

Análisis del situs y concordancia de los segmentos cardiacos en pacientes portadores de las anomalías tronco-conales mas relacionadas con el espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial en el periodo de noviembre/1997 a octubre/2002.

Resumen:

Fueron analizados el situs y la concordancia de los segmentos cardiacos en los pacientes portadores de una anomalía tronco-conal correspondientes al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial. A este análisis se añaden aquellos pacientes que con igual diagnostico fallecieron en igual periodo.

Objetivos:

Generales

-Conocer las características del fenotipo cardiovascular de las anomalías tronco-conales que se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial

Específicos

-Conocer las características del situs visceral y la concordancia de los segmentos cardiacos de las anomalías tronco-conales que se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial. Material y métodos:

Se estudian los pacientes que fueron evaluados en nuestro Centro de Rehabilitación Cardiovascular en el periodo comprendido entre Noviembre/1997 a Octubre/2002 portadores de una anomalía tronco-conal que con frecuencia se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial. En este universo fueron incluidos además aquellos pacientes que fallecieron y fueron portadores de una anomalía tronco-conal cumpliendo los criterios de inclusión. Los resultados se llevan a base de datos en Access/Office 2003.

Conclusiones: El situs no presento grandes variaciones. La discordancia veno-atrial fue relacionada con las anomalías del sistema venoso de cava. No existieron grandes variaciones en la concordancia atrio-ventricular. Y la concordancia ventrículo-arterial fue manifiesta en la atresia pulmonar con septum abierto, tetralogía de Fallot y en la interrupción del arco aórtico tipo B, no así en el resto. Este estudio es el punto de partida en la profundización del conocimiento de estas anomalías.

Palabras claves: Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial. Anomalía tronco-conal.

Glicerio Ceballos Puentes
Cardiocentro William Soler.
cardiped@infomed.sld.cu

Introducción:

Los defectos cardiovasculares congénitos determinan una alta mortalidad. La variabilidad determinada por mecanismos diferentes en momentos diferentes, hace complejo el estudio de las mismas. Dentro del grupo de anomalías que se manifiestan de forma crítica, los defectos con participación del tracto de salida del ventrículo derecho (VD) y los vasos derivados de los arcos branquiales ocupan un lugar relevante, anomalías que reciben denominaciones variables lo que hace más difícil su clasificación.

Diferentes autores han tratado de abordar diferentes clasificaciones atendiendo diversas características para la misma. A continuación relacionamos la utilizada por EB. Clark atendiendo al mecanismo de la patogenia (solamente incluimos las cardiopatías que motivan nuestro estudio) (1, 2).

Grupo 1: Anormalidades de migración del tejido ectomesenquimatoso.

- 1) Defecto septal ventricular sub-arterial tipo 1.
- 2) Doble emergencia de ventrículo derecho.
- 3) Tetralogía de Fallot.
- 4) Atresia pulmonar con defecto septal ventricular.
- 5) Ventana aorta-pulmonar.
- 6) Tronco arterioso común
- 7) Transposición de grandes vasos.
- 8) Interrupción del arco aórtico tipo B.
- 9) Doble arco aórtico.

Grupo 2: Flujo sanguíneo intracardiaco anormal.

Grupo 3: Anormalidades de Muerte celular.

Grupo 4: Anormalidades de la Matriz extracelular.

Grupo 5: Crecimiento anormal "tipo diana"

Grupo 6: Anormalidades del Situs o tipo ASA.

El grupo de cardiopatías que motivó la realización de este estudio se encuentra dentro del grupo de migración anormal del tejido ectomesenquimatoso (crestas neurales) relacionado al espectro clínico DiGeorge/Velocardiofacial (CATCH-22: cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcaemia) que involucra anormalidades de la 3^{ra} y 4^a bolsas faríngeas en la etapa embrionaria, determinando: cardiopatías tronco-conales,

anomalías faciales, y ausencia de timo y paratiroides; vinculado estrechamente al cromosoma 22 (3, 4).

El espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial se ha relacionado además con otro "locus" asociado al cromosoma 10p, pero con menor frecuencia (5) lo que muestra la heterogeneidad genética del mismo. Además se ha asociado a otras entidades (6, 7, 8). El grupo de anomalías tronco-conales se han visto asociadas a: microdelección 22q11, Síndrome de Alagille (JAGGED1), Síndrome de Waardenburg (PAX3), trisomía 21, asociación CHARGE, mutaciones puntuales de NKX2.5, etc. (9, 10, 11).

Para el análisis de los defectos cardiovasculares debemos considerar al corazón como una estructura segmentada, representadas por 3 regiones: atrios, ventrículos, y grandes arterias (12, 13, 14). Aunque en la práctica cada región es evaluada independientemente, siguiendo la dirección del flujo sanguíneo, lo que determina las siguientes regiones (15):

- Venas sistémicas y pulmonares.
- Atrios.
- Válvulas atrio-ventriculares.
- Tracto de salida de ventrículo derecho e izquierdo (infundíbulo y cono).
- Válvulas semi-lunares.
- Grandes vasos.

