

Hospital Docente Universitario William Soler

Cardiocentro William Soler

Análisis del fenotipo cardiovascular en pacientes portadores de tetralogía de Fallot que fallecieron en el periodo de Noviembre/1997 a Octubre/2002.

G. Ceballos Puentes *

Resumen:

Se analizan los protocolos de necropsias de los pacientes fallecidos entre noviembre/1997 a octubre/2002. De los mismos fueron seleccionados aquellos que fueron portadores de una anomalía tronco-conal correspondientes al espectro clínico del Síndrome D'George/Velocardiofacial (DG). Luego de conocida nuestra muestra, fueron buscados en nuestros archivos las historias de los mismos para conocer los resultados ecocardiograficos y/o hemodinámicos, para comprender las características del fenotipo cardiovascular de estas entidades. Solo se exponen los resultados relacionados con la tetralogía de Fallot (TF).

Objetivos:

Generales

-Conocer las características generales del fenotipo cardiovascular en las anomalías tronco-conales correspondientes al espectro clínico D'George/Velocardiofacial de los pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002.

Específicos

-Conocer las características del fenotipo cardiovascular en los pacientes portadores de tetralogía de Fallot que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002.

Material y métodos:

Se recopilan todos los protocolos de pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002 portadores de una anomalía tronco-conal que con mayor frecuencia se asocian al espectro clínico D'George/Velocardiofacial. Luego de haber hecho la selección de la muestra fueron analizadas las historias clínicas de aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. 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. Luego fueron analizados los resultados atendiendo a denominador común del tipo de estenosis, el tracto de salida de la arteria pulmonar (TAP) y el arco aortico derecho, para determinar resultados y especificidades.

Conclusiones: Atendiendo a la diversidad de estas anomalías, podemos afirmar la preferencia de aparición de algunas anomalías, consecuencia a factor no precisado (estructural o hemodinámica) que define una especificidad.

Creo que debemos continuar el estudio de este grupo de anomalías con el apoyo de técnicas en genética molecular que permita conocer las especificidades de las mismas, las cuales en un futuro próximo serán llevadas a efecto. Ello nos permitirá definir aquellos casos que son cardiopatías aisladas, síndromes o alteraciones asociadas a anomalías cromosómicas.

Palabras claves: Síndrome D'George/Velocardiofacial. Tetralogía de Fallot. Anomalía tronco-conal.

- Especialista de 1er grado en Pediatría. Cardiopediatra. Master en Genética Clínica.

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.

El grupo de cardiopatías que motivó este estudio se encuentra relacionado estrechamente al cromosoma 22, segundo autosoma más pequeño de nuestros cromosomas, el cual comprende 1.6-1.8% de nuestro DNA (1).

El Síndrome de Down (T-21) ha sido considerado la anomalía cromosómica más frecuentemente encontrada desde que fue descrita como anomalía en la década de los años 50 en el siglo pasado. Los resultados de nuevas tecnologías en genética molecular han permitido progresar en el conocimiento de estas anomalías, siendo la delección del brazo largo del cromosoma 22 (del 22q11) el defecto cromosómico que le sigue en orden de frecuencia en poblaciones de pacientes portadores de cardiopatías congénitas (2).

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 anomalías de la 3^{ra} y 4^{ta} 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 DiGeorge/Velocardiofacial se ha relacionado además con otro "locus" asociado al cromosoma 10p, pero con menor frecuencia (5) mostrando la heterogeneidad genética del mismo así

como, 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).

Luego de estos comentarios, se considera oportuno definir los límites anatómicos del tracto de salida del ventrículo derecho 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 sinistroversal 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 (12).

Otro elemento que debemos definir será el septum aorto-pulmonar, derivado de las células de las crestas neurales, formación entre 4^{to} 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 Aorto-pulmonar tiene 3 componentes: Un componente septal verdadero aorto-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 intracardiaca del tracto de salida proximal a las valvas. Esta distinción es importante considerar ya que el defecto tipo Ventana Aorto-pulmonar, es un defecto de la porción distal del septum del tracto de salida que no envuelve la porción proximal.

