

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE SALUD
DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA Y PEDIATRIA

TESIS

ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE
DELECIÓN 22Q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTADA POR:
ARACELI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

ASESOR:

DRA JULIETA GONZÁLEZ PALACIOS
MÉDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA EN PEDIATRIA

AGUASCALIENTES, AGS, FEBRERO 2016.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ARACELI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

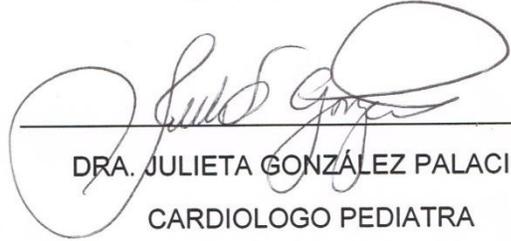
ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., 28 de Enero de 2016.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

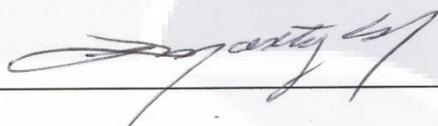
c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

APROBACIONES



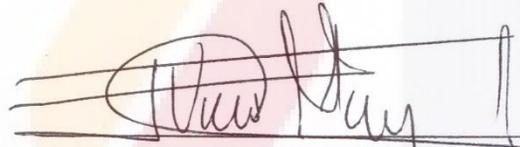
DRA. JULIETA GONZÁLEZ PALACIOS
CARDIOLOGO PEDIATRA

Asesor de Tesis



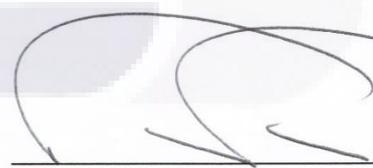
DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA
INFECTÓLOGO PEDIATRA

Jefe del Departamento de Pediatría



DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLÍN
INFECTÓLOGO PEDIATRA

Titular del Curso de Especialización en Pediatría





DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS
POSADA**
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/021/2015

Aguascalientes, Ags., a 10 de Febrero de 2015

DRA. ARACELI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
MEDICO RESIDENTE III PEDIATRÍA
P R E S E N T E .

Estimada Dra. González Rodríguez:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 09 de Febrero de 2015, revisó y aprobó su Protocolo de tesis, titulado:

“ANOMALIAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

A T E N T A M E N T E

DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.
DRA. LUCILA MARTÍNEZ MEDINA.- Jefa del Departamento de Pediatría.
DRA. OFELIA TORRES CORONADO.- Titular del Posgrado de Pediatría.
DRA. JULIETA GONZÁLEZ PALACIOS.- Asesora de tesis.

CADR/cjg*



www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario
**HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**





Aguascalientes, Ags, Febrero 2016.

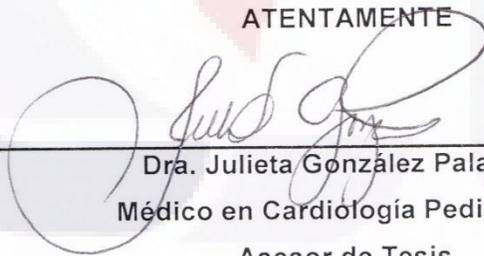
DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
CENTENARIO MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Por medio del presente documento hago constar que la Dra. Araceli González Rodríguez egresada de la especialidad de **Pediatría** del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, ha completado e integrado de manera satisfactoria su documento de tesis con título: **ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**, por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites de titulación y examen de grado reglamentario.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

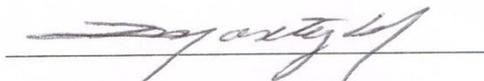
ATENTAMENTE



Dra. Julieta González Palacios.

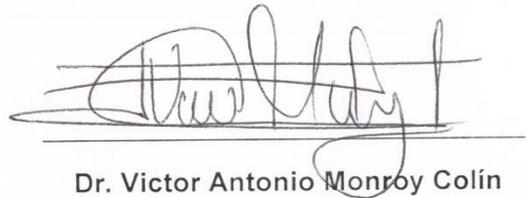
Médico en Cardiología Pediátrica .

Asesor de Tesis.



Dra. Lucila Martínez Medina

Jefe del Servicio de Pediatría



Dr. Victor Antonio Monroy Colín

Médico Titular de Especialización en Pediatría



AUTORIZACION PARA IMPRESIÓN DE TESIS.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
CENTENARIO MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Por medio del presente documento hago constar que he participado con la Dra. Araceli González Rodríguez en la revisión de este trabajo de tesis con título: **ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

Autorizo para impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Sin otro particular por el momento reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Julieta González Palacios', is written over a horizontal line. The signature is enclosed within a circular stamp or seal that is partially visible.