Estos comentarios se sustentan sobre la importancia del proceso de ASA de la morfogénesis del corazón, ya que muchos defectos cardiovasculares están ligados a desordenes de lateralidad. Por ello debemos definir al situs solitus donde el corazón está dirigido hacia el lado izquierdo del tórax, donde el ápex se dirige hacia la izquierda. El pulmón izquierdo es bilobulado y el derecho trilobulado. Y los órganos viscerales se relacionan, estómago y bazo a la izquierda, hígado y páncreas a la derecha (16).

Los dos mayores componentes maduros del corazón en la etapa de embriogenesis son el atrio y el ventrículo de la etapa de tubo cardiaco. Siendo morfológicamente distintos y generados por diferentes poblaciones celulares. Diferentes estudios van permitiendo conocer la especificidad de los factores que determinan la misma, conllevando a la diferenciación del fenotipo celular de cada una de las estructuras del corazón, la diversidad de elementos que juegan un rol en esta etapa, genes diversos, factores de transcripción, etc. Solamente los estudios en modelo animal han permitido su mejor comprensión, aunque existen muchas incógnitas aun (17).

Luego de estos comentarios, se considera oportuno definir los límites anatómicos del tracto de salida del ventrículo derecho, ventrículo que juega un rol importante en el grupo de cardiopatías que estudiamos, los cuales son: Desde la válvula pulmonar y su límite con la región trabeculada del ventrículo derecho correspondiente al plano tangencial, al borde proximal de la cresta supraventricular. Por lo que las paredes del tracto de salida del VD son: 1) Cresta supraventricular, 2) Pared izquierda (pared septal). 3) Su pared interior.

Luego de muchos estudios en embriones de pollo permitieron a MV de la Cruz en su publicación con Markwald afirmar: 1) El rodete conal dextro dorsal contribuye al desarrollo de la cresta supraventricular. 2) El rodete sinistroventral contribuye al desarrollo de la pared izquierda del tracto de salida del VD, la llamada pared septal y 3) La zona de la pared anterior del cono, equidistante a ambos rodetes conales, contribuye al desarrollo de la pared anterior del VD, hechos que permite afirmar el origen del tracto de salida pero no su incorporación (18).

Otro elemento que debemos definir será el septum aorta-pulmonar, derivado de las células de las crestas neurales, formación entre 4to y 6^{to} par de arcos aórticos, el cual será el responsable de la creación de dos canales arteriales (pulmonar y aórtico) que sufrirán una

serie de cambios hasta la circulación definitiva. Es bueno aclarar que el septum Aorta-pulmonar tiene 3 componentes: Un componente septal verdadero aorta-pulmonar del saco aórtico dividiendo la base de la aorta y tronco-pulmonar, un componente troncal dividiendo las valvas semilunares y un componente conal dividiendo la porción intra-cardiaca del tracto de salida proximal a las valvas. Esta distinción es importante considerar ya que el defecto tipo Ventana Aorta-pulmonar, es un defecto de la porción distal del septum del tracto de salida que no envuelve la porción proximal.

Objetivos:

Generales

-Conocer las características del fenotipo cardiovascular de las anomalías tronco-conales que se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial.

Específicos

-Conocer las características del situs visceral y la concordancia de los segmentos cardiacos de las anomalías tronco-conales que se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial.

Material y métodos:

Se recopilan todos los pacientes que fueron evaluados en nuestro Centro de Rehabilitación Cardiovascular en el periodo comprendido entre Noviembre/1997 a Octubre/2002 portadores de una anomalía tronco-conal que con mayor frecuencia se asocian al espectro clínico del Síndrome DiGeorge/Velocardiofacial, los cuales recibieron tratamiento quirúrgico. En este universo fueron incluidos además aquellos pacientes que fallecieron, y los cuales fueron portadores de una anomalía tronco-conal cumpliendo los criterios de inclusión. De los pacientes seleccionados se analizan los estudios ecocardiograficos y/o hemodinámicos. Los resultados se llevan a base de datos en Access/Office 2003 atendiendo: Situs. Concordancia. Tipos de estenosis. Características de la arteria pulmonar y ramas. Tipo de defecto interventricular. Cabalgamiento. Tipo de arco aórtico. Coronarias y PCA. Solo se exponen las características del situs visceral

y la concordancia de los segmentos cardiacos.

Criterios de inclusión: Todos aquellos pacientes que fueron evaluados en nuestro de Centro de Rehabilitación y aquellos pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 a octubre/2002 los cuales eran portadores de las cardiopatías:

Tipos de anomalías tronco-conales:

Atresia pulmonar con septum abierto.

Tetralogía de Fallot en sus diferentes variedades.

Doble emergencia de ventrículo derecho.

Interrupción del arco aórtico tipo B

Tronco arterioso.

Defecto septal supracristal

Relacionados con el espectro DiGeorge/Velocardiofacial (Diagnóstico establecido por ecocardiografía y/o angiografía).

Criterios de exclusión: Todos los pacientes que ingresaron o fallecieron en otro periodo y/o no eran portadores de las cardiopatías antes relacionadas.