Estudios experimentales de ablación de las crestas neurales parcial o total, permitió encontrar en la ablación total: Persistencia de tronco arterioso; y en la parcial se muestran variables defectos: Incluyendo aorta dextro puesta, cabalgamiento aórtico, tetralogía de Fallot, doble emergencia de VD, espectro de cardiopatías relacionadas con el S. DiGeorge/Velocardiofacial. Todos estos defectos pueden acompañarse por anomalías variables de grandes vasos así como, anomalías diversas del tracto de entrada. El ectomesenquima que emigra a los arcos faríngeos desde el tubo neural no solamente contribuye a la túnica media de los arcos arteriales sino también al tejido conectivo, cartílago y tejido glandular derivado de cada arco faríngeo. La creencia de que las mismas reciben “órdenes” antes de la partida de la porción caudal del cerebro posterior, se ha hipotetizado un rol con los genes Hox 3, 4 y 5, relacionados con los rombomeras 6, 7 y 8, las cuales se relacionan con los arcos arteriales 3, 4 y 6, lo cual ha podido evidenciarse en los estudios con animales de experimentación. Estas anomalías morfológicas se acompañan de trastornos funcionales del tipo excitación-contracción, que han podido avalarse (Pediatric Care Consortium Report) por la escasa supervivencia de los pacientes portadores de estas cardiopatías en su tratamiento quirúrgico (13)

Anderson define en la TF con estenosis pulmonar variables rasgos morfológicos (diferentes relaciones marginales del defecto interventricular, diferentes grados de cabalgamiento aórtico, naturaleza de la obstrucción pulmonar, y malformaciones asociadas). Variabilidad del cabalgamiento aórtico (Soporte fundamental por el ventrículo izquierdo-conexiones concordantes. Soporte fundamental por el ventrículo derecho-conexión tipo doble salida). Malformaciones asociadas (Atresia pulmonar. Ausencia de sigmoideas de válvula pulmonar. “Straddling” de válvula tricúspide. Defecto septal ínter auricular. Anomalías coronarias. Arco Aórtico derecho. Y defecto interventricular muscular de entrada. Haciendo diferenciación con la TF con atresia pulmonar donde relaciona las estructuras intracardiacas con la morfología del defecto interventricular (peri membranoso con

continuidad aórtica-tricúspide, anillo postero-inferior muscular, y defecto doble relacionado o yuxta-arterial), la morfología infundibular (válvula pulmonar imperforada, ausencia de septum infundibular, atresia muscular, y atresia muscular a nivel de la entrada del infundíbulo), estructura del tronco pulmonar (patente a la base del ventrículo derecho, filamento fibroso, discontinuidad de las arterias pulmonares, y ausencia de arterias pulmonares intrapericardicas), suplemento sanguíneo a través de otras vías (ductus arterioso o bilateral, ventana aórtica-pulmonar, 5to arco aortico, fístulas arteriales coronarias, y arterias colaterales sistémicas-pulmonares)(14).

Objetivos:

Generales

-Conocer las características generales del fenotipo cardiovascular en las anomalías tronco-conales correspondientes al espectro clínico D’George/Velocardiofacial de los pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002.

Específicos

-Conocer las características del fenotipo cardiovascular en los pacientes portadores de tetralogía de Fallot que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002.

Material y métodos:

Se recopilan todos los protocolos de pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002 portadores de una anomalía tronco-conal que con mayor frecuencia se asocian al espectro clínico D’George/Velocardiofacial. Luego de haber hecho la selección de la muestra fueron analizadas las historias clínicas de aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. 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. Luego fueron analizados los resultados atendiendo a denominador común del tipo de estenosis, el tracto de salida de la arteria pulmonar (TAP) y el arco aortico derecho, para determinar resultados y especificidades.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes que fallecieron en el periodo comprendido entre noviembre/1997 y octubre/2002 que fueron portadores de las siguientes 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 tomados de los protocolos de necropsias y correlacionados con el diagnóstico establecido por ecocardiografía y/o angiografía).

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

Resultados:

En el periodo estudiado fueron seleccionados 115 fallecidos, de este grupo los fallecidos no correspondientes con los criterios de inclusión son: Hemitrongo, fue corroborado como TF en la necropsia. La transposición de grandes vasos con defecto inter-atrial y la agenesia de sigmoideas pulmonares y defecto interventricular no fueron incluidos en el estudio. De nuestro objetivo general 45 fallecidos fueron catalogados como TF, solamente fueron útiles 30 (Ver figura 1).

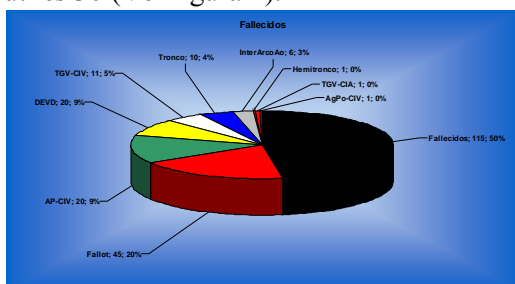


Figura 1: Total de fallecidos seleccionados en el periodo estudiado.