Dra. Julieta González Palacios
Médico en Cardiología Pediátrica
Asesor de Tesis

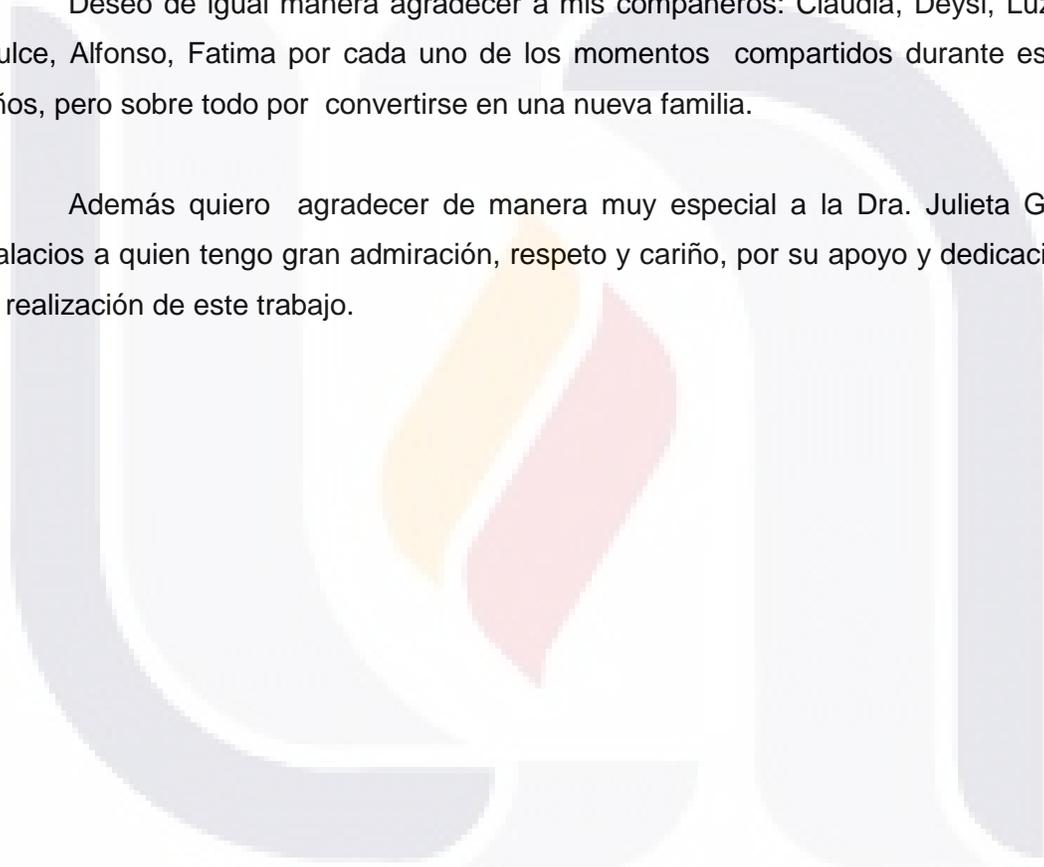
AGRADECIMIENTOS

A Dios por todas las Bendiciones que ha derramado sobre mi vida, una de ellas el permitirme culminar este sueño.

A las Dra. Lucila Martínez Medina, así como a cada uno de mis adscritos del servicio de Pediatría por su apoyo y formación académica durante mi residencia.

Deseo de igual manera agradecer a mis compañeros: Claudia, Deysi, Luz Elena, Dulce, Alfonso, Fatima por cada uno de los momentos compartidos durante estos tres años, pero sobre todo por convertirse en una nueva familia.

Además quiero agradecer de manera muy especial a la Dra. Julieta González Palacios a quien tengo gran admiración, respeto y cariño, por su apoyo y dedicación para la realización de este trabajo.



DEDICATORIA

A mis padres Ramiro González y María de Jesús Rodríguez por su gran amor, dedicación y apoyo, impulsándome a realizar cada deseo de mi corazón.

A mi hermana Margarita quien es cómplice de cada uno de mis sueños.

A mi amado esposo Jorge por su infinita paciencia, apoyo incondicional y comprensión durante estos tres años.

A mi hijo Mateo al cual amo profundamente



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
INDICE DE TABLAS	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO I. MARCO TEÓRICO.....	7
CAPITULO II. METODOLOGÍA	13
2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	13
2.2 JUSTIFICACIÓN	13
2.3 OBJETIVOS	13
CAPITULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.	14
3.1 TIPO DE ESTUDIO	14
3.2 DISEÑO	14
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
3.5 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA.....	14
3.6 VARIABLES INDEPENDIENTES	15
3.7 VARIABLES DEPENDIENTES.....	15
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. ALTERACIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME DELECIÓN 22Q11.2..... 8

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2 SEGÚN CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA. 16

TABLA 3. DIAGNÓSTICOS REALIZADOS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DELECIÓN 22Q11.2..... 16

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA EN 119 PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2..... 17

TABLA 5. MOTIVO DE SOSPECHA PARA SÍNDROME DELECIÓN 22Q11.2..... 17

TABLA 6. ALTERACIONES ASOCIADAS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DELECIÓN 22Q11.2..... 18

TABLA 7. PRINCIPALES MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2..... 18

TABLA 8. PRINCIPALES CAUSAS DE HOSPITALIZACIÓN..... 19

TABLA 9. MORTALIDAD EN 12 PACIENTES CON SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2..... 19

TABLA 10. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DELECIÓN 22Q11.2..... 20

RESUMEN

ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2 EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

El síndrome velocardiofacial, el síndrome de Di George, y una variedad de síndromes clínicos tienen una delección del cromosoma 22q11.2. Se presenta en 1 de cada 2,000-4000 niños y en 1 de cada 68 niños nacidos con cardiopatías congénitas está presente el síndrome. Contribuyen con el 3% de la mortalidad infantil y 46% de las muertes por malformaciones congénitas, ocurriendo la mayoría de las muertes en el primer año de vida. Las anomalías cardíacas se presentan en aproximadamente el 75%-80% de los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 y son la principal causa de muerte, siendo más frecuentes tetralogía de Fallot (17.7%), Comunicación interventricular (15.6%), interrupción del arco aórtico (4%), y tronco arterioso (6-18%).

Con el objetivo de describir los hallazgos clínicos en los pacientes con diagnóstico confirmado del síndrome de delección 22q11.2 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de conocer la incidencia de cardiopatías congénitas asociadas al síndrome de delección 22q11.2, y analizar la evolución de estos pacientes y su relación con las cardiopatías congénitas y demás malformaciones, se revisaron 119 expedientes de pacientes con sospecha del síndrome de delección 22q11.2 atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se confirmó el diagnóstico, con la prueba de FISH en 12 pacientes y se descartó diagnóstico en 42 pacientes, Sesenta y cinco pacientes no tuvieron evaluación ni pruebas diagnósticas genéticas.

Las malformaciones más frecuentes encontradas en los pacientes con diagnóstico confirmado fueron las alteraciones gastrointestinales (91%), y las cardiopatías congénitas (75%). Las cardiopatías más frecuentes fueron en proporciones iguales, la Tetralogía de Fallot, la comunicación interventricular, el

tronco arterioso e interrupción de arco aórtico (16.6% cada una) . El 100% de los pacientes con diagnóstico de cardiopatía requirieron corrección quirúrgica. La mortalidad en nuestros pacientes con síndrome de delección 22q11.2 fue de 33% (4 de los 12 pacientes) en 3 casos relacionadas con la cirugía cardiaca (25%), y en un caso por neumonía.



ABSTRACT

CARDIOVASCULAR ABNORMALITIES ASSOCIATED 22Q11.2 DELETION SYNDROME IN THE CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome, and a variety of clinical syndromes have a deletion of chromosome 22q11.2. It occurs in 1 in 2,000-4,000 children and 1 in every 68 children born with congenital heart disease is present syndrome. Contribute 3% of infant mortality and 46% of deaths due to congenital malformations, occurring most of the deaths in the first year of life. Cardiac abnormalities occur in approximately 75% -80% of patients with 22q11.2 deletion syndrome and are the leading cause of death, being more frequent tetralogy of Fallot (17.7%), interventricular communication (15.6%), interruption aortic arch (4%), and truncus arteriosus (6-18%).