Abreviaturas: Atresia pulmonar con septum abierto (AP-CIV). Doble emergencia de ventrículo derecho (DEVD). Tetralogía de Fallot (TF). Transposición de grandes vasos con comunicación inter-ventricular (TGV-CIV). Interrupción de arco aortico tipo B (IAA tipo B).

Resultados:

El universo estudiado de pacientes y fallecidos en el periodo comprendido entre noviembre/1997 a octubre/2002 ascendió a un total de 464 (349 pacientes y 115 fallecidos) de los cuales no fueron útiles 202 de los mismos (163 pacientes y 39 fallecidos), mas del 50%+ 1 fueron útiles para nuestro análisis (Ver figura 1).

Solamente fue encontrado un paciente portador de TGV-CIV con situs anómalo con mesocardia, dextro-ápex con discordancia atrio-ventricular (Ventrículo derecho de morfología

izquierda y ventrículo izquierdo de morfología derecha) (Ver figura 2).

La concordancia veno-atrial se comporto con predominio de la misma, con excepción de algunos casos por motivos de Vena Cava izquierda persistente drenando a Seno coronario, o doble sistema de Cava, o ausencia de Vena Cava inferior donde la Vena supra-hepática drenaba directamente en aurícula derecha (Fallecidos: AP-CIV (1), DEVD (1), TF (7). Pacientes: DEVD (1), TF (3), TGV-CIV (1).) (Ver figura 3).

La concordancia atrio-ventricular se comporto con predominio de concordancia, solo en dos pacientes, no existió la misma: 1) TGV-CIV, con ápex derecho, mesocardia, ventrículo derecho de morfología izquierda sin salida arterial, y ventrículo izquierdo de morfología derecha del cual sale la aorta. Válvulas aurícula-ventriculares displásticas. Mal alineamiento entre septum auricular y ventricular con ligero "off-setting". Discontinuidad mitro-aórtica. Displasia de sigmoideas pulmonares. Comunicación inter-auricular tipo fosa oval. 2) AP-CIV, doble entrada a cámara ventricular de morfología izquierda, pequeña cámara de ventrículo derecho de donde sale la arteria pulmonar con válvula estenótica. Foramen bulbo-ventricular restrictivo.).

La concordancia ventrículo-arterial presentó diferentes variaciones en dependencia del tipo de cardiopatía: En el caso de la AP-CIV, TF, y la IAA tipo B existió una correlación ventrículo-arterial en el total de los casos estudiados. En la TGV-CIV no existió correlación ventrículo-arterial en ninguno de los casos como era de esperar dada las características de esta entidad. Con respecto a la DEVD y Tronco, con relación a la primera del total de 28 casos, 10 tuvieron concordancia ventrículo-arterial, pero ello se debió a una valoración errónea inicial, ya que "no fueron verdaderas

