CHD.*

*The discovery of a microdeletion of chromosome 22 q11.2 associated with conotruncal cardiac defects, proves a common etiology for clinical phenotypes and conotruncal malformations.*

*In order to identify, which of these patients share the same etiology and presented with this syndrome, we collected a group that shared not only heart defects of the conotruncal type but also specific phenotypic alterations such as broad nasal bridge, nasal dimple, high palate, and digitalization of the first finger among others. The first two patients studied with FISH technique were positive to monosomy of a locus on chromosome 22. Those patients with CHD of conotruncal type should undergo microdeletion testing so genetic counseling can be offered as well as appropriate treatment in areas such as cardiology and developmental psychology.*

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Departamento de Cardiología Pediátrica.

\*Jefe de Genética. Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alfonso Buendía. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Calle Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, 14080 México DF. Tel.5573 29 11 Ext.1336

Aceptado: 15 de febrero del 2000.

## RESUME

SUR L'ÉTILOGIE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES TRONCO-CONALES

*Par les techniques d'étude moléculaire des chromosomes, on trouva la délétion de la zone 11.2 dans le bras long du chromosome 22 chez des sujets atteints d'une cardiopathie tronco-conale et montrant des caractéristiques phénotypiques particulières: le faciès avec le pont nasal large, la pointe du nez découpée, anomalie de la forme et de l'implantation des pavillons auriculaires, palais haut, etc. Nous avons réuni nos malades présentant ces aspects phénotypiques associés à cardiopathies tronco-conales. Les deux premiers sujets, chez lesquels on a effectué l'étude chromosomique par immunofluorescence *in situ*, ont montré une délétion dans la zone 11.2 du chromosome 22. L'importance de ces résultats réside dans le fait qu'un pourcentage significatif de nos malades sont atteints de malformations tronco-conales. En prouvant l'étiologie de certaines de ces cardiopathies, on peut établir l'indication de l'assistance génétique et du traitement approprié au point de vue cardiologique et sous l'angle du développement psychologique.*

**Palabras clave:** Deleción 22q11.2. Cardiopatías congénitas. Asesoramiento genético.

**Key words:** 22q11.2, deletion. Congenital heart defects. Genetic council.

## INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son causa frecuente e importante de defectos al nacimiento y una cuarta parte de ellos se acompaña de defectos en otros órganos.<sup>1</sup> Cada año nacen en México por lo menos 5,000 niños con cardiopatía y más de la mitad de ellos requerirán estudio y tratamiento que puede ser médico, intervencionista y/o quirúrgico. Los avances en el estudio y tratamiento de las cardiopatías congénitas han sido muy importantes, pues ha cambiado la forma de estudio y se ha precisado el momento quirúrgico. Así el ecocardiograma permite observar casi todas las características de las cardiopatías y el cateterismo tiene un carácter primordialmente terapéutico. La cirugía cardíaca es cada vez más temprana y con intenciones correctivas. Estos cambios también llegaron hasta la estructura médica la cual se tuvo que modificar y ampliar. El campo de las cardiopatías congénitas tiene ahora un grupo numeroso de médicos, enfermeras y técnicos.

Hoy día se puede tratar casi todas las cardiopatías congénitas obteniendo resultados satisfactorios, como consecuencia hay una nueva población, la de aquellos pacientes, con cardiopatía congénita tratada y que alcanzan la edad adulta. Para esta población ya se están constituyendo los grupos médicos que se requieren para satisfacer sus necesidades y controlarlos adecuadamente. Es im-

portante conocer la etiología de las cardiopatías congénitas y las alteraciones en el desarrollo del corazón, ambos aspectos esenciales para la prevención.<sup>2</sup> Se ha comprobado la etiología génica en pacientes con síndromes de Williams en el cromosoma 7, en Holt Oram localizado en el 12, y también en los de Noonan y Marfán.<sup>3</sup> Dos síndromes que han sido estudiados desde hace 40 años son el cardiovelofacial y el de DiGeorge, estos comparten características como la facies y cardiopatías de tipo troncoconal.<sup>2-5</sup> Se ha comprobado que tienen un defecto genético común, que es la deleción de la región q11 del cromosoma 22, y se denomina 22q11.2.<sup>6-13</sup> Esta deleción se observa mediante una técnica de inmunofluorescencia *in situ* (FISH), que marca de manera puntual la región ausente del cromosoma.<sup>14</sup>

Con la finalidad de saber cuales de nuestros pacientes con aspectos fenotípicos semejantes y cardiopatías troncoconales son portadores de la deleción, se procedió a estudiarlos mediante la técnica de inmunofluorescencia *in situ*.