In order to describe the clinical findings in patients with confirmed the 22q11.2 deletion syndrome in the Centenario Hospital Miguel Hidalgo, to determine the incidence of congenital heart disease associated with 22q11.2 deletion syndrome diagnosis, and analyze the evolution of these Patients and their relationship with other congenital malformations and heart disease, 119 patient records were reviewed with suspicion of 22q11.2 deletion syndrome treated at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo. The diagnosis was confirmed with FISH testing in 12 patients and diagnosis was ruled out in 42 patients Sixty-five patients had no genetic evaluation and diagnostic testing.

The most common defects found in patients with confirmed diagnosis were gastrointestinal disorders (91%), and congenital heart disease (75%). Heart disease were more frequencies in equal proportions, Tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, truncus arteriosus and interruption of aortic arch (16.6% each). 100% of patients diagnosed with heart disease requiring surgical correction. The mortality in our patients with 22q11.2 deletion syndrome was 33% (4 of 12 patients) in 3 cases related to cardiac surgery (25%), and in a case of pneumonia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome velocardiofacial, el síndrome de Di George, y una variedad de otros síndromes clínicos tienen una deleción del cromosoma 22q11.2. Este síndrome es muy común, presentándose en casi 1 de cada 2,000-4000 niños. En 1 de cada 68 niños nacidos con cardiopatías congénitas está presente el síndrome.

El término síndrome de Di George históricamente se ha referido a los pacientes que tienen una anomalía cardíaca, hipocalcemia, y la poca producción de células T. La hipoplasia/aplasia del timo es un hallazgo frecuente en la deleción del 22q11.2

La deleción del cromosoma 22q11.2 es considerada una de las causas genéticas más frecuentes de malformaciones cardiovasculares. Frecuentemente se asocia con malformaciones conotruncuales, pero también puede estar presente en los pacientes con malformaciones no conotruncuales, además de una leve a moderada deficiencia inmune, retraso en el desarrollo, disfunción palatina y problemas de alimentación.

Las anomalías cardíacas se observan en aproximadamente el 75%-80% de todos los pacientes que tienen el síndrome del cromosoma 22q11.2 y son la principal causa de muerte, y se asocia predominantemente con malformaciones conotruncuales, como la tetralogía de Fallot (TOF) (17.7%), Comunicación interventricular (CIV) en un 15.6 %, interrupción del arco aórtico (IAA)(4%), y tronco arterioso (TA)(6-18%). Una evaluación ecocardiográfica inicial temprana es importante para los lactantes diagnosticados al poco tiempo de nacer, porque no todas las anomalías cardíacas son obvias.

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO

El síndrome velocardiofacial, el síndrome de Di George, y una variedad de otros síndromes clínicos tienen una delección del cromosoma 22q11.2. Este síndrome es muy común, presentándose en casi 1 de cada 2,000-4000 niños. En 1 de cada 68 niños nacidos con cardiopatías congénitas está presente el síndrome [1,6]

Este patrón de malformaciones fue reconocida ya en 1671, cuando Nicolai Stensen describe un paciente con fisura palatina y tronco arterioso. En 1829 LH Harrington describe un paciente con un timo y paratiroides hipoplásico. El Síndrome de Di George llegó a ser nombrado en 1965, cuando Angelo DiGeorge describe la derivación embriológica común del corazón, el timo y las glándulas paratiroides como explicación de su malformación [1,8]

El término síndrome de Di George históricamente se ha referido a los pacientes que tienen una anomalía cardíaca, hipocalcemia, y la poca producción de células T. [1] La hipoplasia/aplasia del timo es un hallazgo frecuente en la delección del 22q11.2

La delección del cromosoma 22q11.2 es considerada una de las causas genéticas más frecuentes de malformaciones cardiovasculares. Frecuentemente se asocia con malformaciones conotruncuales, pero también puede estar presente en los pacientes con malformaciones no conotruncuales, además de una leve a moderada deficiencia inmune, retraso en el desarrollo, disfunción paladar y problemas de alimentación [1,2, 6, 8].

Además de las cardiopatías congénitas, hay una serie de hallazgos en los pacientes con delección 22q11.2 que a menudo son identificables antes de nacer que pueden apoyar el estudio de delección, esto con ultrasonido obstétrico. Estos incluyen paladar hendido, anomalías renales, polihidramnios, polidactilia, hernia diafragmática congénita (HDC), pie zambo, y defectos del tubo neural [6]. Se han descrito más de 180 malformaciones que pueden afectar cualquier órgano y sistema (Tabla 1) [11,12,15].

En el desarrollo embrionario temprano, las células de la cresta neural craneal migran, se distribuyen y forman tejidos y órganos de los sistemas de arco faríngeo, incluyendo el arco aórtico y sus ramas, el tracto de salida cardíaco, timo, paratiroides, y varias partes de la boca, faringe y cara [5,9,16].

Tabla 1. Alteraciones asociadas al síndrome deleción 22q11.2

ALTERACIONES ASOCIADAS AI SÍNDROME DELECIÓN 22q11.2			
CRANEO/FACIALES	16	PROBLEMAS EN LA INFANCIA	5
OCULARES	15	GENITOURINARIAS	3
AUDITIVOS	10	LENGUAJE	6
NASALES	5	COGNITIVAS	6
CARDIACAS Y TORACICAS	15	PSICOLOGICAS/PSIQUIATRICAS	17
VASCULARES	10	INMUNOLOGICAS	4
NEUROLOGICAS	11	ENDOCRINOLOGICAS	6
FARINGEAS Y LARINGEAS	12	ORTOPEDICAS	16
ABDOMINALES / RENALES	8	PIEL Y TEGUMENTOS	2
ESQUELETICAS	9	ASOCIADOS OTROS SINDROMES	5
ASOCIADOS OTROS SINDROMES	5	OTROS	4

Aproximadamente el 90% de los pacientes que tienen diagnóstico clínico de síndrome de DiGeorge y 80% de los pacientes que tiene el diagnóstico clínico de síndrome velocardiofacial tiene supresión homocigota. [1,14]

La supresión homocigota se hereda de forma autosómica dominante; por lo tanto los padres afectados tienen un riesgo importante de transmisión a su hijo. La identificación de un niño afectado o un niño mayor en ausencia de antecedentes familiares se basa en el reconocimiento de una única característica que se ve comúnmente en los pacientes que tienen una deleción, como interrupción del arco aórtico, o una combinación de características que individualmente no son altamente predictiva de una deleción pero en aumento agregado de la sospecha. [1,8]

Al igual que todos los síndromes de deleción de genes contiguos, un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de tener un hijo afectado, pero debido a la variabilidad de la enfermedad, no hay manera de predecir la gama de manifestaciones en la descendencia [6,16].

