

M. del Campo Casanelles, J. Pérez
Rodríguez, L. García Guereta,
A. Delicado, J. Quero Jiménez

An Esp Pediatr 1996;45:341-345.

Introducción

El manejo médico y quirúrgico de los defectos cardíacos congénitos, -las malformaciones congénitas mayores más frecuentes, con una incidencia entre un 5 y un 10 por 1.000 nacidos vivos- ha experimentado grandes avances en las últimas décadas. A pesar de ello, siguen contribuyendo de forma importante a la morbilidad y mortalidad neonatal y pediátrica. En contraste con estos avances, el conocimiento etiopatogénico y la posibilidad de prevención de estos defectos ha avanzado muy lentamente. Determinados factores, como la imposibilidad de experimentar en embriología humana, la clasificación anatomopatológica y no embriológica o etiopatogénica de las cardiopatías congénitas, así como la creencia poco fundada, pero extendida, de una etiología multifactorial aplicable al conjunto de los defectos cardíacos congénitos, son algunos de los responsables del lento progreso. Sin embargo, los avances técnicos genéticos han detectado en los últimos años etiologías monogénicas en algunas cardiopatías, como la estenosis aórtica supraavicular asociada en algunos casos al síndrome de Beuren Williams (monosomía para el gen de la elastina en el cromosoma 7),^(1,2) o el síndrome de Marfan (mutaciones en los genes de la fibrilina en los cromosoma 5 y 15)⁽³⁻⁵⁾.

El hallazgo de una microdeleción en el brazo largo del cromosoma 22 en un gran número de cardiopatías congénitas, tanto aisladas como en asociación con cuadros tan dispares como la anomalía de DiGeorge o el síndrome velocardiocéfalo, y la agrupación de éstas en el síndrome CATCH-22 (defectos Cardíacos, facies Anómala, hipoplasia Tímica, Cleft del paladar, Hipocalcemia)⁶, es quizá la aportación más significativa de los últimos años⁷. Esta aportación es relevante, tanto para el mejor conocimiento etiopatogénico de los defectos cardíacos congénitos, como para abrir puertas en su prevención y en el planteamiento de nuevos interrogantes genéticos y dismorfológicos de difícil respuesta en el momento actual.

Esta aportación revisa los cuadros en los que se ha detectado la presencia de la deleción 22q11 y el estado actual de conocimiento respecto al síndrome CATCH-22, con el objetivo de señalar su trascendencia para los pacientes y sus familiares, así como para los profesionales implicados en el manejo de estos niños.

Servicio de Neonatología, Hospital Infantil La Paz.
Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid.
Correspondencia: Dr. Miguel del Campo / Dr. José Quero
Servicio de Neonatología, Hospital Infantil La Paz
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid

CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdeleción en 22q11

Anomalía de DiGeorge (ADG)

El conocimiento de la anomalía de DiGeorge (Tabla I), descrita inicialmente como síndrome en pacientes con hipoparatiroidismo congénito en los que se demostró hipoplasia de timo en la autopsia⁽⁸⁾, llevó a una explosión de los conocimientos en inmunidad celular que eclipsaron cualquier otro problema relacionado con esta anomalía. El reconocimiento progresivo de una heterogeneidad etiológica (Tabla II), en la producción de un idéntico fenotipo, sugirió que se trataba de un defecto de un "campo o zona de desarrollo", posiblemente en las células de la cresta neural cefálica⁹.

La microdeleción submicroscópica intersticial en 22q11.21-11.23 se encontró por primera vez en pacientes con anomalía de DiGeorge^(10,11) y actualmente con técnica de FISH (hibridación con fluorescencia in situ) se ha demostrado que está presente en un 80-95% de ellos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por lo tanto, aunque la anomalía de DiGeorge tiene una etiología muy heterogénea se subdivide en 2 grandes grupos de pacientes: a) los pacientes portadores de la microdeleción 22q11, la gran mayoría, y b) aquellos que podrían deberse a otras causas, en quienes un camino patogénico común, sería capaz de producir un fenotipo idéntico⁽¹⁵⁾.

También se ha encontrado la microdeleción en pacientes con la anomalía CHARGE (coloboma ocular, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del desarrollo somático y psicomotor, hipoplasia genital, anomalías auriculares y/o sordera), aunque no existen datos fiables que cuantifiquen esta asociación.