De los 30/115 pacientes estudiados portadores de TF, solamente 2 pacientes presento anomalía del situs, con la presencia de vena cava izquierda persistente drenando en seno venoso (Con defecto inter auricular tipo seno venoso y estenosis mixta. No fue autorizada la necropsia) (Ver figura 2). Existió predominio de estenosis

mixta (infundibular, valvular, y supra valvular) en los pacientes estudiados (ver figura 3), en estos pacientes hubo igual relación con respecto a la estenosis infundibular y valvular, que con respecto a la estenosis supra valvular. (Ver figura 4).



Figura 2: Situs y concordancia de los pacientes seleccionados.

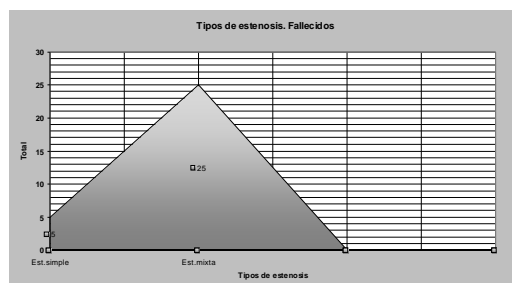


Figura 3: Tipo de estenosis de los pacientes estudiados.

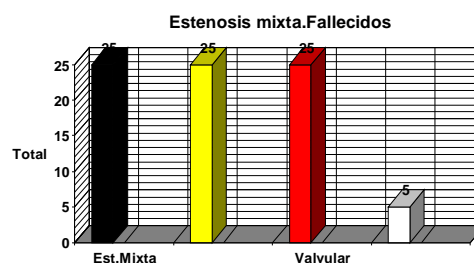


Figura 4: Características de la estenosis mixta en los pacientes seleccionados.

El tracto de la arteria pulmonar de los pacientes estudiados fue predominantemente hipoplásico. Donde si se añaden aquellos que fueron evaluados como tracto de arteria pulmonar pequeño u estrecho, podemos comprobar que mas del 50% de nuestros casos seleccionados la salida pulmonar presento gran compromiso. En aquellos pacientes que el mismo se encontraba dilatado (5/30), se encontró 2 fallecidos que fueron portadores de agenesia de sigmoideas pulmonares (Ver figura 5). Las ramas pulmonares fueron normales predominantemente (22/30) (Ver

figura 6) y no existió estenosis de las misma en la mayor parte de los pacientes (26/30) (Ver figura 7). Fueron confluentes 29/30, en el fallecido que no fue posible precisar su confluencia, fue evaluado como Fallot extremo con atresia pulmonar, el cine-angiograma circulación colateral de subclavia izquierda a rama derecha e izquierda de arteria pulmonar, arco aortico derecho.

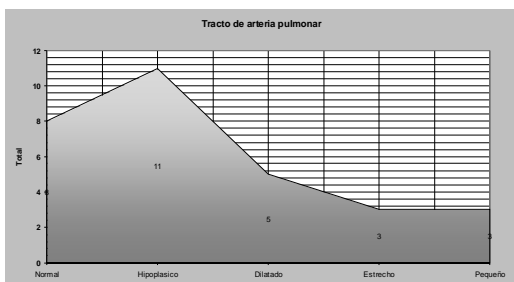


Figura 5: Características del tracto de la arteria pulmonar en los pacientes seleccionados.



Figura 6: Características de ramas pulmonares de los fallecidos estudiados.

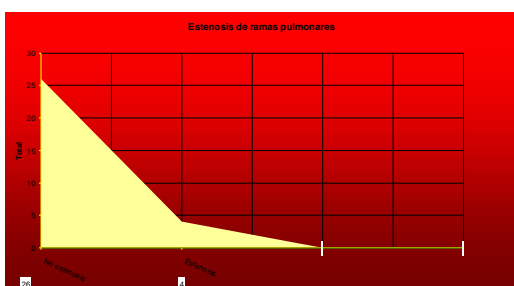


Figura 7: Presencia de estenosis de ramas pulmonares en los fallecidos estudiados.

El defecto interventricular fue a predominio cono ventricular sub-aortico en el grupo estudiado (Ver figura 8).