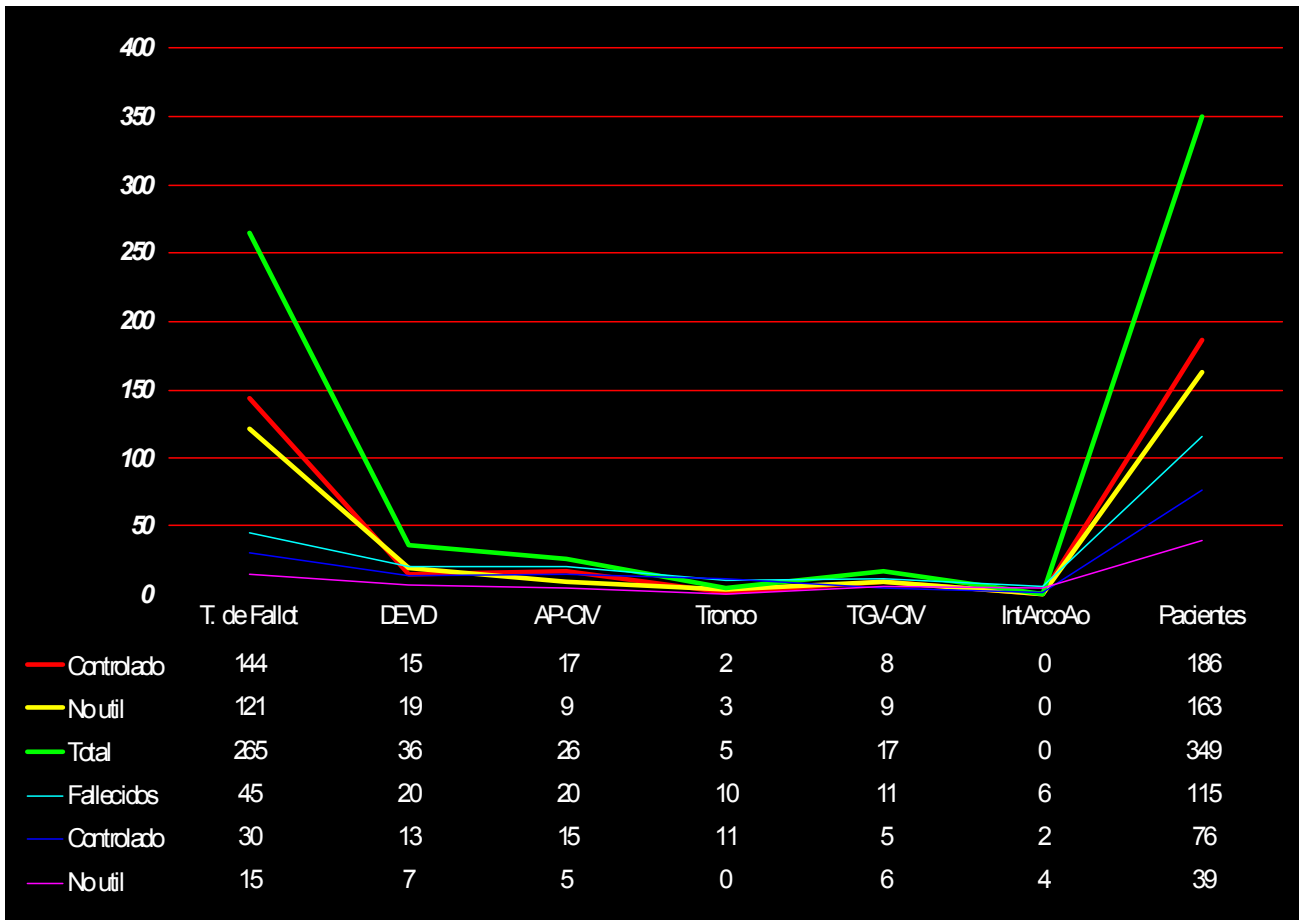


Figura 1: Total de pacientes y fallecidos estudiados.

Tetralogía de Fallot: T. de Fallot. Doble salida de ventrículo derecho: DEVD. Atresia pulmonar con septum abierto: AP-CIV. Transposición de grandes arterias con defecto interventricular: TGV-CIV. Interrupción de arco aórtico: IntArcoAo.

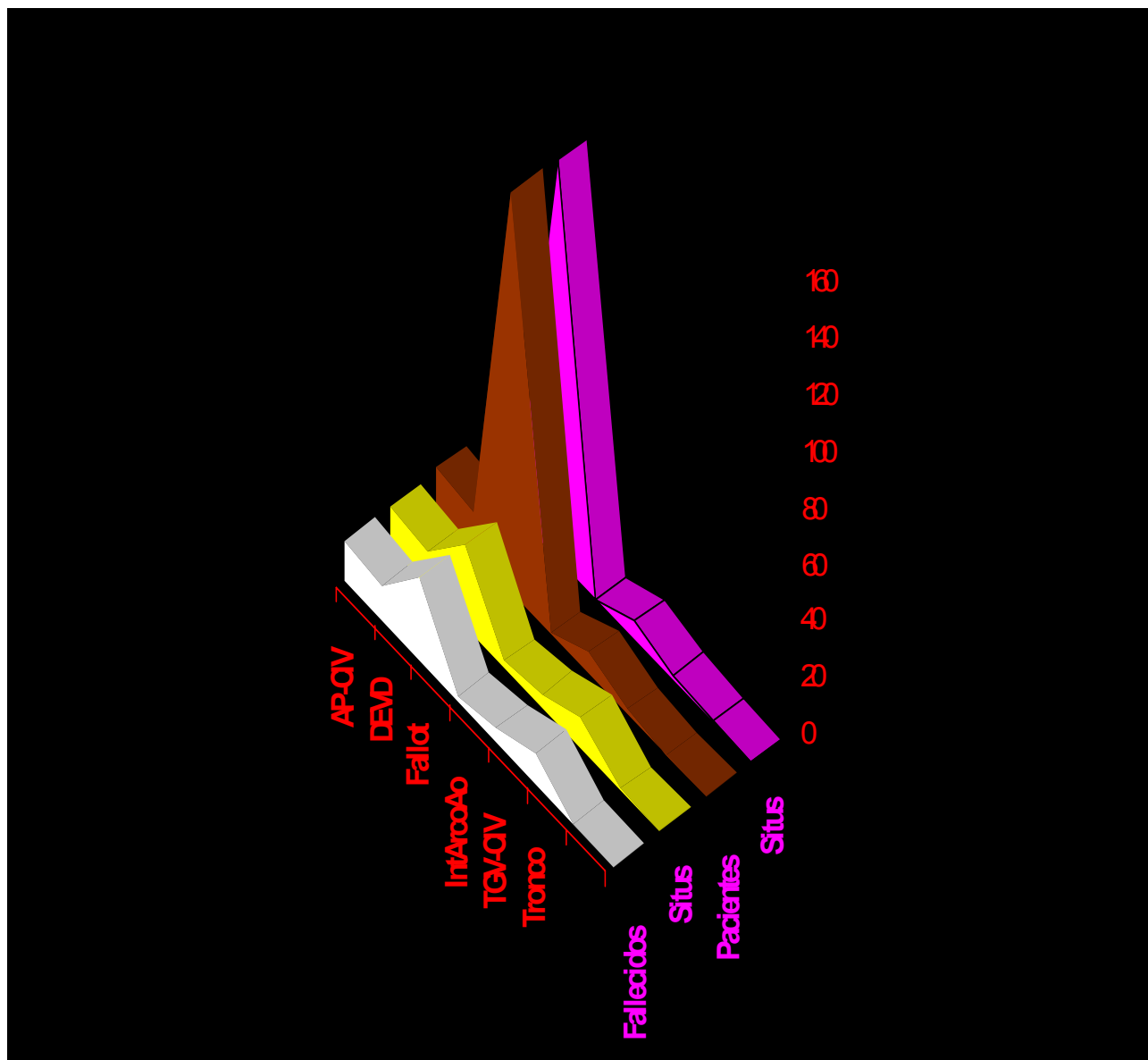


Figura 2: Características del situs de los casos estudiados.