Hasta un 93% de los casos ocurren de novo, mientras que en el 7% restante la deleción se hereda de un padre, por lo general ligeramente afectada o casi asintomática. [4-6]

Las mutaciones puntuales en el gen T-box 1 (TBX1), tienen una muy pequeña supresión no detectada por FISH estándar. En particular, las supresiones del cromosoma 10, las mutaciones en la helicasa cromodomain de unión al ADN CHD7 y la exposición prenatal a los teratógenos como isotretinoína o glucosa se debe buscar como posibles explicaciones. [1,13]

Debido a que el papel de TBX1 implica principalmente el desarrollo embriológico, las intervenciones dirigidas a prevenir o tratar los efectos biológicos de haplosuficiencia probablemente tendrían que ser instituido en el útero. [5,6] Los recientes avances en la comprensión de la regulación de TBX1 han dado lugar a la posibilidad de regulación de su expresión a través de la ruta del ácido retinoico. La manipulación de esta vía podría normalizar los niveles de TBX1 si se detecta a tiempo. [1]

Todos los embriones de ratones con una deleción muestran anomalías del arco branquial, que es el precursor para el corazón y timo, pero sólo un subconjunto de los ratones tienen anomalías cardíacas en el nacimiento. Esta capacidad de recuperarse de la arteria branquial, defecto arco temprano es intrigante y plantea la cuestión de si una intervención en el útero se podría desarrollar para mitigar los efectos de la eliminación. [1]

Los pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 del cromosoma también tienen una variedad de malformaciones que no se asignan a estructuras del arco branquial. Cambios en el sistema nervioso central tales como retraso en el desarrollo y problemas psiquiátricos son comunes, anomalías del esqueleto, anomalías renales se ven también las características que son difíciles de atribuir a una disfunción en el desarrollo del arco branquial. [1,16]

También hay un gran interés en la identificación de genes modificadores, ya sea dentro de la región eliminada o en los genes de fondo, con la esperanza de que estos genes pudieran proporcionar un marco para el desarrollo de intervenciones significativas. Recientemente se ha identificado el factor de crecimiento endotelial vascular como un modificador del fenotipo cardíaco. [1]

La mayoría de los pacientes afectados también presentan facies atípicas como una cara alargada, retrognatismo, fisuras palpebrales cortas, raíz nasal ancha y cuadrada, anomalías leves del oído, una boca pequeña y abierta con los labios delgados y en forma de U invertida (Thomas y Graham, 1997). Aunque sólo el 9% tiene un paladar hendido, muchos tienen hendiduras más sutiles e insuficiencia velofaríngea que se traducen en dificultades en el habla. [8]

Las anomalías cardíacas se observan en aproximadamente el 75%-80% de todos los pacientes que tienen el síndrome del cromosoma 22q11.2 y son la principal causa de muerte, y se asocia predominantemente con malformaciones conotruncales, como la tetralogía de Fallot (TOF) (17.7%), Comunicación interventricular (CIV) en un 15.6 %, interrupción del arco aórtico (IAA), y tronco arterioso (TA), en el que la prevalencia oscila entre el 4% y el 6-18% respectivamente. [2, 4-8] Una evaluación ecocardiográfica inicial temprana es importante para los lactantes diagnosticados al poco tiempo de nacer, porque no todas las anomalías cardíacas son obvias. [1,5]

El ventrículo derecho de doble salida y la transposición de las grandes arterias (TGA) se ven ocasionalmente con 22q11.2 [5], describiéndose en algunas literaturas frecuencia 50% [9]. La frecuencia de 22q11.2 fue baja en pacientes adultos con Tetralogía de Fallot y fue del 4% en pacientes con Tetralogía de Fallot y estenosis pulmonar; 9% en pacientes con Tetralogía de Fallot y atresia pulmonar [5].

Los pacientes con Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar se subdividen en 2 grupos: aquellos con persistencia del conducto arterioso y aquellos con grandes arterias colaterales aortopulmonares. La prevalencia de delección 22q11.2 en Tetralogía de Fallot y Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar y ductus arterioso permeable son similares en 20%. En contraste, la prevalencia de delección 22q11.2 en pacientes con Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar y con grandes arterias colaterales aortopulmonares fue mucho mayor, aproximadamente 50%. [5]

La indicación de estudios genéticos en pacientes con Tetralogía de Fallot es mayor si se asocia con múltiples anomalías de las siguientes estructuras vasculares: el arco aórtico (derecha, cervical, o alto), la arteria subclavia (aislado, origen cervical, u origen aberrante), la arteria pulmonar (atresia, parte central ausente, o grandes arterias colaterales aortopulmonares), y el conducto arterioso (ausente o con la válvula pulmonar ausente). Por el contrario, los estudios genéticos no están indicados en Tetralogía de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Fallot si no se asocia a ninguna de estas anomalías y signos vasculares y síntomas característicos de la deleción 22q11.2, incluyendo cara anormal, hipoplasia del timo, paladar hendido, y la hipocalcemia. [5].

En un estudio realizado por Momma et al 57, la frecuencia de las anomalías asociadas en pacientes con la deleción en comparación con aquellos sin ella ha sido el siguiente: arco aórtico derecho el 41% frente al 18%, alto arco aórtico 50% frente al 9%, defecto septal infundibular 32 % versus 5%, origen aberrante de la arteria subclavia 14% frente al 0%, aislado de la arteria subclavia 14% frente al 0%, y el aislamiento de la arteria pulmonar 9% frente al 0%. [5]

El tronco arterioso se asocia con frecuencia con síndrome DiGeorge y deleción del cromosoma 22q11.2. El tronco arterial es típicamente inducido por insuficiencia de las células de la cresta neural, y su papel causal ha sido confirmado experimentalmente. La prevalencia de Deleción 22q11.2 en pacientes con tronco arterioso se informó en un 31% en el feto y del 20% al 41% en los lactantes y niños.[5]

La estenosis pulmonar en pacientes con deleción 22q11.2 consistió hipoplasia tubular de las arterias pulmonares o estenosis localizada en el cruce con el tronco arterioso [5].

