

# SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A CARDIOPATÍAS

Harry Pachajoa, MD, PhD





NIHES Analysis

**STAGE 6**

ESPECIALIZACIÓN EN INGENIERÍA DE SISTEMAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

INSTRUCIÓN ACREDITADA CON EXCELENCIA por SCOPUS

3ER PUESTO EN AMÉRICA LATINA

1ER PUESTO EN COLOMBIA

América

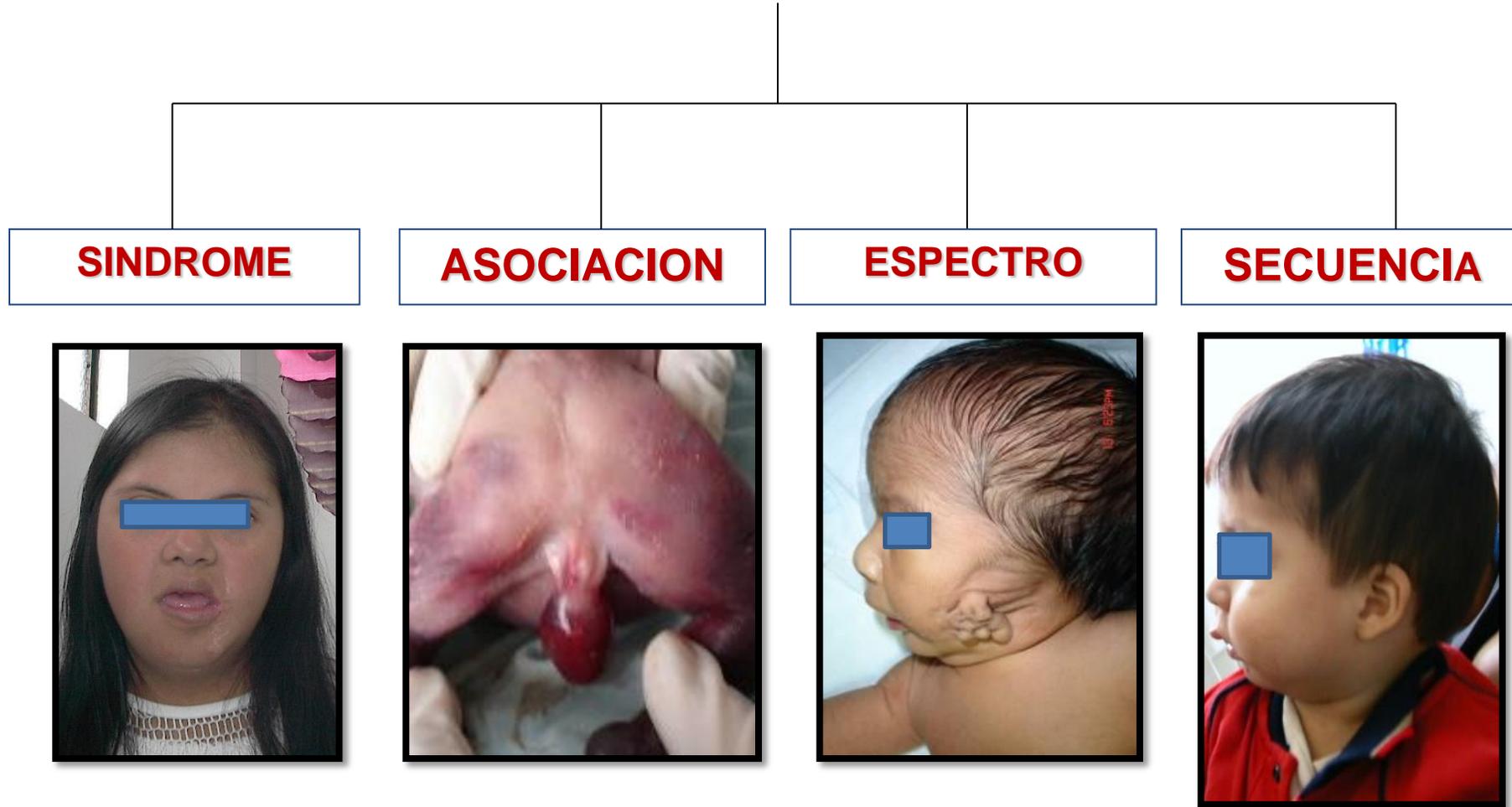
marco

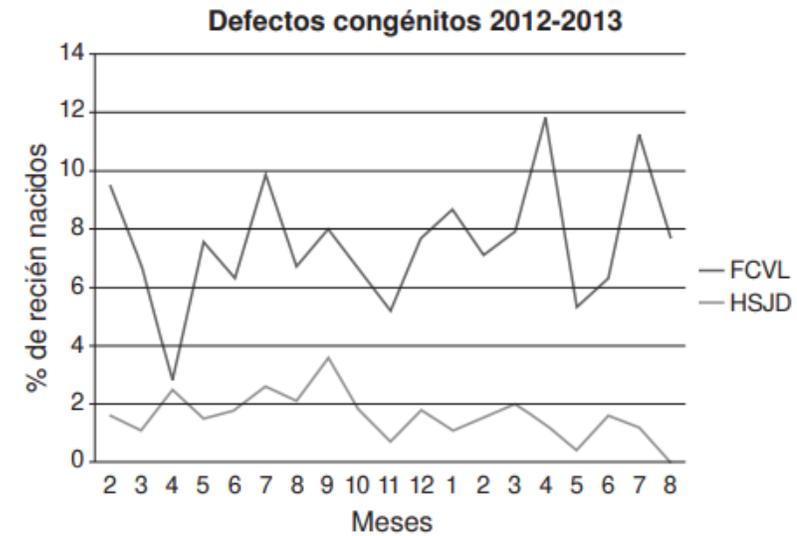
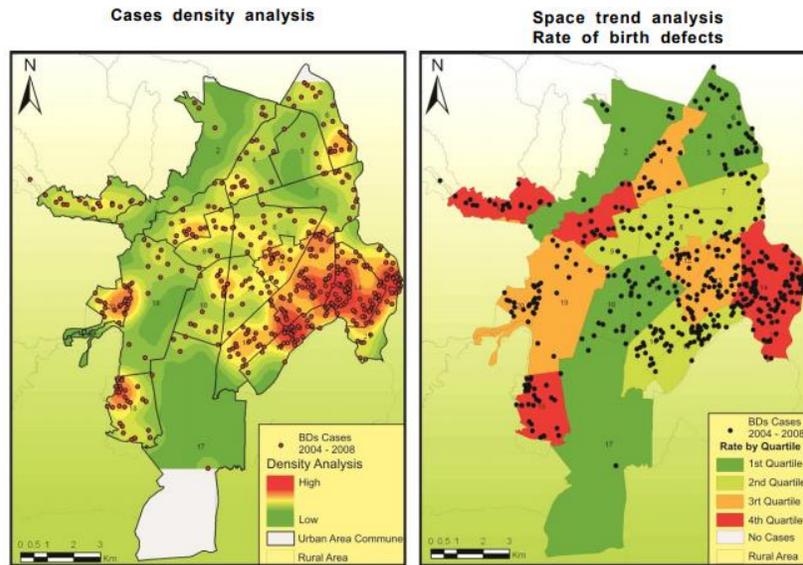


# DEFECTOS CONGÉNITOS AISLADOS



# DEFECTOS MULTIPLES





**Figura 1.** Frecuencias relativas por mes e institución, 2012-2013  
 FCVL: Fundación Clínica Valle del Lili; HSJD: Hospital San Juan de Dios

**Cuadro 4.** Prevalencia de defectos congénitos según autor, año y ciudad del estudio

Autor, año de publicación	Ciudad de estudio	Tipo de institución*	Nacimientos	Prevalencia por 100
Silva, 1984 (13)	Cartagena	Alta complejidad	6.805	3,2
Isaza, 1989 (7)	Cali	Alta complejidad	9.103	2,3
Pinto, 1990 (14)	Barranquilla	Alta complejidad	8.469	2,2
Giraldo, 1992 (15)	Bogotá	Alta complejidad	7.752	2,7
Arteaga, 2003 (16)	Bogotá	Alta complejidad	9.224	2,7
Giraldo, 2003 (17)	Bogotá	Alta complejidad	5.685	3,0
Fernández, 2007 (18)	Bogotá	Varios	54.397	3,0
Pachajoa, 2010 (19)	Cali	Alta complejidad	32.995	2,2
Pachajoa, <i>et al.</i> **	Cali	Alta complejidad	1.891	7,4
Pachajoa, <i>et al.</i> **	Cali	Mediana complejidad	5.249	1,7

\*Tipo de institución según nivel de complejidad de los servicios ofrecidos

\*\*Presente estudio

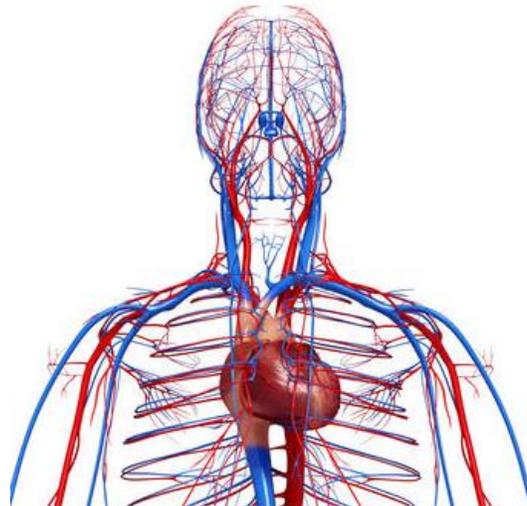
[Prevalence of birth defects according to the level of care in two hospitals, Cali, Colombia, 2012-2013].

Pachajoa H, Villota VA, Cruz LM, Ariza Y.

Biomedica. 2015 Apr-Jun;35(2):227-34.

# CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

- Las Cardiopatías congénitas (CHD) son todos los defectos estructurales o funcionales del corazón que se encuentran presentes al momento del nacimiento. Estos defectos se originan por la formación anormal del corazón o de los grandes vasos sanguíneos.



Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008; 451(7181): 943-8.

Mozaffarian D, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133 (4):e38-e360.

# EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia mundial : 8 a 75 por cada 1000 RNV.
- 10% de los mortinatos.
- 75% de los pacientes sobreviven el primer año de vida.
- Prevalencia en adultos 3000 por 1´000,000.
- 21 millones de adultos viviendo con CHD.
- Incremento del 5% anual.



1. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008; 451(7181): 943-8.
2. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* 2013; 112: 707–720doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
3. Nora JJ. Causes of congenital heart diseases: old and new modes, mechanisms, and models. *Am Heart J.* 1993; 125: 1409-19.

# EPIDEMIOLOGÍA

- En la ciudad de Cali:
  - 4,2 por 10,000 recién nacidos en el periodo entre 1987 y 1988
  - 14,55 por 10,000 recién nacidos en el periodo 2004 a 2008
  - 2012 y 2013- 2 instituciones de Cali que reportan el 15 % de todos los nacimientos de la ciudad (7,140 nacimientos). En el 3,1% (225 casos), se presentó algún defecto congénito, de los cuales el 20% (66 casos) presentaban CHD.

Isaza C, Martina D, Estupiñán J, Stark C, Rey H. Prevalencia de anomalías congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas de vida. Colombia Médica. 1989; 20:156-9

Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Méndez F. Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2004-2008. Rev. salud pública [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Aug 31]; 13( 1 ): 152-162.

Pachajoa H, Villota VA., Cruz LM, Ariza Y. Prevalencia de defectos congénitos diagnosticados en el momento del nacimiento en dos hospitales de diferente nivel de complejidad, Cali, Colombia, 2012-2013. Biomédica [Internet]. 2015 June [cited 2016 Aug 31]; 35( 2 ): 227-234.

# DEFECTOS CONGÉNITOS EN CALI

**Cuadro 3. Prevalencia de los defectos congénitos en la Fundación Clínica Valle del Lili y en el Hospital San Juan de Dios, según el total de nacimientos reportados en dichas instituciones durante el periodo 2012-2013**

Defectos	Hospital		Total (%)	Prevalencia por 10.000 (hospital de alta complejidad)	Prevalencia por 10.000 (hospital de mediana complejidad)	
	Alta complejidad	Mediana complejidad				
Cardiacos	58 (25,3)	8 (8,4)	66 (20)	306	15	
Comunicación interventricular	23 (10)	3 (3,2)	26 (8,0)	121	6	
Conducto arterioso persistente	11 (4,8)	1 (1,1)	12 (3,7)	58	2	
Comunicación interauricular	10 (4,4)	2 (2,1)	12 (3,7)	52	4	
Hipoplasia de ventrículo izquierdo	9 (3,9)	0 (0)	9 (2,8)	47	0	
Estenosis pulmonar	3 (1,3)	2 (2,1)	5 (1,5)	15	4	
Anomalía de Ebstein	5 (2,2)	0 (0)	5 (1,5)	26	0	
Osteomieloma	27 (11,9)	27 (29,4)	54 (17)	149	54	
Q65 Luxación de cadera	9	2,72	4	1,21	16,2	
Q02 Microcefalia	5	1,52	2	0,61	0,7	
Q172 Microtia	10	3,03	7	2,12	3,7	
Q792 Onfalocelo	12	3,64	8	2,42	2,6	
Q35 Paladar hendido	3	0,91	3	0,91	3,8	
Q660 Pie equino varo	58	17,58	43	13,03	16,4	
Q69 Poldidactilia	73	22,12	66	20,00	20,1	
Q613 Riñón poliústico, no especificado	5	1,52	5	1,52	2,4	
Q70 Sindactilia	15	4,55	7	2,12	5,8	
Q90 S. de Down, no especificado	31	9,40	20	6,06	16,3	
Q87,03 Sirenomelia	4	1,21	4	1,21	0,2	
Gastrointestinales			26 (11,4)	7 (7,4)	33 (10)	13
Defecto de la pared abdominal			13 (5,7)	1 (1,1)	14 (4,3)	2
Hernia diafragmática			7 (3,1)	0 (0)	7 (2,2)	0
Síndromes			11 (4,9)	6 (6,3)	17 (5)	11
Trisomía 21			5 (2,2)	5 (5,3)	10 (3,1)	9
Trisomía 13			1 (0,4)	1 (1,1)	2 (0,6)	2
Fibrosis quística			2 (0,9)	0 (0)	2 (0,6)	0
Cutáneos			6 (2,6)	8 (8,4)	14 (4)	15
Hemangioma			6 (2,6)	6 (6,3)	12 (3,7)	11
Otros			7 (3,1)	5 (5,3)	12 (3)	10
Mamilas supernumerarias			0 (0)	3 (3,2)	3 (0,9)	6
Total			174 (76)	64 (67)	238 (73,5)	122

ORDEN DE FRECUENCIA	HOSPITAL DE REFERENCIA SUR-OCCIDENTE COLOMBIANO		HOSPITAL MEDIANA COMPLEJIDAD
	CHD ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA (2011)	CHD DIAGNOSTICADAS AL MOMENTO DEL NACIMIENTO (2014-2015)	CHD DIAGNOSTICADAS AL MOMENTO DEL NACIMIENTO (2014-2015)
1	Defecto tabique ventricular	Defecto tabique ventricular	Defecto tabique ventricular
2	Defecto tabique auricular	Conducto arterioso permeable	Defecto tabique auricular
3	Conducto arterioso permeable	Defecto tabique auricular	Estenosis pulmonar
4	Tetralogía de Fallot	Hipoplasia ventrículo izquierdo	Conducto arterioso permeable
5	Coartación de aorta	Estenosis pulmonar	-

Fuente: CIACER

CÓDIGO CIE10	CARDIOPATIA CONGENITA	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Q21.0	Defecto del tabique ventricular	132	25,73%
Q21.1	Defecto del tabique auricular	89	17,35%
Q25.0	Conducto arterioso permeable	51	9,94%
Q21.3	Tetralogía de Fallot	39	7,60%
Q25.1	Coartación de la aorta	31	6,04%
Q21.2	Defecto del tabique auriculoventricular	19	3,70%
Q25.5	Atresia de la válvula pulmonar	15	2,92%
Q22.5	Anomalía de Ebstein	14	2,73%
Q23.0	Estenosis de la aorta	10	1,95%
Q23.3	Insuficiencia mitral congénita	7	1,36%
Otros Códigos	Otras cardiopatías	107	20.66%
	Total	407	79,34%

Tabla 1. Diez cardiopatías más prevalentes en la consulta externa Fundación Valle del Lili 2011.

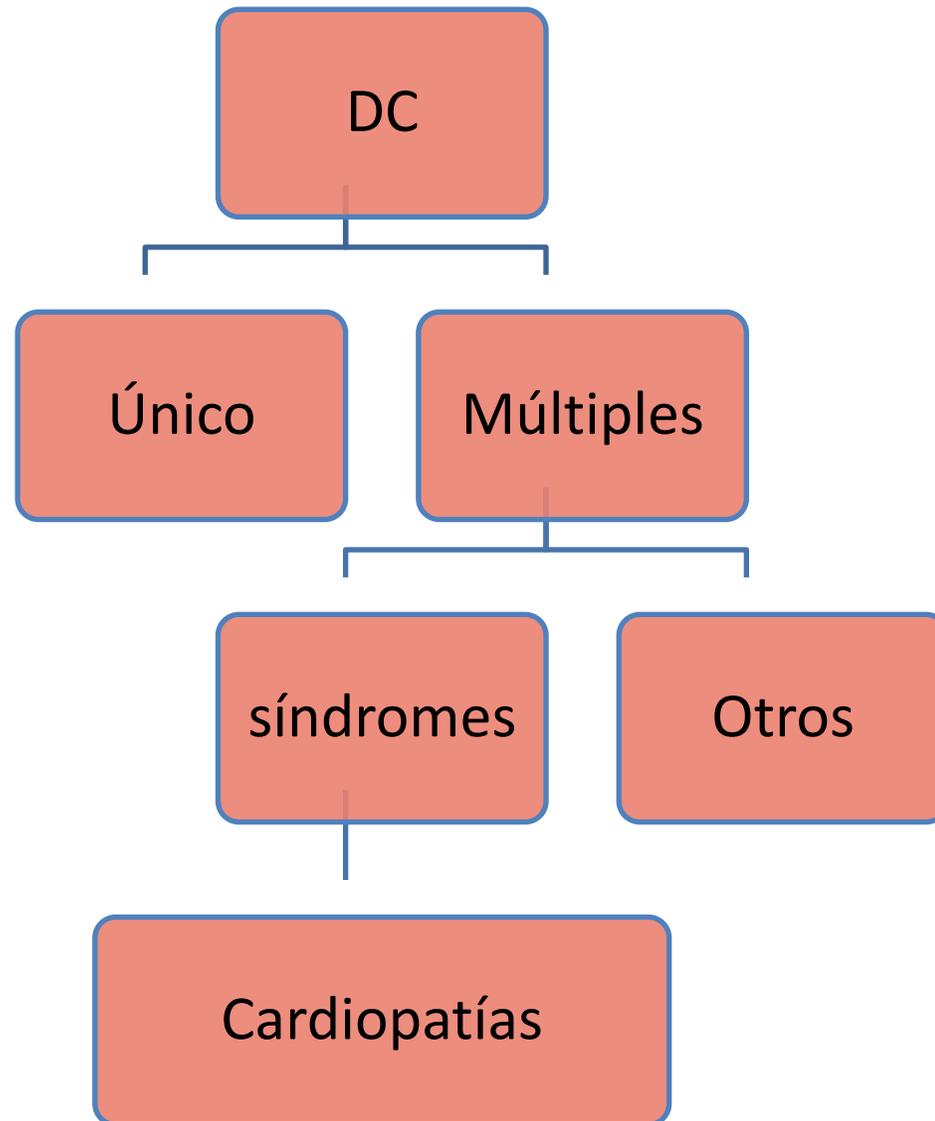
# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Alteraciones monogénicas, y re-arreglos submicroscópicos cromosómicos como causa de CHD síndromicas y no síndromicas.
- Evolución de técnicas diagnósticas y detección de nuevas CNVs como una causa de CHD.
- Pruebas necesarias en individuos con retraso del desarrollo, retardo mental, desordenes autistas, y anomalías congénitas múltiples.
- Su uso en CHD siguen siendo discutidos debido a la falta de estudios.