Tetralogía de Fallot: Fallot. Doble salida de ventrículo derecho: DEVD. Atresia pulmonar con septum abierto: AP-CIV. Transposición de grandes arterias con defecto interventricular: TGV-CIV. Interrupción de arco aórtico: IntArcoAo.

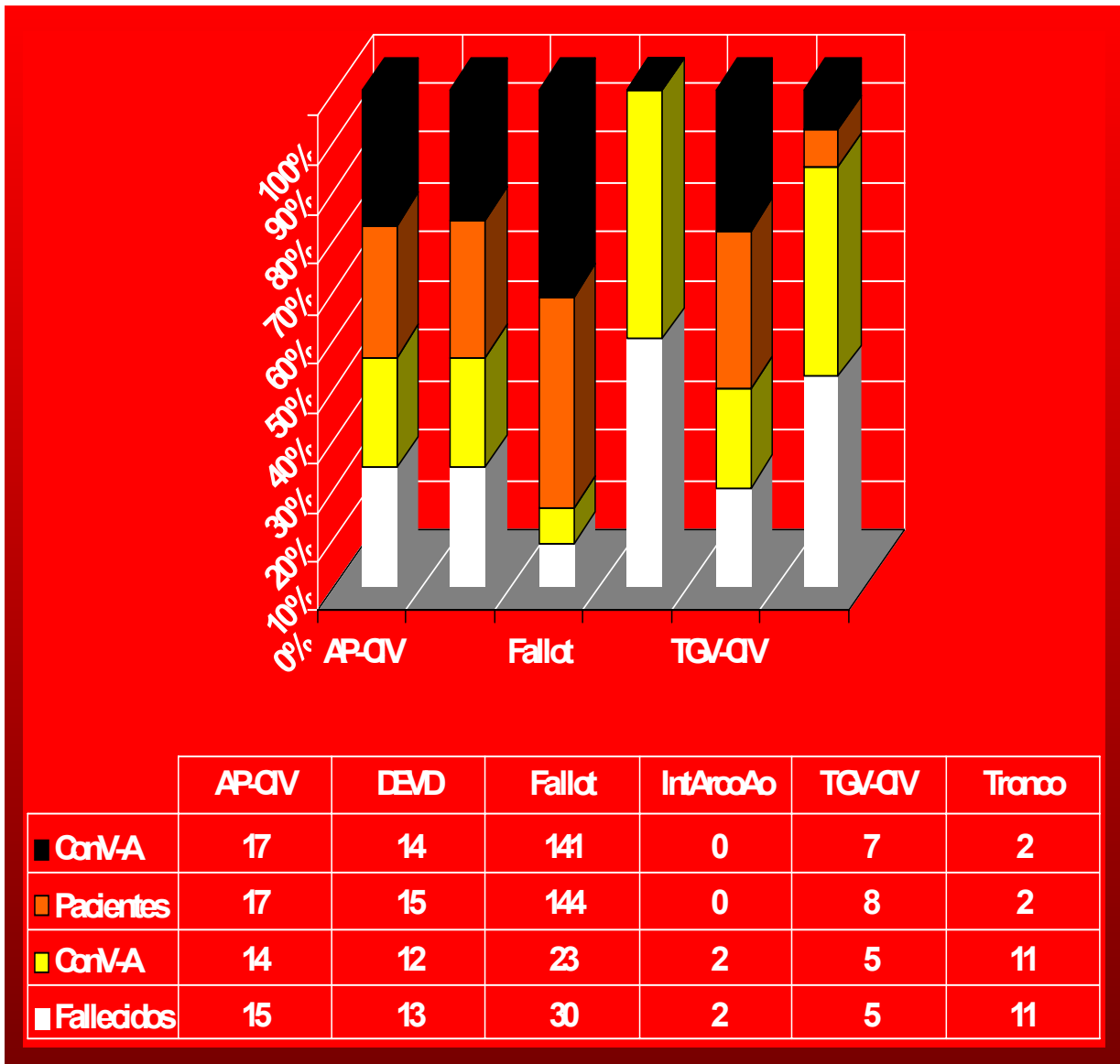


Figura 3: Concordancia veno-atrial de los casos estudiados.

Tetralogía de Fallot: Fallot. Doble salida de ventrículo derecho: DEVD. Atresia pulmonar con septum abierto: AP-CIV. Transposición de grandes arterias con defecto interventricular: TGV-CIV. Interrupción de arco aórtico: IntArcoAo.