La interrupción del arco aórtico ocurre en 3 localizaciones y se clasifica en 3 tipos. tipo A, interrupción distal a la arteria subclavia izquierda; tipo B, la interrupción entre la carótida izquierda y la arteria subclavia izquierda, y el tipo C, interrupción entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda. [9]. Sus frecuencias en pacientes con y sin Deleción 22q11.2 se han reportado en 5 estudios. En total, 25 pacientes tenían tipo A, interrupción distal de la arteria subclavia izquierda, y ninguno tenía la deleción. Ochenta y tres pacientes tenían tipo B interrupción distal a la arteria carótida común izquierda, y el 61% de éstos tenían la deleción. Tipo C interrupción distal a la arteria innominada fue poco frecuente, con sólo 2 pacientes con 22q11.2. representa el 5% de los casos[5, 9].

Defecto del septum ventricular se asocia en algunas ocasiones a la deleción 22q11.2. En 4 estudios que incluyó un total de 78 pacientes, varios tipos de defecto ventricular estuvieron presentes, entre ellos: perimembranosa (78%), subarterial (13%), Tipo de mala alineación posterior (4%) y muscular (5%).[5]

Algunas cardiopatías congénitas son graves y pueden ser mortales en el útero o durante el período perinatal, y estos pacientes pueden no sobrevivir el tiempo suficiente para revisar deleción 22q11.2 [5]

La poca producción de células T se observan en el 75% - 80% de los niños que tienen síndrome de cromosoma 22q11.2, en la mayoría de los casos esta disminución es leve o moderada. [1]

La hipocalcemia a menudo se presenta en el período neonatal (35%-50%)y se ve agravada por la cirugía cardíaca. Los suplementos de calcio generalmente es suficiente en el postoperatorio inmediato. Persistiendo hipocalcemia requiere que la administración por un endocrinólogo para equilibrar las necesidades de vitamina D, calcio y fósforo. [1, 7], es responsable de producir convulsiones y temblores durante el periodo neonatal.[8]

Los defectos en la fonación, el desarrollo del lenguaje y la comprensión son bastante comunes.[8] Problemas de fonación pueden ser causados por las redes de la laringe, la insuficiencia velofaríngea o parálisis de las cuerdas vocales. [1, 6]

Los problemas de aprendizaje son frecuentes (85%) y de 10 a 15% de los pacientes son propensos a desarrollar trastornos psiquiátricos. [4,7]

El diagnóstico se basa actualmente en la fluorescencia en el método de hibridación in situ (FISH), que es extremadamente precisa pero que consume tiempo y es cara. Se están realizando esfuerzos para desarrollar un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa. Algunos pacientes que tienen características clásicas pero no hay evidencia de una deleción mediante FISH pueden representar un dilema diagnóstico. [1,8]

Es de destacar que, a diferencia de los primeros informes sobre los pacientes con síndrome de DiGeorge, la tasa de mortalidad para los individuos con una deleción 22q11.2 es baja (4%), con una mediana de edad de muerte a los 4 meses con mayor frecuencia debido a complicaciones de enfermedades cardíacas [6].

CAPITULO II. METODOLOGÍA

2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2, es una de las alteraciones genéticas más comunes (1 de cada 2000-4000 niños). Su principal causa de muerte son las cardiopatías congénitas, las cuales se presentan hasta en un 75-86% de estos pacientes. Además se acompaña de otras alteraciones que pueden influir tanto en las decisiones terapéuticas como en la evolución y pronóstico de estos pacientes.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La detección oportuna de las cardiopatías asociadas al síndrome delección 22q11.2, nos permitirá ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno, lo que permitirá mejorar el pronóstico de estos pacientes.

2.3 OBJETIVOS

Describir los hallazgos clínicos en los pacientes con diagnóstico confirmado del síndrome de delección 22q11.2 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Determinar la incidencia de cardiopatías congénitas asociadas al síndrome de delección 22q11.2.

Analizar la evolución de estos pacientes y su relación con las cardiopatías congénitas y demás malformaciones.

CAPITULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico del síndrome de deleción 22q11.2, atendidos por los servicios de Genética y cardiología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Se analizaron los datos clínicos, el diagnóstico genético, los hallazgos ecocardiográficos, la edad del diagnóstico, el tratamiento y la evolución de estos pacientes.

3.1 TIPO DE ESTUDIO

- Ambispectivo
- Observacional
- Longitudinal

3.2 DISEÑO

- Ambispectivo
- Longitudinal

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a pacientes de ambos sexos, que fueron atendidos por los servicios de Cardiología pediátrica y Genética en quien se sospechó el diagnóstico de deleción del cromosoma 22q11.2 y que contara con prueba de FISH.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todo paciente en quien no se realizó la prueba FISH

3.5 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Se identificó a todos aquellos pacientes en quienes se sospechó la deleción del cromosoma 22q11.2, mediante una búsqueda en el registro de los servicios de Cardiología pediátrica y Genética

3.6 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
 - Edad en meses al momento del diagnóstico del síndrome genético.
 - Edad en meses al momento del diagnóstico cardiológico.
- Sexo
- Malformaciones cardíacas y extracardíacas asociadas al síndrome de deleción 22q11.2
- Diagnósticos ecocardiográficos: Hallazgos anatómicos y funcionales encontrados con el estudio ecocardiográfico.
- Peso
- Estado nutricional, peso (kg),Talla (cm)
- Evolución.
- Tiempo de sobrevida, complicaciones presentes,

3.7 VARIABLES DEPENDIENTES

- Sospecha clínica del síndrome deleción 22q11.2
- Confirmación diagnóstica del síndrome deleción 22q11.2

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para analizar las diferentes variables estudiadas. Se expresan como porcentaje la frecuencia de las variables categóricas, y como promedio las variables continuas.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 119 pacientes con sospecha del síndrome deleción 22q11.2, Se excluyeron 65 pacientes (54%) por no contar con valoración genética, ni prueba de FISH.

Cincuenta y cuatro pacientes con sospecha de síndrome de deleción 22q11.2 fueron evaluados por el servicio de Genética, se confirmó el diagnóstico mediante la prueba de FISH en 12 de estos pacientes (22%), y se descartó el diagnóstico en 42 pacientes (78%).

El resultado de la prueba de FISH fue positiva para deleción 22q11.2 en once de los doce pacientes, y uno más tuvo trisomía parcial del cromosoma 22q11.2. Ambas variedades genéticas presentan las mismas características clínicas.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con sospecha de síndrome de deleción 22q11.2 Según confirmación diagnóstica.