Lu X-Y, Phung MT, Shaw CA, Pham K, Neil SE, Patel A, Sahoo T, Bacino CA, Stankiewicz P, Kang S-HL, Lalani S, Chinault AC, Lupski JR, Cheung SW, Beaudet AL. Genomic imbalances in neonates with birth defects: High detection rates using chromosomal microarray analysis. *Pediatr* 2008; 122: 1310-8.

Azhar M, Ware SM. Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations. *Clin Perinatol*. 2016 Mar;43(1):39-53.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Blesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86:749-64

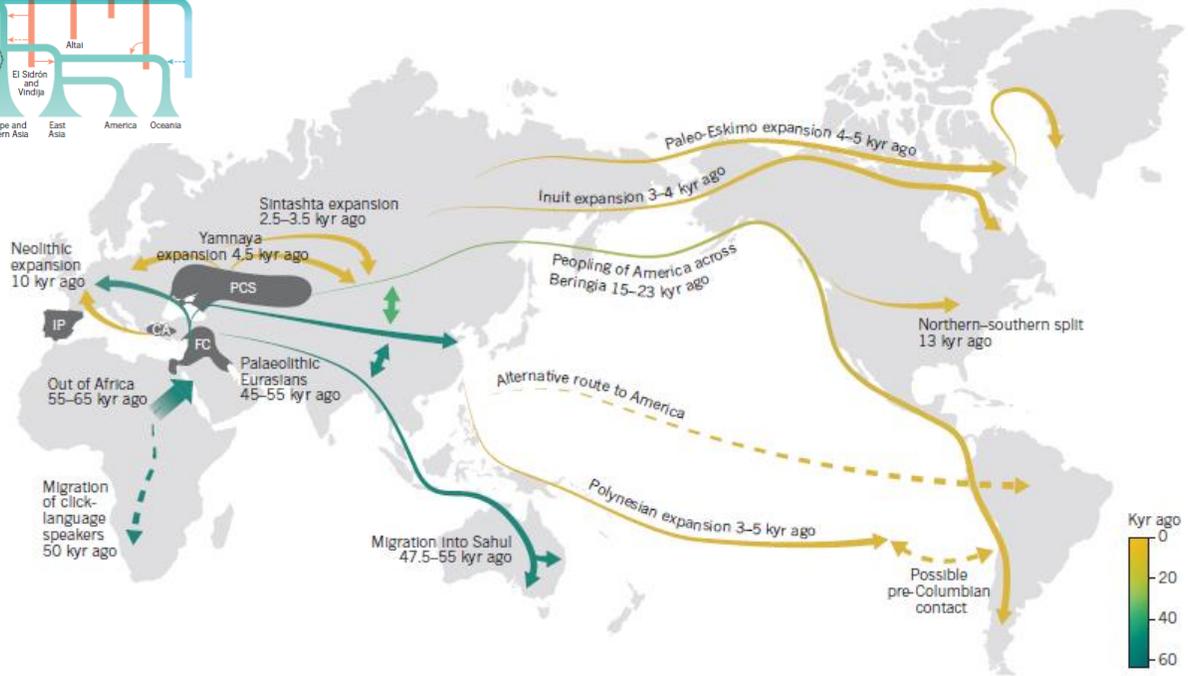
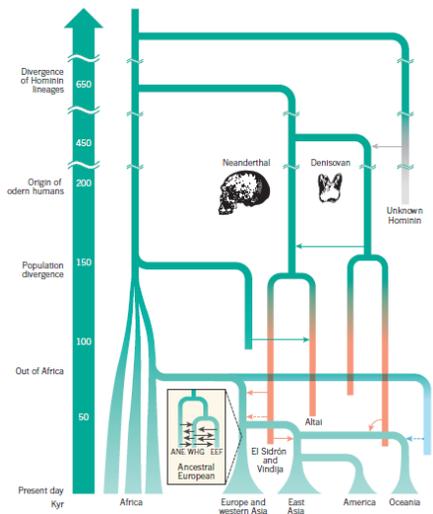


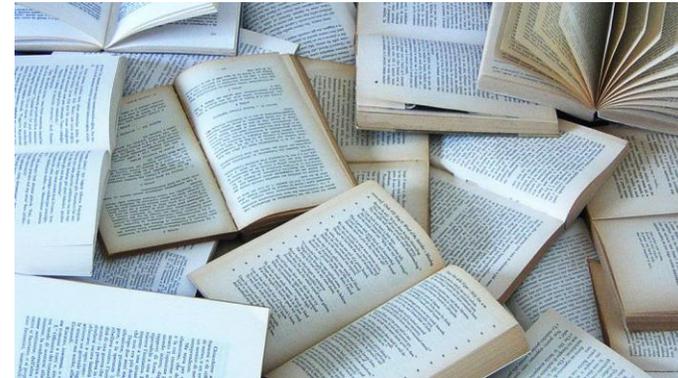
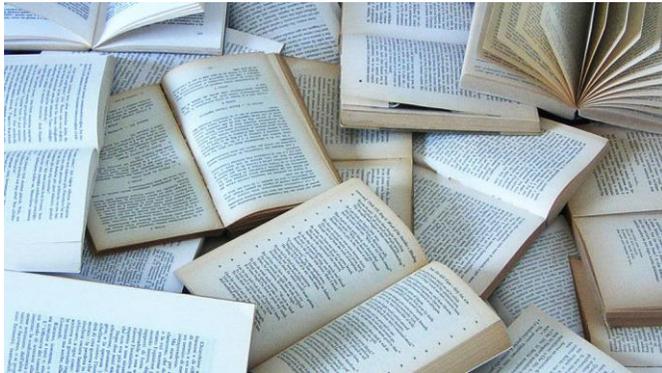
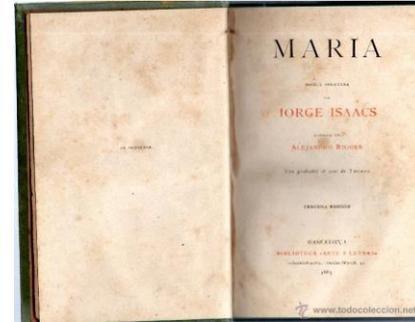
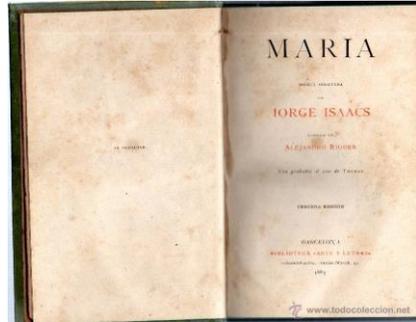
# DESORDENES GENETICOS

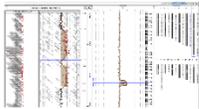
5 Kb- ? Mb	1 bp- 200 bp	Cambios de dosis
GENOMICOS	GENETICOS	EPIGENETICOS
Kariotipo	RFLP	MS
SKY	PCR	PCR
CGH	ASO	COBRA
ArrayCGH	dHPLC	MLPA
BACs	qPCR	HRM
Oligos	HRM	
SNPs		Arrays
Southern	Southern	
STR	Genotyping	
MLPA	Sanger Seq	SNParrays
FISH	Exome Seq	Microsatellites

# SINDROMES GENÉTICOS COMUNES

- **Ambiental**
- **Alteraciones cromosomicas**
- **Microdeleciones**
- **Monogenicos**
- **Causa desconocida**
- **Historia clínica**
- **Cariotipo**
- **FISH**
- **MLPA**
- **Array CGH**
- **Paneles NGS**
- **Secuenciación gen**
- **Secuenciación exómica**



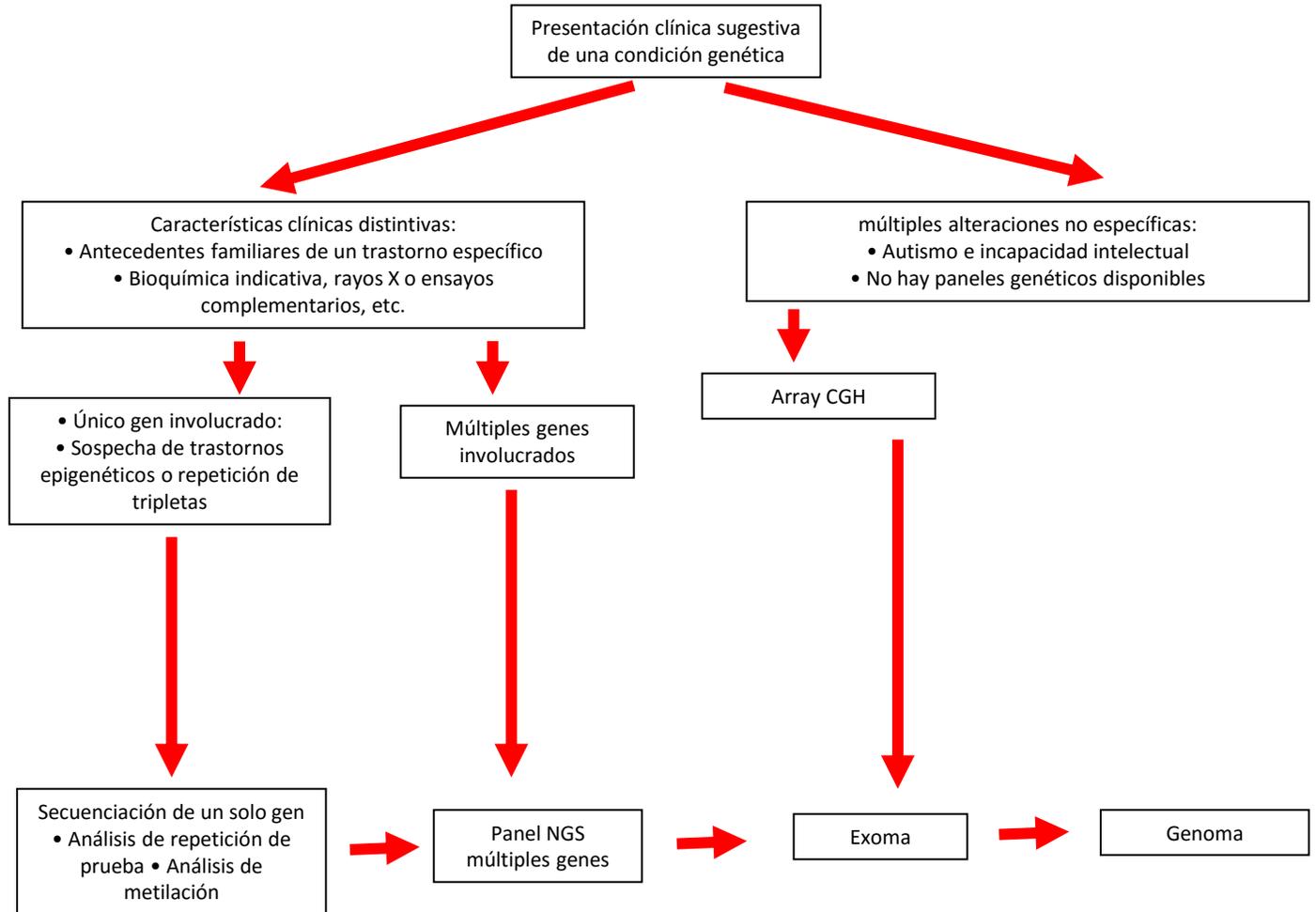


Apariencia	Microscopio De luz	Cariotipo Bando G	Array-CGH	Secuenciación gen	Panel NGS	Exoma	Genoma
				TTACCTTAC CCG GATG .. GCTTT TTAC	TTACCTTAC CCG GATG .. GCTTT TTAC...	TTACCTTAC CCG GATG .. GCTTT TTAC...	TTACCTTAC CCG GATGAGGCT TT TTACGGCAT
Resolución	Cromosoma	5-10Mb	50-100 Mb	1pb	1pb	1pb	1pb
# de Loci	N/A	500	0,05-2 mill	2270	22700	50 mill	3 billones
Variantes detectadas	Aneuploidia/ poliploidia	Variantes >5Mb	CVN	Regiones codificantes	Regiones codificantes	Regiones codificantes	mayoria de variantes
Variantes/persona	0 o 1	0 o 1	10-100	3 a 30	30 - 300	20000	4-5 mill

- Universidad del Valle. Dr Pradilla 1963
- DIME, 1990. Sangre, LA y MO
- Universidad Libre 1994.
- FVL, 2013

- Universidad del Valle. Dr Barreto, 2008
- Icesi, 2014 + MLPA

- FVL-Icesi-Sistemas Genomicos 2017



Modificado de Shashi V, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. Genet Med 2014;16:176–182.

**Table 1.** Common genetic syndromes associated with congenital heart disease

Genetic syndrome	Genetic etiology	Congenital heart disease (%)	Cardiac anomalies
Down syndrome	Chromosome 21 trisomy	40-50	ASD, VSD, AVCD, TOF
Turner syndrome	Chromosome X monosomy	25-45	CoA, BAV, AS, HLHS
22q11.2 deletion syndrome	Chromosome 22q11.2 ( <i>TBX1</i> )	70-75	IAA type B, aortic arch anomalies, truncus arteriosus, TOF
Williams syndrome	Chromosome 7q11.23 ( <i>ELN</i> )	75-80	Supravalvar AS, PPS
Noonan syndrome	RAS-MAPK pathway ( <i>KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, SHOC2, CBL, RIT1</i> )	70-80	PS, HCMP, ASD
Kabuki syndrome <sup>40)</sup>	<i>KMT2D, KDM6A</i>	31-55	CoA, ASD, AS, MS, HLHS
Alagille syndrome <sup>40)</sup>	<i>JAG1, NOTCH2</i>	90	PPS, PS, TOF

ASD: atrial septal defect, VSD: ventricular septal defect, AVCD: atrioventricular canal defect, TOF: tetralogy of Fallot, CoA: coarctation of aorta, BAV: bicuspid aortic valve, AS: aortic stenosis, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, IAA: interrupted aortic arch, PPS: peripheral pulmonary stenosis, PS: pulmonary stenosis, HCMP: hypertrophic cardiomyopathy, MS: mitral stenosis

Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. Korean Circ J.

# SINDROME DE DOWN

- 1 en 600
- RM
- Cardiopatía
- Anodoncia
- Hipoplasia del esmalte
- Fenotipo craneofacial  
anormalidades del sistema  
inmune y endocrino



Table 1. Prevalence of congenital heart disease among 604 children with Down syndrome

Disease type	Number of patients	Percentage
Atrial septal defect	254	42.1
Atrioventricular septal defect	91	15.1
Atrial septum defect and ventricular septum defect	88	14.6
Ventricular septal defect	77	12.7
Patent ductus arteriosus	40	6.6
Patent foramen ovale	34	5.6
Tetralogy of Fallot	12	2.0
Other	8	1.3
<b>Total</b>	<b>604</b>	<b>100</b>

Bermudez BE, et al. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. Sao Paulo Med J. 2015

# TRISOMIA 18

- 1 en 6.000-10.000



**Table 2 Common major structural malformations in the trisomy 18 syndrome**

Frequency	Organ/System	Prevalent type of malformation
Common (>75%)	heart	septal defects, patent ductus arteriosus, and polyvalvular disease
Frequent (25-75%)	genitourinary	horseshoe kidney
Less frequent (5-25%)	gastrointestinal	omphalocele, esophageal atresia with tracheo-esophageal fistula, pyloric stenosis, Meckel diverticulum
	central nervous system	cerebellar hypoplasia, agenesis of corpus callosum, polymicrogyria, spina bifida
	craniofacial	orofacial clefts
	eye	microphthalmia, coloboma, cataract, corneal opacities
	limb	radial aplasia/hypoplasia

From Jones [52], Baty et al. [49].