## MÉTODO

Reunimos pacientes con un fenotipo común y con cardiopatías troncoconales. Con respecto al fenotipo se buscaron los signos siguientes: talla baja, cráneo braquicefálico, platibasia, cabello escaso y delgado, perímetro cefálico por debajo

del percentil 3, puente nasal ancho y aplanado con punta y alares recortados, hendiduras palpebrales pequeñas y oblicuas hacia abajo, pliegue epicántico superior. Malar aplanado (hipoplasia medio-facial), filtrum largo, los pabellones auriculares pequeños de implantación baja con diversos grados de sobrepiegamiento del helix. Boca pequeña, casi siempre abierta y con malposición dental (Figura 1). Paladar alto y voz nasal. Escoliosis, hipotonía muscular, hiperlaxitud de articulaciones menores. Dedo pulgar digitalizado y hay implantación irregular de ortijos. Hernia inguinal, hipospadias coronal, criptorquidia y vejiga neurogénica. Retraso en el desarrollo psicomotor, primordialmente en áreas de coordinación y lenguaje.

En cuanto a las cardiopatías congénitas incluimos aquellos pacientes con: tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con comunicación interventricular, ausencia de la válvula pulmonar, interrupción del arco aórtico tipo B, tronco común, doble salida del ventrículo derecho, origen anómalo de la coronaria izquierda.

Para el estudio citogenético se obtuvieron 5 ml de sangre que se depositaron en un tubo con heparina y se enviaron las dos primeras muestras al laboratorio de Citogenética de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. El estudio consistió en detectar microdelección en el cromosoma 22, mediante la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés).

## RESULTADOS

Los dos primeros pacientes estudiados son del sexo masculino, de 3 y 12 años de edad. La cardiopatía de tipo troncoconal correspondió en el primero a tetralogía de Fallot y el otro a una atresia pulmonar con comunicación interventricular con abundante circulación colateral. El paciente con tetralogía de Fallot fue operado de corrección total y el de 12 años con atresia pulmonar está en un programa de cirugía que constó de varios estadios en los que se reconstruyó la circulación pulmonar y finalmente se estableció la conexión entre ventrículo derecho y la circulación pulmonar. El resultado del reporte de los dos casos con el método de hibridación *in situ* mediante



FIG. 1: Fotografía de cara en la que se observa puente nasal ancho y aplanado con punta y alares recortados, hendiduras palpebrales pequeñas y oblicuas hacia abajo, pliegue epicántico superior. Malar aplanado (hipoplasia medio-facial), los pabellones auriculares pequeños de implantación baja con diversos grados de sobrepiegamiento del helix. Boca pequeña, casi siempre abierta y con malposición dental.

inmunofluorescencia (FISH) fue delección (22)(q11.2q11.2)(TUPLE1-) (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Hoy en día el estudio de las cardiopatías congénitas debe empezar en la etapa fetal. Inicialmente en población en riesgo, sobre la base de los antecedentes, tanto maternos como de la familia, y mediante el ultrasonido y el estudio genético. Cuando se establece el diagnóstico de cardiopatía en el feto, se favorecen las condiciones para el nacimiento y se puede programar el tratamiento ya que hay pacientes en los que los primeros días de vida son trascendentales para el buen resultado del tratamiento.<sup>15</sup> Las cirugías “tardías” aumentan la morbilidad y la mortalidad posquirúrgica, como sucede con la transposición completa de las grandes arterias y el ventrículo izquierdo hipoplásico. Al tratar las cardiopatías congénitas temprana-