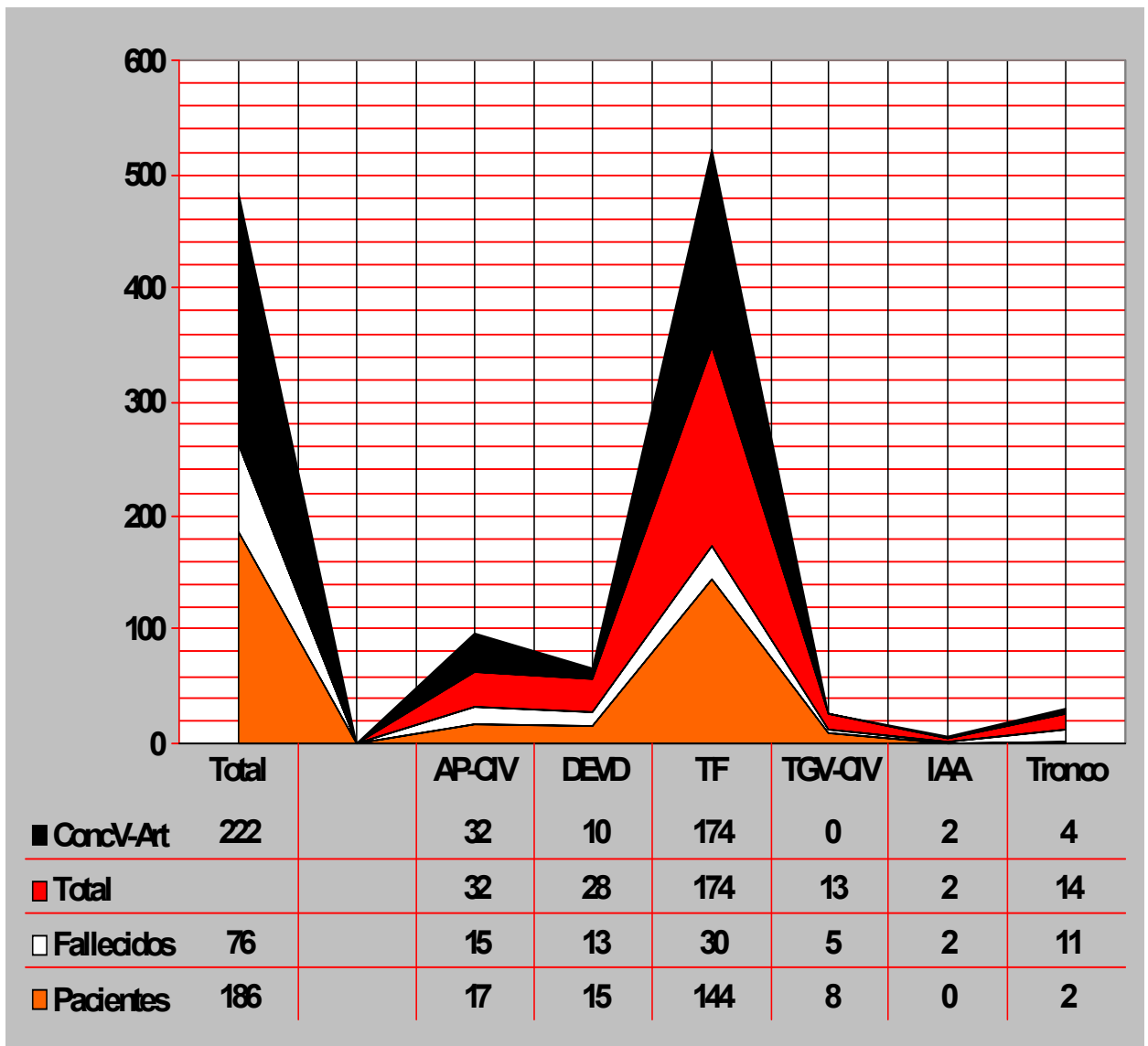


Figura 4: Concordancia ventrículo-arterial de los casos estudiados.

Tetralogía de Fallot: TF. Doble salida de ventrículo derecho: DEVD. Atresia pulmonar con septum abierto: AP-CIV. Transposición de grandes arterias con defecto interventricular: TGV-CIV. Interrupción de arco aórtico: IAA

DEVD”, sino entidades correspondientes a la llamada “DEVD tipo Fallot” que por las características del cabalgamiento, septum infundibular y disposición del defecto inter-ventricular se asemeja a la primera sin ser verdaderamente “una real DEVD”. Con respecto a la entidad tipo tronco arterioso, 4 casos presentaron concordancia ventrículo-arterial, pero ello

se debió al error diagnóstico de AP-CIV que fueron evaluadas inicialmente como tronco arterioso, comprobándose el mismo posteriormente (Ver figura 4). Discusión: Inicialmente los precursores del tubo cardiaco migraron y fusionaron para dar origen al “corazón tubular”. Mas tarde el proceso de ASA romperá la imagen

simétrica del corazón para dar comienzo al proceso de septación del mismo. Y a continuación, la remodelación de los grandes vasos por la influencia de las células de las crestas neurales. Este conjunto de eventos encierran los acontecimientos donde surgen las diferentes alteraciones de estos mecanismos y determinan los diversos trastornos morfológicos y/o funcionales del corazón.