# TRISOMIA 13

Tabla 1. Hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con T

## Crecimiento

- Retraso de crecimiento pre- y postnatal (87%)

## Sistema nervioso central

- Retraso psicomotor/mental profundo (100%)
- Microcefalia (86%)
- Holoprosencefalia (70%)
- Episodios de apnea (58%)
- Hipotonía/hipertonía (48/26%)

## Area craneofacial

- Frente aplanada (100%)
- Anomalías oculares (microftalmia, coloboma del iris) (88%)
- Micrognatia (84%)
- Hipotelorismo ocular (83%)
- Pabellones auriculares malformados (80%)
- Defectos en cuero cabelludo (75%)
- Paladar ojival (72%)
- Hemangiomas capilares (72%)
- Labio leporino ± fisura palatina (65%)
- Epicanto (56%)

## Cuello

- Cuello corto (79%)
- Exceso de piel en nuca (59%)

## Sistema Cardiovascular

- Comunicación interauricular (91%)
- Persistencia del *ductus arteriosus* (82%)
- Comunicación interventricular (73%)
- Otras (9-24%)

## Aparato genitourinario

- Criptorquidia (varones) (100%)
- Riñón poliquístico (70%)
- Útero bicorne (mujeres) (50%)
- Hidronefrosis (25%)

## Extremidades



# SINDROME DE TURNER

- 1 en 2.500
- evidencia de un fenotipo neurocognitivo



## HALLAZGOS CLÍNICOS EN EL SINDROME DE TURNER.

<i>Musculoesqueléticos</i>	Frecuencia (%)
Talla corta . . . . .	100
Cuello corto . . . . .	40
Proporción anormal de segmento superior/inferior. . . . .	97
Cubitus valgus. . . . .	47
Metacarpianos cortos. . . . .	37
Deformidad de Madelung . . . . .	8
Escoliosis. . . . .	35
Genu valgo . . . . .	35
Micrognatia y paladar ojival . . . . .	38
Mamilas hipoplásicas y muy separadas . . . . .	80
<b><i>Obstrucción linfática</i></b>	
Pterigium colli. . . . .	25
Implantación baja de cabello. . . . .	42
Edema de manos y pies . . . . .	80
Displasia de las uñas . . . . .	13
Dermatoglifos característicos . . . . .	35
<b><i>Defectos de células germinales</i></b>	
Fallo gonadal. . . . .	96
Infertilidad . . . . .	99

# SÍNDROMES POR MICRODELECIÓN

**Tabla.** Síndromes con microdelección y microduplicación asociados a retraso mental.

	Anomalía	Gen crítico	Detección por FISH	Prevalencia
Wolf Hirschhorn	del 4p16.3	WHSCR <sup>a</sup>	> 95%	1/50.000
Mauillido de gato	del 5p15.2	<i>TERT</i>	–	1/20.000-50.000
Sotos	del 5q35.3	<i>NSD1</i>	10%	1/14.000
Williams	del 7q11.23	<i>ELN</i>	90-95%	1/7.500-20.000
Delección 8p23	del 8p23	–	–	–
Langer-Giedion	del 8q24	<i>TRPS1 / EXT1</i>	–	–
WAGR	del 11p13	<i>PAX6 / WT1</i>	–	–
Prader-Willi	del 15q11.2-13	–	70-75%	1/10.000-25.000
Angelman	del 15q11.2-13	<i>UBE3A</i>	70-75%	1/12.000-20.000
Rubinstein-Taybi	del 16p13.3	<i>CREBBP</i>	10%	1/100.000-125.000
Miller-Dieker	del 17p13.3	<i>LIS1</i>	–	–
Smith-Magenis	del 17p11.2	<i>RAI1</i>	> 90%	1/15.000-25.000
DiGeorge/velocardiofacial	del 22q11.2	<i>TBX1</i>	90%	1/6.000
Microduplicación 22q11	dup 22q11.2	–	–	–
Delección 22q13.3	del 22q13.3	<i>PASP2</i>	–	–

<sup>a</sup> Región. FISH: hibridación *in situ* fluorescente.

# del 18P



Figure 1. Patient with deletion of short arm of chromosome 18, note cecocephaly a ocular hypotelorism



Figure 2. Cerebral anatomopathological analysis shows alobar holoprosencephaly

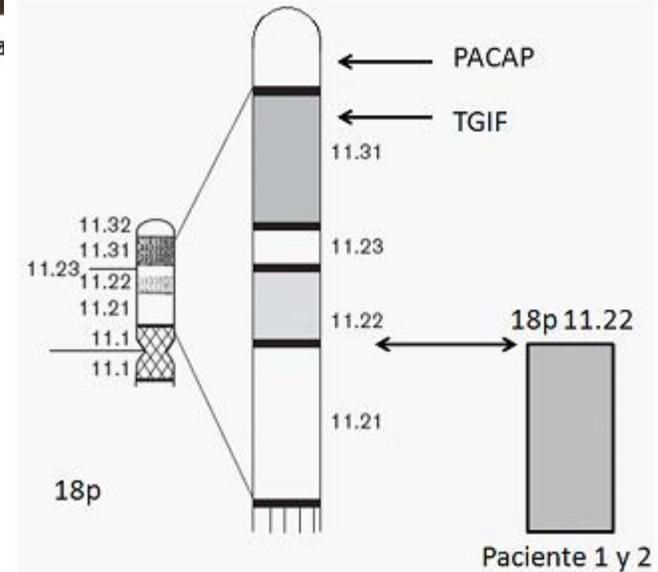


Figure 7. Ideogram of the short arm of chromosome 18, showing genes *PACAP* and *TGIF* (arrow), also shown is the rupture point in both patients (double arrow)

# SINDROME WILLIAMS-BEUREN (7q11)

- AD
- 1 en 8.000 NV
- Principales aspectos del fenotipo atribuidos a defectos en GTF2IRD1 y GTF2I
- Facies típicas
- Estenosis aórtica supravalvular
- Deficit cognitivo variable
- Personalidad y comportamiento amistoso.
- 7q11.23, delección 1.5- a 1.8-MB (26-28 genes)



Haas BW, Smith AK. Oxytocin, vasopressin, and Williams syndrome: epigenetic effects on abnormal social behavior. *Front Genet.* 2015 Feb 17;6:28.

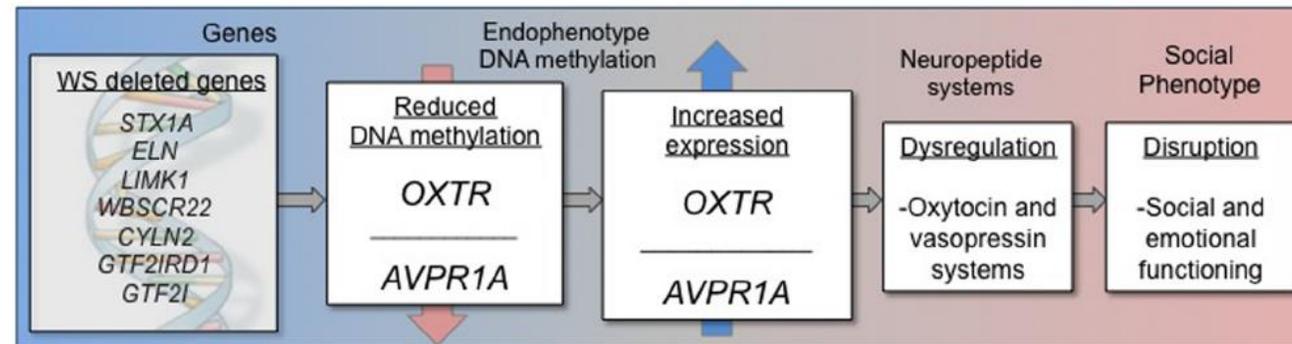
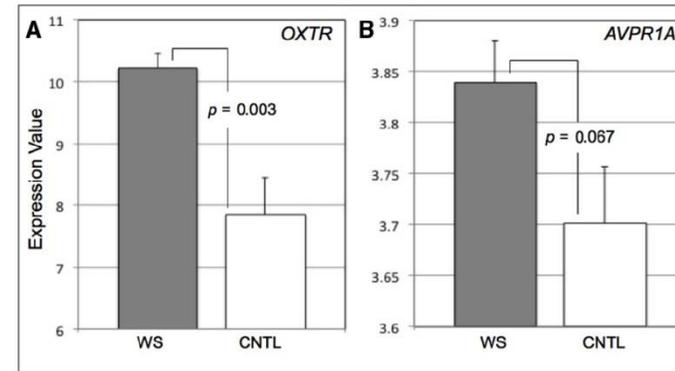
Vargas C, Saldarriaga W., Pachajoa H., Isaza C. (2011). Williams-Beuren syndrome: Report of two cases with molecular diagnosis. *Colombia Médica*, 42(4), 523-528.

# SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Cuadro 1  
Genes candidatos como responsables de diversas características fenotípicas del SWB

Gen	Función	Fenotipo
ELN <sup>2,4</sup>	Codifica la elastina <sup>1-6</sup>	* Alteraciones cardiovasculares características <sup>2,3</sup>
LIMK1 <sup>2,4</sup>	Codifica la LIM-Kinasa 1 <sup>4</sup>	Déficit cognitivo global y alteraciones en la construcción visuo-espacial <sup>2,4</sup>
CYLN2 <sup>2,4</sup>	Codifica una proteína ligadora citoplasmática <sup>4</sup>	Fenotipo neurocognitivo <sup>2,3</sup>
GTF2I <sup>2,4</sup>	Factor general de la transcripción II-1 <sup>4</sup>	Rasgos craneofaciales, déficit intelectual, alteración en la construcción visuo-espacial <sup>2,4</sup>
GTF2IRD1, GTF2IRD2 <sup>2,4</sup>	Factores reguladores de la transcripción <sup>2</sup>	Fenotipo neurocognitivo <sup>2,4</sup>
BAZ1B <sup>2,3</sup>	Codifica una proteína que activa al promotor del receptor para la vitamina D <sup>2</sup>	Hipercalcemia, malformaciones intracardíacas <sup>3</sup>
FZD9 <sup>2,4</sup>	<i>Frizzled</i> , homólogo de la <i>Drosophila</i> <sup>4</sup>	Osteopenia <sup>3</sup>
STX1A	Codifica la sintaxina 1 <sup>4</sup>	Alteración en la tolerancia a la glucosa <sup>3</sup> , aumento en la memoria auditiva <sup>4</sup>

\* El gen ELN no se considera un gen candidato, ya que su relación con el fenotipo cardiovascular del SWB ha sido demostrado ampliamente



Haas BW, Smith AK. Oxytocin, vasopressin, and Williams syndrome: epigenetic effects on abnormal social behavior. *Front Genet.* 2015 Feb 17;6:28.

Vargas C, Saldarriaga W., Pachajoa H., Isaza C. (2011). Williams-Beuren syndrome: Report of two cases with molecular diagnosis. *Colombia Médica*, 42(4), 523-528.

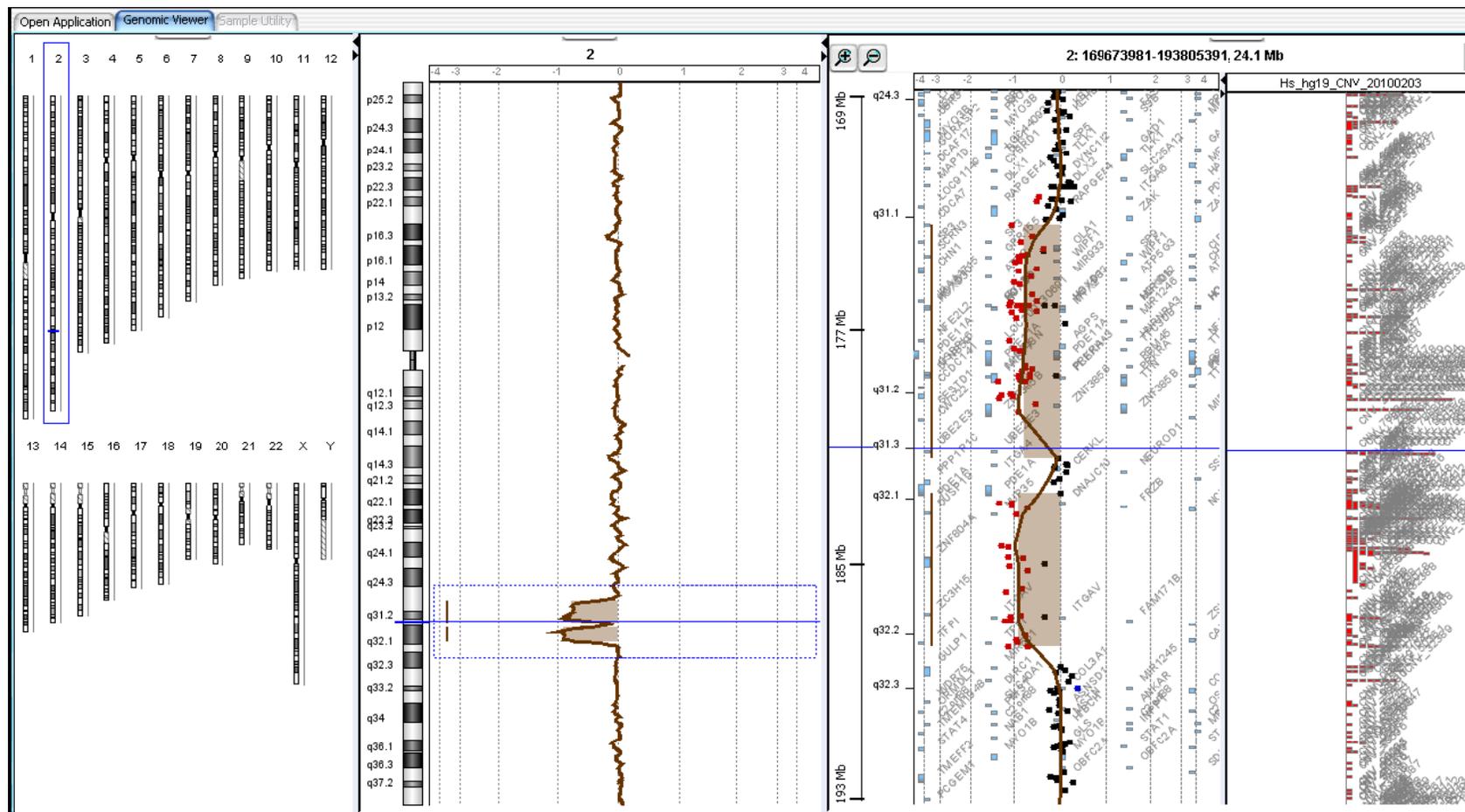
del 9p





**2q31**



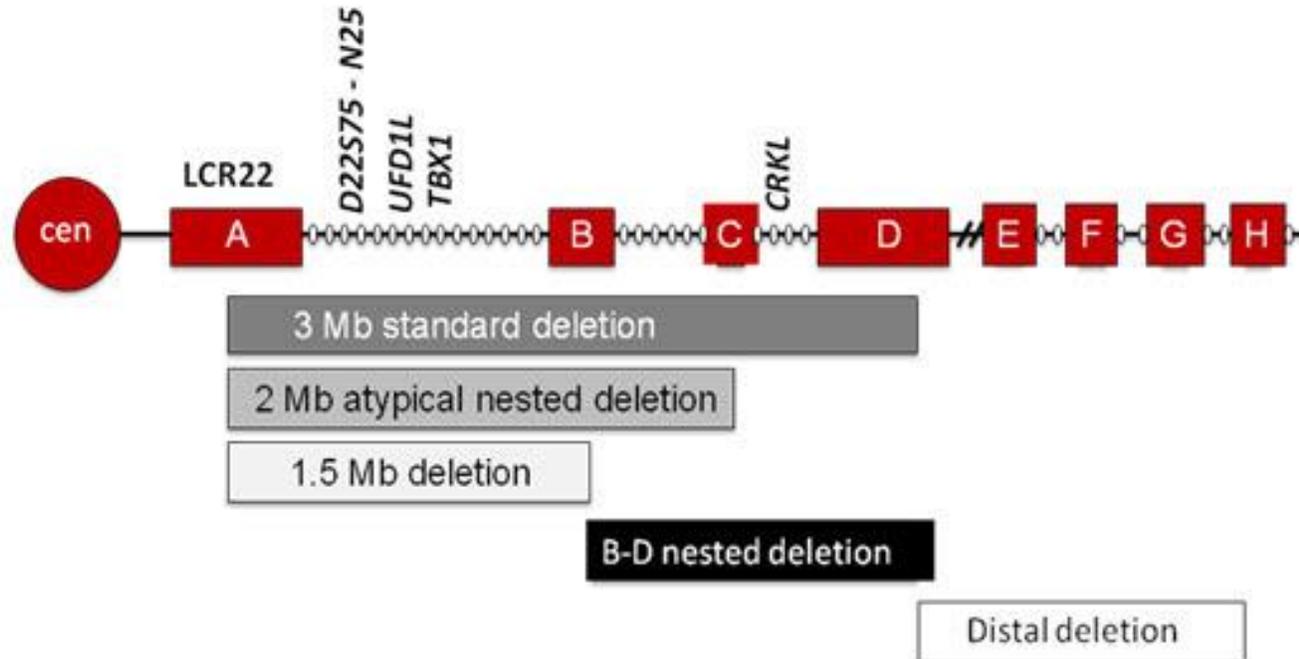


Array-CGH (La Paz): arr2q31.1q31.3  
arr2q32.1 en una copia.