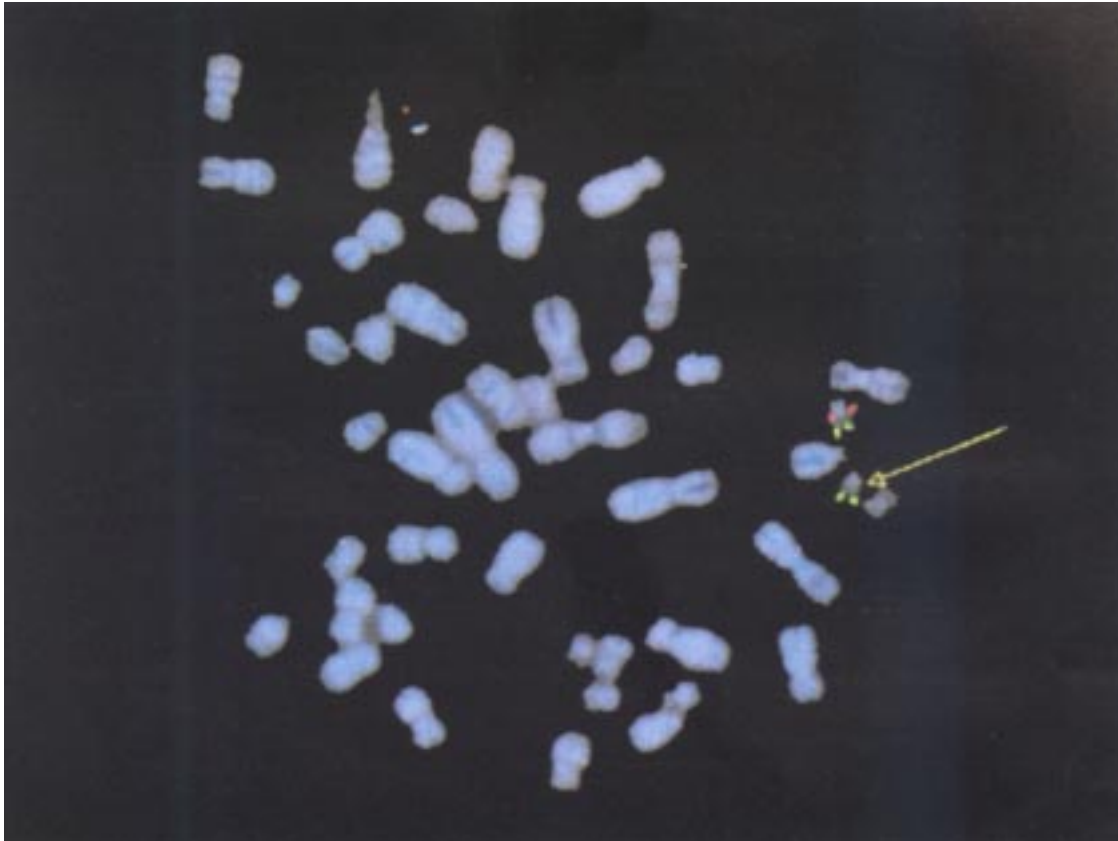


FIG. 2: Hibridación *in situ* por fluorescencia donde se muestran las dos marcas (rojas y verdes) del cromosoma 22 normal y sólo dos marcas verdes del cromosoma 22 deletado (flecha). Deleción ish (22)(q11.2q11.2) (TUPLE1-). Este hallazgo es consistente con el síndrome cardiovelofacial. Los pacientes y la familia requieren de asesoramiento genético.

namente, se modifica su historia natural, se mejora la calidad de vida y aumenta la posibilidad de sobrevivir. Lo que sabemos de la etiología de las cardiopatías congénitas y como se desarrollan, ha tenido un avance lento. Al conocer el porqué de las alteraciones en el desarrollo y su etiología, podremos prevenirlas, habrá asesoría a la familia y, por lo tanto haremos una práctica médica integral. Las clasificaciones de las cardiopatías congénitas se han basado principalmente en aspectos anatomopatológicos, o de comportamiento clínico. Si logramos conocer mejor aspectos embriológicos del desarrollo del corazón y su relación con alteraciones genéticas, seguramente reconoceremos aquellas cardiopatías que comparten un común denominador etiológico, como en el caso de las alteraciones troncoconales. El término multifactorial que usamos cuando se nos pregunta de la