DELECIION 22q11.2		
DIAGNOSTICOS CONFIRMADOS		12
DIAGNOSTICOS DESCARTADOS	FISH NEGATIVO	35
	OTRO DIAGNOSTICO	7
PENDIENTE RESULTADO O NO ESTUDIADOS		65
TOTAL		119

En 35 pacientes la prueba de FISH fue negativa para deleción del cromosoma 22q11.2, en un paciente el resultado de FISH fue 15q11.2, y en 6 pacientes se establecio otro diagnóstico genético como lo muestra la tabla 2.

Tabla 3. Diagnósticos realizados en pacientes con sospecha de síndrome deleción 22q11.2

FISH NEGATIVO	35
OTRO DIAGNOSTICOS	7
SINDROME DE DOWN	5
SINDROME GOLDENHAR	1
DELECIÓN 15Q11.2	1

No hubo predominio de sexo. El promedio de edad al momento del diagnóstico cardiológico fue de 1 año y diagnóstico genético de un año y medio, con un peso promedio al momento del diagnóstico por debajo de la percentila 5.

Tabla 4. Distribución demográfica en 119 pacientes con sospecha de síndrome de delección 22q11.2

DISTRIBUCIÓN DEMOGRAFICA		
SEXO (FEMENINO MASCULINO)		6/6
EDAD (MESES)	DIAGNOSTICO GENETICO	18.7(1-82)
	DIAGNOSTICO CARDIOLOGICO	12 (0.03-78)
PESO (KG)		7.9(3.7-24-7)

El dato clínico que con mayor frecuencia hizo sospechar el Síndrome de delección 22q11.2 fueron las cardiopatías congénitas, y la secuencia Pierre Robin.

Tabla 5. Motivo de sospecha para síndrome delección 22q11.2

ALTERACIÓN	DIAGNÓSTICO CONFIRMADO	%	DIAGNÓSTICO DESCARTADO	%	PENDIENTE RESULTADO O NO ESTUDIADO	%
ALTERACIONES CARDIOLOGICAS	9	75	23	54.7	65	100
ALTERACIONES DEL DESARROLLO	2	16.6	5	12	0	0
PIERRE ROBIN	1	8.3	10	23.8	0	0
DISMORFIAS FACIALES	0	0	4	9.5	0	0

Las malformaciones más frecuentes en los pacientes con delección 22q11.2 fueron las alteraciones gastrointestinales (91%), incluyendo reflujo gastroesofágico y alteración en la mecánica de la deglución, de los cuales más del 50% requirió la corrección quirúrgica, Le siguieron en frecuencia las cardiopatías congénitas Los pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de síndrome de delección 22q11.2 también tuvieron una alta incidencia de malformaciones cardiacas (54%) y de dismorfias faciales (9%).

Tabla 6. Alteraciones asociadas en pacientes con sospecha de síndrome deleción 22q11.2

ALTERACION	DIAGNOSTICO CONFIRMADO	%	DIAGNOSTICO DESCARTADO	%	PENDIENTE RESULTADO O NO VALORADO	%
PIERRE ROBIN	1	8.3	10	23.8	0	0
DISMORFIAS FACIALES	7	58	17	40.4	0	0
ALTERACIONES CARDIOLÓGICAS	9	75	25	59.5	65	65
ALTERACIONES DEL TRACTO DIGESTIVO	11	91	0	0	0	0
ALTERACIONES DESARROLLO	8	66	14	33.3	0	0
ALTERACIONES RENALES	2	16.6	0	0	0	0
ALTERACIONES ESQUELETCAS	3	25	0	0	0	0
ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS	0	0	0	0	0	0
ALTERACIONES PALATINAS	2	16.6	10	23.8	0	0
HIPOCALCEMIA	3	25	0	0	0	0

La cardiopatías congénitas estuvieron presentes en el 75% de los pacientes con diagnóstico confirmado, siendo las más frecuentes la Tetralogía de Fallot, la comunicación interventricular, el tronco arterioso e interrupción del arco aórtico en un 16.6% cada una, Hubo un solo caso de anillo vascular. La tetralogía de Fallot fue también la cardiopatía más frecuente (en un 30.9%) de los pacientes con diagnóstico de síndrome de deleción 22q11.2 descartado.

Tabla 7. Principales malformaciones cardiovasculares en pacientes con sospecha de síndrome de deleción 22q11.2

CARDIOPATIA	DIAGNOSTICOS CONFIRMADOS No. 12	%	DIAGNOSTICOS DESCARTADOS No. 42	%
TETRALOGIA DE FALLOT	2	16.6	13	30.9
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR	2	16.6	0	0
INTERRUPCION DEL ARCO AORTICO	2	16.6	6	14.2
TRONCO ARTERIOSO	2	16.6	0	0
ATRESIA PULMONAR	0	0	4	9.5
ANILLO VASCULAR	1	8.3	0	0

Los doce pacientes con síndrome de delección 22q11.2 requirieron de hospitalizaciones para su tratamiento, 6 de ellos fueron hospitalizados en más de cuatro ocasiones. Las principales causas de hospitalización fueron los eventos quirúrgicos seguidos de procesos respiratorios (Asma, Bronquiolitis y Neumonías) y de infecciones de las vías urinarias.

Tabla 8. Principales causas de hospitalización

HOSPITALIZACIONES	TOTAL DE CASOS	%
TOTAL DE HOSPITALIZACIONES	46	100
ASMA	11	23.9
CORRECCION QUIRURGICA	9	19.5
CIRUGIAS ABDOMINALES	7	15.2
INFECCION DE VIAS URINARIAS	4	8.6
CIRUGIA PALATINAS	3	6.5
CIRUGIA ESQUELETICA	3	6.5
NEUMONIA	3	6.5
INSUFICIENCIA CARDIACA	2	4.3
HIPERBILIRRUBINEMIA	1	2.1
CIRCUNSION	1	2.1
TRAQUEOSTOMIA	1	2.1
EDA	1	2.1

El 100% de los pacientes con diagnóstico de cardiopatía requirieron corrección quirúrgica.

La mortalidad en nuestros pacientes con síndrome de delección 22q11.2 fue de 33% (4 de los 12 pacientes) en 3 casos relacionadas con la cirugía cardiaca (25%), y en un caso por neumonía.

El resto de nuestros pacientes se encuentra en seguimiento con buena evolución clínica.