# SÍNDROME POR MICRODELECIÓN 22q11

- 1955 Sedlackova. Alterations in speech
- 1968 Strong. Heart anomalies
- 1968 Di George. Immunodeficiency and cardiac anomalies
- 1969 Cayler. Asymmetric crying face
- 1976. Kinouchi. Conotruncal anomaly face
- 1978 Shprintzen. Velocardiofacial syndrome
- 1992 Scambler and 93 Driscoll. D Chr. 22 deletion
- 1993 Wilson propose the term CATCH-22
- 1994-Renamed as 22q11 microdeletion syndrome

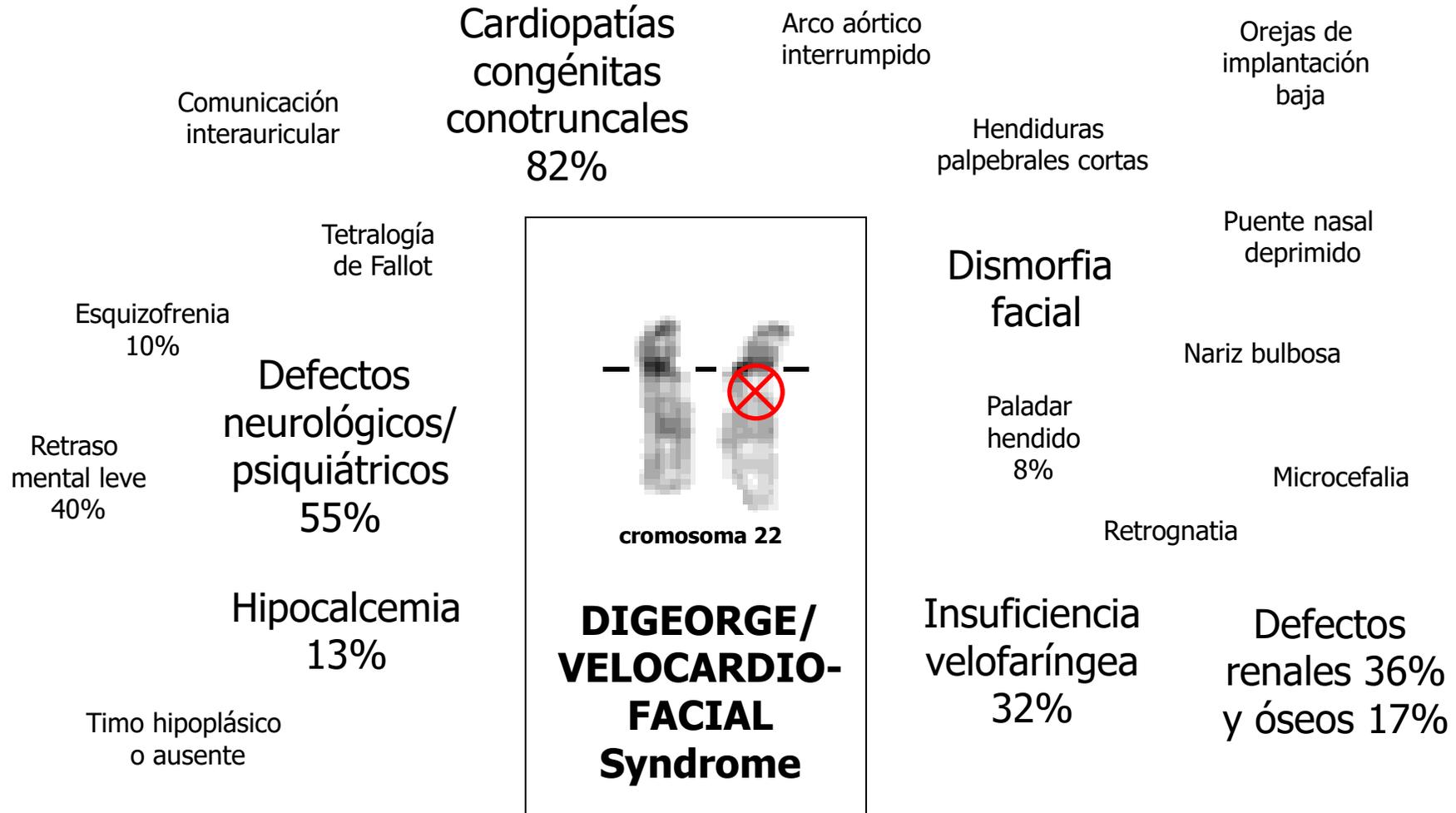
## 22q11.2 region



The majority of affected individuals (85%) have a large (3-Mb) deletion encompassing approximately 40 genes; a subset of individuals have a smaller atypical or “nested” deletion.

Reprinted from McDonald-McGinn & Zackai [2008]

# CLINICA



# GENES ASOCIADOS CON SÍNDROMES

**~ 22,000 MIM genes**



- 8q23,1-q24,12, Langer-*Giedion* syndrome



- 8q23,1-q24,12, Langer-*Giedion* syndrome

# GENES ASOCIADOS CON SÍNDROMES

~ 22,000 MIM genes





## SÍNDROME DE NOONAN

- Baja Talla
- Cuello alado
- Hipogonadismo
- Estenosis pulmonar
- Sordera neurosensorial

BRAF, CBL, HRAS, KAT6B, KRAS,  
LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS,  
**PTPN11**, RAF1, RASA2, RIT1, SHOC2,  
SOS1, SOS2, SPRED1

# SÍNDROME DE MARFAN

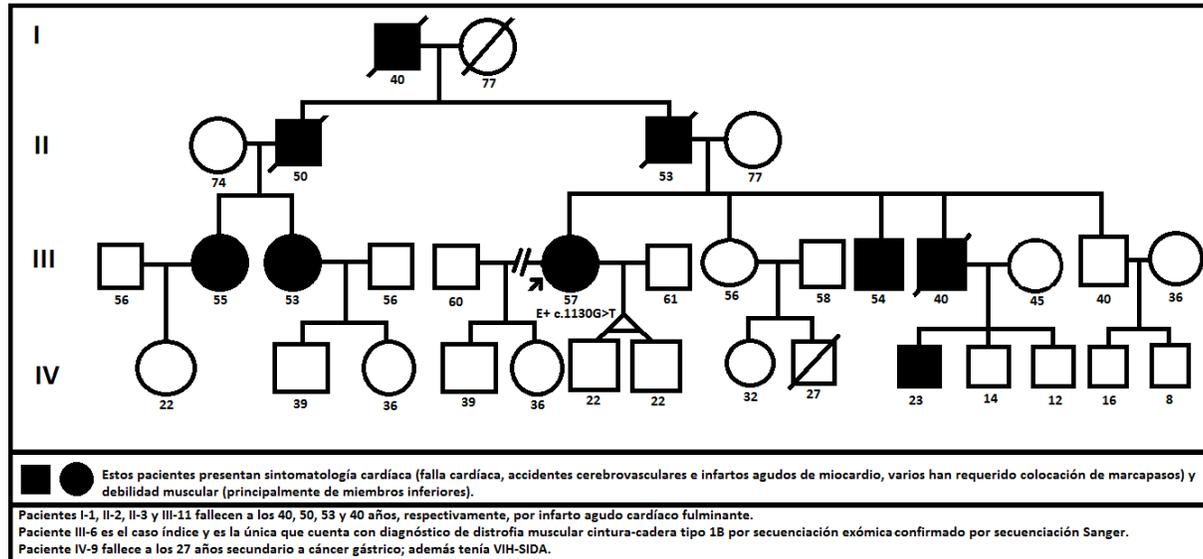


Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos cuatro de los siguientes: 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: 1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miosis reducida
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido 2. Heria recurrente o incisional
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Paepe et al<sup>5</sup>.)

ACTA2, COL3A1, COL5A1, COL5A2,  
**FBN1**, FBN2, MYH11, SLC2A10, SMAD3,  
 TGFB1, TGFB2



## c.1130G>T gen LMNA

**Identificación de una mutación en el gen LMNA por secuenciación exómic en una paciente con cardiopatía dilatada y debilidad muscular progresiva en extremidades con un patrón de herencia autosómico dominante.** Harry Pachajoa MD PhD (1, 2), Andrés Felipe Ramírez Botero MD (1), María Fernanda Hernández Amaris MD (1)



CONGENITAL DISORDER OF  
GLYCOSYLATION, TYPE 1s; CDG1S



ALG13 C,428C>T

# MORQUIO

- Gen GALNS: cromosoma 16q24.3
- 14 exones
- Mas de 180 mutaciones en los diferentes exones (75% missense)
- Espectro atenuado – severo
  - 136 y 132 +/-12 cm vs 102 y 99 +/- 10cm
  - Diagnóstico alrededor de 10 años vs menos de 2 años

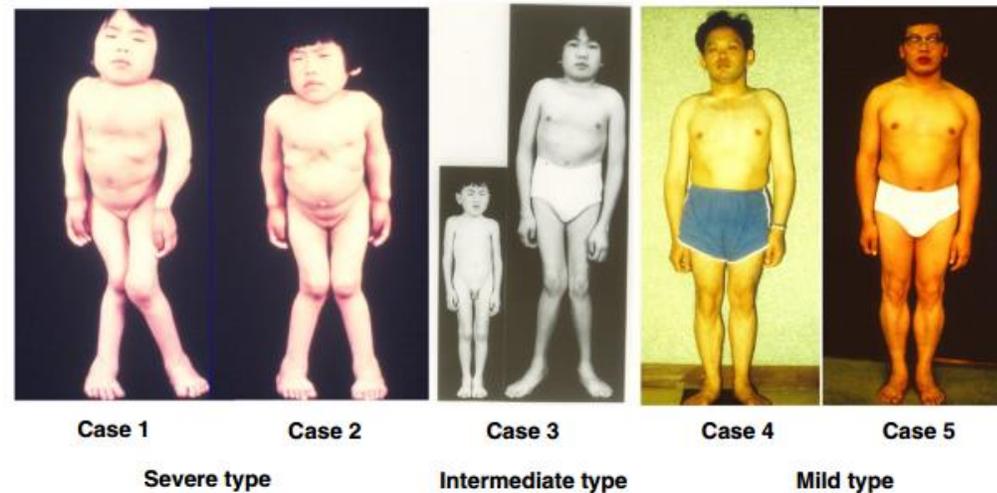


Fig. 1. Spectrum of disease progression among MPS IVA-affected individuals. Copy right permission from Gifu University.

	MUTACION 1	EXON	MUTACION 2	EXON
Familia 1	c.280C>T p.R94C	3	**c.998G>A p.G333D	9
	c.280C>T p.R94C	3	**c.998G>A p.G333D	9
Familia 2	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T p.Gly301Cys	9
Familia 3	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T p.Gly301Cys	9
Familia 4	c.901G>T p.Gly301Cys	9	**c.214T>A p.Phe72Ile	2
Familia 5	c.1156C>T p.Arg386Cys	11	c.1156C>T p.Arg386Cys	11
	c.1156C>T p.Arg386Cys	11	c.1156C>T p.Arg386Cys	11
Familia 6	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 7	c.901G>T p.Gly301Cys	9	**c.425A>T p.His142Leu	5
Familia 8	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 9	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 10	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 11	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 12	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 13	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9
Familia 14	c.901G>T p.Gly301Cys	9	c.901G>T (p.Gly301Cys)	9

- 17 pacientes en 14 familias
- 11, en estado homocigoto c.901G>T (p.Gly301Cys)
- 2 heterocigoto c.901G>T (p.Gly301Cys)
- 3 mutaciones nuevas

# MOPD



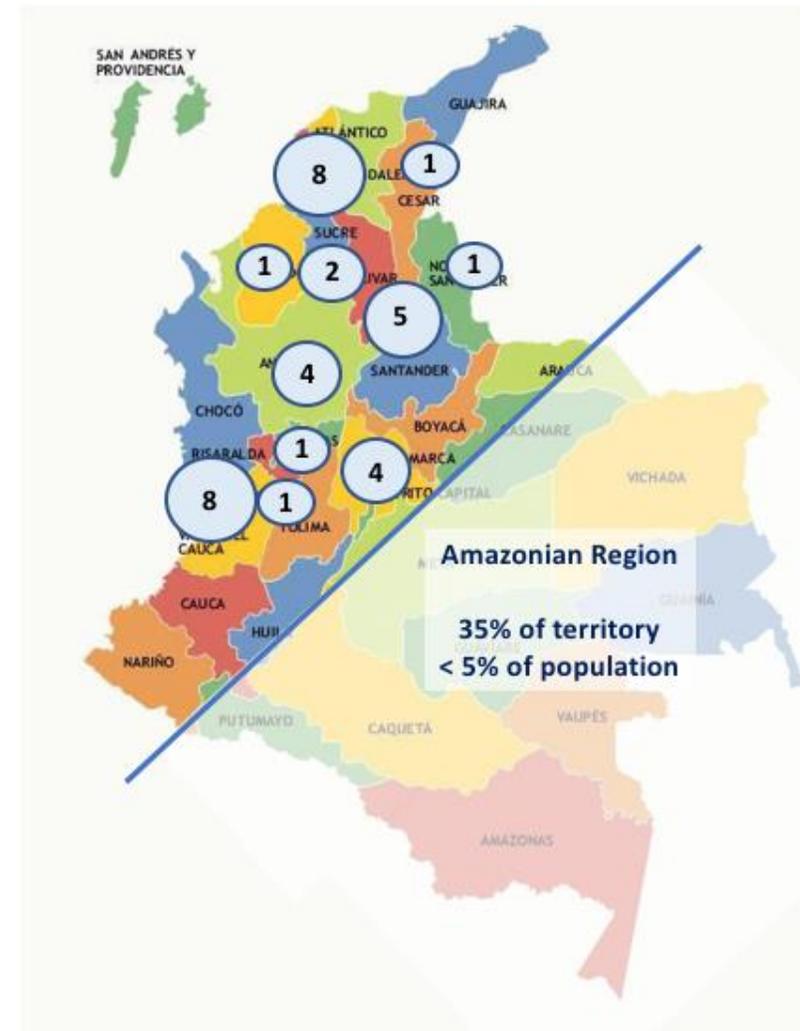
**PCNT (exon10) homozygous mutation  
c.1468C>T (p.Gln490\*)**

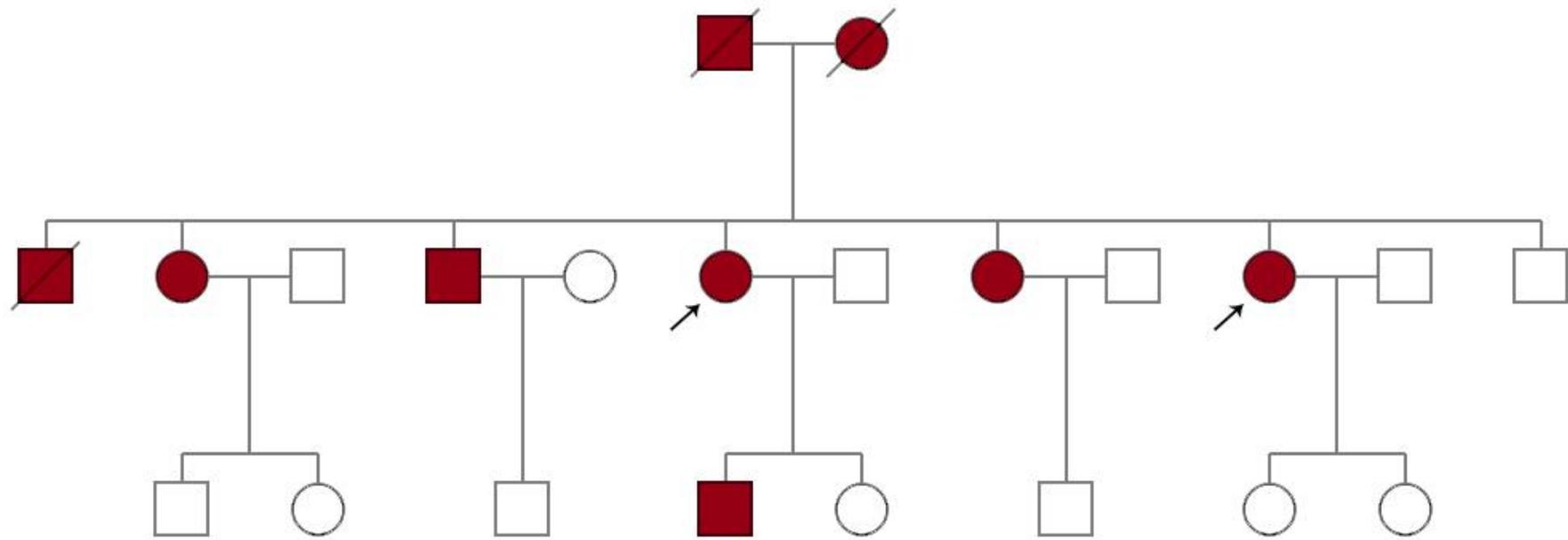
# GOLTZ

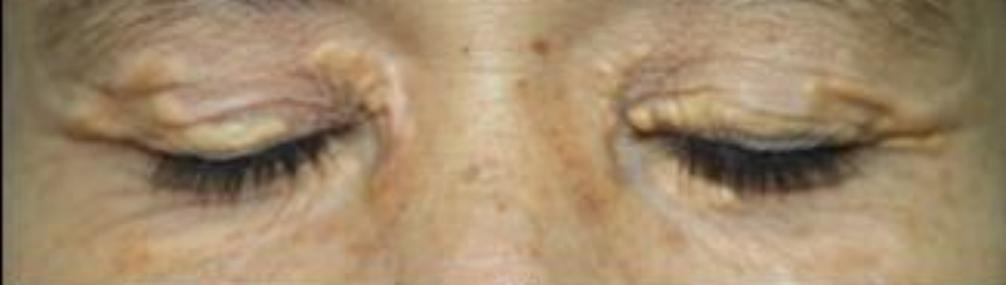


heterozygous mutation (c.67C>T  
p.Gln23\*)

ID	Allele 1			Allele 2		
	Gene	Mutations	Effect	Gene	Mutations	Effect
1	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
2	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
3	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
4	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
5	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
6	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
7	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
8	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.11G>A	P*
9	LDLR	c.314-?_940+?del	P*	LDLR	c.314-?_940+?del	P*
10	LDLR	c.314-1121_941-1446del	P*	LDLR	c.314-1121_941-1446del	P*
11	LDLR	c.314-1121_941-1446del	P*	LDLR	c.314-1121_941-1446del	P*
12	LDLR	c.1587-?_1845+?del	P*	LDLR	c.1587-?_1845+?del	P*
13	LDLR	c.682G>A	P*	LDLR	c.682G>A	P*
14	LDLR	c.1878delA	P*	LDLR	c.1878delA	P*
15	LDLR	c.502G>A	P*	LDLR	c.1358+2T>G	LP**
16	LDLR	c.502G>A	P*	LDLR	c.682G>A	P*
17	LDLR	c.1878.del	P*	LDLR	c.190+4A>T	P**
18	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.1816G>A	US***
19	LDLR	c.81C>G	P*	LDLR	c.809G>A	LP**
20	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.622>A	P*
21	LDLR	c.1187-1G>T	P*	LDLR	c.-135C>G	LP**
22	LDLR	c.68-?_940+?del	P*	LDLR	c.1587-?_1845+?de	P*
23	LDLR	c.1187-1G>T	P*	LDLR	c.1187G>A	US***
24	LDLR	c.1187-1G>T	P*	LDLR	c.1187G>A	US***
25	LDLR	c.1187-1G>T	P*	LDLR	c.2479G>A	LP**
26	LDLR	c.314-?_940+?del	P*	LDLR	c.1246C>T	P*
27	LDLR	c.11G>A	P*	APOB	c.13369.G>A	P*
28	LDLR	c.682G>A	P*	APOE	c.526C>T.	LP**
29	LDLRAP1	c.88+5G>A	LP**	LDLRAP1	c.88+5G>A	LP**
30	LDLR	c.11G>A	P*	LDLR	c.345C>G	NP****
31	LDLR	c.1216C>A	P*	NI	NI	NI
32	LDLR	c.11G>A	P*	NI	NI	NI
33	LDLR	c.314-?_940+?del	P*	NI	NI	NI
34	LDLR	c.314-?_940+?del	P*	NI	NI	NI