El cabalgamiento aortico presento intensidades diversas, con predominio entre 31 a 50%, y predominio de arco aortico izquierdo (Ver figura 9 y 10). Solo en un fallecido fue encontrada anomalía coronaria y 6/30 fallecidos presentaron ductus arterioso (Ver figura 11)

Si resumiéramos lo hasta ahora comentado podríamos decir que aquellos fallecidos que fueron estudiados presentaron las características siguientes en su fenotipo cardiovascular:

1. Total de fallecidos: 45 (útiles 30 fallecidos).
2. Discordancia Venó-atrial (2/30 fallecidos).
3. Estenosis mixta (25/30 fallecidos).
4. TAP anormal (22 /30 fallecidos).
5. Ramas pulmonares anómalas (6/30 fallecidos). Confluentes (29/30 fallecidos).
6. Estenosis de ramas pulmonares (4/30 fallecidos).
7. Predominio de defecto interventricular cono ventricular (25/30).
8. Cabalgamiento de diversas intensidades.
9. Arco aortico derecho (8/30 fallecidos).
10. No anomalías coronarias y PCA(6/30 fallecidos)

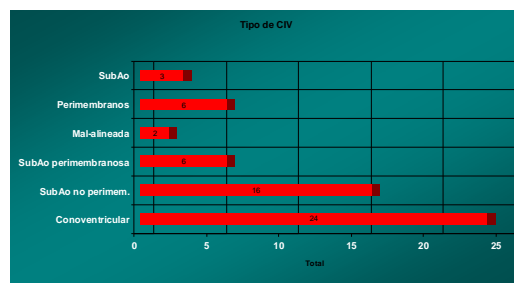


Figura 8: Tipo de defecto interventricular de los fallecidos seleccionados.

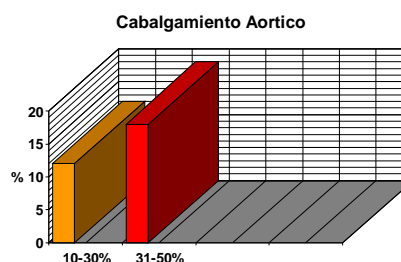


Figura 9: Variedad de cabalgamiento de los fallecidos.

Pero atendiendo a las características del tipo de estenosis, características del tracto de la arteria pulmonar, y al arco aortico derecho como denominador común, encontramos los siguientes resultados:

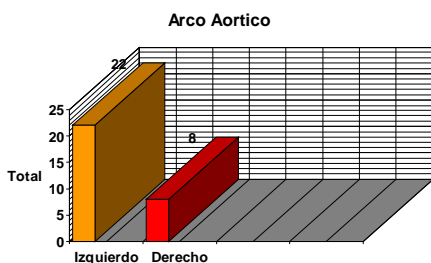


Figura 10: Tipo de arco aortico de los fallecidos estudiados.

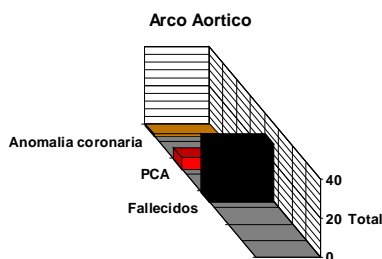


Figura 11: Patrón coronario y ductus arterioso de los fallecidos.

Estenosis infundibular simple:
 Tracto de arteria pulmonar: Normal (0/5).
 Hipoplásico (1/5). Dilatado (4/5).
 Ramas pulmonares: Confluencia.
 Confluentes (5/5). Tipo: Normal (2/5).
 Dilatadas (2/5). Hipoplásica (1/5)
Estenosis de ramas pulmonares (0/5).
 Defecto Interventricular: Conoventricular (4/5).
 Cabalgamiento 31 y 50% (3/5)
 Arco aortico: Derecho (3/5).
 Coronarias: Normales (5/5).
PCA (0/5).
Agenesia de sigmoideas pulmonares (4/5).
 Estenosis mixta:
 Solo un fallecido portador de estenosis mixta (infundibular y valvular) no presento concordancia veno-atrial por la presencia de vena cava izquierda persistente a seno coronario. Además fue portador de defecto inter-atrial tipo seno venoso.
 Tracto de arteria pulmonar: Normal (8/25).
Hipoplásico (10/25). Estrecho (3/25).
Pequeño (3/25). Dilatado (1/25).
Desplazamiento anterior del septum (11/25). Discontinuidad mitro-aortica (0/25).
 Ramas pulmonares: Confluencia.
Confluentes (24/25). El único fallecido donde no se pudo comprobar su confluencia estuvo relacionado con una TF extrema tipo

atresia pulmonar. Tipo: Normal (21/25).
 Finas (2/25). Hipoplásica (1/25).
Estenosis de ramas pulmonares (4/25).
 Defecto Interventricular: Conoventricular (20/25). Peri membranoso (5/25).
 Cabalgamiento: 10 a 30% (10 /25). 31 a 50% (15 /25).
 Arco aórtico: Derecho (5/25). Izquierdo (20/25).
 Coronarias: Normal (25/25).
PCA (6/25).