Tabla 9. Mortalidad en 12 pacientes con síndrome de delección 22q11.2

CAUSAS DE MUERTE	No. PACIENTES	%
CIRUGIA TETRALOGIA DE FALLOT	1	8.3
CIRUGIA INTERRUPCION DEL ARCO AOTICO	2	16.6
NEUMONIA	1	8.3

Tabla 10. Evolución de los pacientes con diagnóstico de síndrome deleción 22q11.2

EVOLUCION PACIENTES CON DELECCION 22 q 11	
	PACIENTES
EN SEGUIMIENTO	8
DEFUNCION	4



DISCUSIÓN

Ya que el presente estudio no se realizó en población abierta, no representa la incidencia real del síndrome de delección 22q11.2 en nuestra región. Se estima que en el Estado de Aguascalientes ocurren 27,000 nacimientos por año, de acuerdo a la incidencia estimada la delección 22q11.2 en otros países, podemos calcular que nacen 13.5 niños al año con este síndrome en nuestro Estado.

En todos los casos el diagnóstico se sospechó al ser evaluados por los servicios de genética y cardiología. En ninguno de los casos se sospechó el diagnóstico antes de de su llegada a nuestro hospital.

Todo lo anterior apoya la impresión de que esta enfermedad es subdiagnosticada, por falta de sospecha diagnóstica de los médicos de primer contacto de estos pacientes, lo cual puede deberse a la falta de información sobre este tema, pero también a la amplia variabilidad clínica del síndrome.

Un alto porcentaje de pacientes (54%) en quienes se sospechó el diagnóstico tuvieron que ser excluidos de este estudio por no tener evaluación genética y prueba de FISH. Es probable que las familias de estos niños, no continúan con el proceso diagnóstico de esta enfermedad por cuestiones económicas, y porque la atención de estas cardiopatías tan graves se convierte en la prioridad para ellos. Esto contribuye también, de manera importante al subdiagnóstico de este padecimiento.

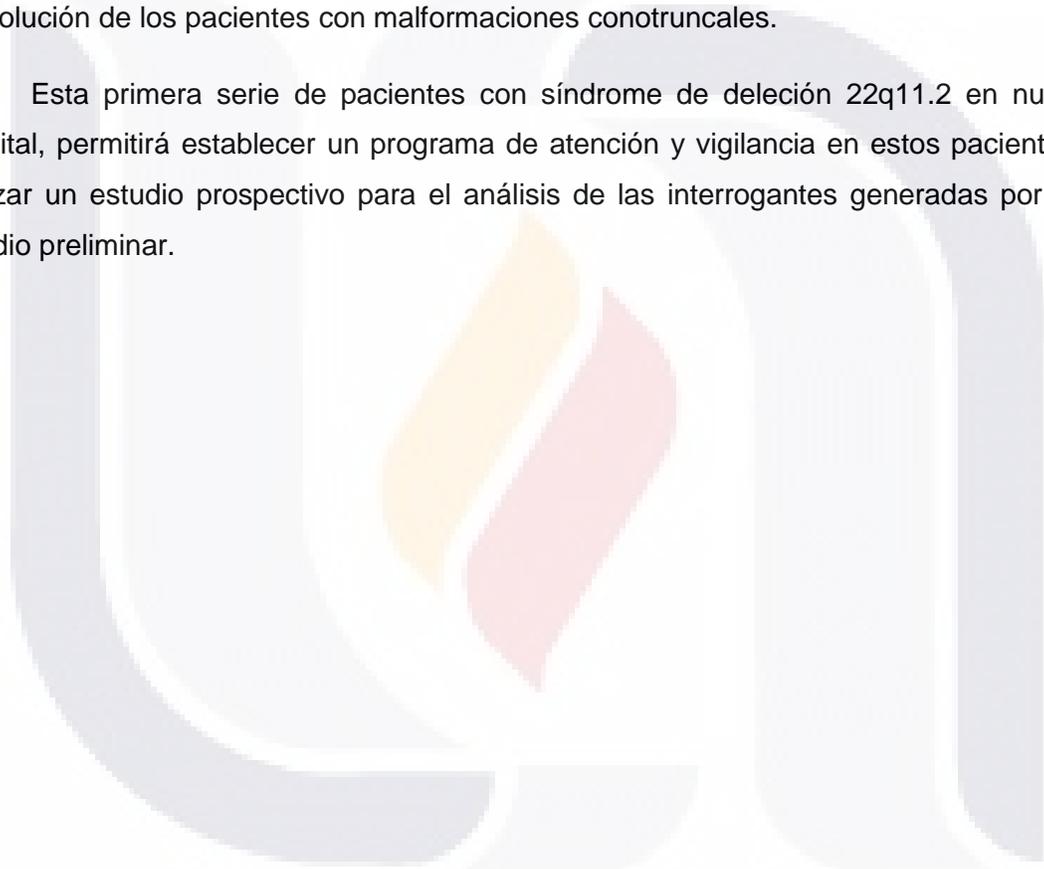
Ya que uno de los principales motivos de sospecha de este diagnóstico en nuestro hospital es la cardiopatía congénita, esto selecciona nuestra muestra y podría explicar la alta incidencia de malformaciones cardiacas en nuestra serie de pacientes. El síndrome debería sospecharse no solo en los recién nacidos con malformaciones cardiovasculares conotruncuales, sino también en los que presentan malformaciones mayores o complicaciones médicas como hipocalcemia, y paladar hendido, y en los niños mayores con insuficiencia velofaríngea, alteraciones del desarrollo, problemas de aprendizaje o facies típica.

Al considerar el costo-beneficio de realizar la prueba de FISH y evaluación genética en los todos los pacientes con malformaciones que obligan a sospechar este diagnóstico debemos tomar en cuanto tanto la incidencia como el impacto del síndrome de delección 22q11.2.

El 29% de los pacientes con malformaciones conotruncales a quien se realizó la prueba de FISH, tuvieron delección 22q11.2, y solo el 9% de los pacientes con Pierre Robin tuvieron la delección.

La tercera parte de nuestros pacientes con diagnóstico confirmado fallecieron, en su mayoría en el periodo postoperatorio de la cardiopatía. Sin embargo requerimos de un mejor análisis del grupo control (los pacientes con diagnóstico descartado) para comparar no solo la mortalidad, sino la presencia de otras malformaciones asociadas y la evolución respecto a cada una de ellas, y para saber si el síndrome de delección 22q.11.2 influye en la evolución de los pacientes con malformaciones conotruncales.