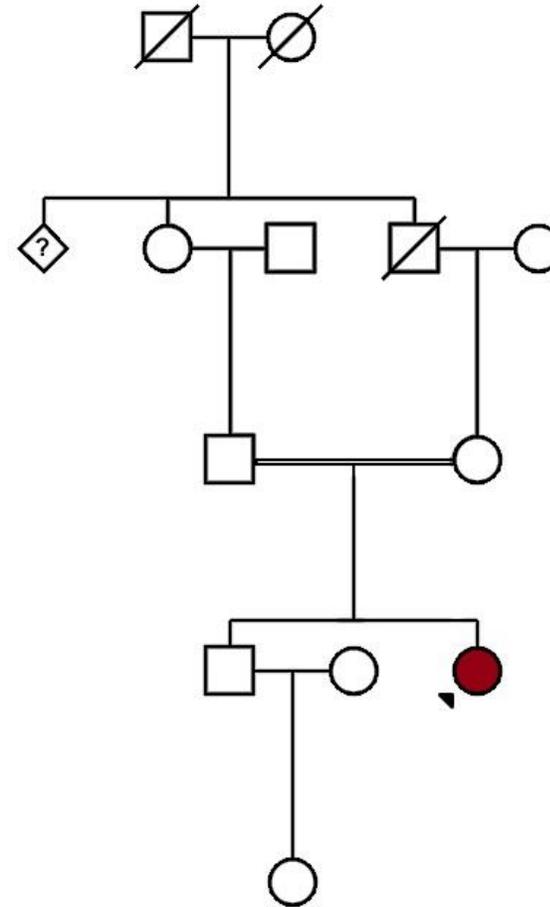






# CASO 2

PERFIL LIPIDICO				
Fecha	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Colesterol TOTAL	Trigliceridos
16-nov-07	25.69	891.71	941	118
19-nov-07	48.57	399.41	475	135
21-nov-07			724	105
12-dic-07			782	85
18-feb-08	33	709.2	766	119
28-ene-09	28	611	659	98
6-jul-11	22	646.6	689	102
6-oct-11	24	607.8	657	126
7-jun-14	44.15	613.8	672.57	73.18
17-ene-15	49.60	607.96	676.74	95.92
29-abr-16	50.1	598.17	664.5	81.16





CÓDIGO CIE10	CARDIOPATIA CONGENITA	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Q21.0	Defecto del tabique ventricular	132	25,73%
Q21.1	Defecto del tabique auricular	89	17,35%
Q25.0	Conducto arterioso permeable	51	9,94%
Q21.3	Tetralogía de Fallot	39	7,60%
Q25.1	Coartación de la aorta	31	6,04%
Q21.2	Defecto del tabique auriculoventricular	19	3,70%
Q25.5	Atresia de la válvula pulmonar	15	2,92%
Q22.5	Anomalía de Ebstein	14	2,73%
Q23.0	Estenosis de la aorta	10	1,95%
Q23.3	Insuficiencia mitral congénita	7	1,36%
Otros Códigos	Otras cardiopatías	107	20,66%
	Total	407	79,34%

Tabla 1. Diez cardiopatías más prevalentes en la consulta externa Fundación Valle del Lili 2011.

# IDENTIFICACIÓN DE MICRODELECIONES Y MICRODUPLICACIONES ASOCIADAS A LA APARICIÓN DE TETRALOGÍA DE FALLOT EN INDIVIDUOS DEL SUR OCCIDENTE COLOMBIANO

**Felipe Ruiz Botero, MD**

Estudiante maestría Ciencias Biomédicas

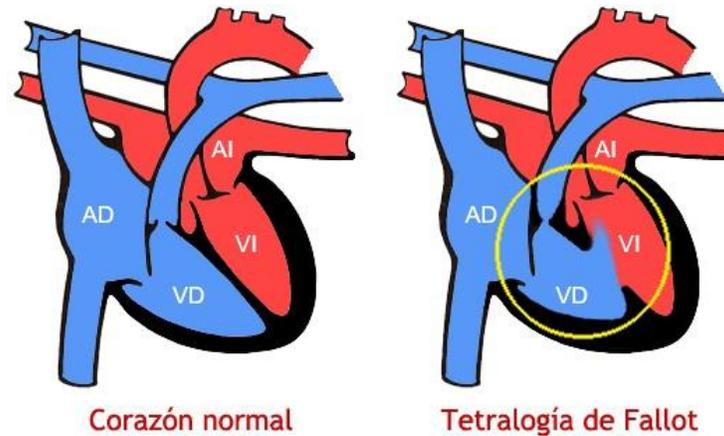
**Harry Pachajoa, MD, PhD**

Tutor



# MARCO TEÓRICO

- La tetralogía de Fallot es la cardiopatía congénita cianosante más frecuente reportada, esta se caracteriza por presentar una importante heterogeneidad clínica y genética. Esta condición afecta del 3% al 10% de recién nacidos con cardiopatías congénitas.



Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. Lancet 2009;374(9699):1462–71.

Kalra N, Klewer SE, Raasch H, et al. Update on tetralogy of Fallot for the adult cardiologist including a brief historical and surgical perspective. Congenit Heart Dis 2010;5(3):208–19.

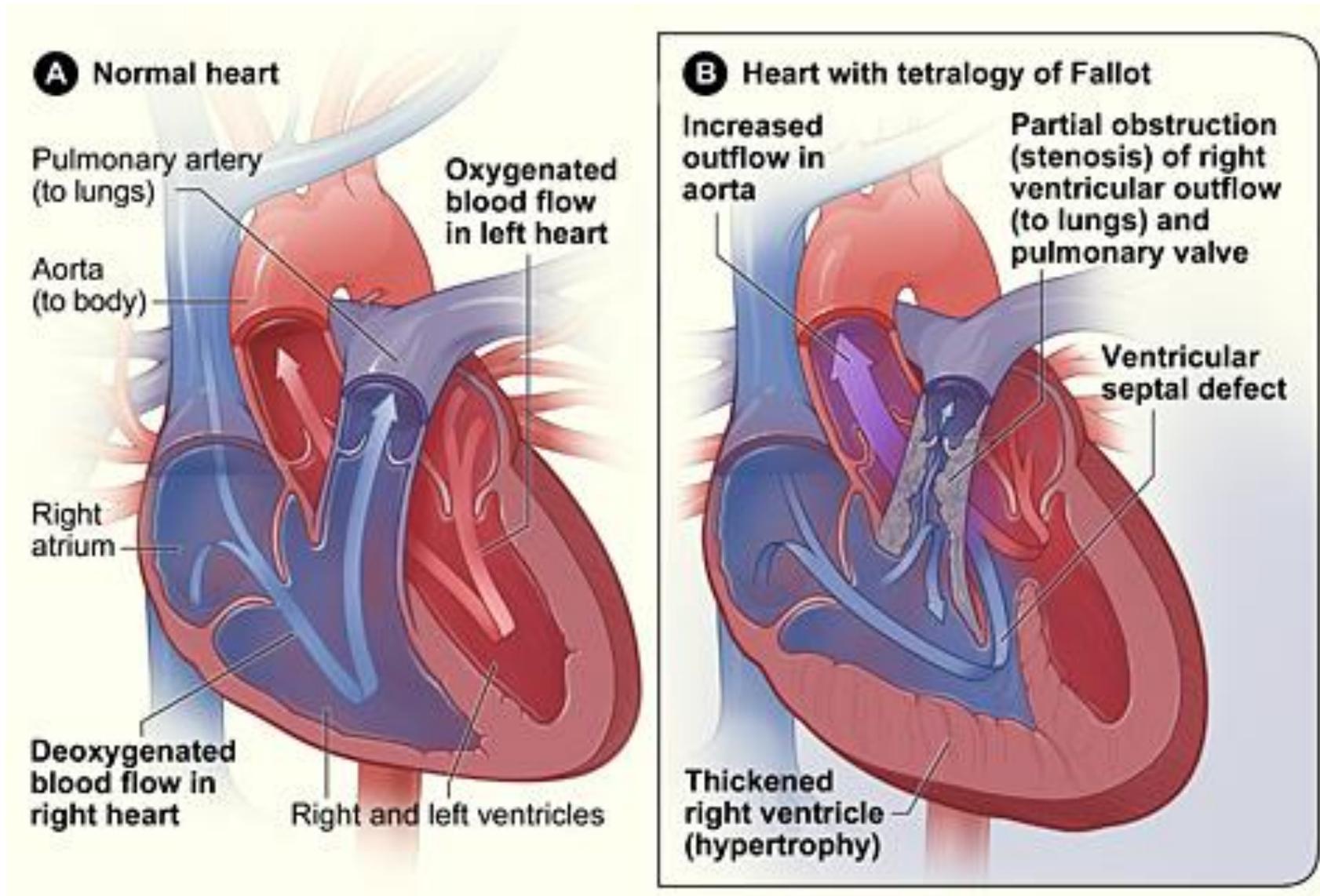


Imagen: <https://www.quora.com/What-are-the-four-components-of-tetralogy-of-fallot>

# TETRALOGÍA DE FALLOT

- La mayoría de los casos de TOF son esporádicos
- Riesgo de recurrencia es del 3%.
- La sobrevida sin tratamiento quirúrgico durante el primer año de vida es del 66%, y solo del 6% a los 30 años de vida.
- Con manejo quirúrgico la sobrevida a la adultez aumenta por encima del 85%.

Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. Lancet 2009;374(9699):1462–71.

Kalra N, Klewer SE, Raasch H, et al. Update on tetralogy of Fallot for the adult cardiologist including a brief historical and surgical perspective. Congenit Heart Dis 2010;5(3):208–19.

## Síndromes asociados a TOF

SÍNDROME	DEFECTO GENÉTICO	CARACTERÍSTICAS EXTRACARDÍACAS	SUBTIPO DE TOF	CHD ADICIONALES
Síndrome de Patau	Trisomía 13	Hendidura orofacial		Ductus arterioso persistente
		Microftalmia		Defecto del septum ventricular
		Aplasia cutís		Defecto del septum atrial
		Polidactilia		
		Déficit cognitivo		Dextrocardia
		Baja talla		
Síndrome de Edwards	Trisomía 18	Anomalías faciales		Displasia polivalvular
		Anomalías en manos		
		Anomalías cerebrales		
		Malformaciones renales		
		Déficit cognitivo		
		Baja talla		
Síndrome de Down	Trisomía 21	Anomalías faciales	CIV grande	Defecto del septum atrial
		Estenosis duodenal	Arterias pulmonares de buen tamaño	
		Enfermedad de Hirschsprung		Ventrículo derecho hipoplásico
		Hipotonía		
		Déficit cognitivo		
Delección 8p23	Delección 8p23	Anomalías faciales		Defecto canal atrioventricular
		Microcefalia		
		Hipospadias		
		Déficit cognitivo		
Síndrome de Di George/ Velocardiofacial	Delección 22q11	Anomalías faciales	Hipoplasia septum infundíbulo	Anomalías del arco aórtico
		Anomalías palatinas		Arteria subclavia izquierda aberrante
		hipocalcemia neonatal		Válvula pulmonar ausente
		Déficit inmunológico	Atresia pulmonar	Hipoplasia arterias pulmonares
		Defectos del lenguaje		Arterias colaterales mayores aorto-pulmonares
		Dificultades para el aprendizaje		

SÍNDROME	DEFECTO GENÉTICO	CARACTERÍSTICAS EXTRACARDÍACAS	SUBTIPO DE TOF	CHD ADICIONALES
Síndrome de Alagille	Mutaciones JAG1	Colestasis crónica		Estenosis múltiple arterias pulmonares periféricas
	Mutaciones Notch2	Escasez de conductos biliares intrahepáticos		
		Anomalías esqueléticas		
		Embriotoxon ocular		
		Anomalías faciales		
Síndrome de CHARGE	Mutaciones CHD7	Coloboma ocular		Anomalías arco aórtico
		Atresia de coanas		
		Anomalías auriculares		Defecto canal atrioventricular
		Hipoacusia		
		Anomalías en urogenitales		
		Baja talla		
Asociación VACTERL	Desconocido	Defectos vertebrales		
		Atresia anal		
		Atresia esofágica		
		Anomalías renales		
		Malformaciones en extremidades		
Espectro Óculo-aurículo-vertebral (Síndrome de Goldenhar)	Desconocido	Microtía		Retorno venoso pulmonar anómalo
		Microsomía hemifacial		
		Hipoplasia mandibular		
		Quiste dermoide		
		Malformaciones cervicales		

Assenza GE, Landzberg MJ; Pathophysiology in tetralogy of fallot In: Chessa M., Giamberti A., The Right Ventricle in Adults with Tetralogy of Fallot; Italia: Springer-Verlag 2012, pag 47-59

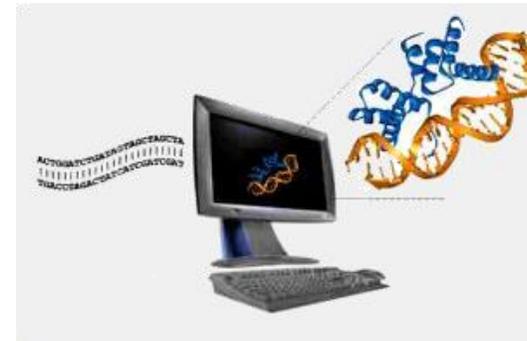
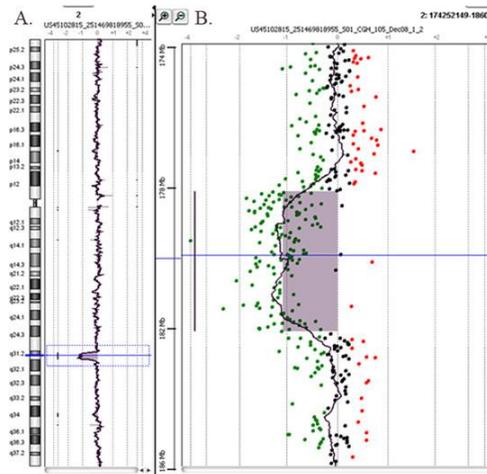
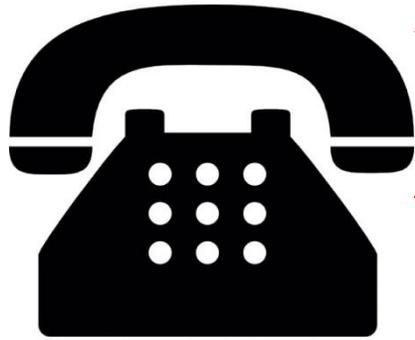
## Genes asociados a TOF no síndromico

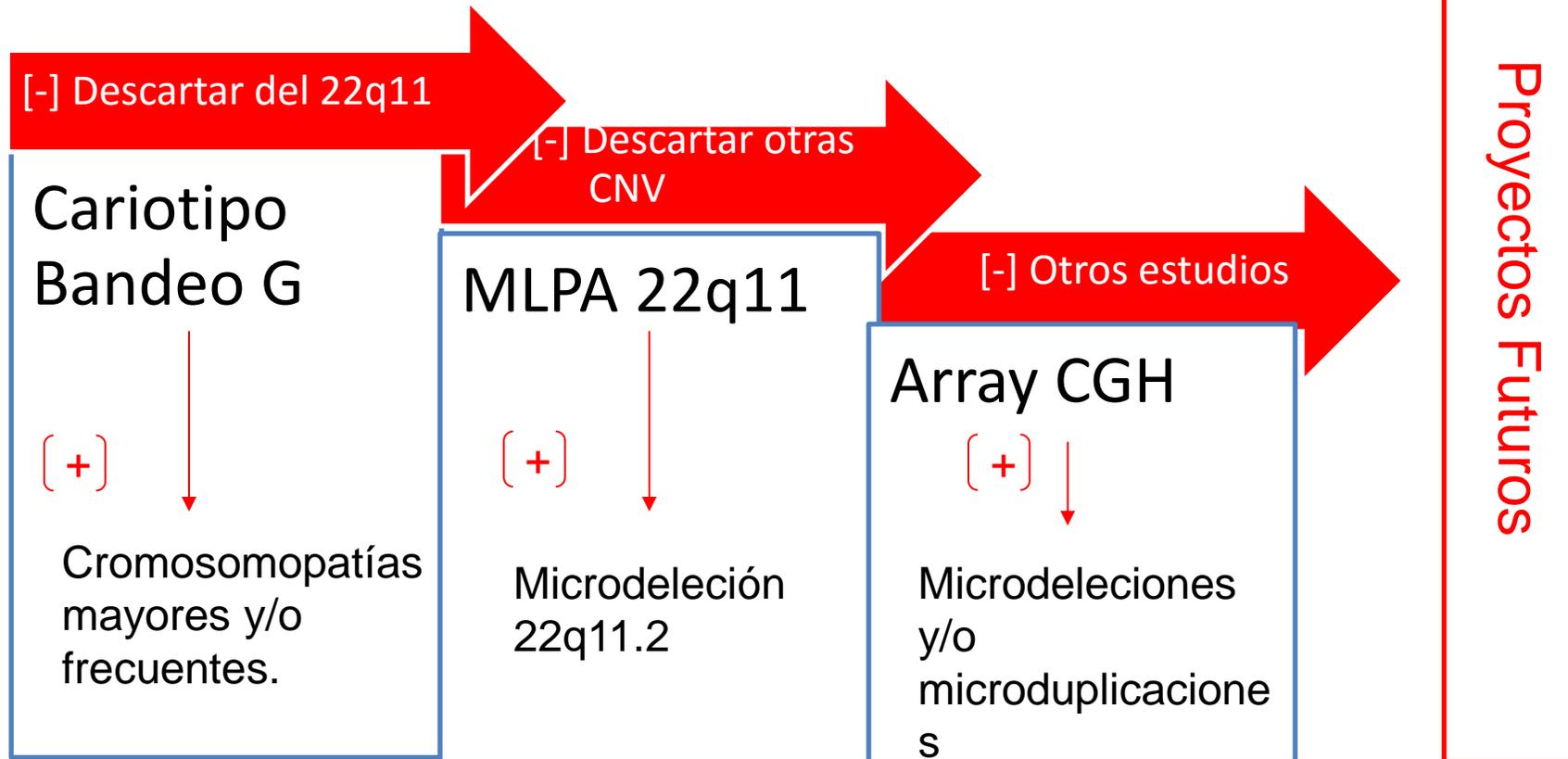
GEN	Pacientes mutados/ pacientes estudiados	%	Referencia
<i>NKX2.5</i>	6/150 9/201 2/194	4% 4.5% 1%	Goldmuntz et al. [4] McElhinney et al. [6] Rauch et al. [8]
<i>FOG2</i>	2/47	4%	Pizzuti et al. [7]
<i>CITED2</i>	3/46	6%	Sperling et al. [44]
NODAL pathway	15/121	12%	Roessler et al. [5]
<i>JAG1</i>	3/94 3/112	3% 2.7%	Bauer et al. [9] Guida et al. [10]
<i>TBX1</i> variants	3/93 2/191	3% 1%	Griffin et al. [45] Rauch et al. [8]
<i>FOXA2</i>	4/93	4%	Topf et al. [46]
<i>GJA5</i>	2/178	1%	Guida et al. [47]
<i>FOXC1</i>	1/93	1%	Topf et al. [46]
<i>HAND2</i>	1/93	1%	Topf et al. [46]