causa de una cardiopatía quizás fue utilizado en demasía, resultaba una respuesta cómoda, aparentemente clara y sin embargo imprecisa. Un logro importante en los últimos años ha consistido en poder llegar a un diagnóstico mediante el empleo de las técnicas de ADN recombinante. Dichas técnicas utilizan enzimas que rompen el ADN en sitios específicos y de esta forma permiten identificar con precisión mutaciones *de novo* y establecer padecimientos autosómicos. La hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) es una técnica que está por convertirse en parte de todos los laboratorios de citogenética. Los fragmentos de ADN son marcados con fluorescencia lo que hace posible la detección de microdeleciones no visibles en el frotis de cromosomas en metafase con Giemsa.<sup>16</sup> Lo anterior ha permitido el diagnóstico de varios síndromes como la microdele-

ción del gene de la elastina ubicado en el cromosoma 7 presente en la mayoría de los niños con síndrome de Williams.<sup>3</sup>

La demostración de la delección 22q11.2 en pacientes con cardiopatías troncoconales es el ejemplo más importante de la etiología génica de las cardiopatías congénitas. El estudio tiene un carácter prospectivo pues hay que estudiar un grupo importante de pacientes y sus familias.<sup>17</sup> Buscaremos los datos más específicos en lo que respecta al fenotipo pues este varía de acuerdo a la raza y puede variar dependiendo del observador. Las alteraciones en el cromosoma 22 también se encuentran en pacientes sin cardiopatía pero tienen otros rasgos característicos del síndrome como son: el hipoparatiroidismo, la esquizofrenia, trastornos en el desarrollo y en el lenguaje, pala-

dar alto y voz nasal, y hasta artritis reumatoide.<sup>18-</sup>

<sup>20</sup> Lo anterior nos permite ver la amplia gama de presentación de un síndrome con una etiología común.<sup>21-23</sup>

## CONCLUSIONES

Sobre la base del número importante de alteraciones troncoconales y de las características fenotípicas proponemos que todo aquel paciente portador de ellas debe ser sometido a estudio molecular.<sup>25, 26</sup> Este síndrome debe ser difundido de manera amplia en el grupo médico ya que todos los tipos de cardiopatía involucradas son susceptibles de tratamiento y es evidente que su reconocimiento pasa inadvertido para muchos.<sup>1-27</sup>