TAP:
 Normal: 8 fallecidos.
 No concordancia Venó-atrial por vena cava izquierda persistente (1/8).
 Est.Mixta: 8/8 fallecidos. EstInf. 8/8,
 EstValv. 8/8, EstSuprav. 2/8.
 Ramas Confluentes: 8/8.
 Ramas normales: 8/8.
 Estenosis de ramas: 0/8.
 CIV:
Conov: 6/8.
 Perim: 2/8.
 Arc.Izq: 5/8.
Cor.Norm: 8/8.
PCA: 0/8
Sep.Desp: 2/8

TAP:
 Hipoplásico: 11 fallecidos.
 Concordancia de todos los segmentos.
 EstSimple: 1/11. EstMixta: 10/11. EstInf. 11/11. EstValv. 11/11. EstSuprav. 3/11.
 Ramas Confluentes: 11/11. Ramas normales: 8/11. Hipoplásicas: 2/11. Finas: 1/11
 Estenosis de ramas: 4/11.
 CIV:
 Conov: 10/11. Perim: 1/11.
 Arc.izq: 10/11
 Cor.Norm: 10/11
PCA: 4/11
Sep.Desp: 6/11
 CIV: Defecto interventricular. Conov: Conoventricular. Perim: Periemembranoso. Arc.Der: Arco aortico derecho. Cor.Norm: Coronarias normales. PCA: Ductus arterioso. Sep.Desp: Septum desplazado anteriormente.

Arco Aortico derecho:
 Situs concordantes (7/8). Estenosis simple (3/8). Estenosis mixta (5/8). Infundibular (5/8). Valvular (5/8). Supra-avalvular (1/8).
 Tracto de arteria pulmonar: Normal (2/8).
Dilatado (3/8), relacionado con agenesia de

sigmoideas pulmonares. Hipoplasico (1/8). Pequeño (2/8).

Ramas pulmonares: Confluencia. Confluentes (7/8). Tipo: Normal (4/8). Dilatadas (2/8). Finas (1/8).

Estenosis de ramas (0/8).

Defecto interventricular: Cono ventriculares (6/8), 1 mal alineado. Peri membranoso (2/8)

Coronarias normales (8/8). PCA (1/8).

Desplazamiento del septum infundibular (2/8).

Discusión:

Fallot originalmente describió la tetralogía como defecto septal interventricular, estenosis pulmonar, cabalgamiento aortico, e hipertrofia ventricular derecha (15). Más recientemente ha sido aceptado como elementos fundamentales el defecto septal y la estenosis pulmonar, siendo los otros elementos derivados de los elementos esenciales. En el “Fallot típico”, el defecto septal interventricular es peri membranoso con variable mal alineamiento y estenosis infundibular con o sin componente valvular o supra valvular (16). Al final la estenosis infundibular es parte de la desviación anterior del septum infundibular, lo que ocasiona estrechamiento sub-pulmonar del tracto de salida pulmonar. Van Praagh lo considera todo secundario la mal desarrollo del infundíbulo del ventrículo derecho, considerando a la misma como una “monología de Fallot” (17).

Debemos mencionar algunas especificidades del tipo de cardiopatías asociadas al espectro de la del22q11 que permite ofrecer una idea hacia donde dirigir los esfuerzos en las investigaciones futuras: Las “cardiopatías clásicas” descritas, que se presentan con la delección incluyen: Tetralogía de Fallot (TF), atresia pulmonar con septum abierto (AP-CIV), tronco arterioso (TA), interrupción de arco aórtico tipo B (IAA), pero también han sido descritos defectos interventriculares supracristales o doblemente relacionados. Otras cardiopatías han sido reportadas en estos pacientes que no están relacionadas “aparentemente” con los mecanismos descritos hasta ahora (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). No pretendemos relacionar nuestros resultados con este espectro clínico pero si conocer nuestro universo para saber

a donde dirigirnos en dependencia del comportamiento del fenotipo cardiovascular de nuestros pacientes.