Assenza GE, Landzberg MJ; Pathophysiology in tetralogy of fallot In: Chessa M., Giamberti A., The Right Ventricle in Adults with Tetralogy of Fallot; Italia: Springer-Verlag 2012, pag 47-59

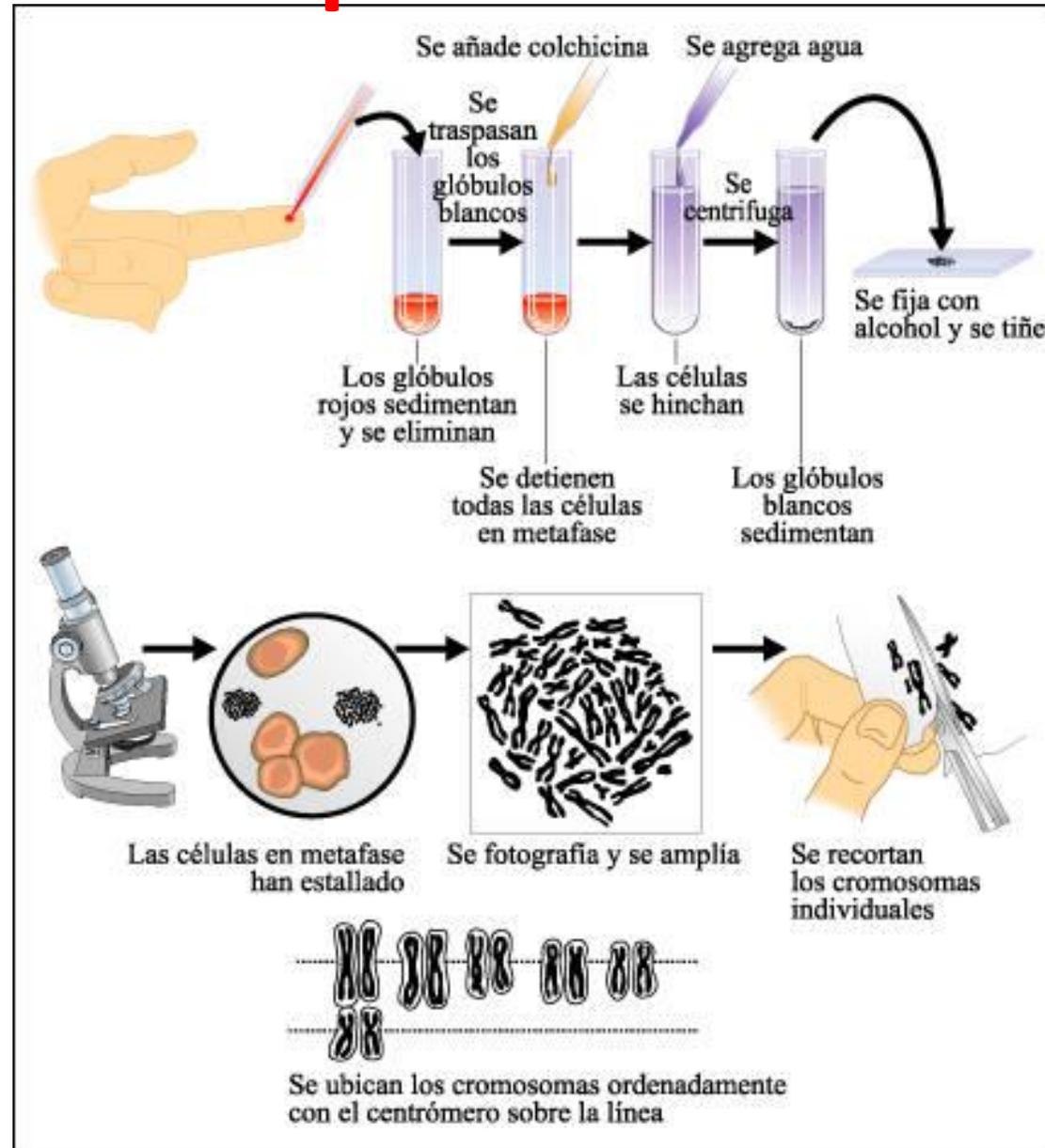
# ICD-10

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES



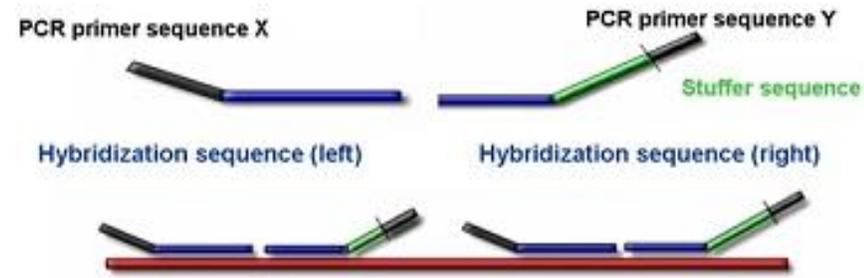


# Cariotipo Bando G



# MIPA

## 1. Denaturation and Hybridization



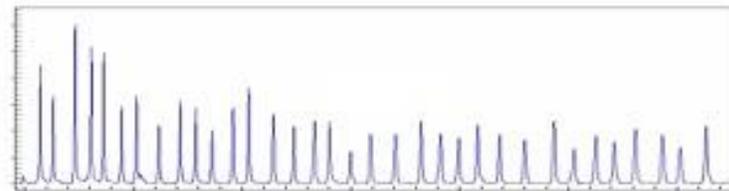
## 2. Ligation



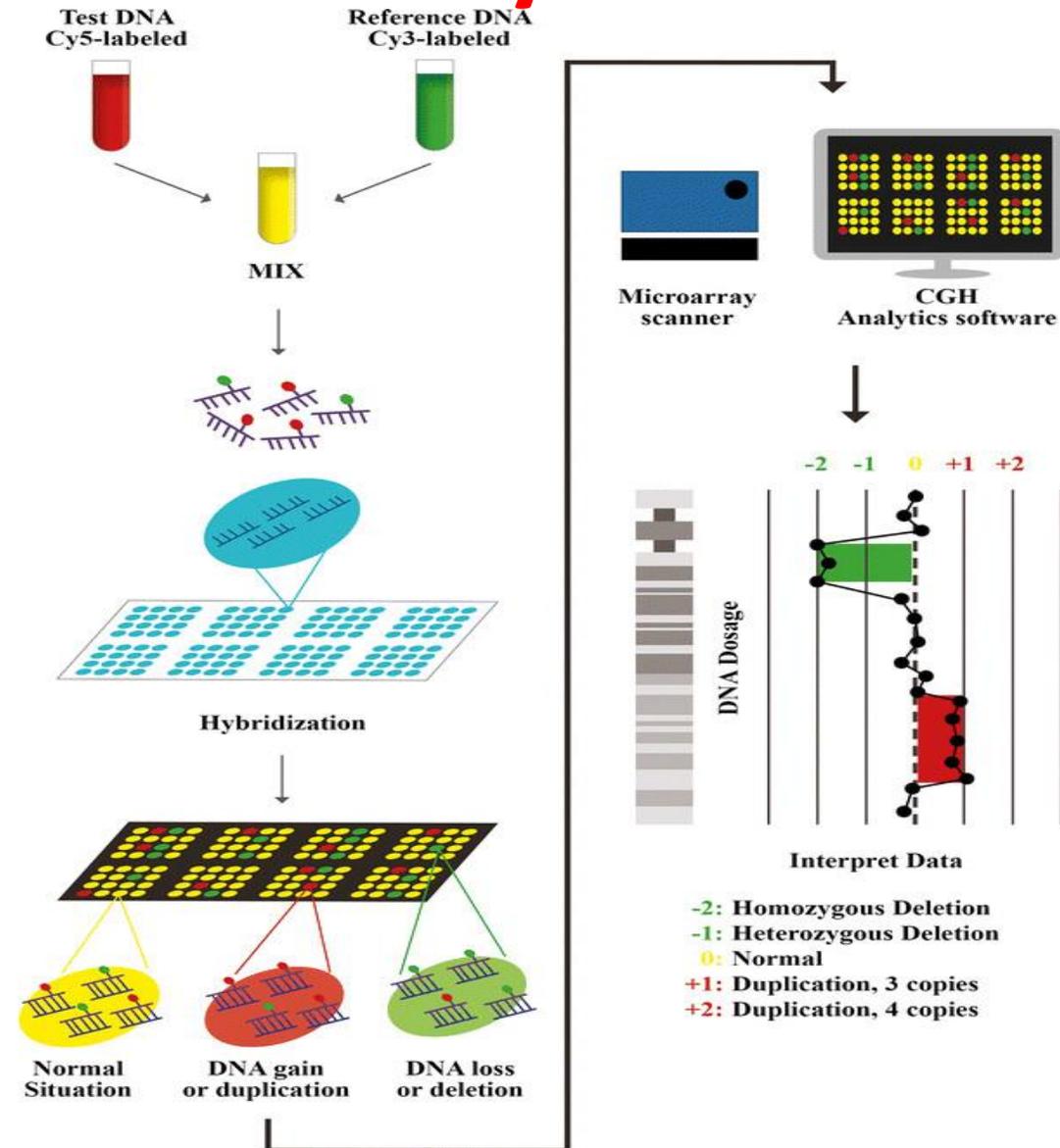
## 3. PCR with universal primers X and Y exponential amplification of ligated probes only