Sus causas no han podido ser conocidas en su gran mayoría a pesar de los grandes intentos y estudios alrededor de las mismas, aunque mucho ha podido saberse en los últimos tiempos (19).

Dentro de las causas genéticas mas comunes se encuentran la trisomía 21 y la delección 22q11, esta última recientemente se ha relacionado con el gen Home-box TBX1 (20, 21).

No son menos ciertos los intentos de correlacionar las características del fenotipo cardiovascular con los hallazgos en genética molecular, herramienta que ha permitido avanzar grandemente en esta clase de malformaciones. Marino trató de correlacionar el fenotipo cardiovascular de estas malformaciones con la presencia de la del22q11, características que a continuación relacionamos:

1)Tetralogía de Fallot (TF): Asociado a arco aórtico derecho o cervical con o sin arteria subclavia izquierda aberrante. Hipoplasia o ausencia del septum infundibular (defecto interventricular subarterial doblemente relacionado). Ausencia de válvula pulmonar. Discontinuidad o hipoplasia difusa de la arteria pulmonar.

2)Atresia pulmonar con defecto septal ventricular (AP-CIV): Arco aórtico derecho. Anomalías adicionales de arteria pulmonar, incluyendo discontinuidad y defectos de la arborización pulmonar. Teniendo un subtipo anatómico particular, donde el flujo de la arteria

pulmonar es suplido por arterias colaterales aorto-pulmonares. Estos pacientes presentan significantes diferencias anatómicas desde aquellas con arterias pulmonares confluentes y ductus arterioso asociado, denominado TF con AP. La prevalencia de la delección 22q11 es diferentes en los dos grupos. En el grupo de TF+AP la prevalencia de la delección es de 16% similar a la TF simple, mientras es de 41% en los pacientes con AP-CIV y colaterales aorto-pulmonares.

3)Tronco arterioso: Las anomalías cardiovasculares más asociadas son: Interrupción del arco aórtico; discontinuidad, estenosis, o entrecruzamiento de las arterias; severa displasia (prevalencia de estenosis) de la valva troncal; y origen del tronco arterioso del ventrículo derecho.

4)Interrupción del arco aórtico: Común en la variedad tipo B, no así en las otras formas, donde el septum infundibular frecuentemente hipoplasico o ausente, se desvía posteriormente y a la izquierda, resultando un defecto septal ventricular subarterial doblemente relacionado.

5)Defecto septal ventricular: La prevalencia del defecto ventricular doblemente relacionado y arco aórtico derecho o cervical fue lo frecuente. No encontrando defectos septales ventriculares de tipo muscular (22, 23).

6)Con nuestro trabajo no pretendemos llegar a una conclusión etiológica ni poder afirmar el origen de cierta preferencia de las características de estas anomalías. Pero si es llamativo de la preferencia del fenotipo cardiovascular en este grupo de anomalías, que nos permite comentarlas y hacia donde dirigimos en investigaciones posteriores. A continuación les presentamos estos comentarios:

El situs visceral se mantuvo sin grandes variaciones en este grupo de entidades,

solamente en un paciente existió alteraciones del mismo (TGV-CIV, dextro-ápex, mesocardia, y discordancia atrio-ventricular).

Con respecto a la concordancia de los segmentos, la no concordancia veno-atrial fue mayoritariamente anómala secundariamente al sistema de drenaje venoso relacionado con las venas cavas, donde Vena Cava izquierda persistente drenando a Seno coronario, o doble sistema de Cava, o ausencia de Vena Cava inferior fueron las alteraciones del fenotipo en este grupo de entidades. Siendo la anomalía tipo TF (10/174 casos) la que mayor número de casos presento este tipo de discordancia. La concordancia atrio-ventricular se mantuvo en la mayor parte de los casos con plena concordancia, solo dos casos fue anormal la misma, una TGV-CIV con cambios en la morfología ventricular, y una AP-CIV con doble entrada a una cámara ventricular de morfología izquierda. Aunque son muy pocos casos del total estudiado debemos comentar los estudios en modelo animal que han permitido conocer el rol que juegan en la etapa embriológica de tubo cardíaco algunas moléculas. El factor de transcripción GATA4 es requerido para la formación del endodermo en la temprana del tubo cardíaco ([Harvey, 2002](#)). Otros factores como, MEF2C, Nkx2.5, dHAND, Tbx5, o Raldh2, relacionados con las señales del ácido retinoico son necesarias en el completamiento del proceso ASA para la expansión de las particulares cámaras cardíacas. Aunque no es muy bien comprendido como estos factores moleculares afectan el desarrollo celular (24).

La concordancia ventrículo-arterial estuvo presente AP-CIV, TF, y la IAA tipo B, no así ni en la TGV-CIV, entidad donde la esencia de su anomalía sin entrar a considerar las especificidades de la L-

TGV o D-TGV, son circulaciones en paralelos anómalas de no correspondencia de los ventrículos con su correspondiente vaso arterial. Y la otra entidad sería la DEVD, donde las características del septum infundibular, la disposición del defecto inter-ventricular, y la disposición espacial de los conos ventriculares, determinarían el tipo de correspondencia.