Esta primera serie de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 en nuestro hospital, permitirá establecer un programa de atención y vigilancia en estos pacientes, y realizar un estudio prospectivo para el análisis de las interrogantes generadas por este estudio preliminar.

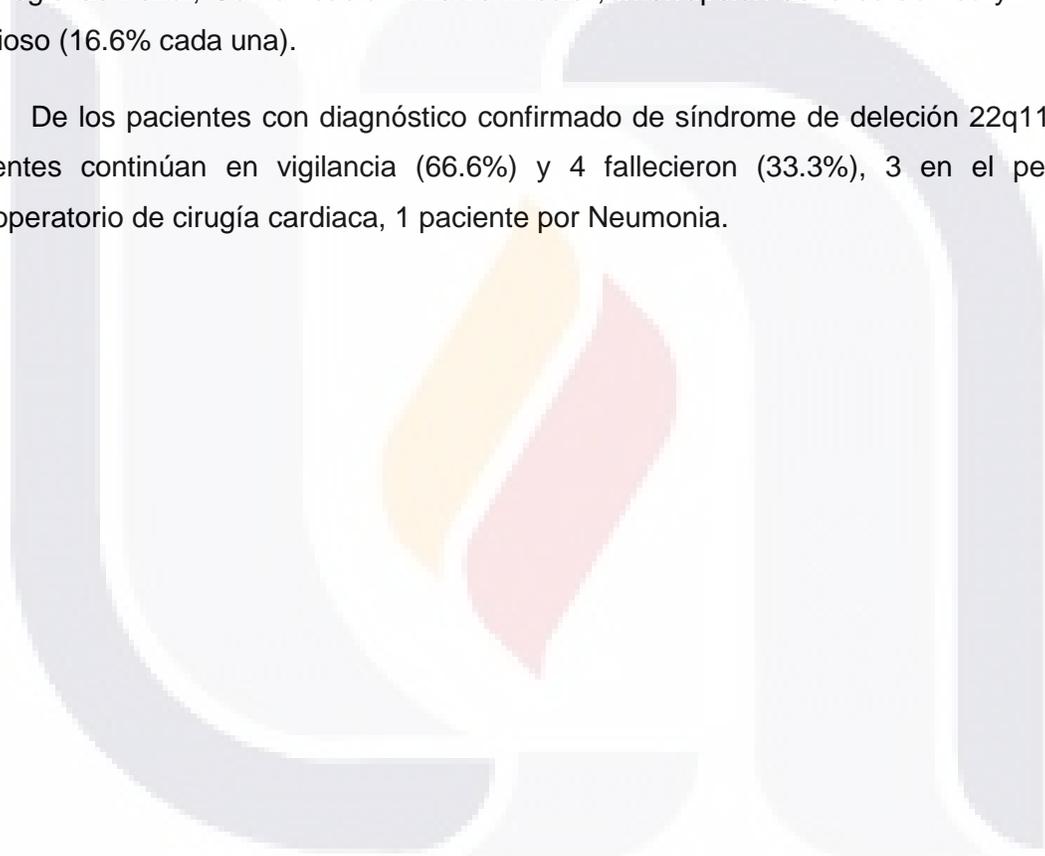


CONCLUSIÓN

Los hallazgos clínicos más frecuentes encontrados en los pacientes confirmados con síndrome de delección 22q11.2, son alteraciones en el tracto digestivo, cardiopatía congénita, dismorfias faciales.

La incidencia de cardiopatías congénitas asociadas a delección 22q11.2 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo es muy alta, 75%. Las más frecuentes fueron Tetralogía de Fallot, Comunicación interventricular, Interrupción del arco aórtico y Tronco arterioso (16.6% cada una).

De los pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de delección 22q11.2, 8 pacientes continúan en vigilancia (66.6%) y 4 fallecieron (33.3%), 3 en el periodo postoperatorio de cirugía cardiaca, 1 paciente por Neumonía.



BIBLIOGRAFIA

1. Kathleen E. Sullivan, MD, PhD, Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial Syndrome, *Immunol Allergy Clin N Am* 28 (2011) 353–366.
2. Peter Agergaard, Charlotte Olesen, et al, The Prevalence of Chromosome 22q11.2 Deletions in 2,478 Children With Cardiovascular Malformations. A Population-Based Study, *Am J Med Genet Part A* 158A:498–508.
3. Anne S. Bassett, MD, Donna M. McDonald-McGinn, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *The journal of pediatrics*. 2011 Aug; 159(2): 332–9
4. F. Bretelle, et al., Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome, *European Journal of Medical, Genetics* (2010), doi:10.1016/j.ejmg.2010.07.008.
5. Kazuo Momma, MD, Cardiovascular Anomalies Associated With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome, *Am J Cardiol* 2010;105:1617–1624.
6. Catherine Barrea¹, Shi-Joon Yoo, et al, Assessment of the thymus at echocardiography in fetuses at risk for 22q11.2 deletion, *Prenat Diagn* 2013; 23: 9–15.
7. Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, et al, Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet* 2010; 76: 465–470.
8. R. Chaoui¹, H. Körner, et al, Fetal thymus and the 22q11.2 deletion *Prenat Diagn* 2002; 22: 831–842.
9. P. Volpe, M. Gentile and M. Marasini, Interrupted aortic arch type A with 22q11 deletion: prenatal detection of an unusual association, *Prenat Diagn* 2002; 22: 371–374.
10. Nathaniel H. Robin, MD, et al, Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2, *J Pediatric* 2005; 147:90-6.

11. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, eds. Management of genetic syndromes. 2nd ed. New York: Wiley; 2004. p. 615-32.
12. Kates WR, Antshel K, Roizen N, et al, Velo-cardio-facial syndrome. In: Butler MG, Meaney FJ, eds. Genetics of developmental disabilities. New York: Marcel Dekker; 2012.
13. Gutiérrez GJ, Mijares MM. Síndrome de DiGeorge asociado a tetralogía de Fallot An Med (Mex) 2010; 55 (2): 92-96
14. Kerruish NJ, Robertson SP. Newborn screening: new developments, new dilemmas. J Med Ethics 2011;31:393–398.
15. Umlauf MG. 22q11 deletion syndrome: is that what they used to call? Perspect Psychiatr Care 2013;44:259–266.
16. Cocchi G, Gualdi S, et al. International trends of Down syndrome 1993–2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88:474–9.