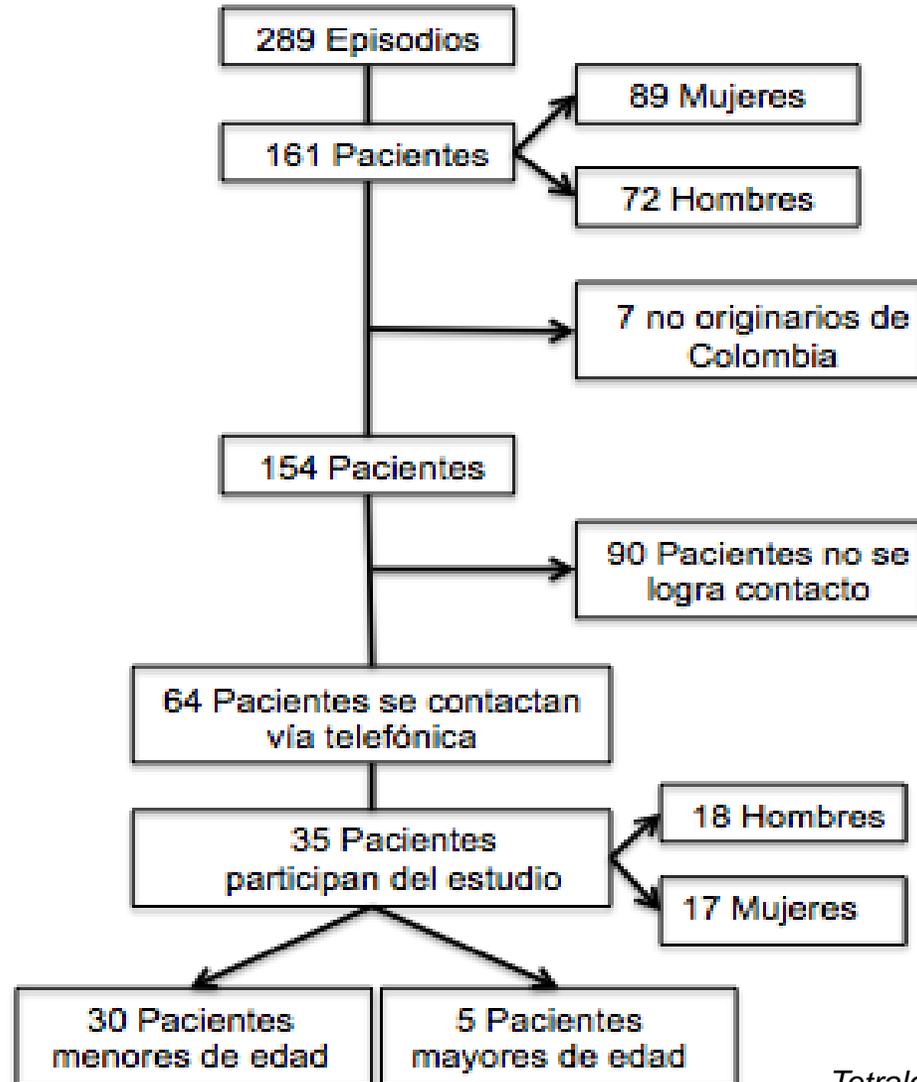
## 4. Fragment analysis



# Array CGH

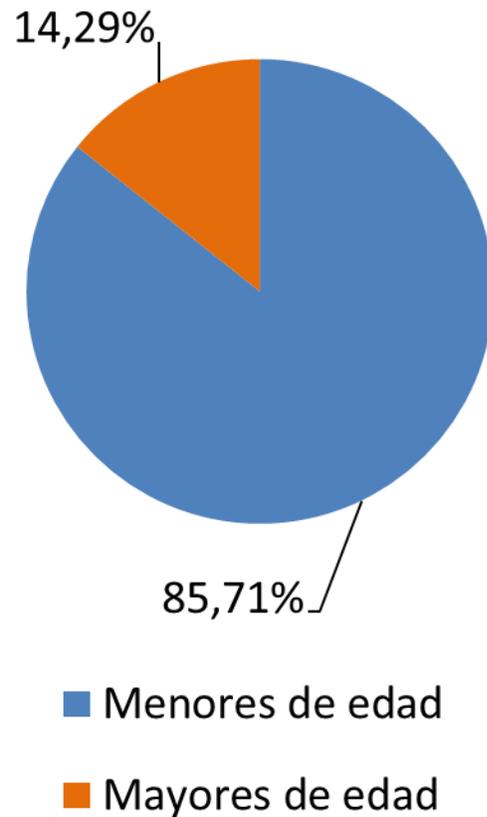


# RESULTADOS

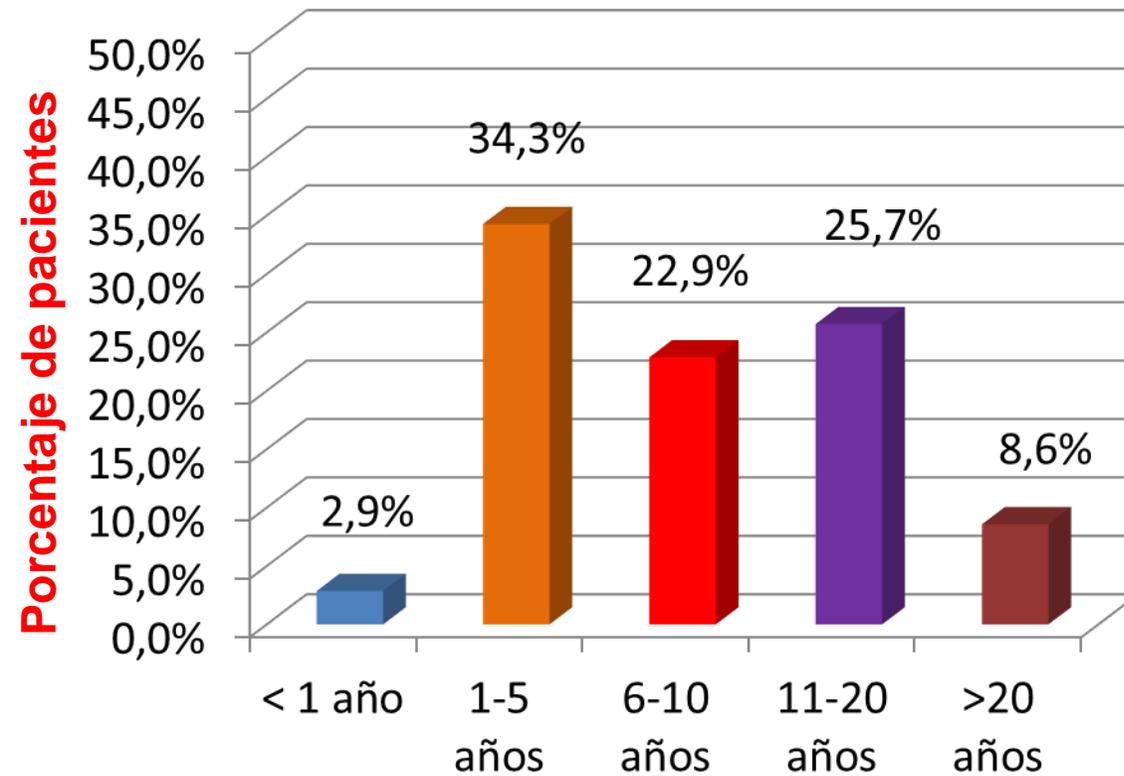


# Edad de los pacientes

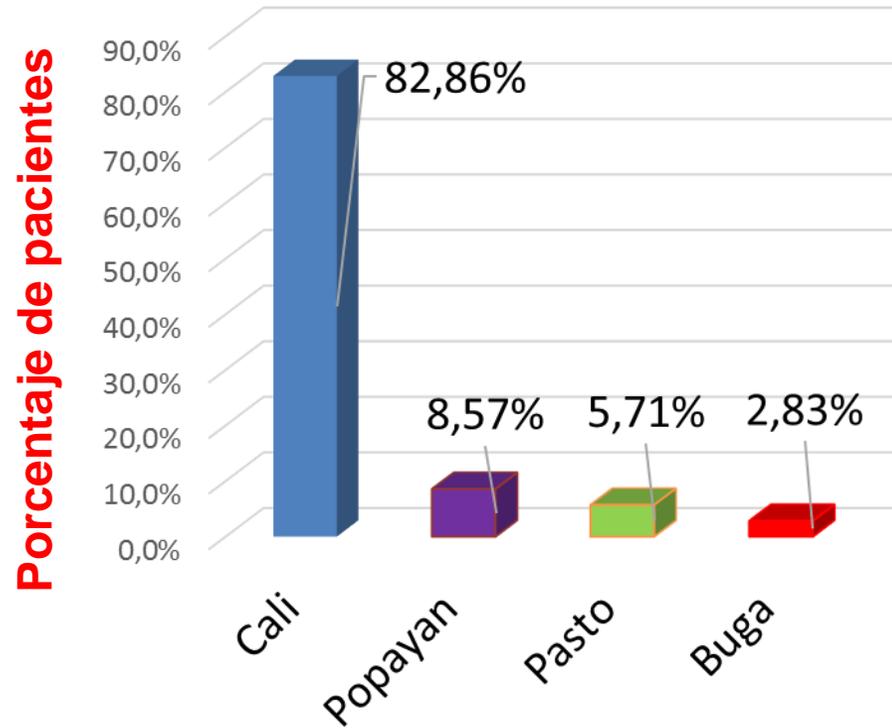
## Mayoría de edad



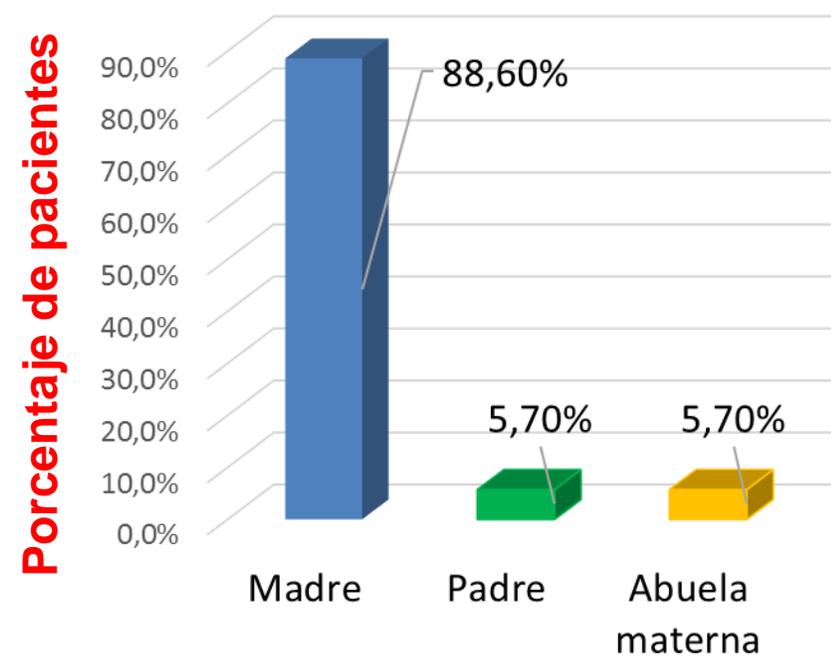
## Grupos etários



## Ciudad de Origen

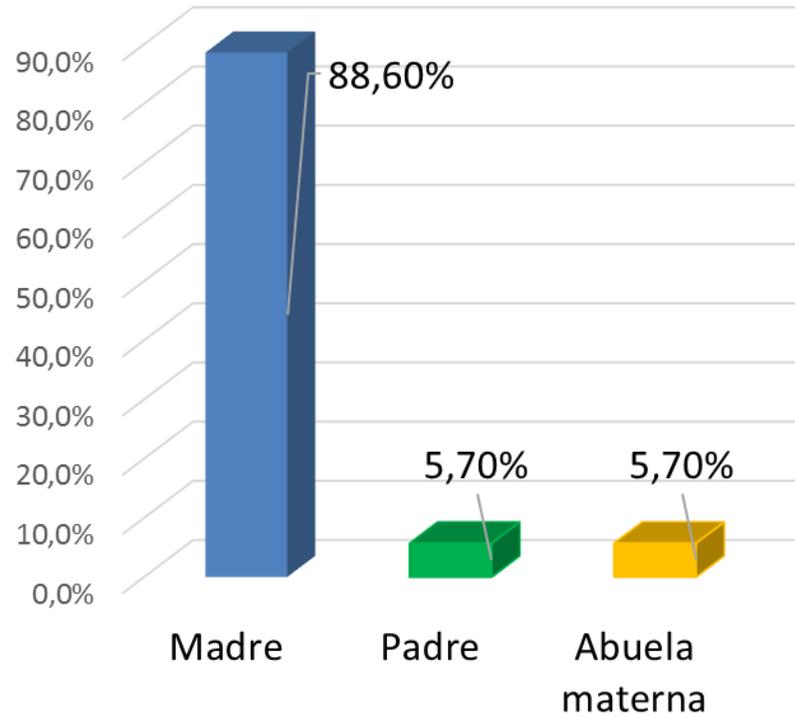


## Cuidador principal



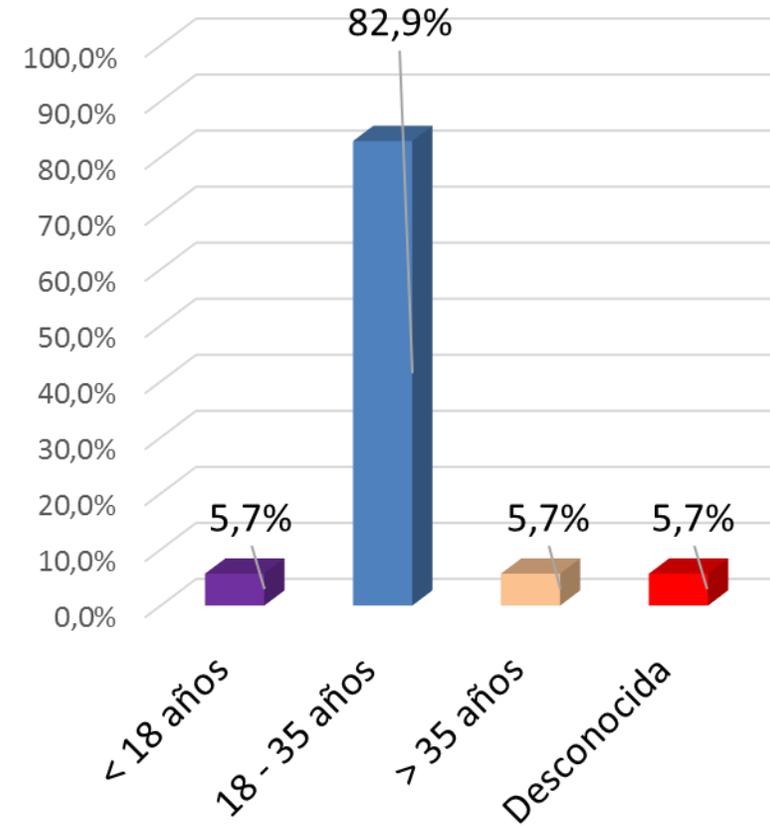
## Cuidador principal

Porcentaje de pacientes

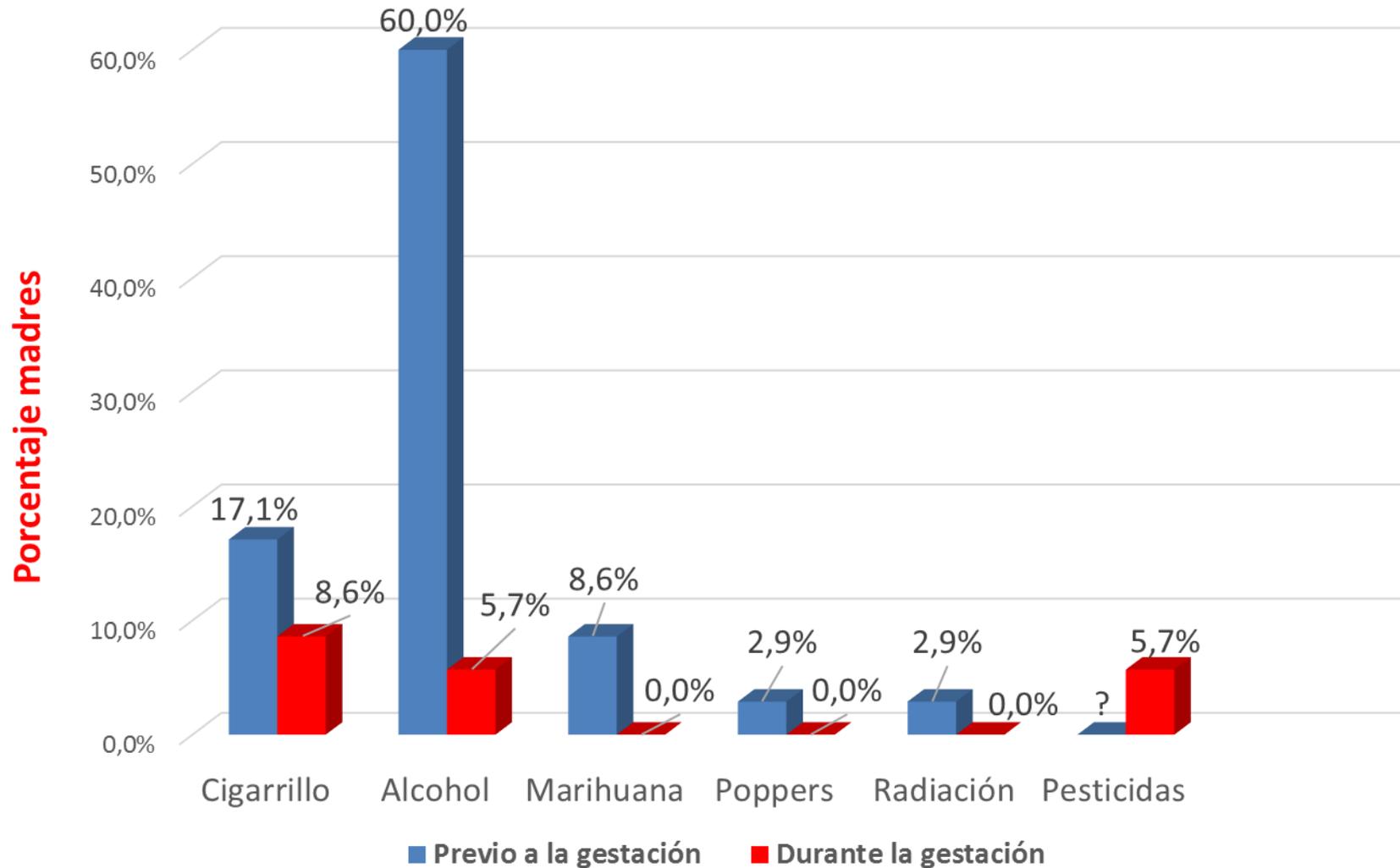


## Edad materna durante la gestación

Porcentaje de Madres

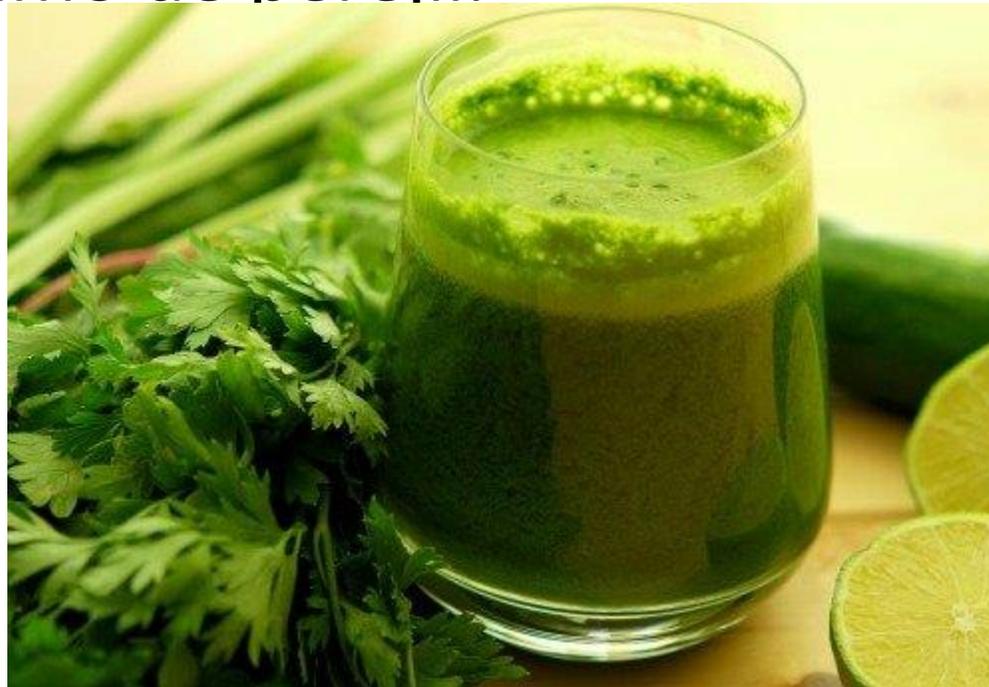


# Exposición Tóxicos



# Intentos abortivos

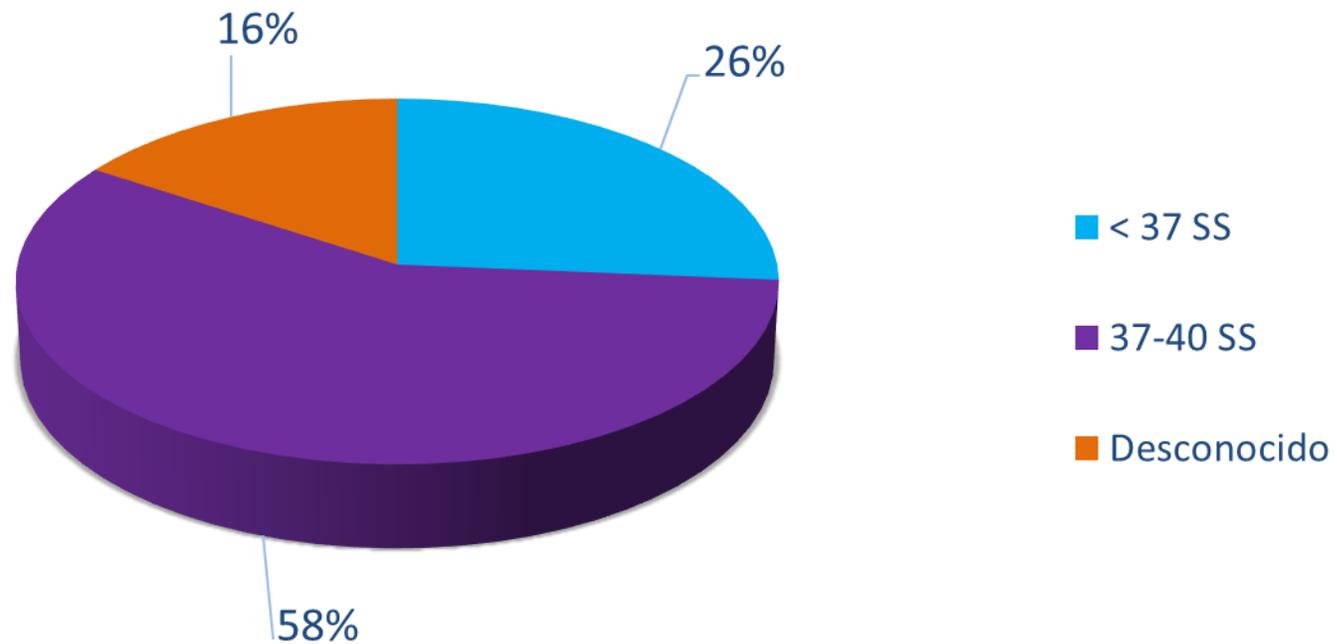
- En 5.7% (2 casos) se reportaron intentos abortivos durante la gesta. en un caso la madre refiere consumo de aspirinas y en el otro caso con zumo de perejil.



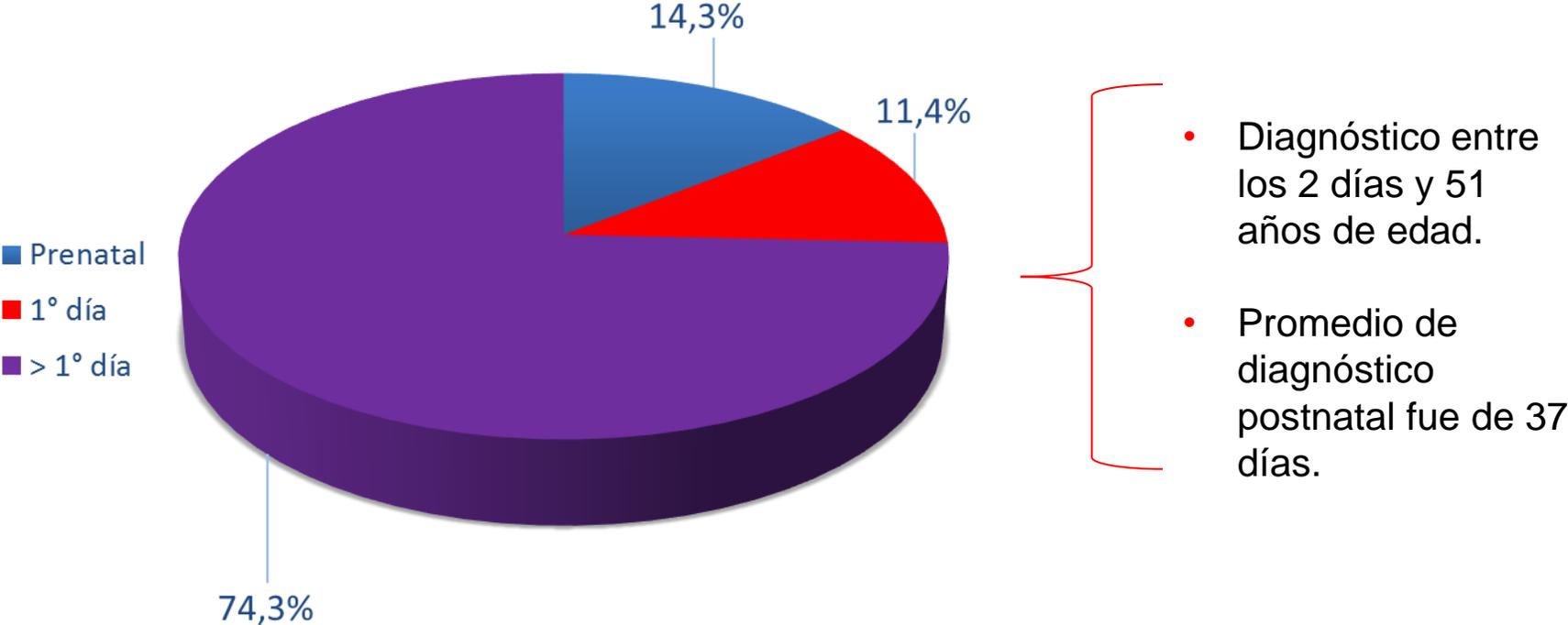
# Patologías identificadas durante la gestación