Conclusiones:

Consideramos que son muchos los factores que no conocemos y que quedan por descifrar en este grupo de entidades. Pero si llama la atención que analizando los fenotipos cardiovasculares de este grupo de anomalías nos muestran encrucijadas que nos hablan de factores desconocidos que obligan a dudar que sus mecanismos estén relacionados. Debemos continuar desde ópticas diferentes para lograr aproximarnos a las mismas.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración del Profesor Roger Markwald y Ricardo Moreno con sus aportes, que me han permitido acercarme a este grupo de entidades. También deseo agradecer al Profesor Bruno Marino por sus comunicaciones y comentarios de su experiencia personal.

Bibliografía:

1. Marino B, Dallapicola B, Mastroiacovo P. Cardiopatie Congenite en Sindromi Genetiche. McGraw-Hill Libri Italia sri.1995;p.1-11.
2. Clark EB. Pathogenetic Mechanisms of Congenital Cardiovascular Malformations Revisited. *Sem Perinat* 1996;20,6:p.465-472.
3. Johnson MC, Payne RM, Grant A, Strauss AW. The Genetic Basis of Pediatric Cardiovascular Disease. *Ann Med* 1995,27:289-300.

4. Strauss AW, Johnson MC. The Genetic Basis of Pediatric Cardiovascular Disease. *Sem Perinat* 199;20,6:564-576.
5. Towbin JA, Casey Brett, y Belmont J. Human Genetic' 99: The cardiovascular system. The molecular basis of vascular disorders. *Am J Hum Genet* 1999;64:678-684.
6. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, Shimizu N, Yamagishi H, Joh O K, Watanabe S, Oyama K, Saji T, Ando M, Takao A, Momma K. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet* 1998;103(1):70-80.
7. Jacobson Z, Glickstein J, Hensle T, Marion RW. Further delineation of the Opitz G/BBB syndrome: report of an infant with complex congenital heart disease and bladder extrophy, and review of the literature. *Am J Med Genet* 1998;78(3):294-99.
8. Velagaleti GVN, Kumar A, Lockhart LH, Matalon R. Patent ductus arteriosus and microdeletion 22q11 in a patient with Klinefelter syndrome. *Ann Génét* 2000;43:105-107.
9. Gelb, B.D. Molecular genetics of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12,321-328.
10. Gregg, JP. Diagnostic Molecular Genetics: Currents applications and future technologies. *Pediatr Ann* 1997;26(9):553-61.
11. Leatherbury L. Cardiac development and perinatal care of infants with neural crests- associated conotruncal defects. *Sem Perin* 1996;20(6),473-81.
12. Anderson RH, Becker AE, Freedom RM, et al. Sequential segmental analysis of congenital heart diseases. *Pediatr Cardiol* 1984;5:281-288.
13. Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. *Birth defects* 1972;8,4-23.
14. de la Cruz MV, Nadal-Ginard B. Rules for the diagnosis of visceral situs, truncoconal morphologies and ventricular inversions. *Am Herat J* 1972; 84,19-32.
15. Edwards WD. Classification and terminology of cardiovascular anomalies. *Heart Disease in infants, children, and adolescents. Moss and Adams 5th edition Williams & Wilkins;p.106-131.*
16. Ramsdell AF, Yost HJ. Cardiac looping and the left-right axis: Integrating morphologic, molecular, and genetic anlysis of vertebrate left-right asymmetry. Formation of heart and its regulation. Tomanek RJ and Runyan RB. Birkhäuser. Boston, 2001;p.45-73.
17. Croissant JD, Carpenter S, Bader D. Molecular mechanisms of cardiac diversification. Formation of heart and its regulation. Tomanek RJ and Runyan RB. 2001. Birkhäuser. Boston;p.97-108.
18. de la Cruz MV, Markwald RR. Embryological development of the outlet of each ventricle. *Living Morphogenesis of the Heart. Birkhäuser. Boston ,2000;p.157-168.*
19. Srivastava, D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease, *Annu Rev Physiol* 2001;63,451-469.
20. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1. Nat Genet* 2001;27,286-291.
21. Merscher S et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104,619-629.
22. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Anacleiro S, Giannotti A, Feltri C, Ioris MA, Angioni A, and Dallapiccola B. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med* 2001;3(1):45-48.
23. Anacleiro S, Marino B, Carotti A, Digilio MC, Toscano A, Gitto P, Giannotti A, Di Donato R, Dallapiccola B. Pulmonary atresia with ventricular septal defect: prevalence of deletion 22q11 in the different anatomic patterns. *Ital Heart J* 2001;2(5):384-387.
24. Sigolène M. Meilhac, Milan Esner, Michel, Kerszberg, Julie E, Moss and Margaret E. Buckingham. Oriented clonal cell growth in the developing mouse myocardium underlies cardiac morphogenesis. *The Journal of Cell Biology* 2004;164,(1):97-109.