Marino trató de analizar el fenotipo cardiovascular de estas anomalías de acuerdo a la presencia de la del22q11, solamente exponemos sus comentarios relacionados con la TF: Asociada 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 (29, 30).

En nuestros resultados atendiendo al tipo de estenosis, las características del TAP y al arco aortico derecho como denominador común, vemos como existe mayor frecuencia de asociaciones atendiendo a estos factores lo cual sin poder realizar ninguna afirmación en especial, existen elementos que favorecen la aparición de las mismas, secundariamente a factores “estructurales” o “hemodinámicas”.

Conclusiones:

Atendiendo a la diversidad de estas anomalías, podemos afirmar la preferencia de aparición de algunos elementos mas frecuentemente secundario a factor no precisado (estructural o hemodinámica) que define una especificidad. Creo que debemos continuar el estudio de este grupo de anomalías con el apoyo de técnicas en genética molecular que permita conocer las especificidades de las mismas, las cuales en un futuro próximo serán llevadas a efecto. Ello nos permitirá definir aquellos casos que son cardiopatías aisladas, síndromes o alteraciones asociadas a anomalías cromosómicas. Además, considero de gran importancia la profundización acerca de este tipo de anomalías dado su gravedad y su gran mortalidad.

Bibliografía:

- 1) Dunhan I, Shimizu N, Roe A, Chisoe, S et al. The DNA sequence of human chromosome 22. Nature. 402,2Dec.(www.Nature.com)
- 2) Goodship-J, Cross-I, LiLing-J, Wren-C. A population study of chromosome

- 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79(4):348-51.
- 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) De la Cruz MV, Markwald RR. *Living Morphogenesis of the Heart*. Birkhäuser. Boston 2000.
 - 13) Kirby ML, Farrell M. The diverse role of neural crest in cardiovascular development: myocardial function, aortic arch repartening and outflow septation. *Progress in Pediatric Cardiology* 1999;9:171-181.
 - 14) Anderson, RH. Advanced course in cardiac morphology. Institute of Child Health, London. 12th-14th July, 2004. CD-Rom. www.CardiacMorphogy.com.
 - 15) Fallot, A. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Med* 1888;25:418-420.
 - 16) Zuberbuhler, JR. Tetralogy of Fallot. *Heart Disease in infants, children, and adolescents*. Moss and Adams 5th edition Williams & Wilkins.
 - 17) Van Praagh R, Van Praagh S, Nebesar RA, et al. Tetralogy of Fallot: underdevelopment of pulmonary infundibulum and its sequelae. *Am J cardiol* 1970;26:25-26.
 - 18) Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn* 1976;17:84-89.
 - 19) Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Cardiac malformation in the velocardiofacial syndrome. *Am J Cardiol* 1980;46:643-648.
 - 20) Van Mierop LH, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Med Genet Suppl* 1988;3:53-66.
 - 21) Momma K, Kondo C, Matsuoka R, Takao A. Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol* 1996;78:591-594.
 - 22) Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai EH, Emanuel BS, Driscoll DA. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:492-498.
 - 23) Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart defects in-patients with DiGeorge/Velocardiofacial syndrome and del22q11. *Genet Couns* 1999;10:25-33.
 - 24) Marino B, Marcelletti C, Giannotti A, Dallapiccola B. DiGeorge anomaly with atrioventricular canal. *Chest* 1991;99:242-243.
 - 25) Melchionda S, Digilio MC, Mingarlli R, Novelli G, Scambler P, Marino B, Dallapiccola B. Transposition of great arteries associated with deletion of chromosome 22q11. *Am J Cardiol* 1995;72:95-98.
 - 26) Marino B, Digilio MC, Novelli G, Giannotti A, Dallapiccola B. Tricuspid atresia and 22q11 deletion. *Am J Med* 1997;72:40-42.
 - 27) Kazuma N, Murakami M, Suzuki Y, Umezu R, Murata M. Cervical aortic arch associated with 22q11.2 deletion. *Pediatr Cardiol* 1997;72:40-42.
 - 28) Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, and Dallapiccola B. Congenital heart defects in patients with DiGeorge/Velocardiofacial syndrome and del22q11. *Genetic Counseling* 1999;10(1):25-33.
 - 29) 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.
 - 30) Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Toscano A, Dallapiccola B. Recurrence risk

figures for isolated tetralogy of Fallot after screening for 22q11 microdeletion. J Med Genet 1997;34(3):188-90.

Dr. Glicerio Ceballos Puentes
Cardiocentro William Soler.
Apartado 8019. Habana 8. Cuba.
Email: cardiped@infomed.sld.cu