40% (14 casos)	ITU/IVU
20% (7 casos)	AMENAZA DE ABORTO
17.14% (6 casos)	PRECLAMPSIA
11.43% (4 casos)	AMENAZA PARTO PRETERMINO
8.57% (3 casos)	HTA INDUCIDA POR EL EMBARAZO
5.7% (2 casos)	DIABETES GESTACIONAL
5.7% (2 casos)	HIPEREMESIS GRAVIDICA
2.9% (1 caso)	ANEMIA
2.9% (1 caso)	BEBE MACROSOMICO
2.9% (1 caso)	BRONQUITIS
2.9% (1 caso)	HIDRONEFROSIS
2.9% (1 caso)	MIOMATOSIS UTERINA
2.9% (1 caso)	POLIHIDRAMNIOS
2.9% (1 caso)	RCIU
2.9% (1 caso)	RUBEOLA
2.9% (1 caso)	TOXOPLASMOSIS
2.9% (1 caso)	VIH

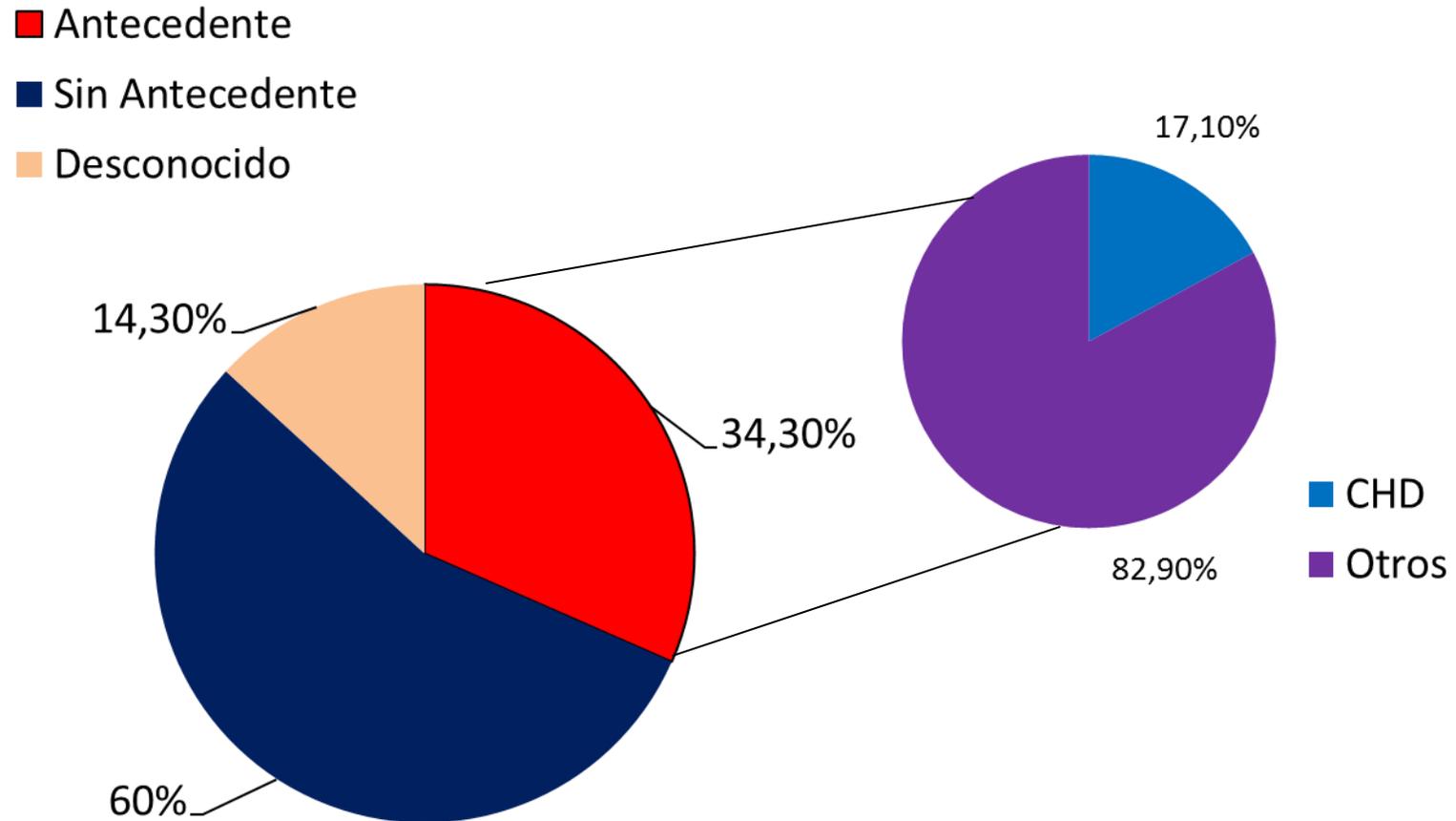
# Termino de la gestación



# Diagnostico TOF

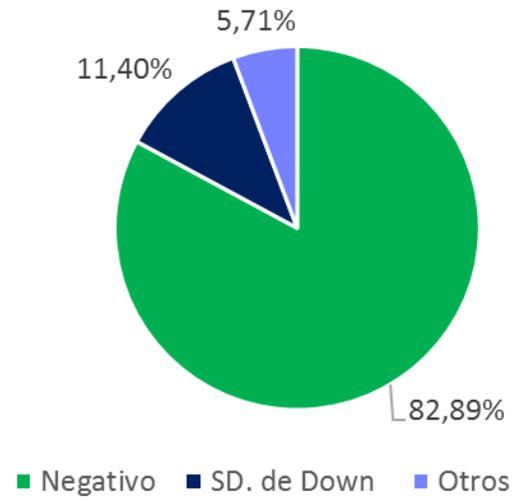


# Antecedentes familiares



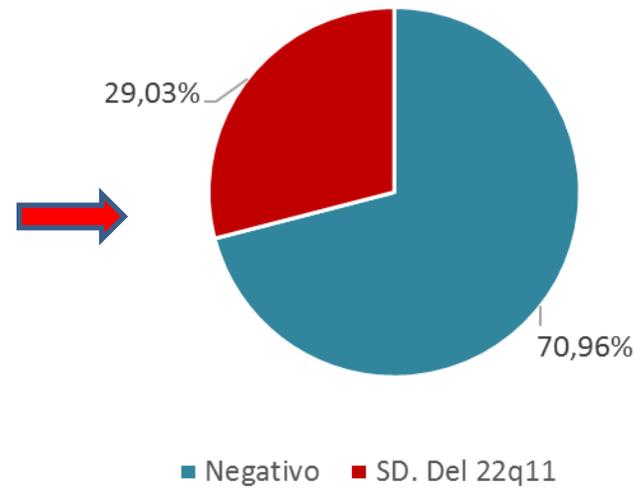
# RESULTADOS

## Cariotipo Bando G



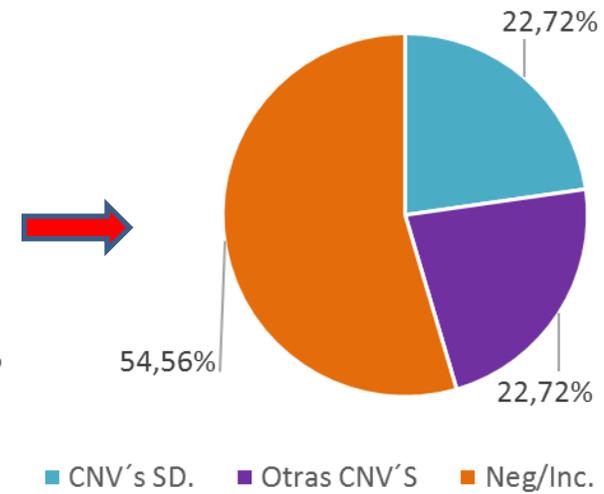
n= 35 pacientes

## MLPA



n= 31 pacientes

## Array CGH



n= 22 pacientes

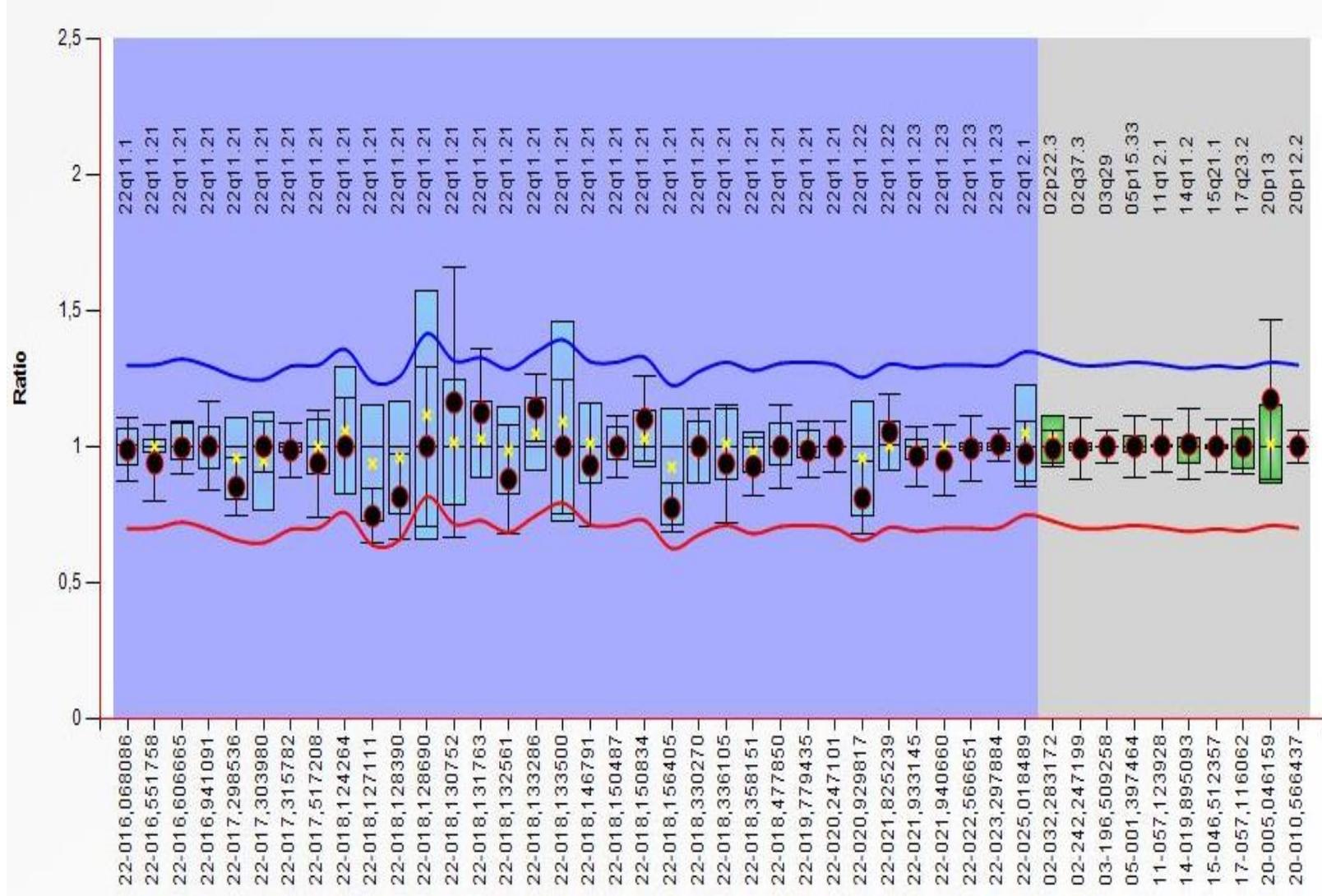
# RESULTADOS CARIOTIPO BANDEO G

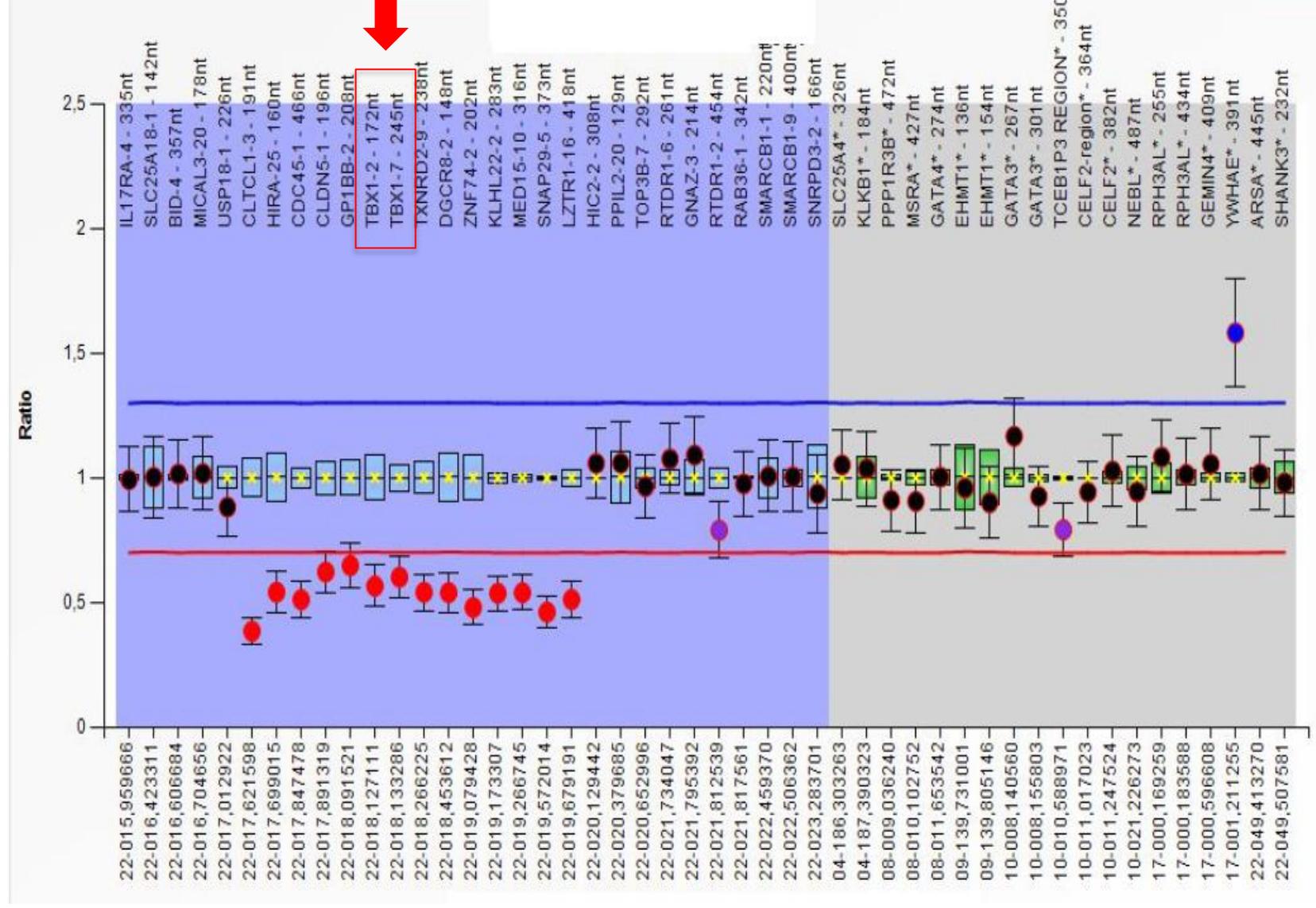
Número de Pacientes	Cariotipo Bando G
13	46,XX
16	46,XY
2	47,XY+21
2	47,XX+21
1	46,XX (46, XX, der(7)t(7;14)(q36;q21)[1]/46, XX [99])
1	46,XX[13]/47,XX+21[2]

# Resultados MLPA 22q11.2

		Género		Total por resultado
		Masculino	Femenino	
Delección 22q11	Positivo	4	5	9
	Negativo	12	10	22
Total por género		16	15	31

☐ Pacientes 9, 15, 17, 21 se excluyen por diagnóstico de Trisomía 21 (Síndrome de Down).





# Resultados Array CGH

- 55,6% (10 casos) presentan deleciones o duplicaciones que han sido previamente asociadas en las bases de datos DECIPHER y ClinVar con la presencia de fenotipos clínicos asociados a TOF.
- 27,8% (5 casos) síndromicos:
  - 1 caso de síndrome por deleción 19p13.3 , región que también compromete el gen STK11, asociado al síndrome de Peutz Jegher.
  - 3 casos de síndrome por duplicación 9q34.3 .
  - 1 caso de síndrome por deleción 18p-.

# Resultados Array CGH

- En 16.7% (3 casos) los hallazgos no son congruentes con reportes previos de pacientes con fenotipos que incluyen TOF.
- 5,6% (1 caso) la calidad de la muestra de ADN fue insuficiente.
- 4 Casos 22q11 con resultado concordante.



# CONCLUSIONES

- Protocolo permitió el diagnóstico etiológico en 51.4% (18 casos) de los pacientes.
- La causa etiológica más frecuente es el Síndrome por delección 22q11, identificado en el 25.7% (9 casos) de los pacientes.
- 11.4% (4 casos) de pacientes con trisomía 21.
- 40% (14 casos) asociados a síndromes por microdelección o microduplicación génica, Incluyendo delección 22q11.

# CONCLUSIONES

- En 14.28% (5 casos) se identificaron microdeleciones o microduplicaciones en regiones previamente asociadas con fenotipo de tetralogía de Fallot no sindrómica.
- En la población estudiada se evidencia un aporte causal de las variantes de copia numérica superior a lo reportado en la literatura (40%).
- Influencia por un sesgo de incidencia - prevalencia.

# CONCLUSIONES

- Los hallazgos evidenciados en los pacientes con ganancias en la región 9q34.3 sugieren un posible rol de una región crítica, que afecta genes adyacentes al gen RXRA.
- Se sugiere la posibilidad de que ganancias en el NOTCH1 pudieran presentar, dentro de su espectro fenotípico tetralogía de Fallot.
- Los hallazgos descritos en pacientes con ganancias en 1p36.3 insinúan que alteraciones en el gen PRDM16 podrían relacionarse con diferentes alteraciones cardiovasculares.