## REFERENCIAS

- ATTIE F, ZABAL C, BUENDÍA A: *Cardiología Pediátrica. Diagnóstico y Tratamiento*. México: 1ª Ed. Médica Panamericana, 1993; 26.
- NOONAN J: *Association of Congenital Heart Disease with Syndromes or other defect*. Pediatric Clinics of North America 1978; 24: 797-816.
- PAYNE RM, JOHNSON MC, GRANT JW, STRAUSS AW: *Toward a Molecular Understanding of Congenital Heart Disease*. Circulation 1995; 91: 494-504.
- MOERMAN P, DURMOULIN M, LAUWERYS S, VANDER HAUWAERTH LG: *Interrupted right aortic in DiGeorge Syndrome*. Br Heart J 1987; 58: 274-278.
- BUENDÍA A, ZABAL C, ATTIE F, VAZQUEZ-ANTONA C, AIZPURU VE, ATTIE CL: *¿A new syndrome involving the heart?* Abstracts of World Congress of Pediatric Cardiology and Pediatric Cardiac Surgery. Paris 1993. Cardiology in the Young 1993; 3(S1): 83.
- GOLDBERG R, MTZKIN B, MARION R SCAMBLER PJ, SHPRINTZEN R: *Velocardiofacial syndrome, a review of 120 patients*. Am J Med Genet 1993; 45: 313-319.
- SCAMBLER PJ, KELLY D, LINDSAY E, WILLIAMSON R, GOLDBERG R, SHPRINTZEN R: *Velocardiofacial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus*. Lancet 1992; 339: 1138-1139.
- BURN J, TAKAO A, WILSON D, CROSS I, MOMMA K, WADEY R: *Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11*. J Med Genet 1993; 30: 822-24.
- DRISCOLL DA, BUFARD ML, EMANUEL BS: *A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11*. Am J Hum Genet 1992; 50: 924-33.
- ISERIN L, DELONLAY P, VIOT G, SIDI D, KACHANER J, MUNNICH A: *Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies*. Eur J Pediatr 1998; 157(11): 881-4.
- HOFBECK M, RUACH A, BUHEITEL G, LEIPOLD G, VON DER EMDE J, PFEIFFER R: *Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries*. Heart 1998; 79(2): 180-5.
- FOKSTUEN S, ARBENZ U, ARTAN S: *22q11 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects parental origin*. Clin Genet 1998; 53(1): 63-69.
- CAREY AH, KELLY D, HALFORD S, WADEY R, WILSON D, GOODSHIP J, BURN J, PAUL T: *Molecular Genetic Study of the Frequency of Monosomy 22q11 in DiGeorge Syndrome*. Am J Hum Genet 1992; 51: 964-970.
- BURN J, TAKAO A, WILSON D, CROSS I, MOMMA K, WADEY R, SCRAMBLER P: *Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11*. J Med Genet 1993; 30: 822-824.
- PATIÑO-BAHENA E.J, RYLAARSDAM M, BUENDÍA A, LEIS T, ATTIE F: *Primer estudio interinstitucional de Ecocardiografía fetal en pacientes con riesgo de cardiopatía*. XXI Congreso Nacional de Cardiología. Guadalajara. Arch Inst Cardiol Méx 1999; 5 (Supl 1): 1-19.
- VAN OMMEN GJB, BREUNING M H, ROAD AK: *FISH in genome research and molecular diagnostic*. Current Opinion in Genetics and Development. 1995; 5: 304-308.
- LU JH, CHUNG MY, HWANG B, CHIEN HP: *Prevalence and parental origin in tetralogy of Fallot associated with chromosome 22 q11 microdeletion*. Pediatrics 1999; 104: 87-90.
- MCCANDLESS SHAWN E, SCOTT JENNIFER A: *Deletion 22q11, a newly recognized cause of Behavioral and Psychiatric Disorders*. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 481-484.
- MOSS EM, BATSHAW ML, SOTO CE, GERDES M, McDONALD-MCGINN D: *Psychoeducational profile of the 22q11 microdeletion: A complex pattern*. J Pediatr 1999; 134: 193-198.

20. KRAHN LE, MARAGARONE D, MICHELS V: *Childhood onset Schizophrenia Associated with Parkinsonism in a patient with a microdeletion of chromosome 22*. May Clin Proc 1998; 73 (10): 9565-9569.
21. Sullivan K, Jawad AF, Randall P, Driscoll DA, Emanuel BS: *Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome / Velocardiofacial Syndrome)*. Cl Immunol and Immunopathol 1998; 86:141-146.
22. DIGILIO MC, MARINO B, GIANNOTTI A, DALLAPICCOLA B: *Conotruncal heart defect/microphthalmia syndrome: delineation of an autosomal recessive syndrome*. J Med Genet 1997; 34: 927-929.
23. SABRY MA, ZAKI M, HASSAN SJ, ABDUL, RAMADAN DG: *Kenny-Caffey Syndrome is part of the CATCH 22 haploinsufficiency Cluster*. J Med Genet 1998; 35: 31-36.
25. GOLDMUNTZ E, CLARK B, MITCHELL L, JAWAD AF, CUNEO BF, REED L: *Frequency of 22q11 Deletions in Patients with Conotruncal Defects*. J Am Coll Cardiol 1998; 32(2): 492-498.
26. BONNET D, CORMIER DAIRE V, KACHANER J: *Microsatellite DNA markers detects 95% of chromosome 22q11 deletions*. Am J Med Genet 1997; 68: 2,182-4.
27. CALVIMONTES G, RAMÍREZ S, CALDERÓN J, RIVERA L, MIRANDA I, ZABAL C, BUENDÍA A: *Atresia pulmonar con comunicación interventricular, resultados quirúrgicos*. XXI Congreso Nacional de Cardiología. Guadalajara. Arch Inst Cardiol Méx 1999; 5 (Supl1): 1-5.