Síndrome velocardiocéfalo (SVCF)

El síndrome velocardiocéfalo fue inicialmente descrito por Shprintzen en 1978⁽¹⁶⁾, como un síndrome polimalformativo, caracterizado por la presencia de hendidura palatina, defectos cardíacos, y un fenotipo facial característico, con una herencia autosómica dominante. No existe un hallazgo patognomónico para el diagnóstico, ni se pueden dar reglas precisas (criterios mayores y menores) para su reconocimiento. Por ello, es importante sospechar el diagnóstico cuando están presentes una o más de las características descritas en la Tabla III.

A pesar de tratarse de un conjunto de hallazgos clínicos totalmente diferentes de la ADG, existe un cierto grado de solapamiento entre ambas entidades. Se han descrito los hallazgos del SVCF en pacientes previamente diagnosticados de ADG completa o incompleta, en pacientes con asociación CHARGE, o con secuencia de Pierre Robin. La presencia de estos casos po-

Tabla I Características de la anomalía de DiGeorge (ADG)

1. *Dismorfia facial*
 - hipertelorismo
 - fisuras palpebrales cortas
 - micrognatia
 - anomalías menores de la oreja
2. *Glándula paratiroides ausente / incompleta*
 - hipocalcemia
3. *Timo ausente / hipoplásico*
 - inmunodeficiencia.
4. *Alteraciones funcionales*
 - deficiencia variable del crecimiento
 - problemas de lenguaje
5. *Defectos cardíacos*
 - truncus arteriosus 25-30%
 - interrupción arco aórtico tipo B 25-40%
 - tetralogía de Fallot 20%
 - arco aórtico derecho 25%
 - comunicación interventricular (CIV) 10%

co clasificables entre dos entidades en principio totalmente distintas, -los pacientes con SVCF, comúnmente diagnosticados por la hendidura palatina o referidos al médico por trastornos escolares y de la conducta social, y los pacientes con ADG, con un predominio de manifestaciones inmunológicas y metabólicas de presentación generalmente muy precoz y fácilmente reconocibles, como timo ausente, hipocalcemia y cardiopatía-, cobra especial importancia cuando se considera que la microdelección 22q11 se encuentra presente entre un 75 y un 100% de los pacientes diagnosticados de síndrome VCF de Schprintzen publicados^(17,18). Los estudios realizados hasta el momento no encuentran una correlación entre la presencia de la delección y la expresión fenotípica, ni tampoco entre el tamaño de ésta y la severidad de la expresión o su asociación con alteraciones fenotípicas propias de la ADG⁽¹⁹⁾.

Síndrome facial con anomalías conotruncuales (CTAFS) Síndrome cardiofacial

Kinouchi et al. describieron en 1976 un fenotipo reconocible que combinaba defectos de los tractos de salida cardíacos con una facies característica (Tabla IV)⁽²⁰⁾. En descripciones ulteriores, se confirmó que éste era un fenotipo frecuente entre los pacientes con alteraciones cardíacas conotruncuales como la tetralogía de Fallot.

Una vez más, algunos de estos pacientes tienen un timo hipoplásico o desarrollan dificultades del aprendizaje o de la conducta, entrecruzando sus rasgos clínicos con los de la ADG o el SVCF. En un estudio de 5 casos con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con un fenotipo compatible con el CTAFS, todos ellos presentaban la microdelección⁽²¹⁾. De acuerdo con esta observación, un estudio reciente con 50 pacientes confirmó que la

Tabla II Heterogeneidad etiológica de la anomalía de DiGeorge (después de Lammer y Opitz 1986)

1. *Anomalías citogenéticas*
 - delección 22q11.21-q11.23
 - monosomía 22
 - duplicación 8q22-qter
 - monosomía 10p
 - delección 5p13
2. *Síndromes mendelianos*
 - Herencia autosómica dominante
 - anomalía de DiGeorge aislada
 - síndrome velocardiofacial
 - síndrome cardiofacial o CTAFS
 - Herencia autosómica recesiva
 - anomalía de DiGeorge aislada
 - síndrome de Zellweger
 - anomalía de DiGeorge con retraso del crecimiento y muerte fetal
3. *Teratógenos*
 - diabetes materna
 - alcohol
 - retinoides
4. *Cuadros de origen desconocido*
 - asociación CHARGE
 - síndrome de Kallman
 - asociación de arrinencefalia

microdelección está presente en el 84% de los pacientes diagnosticados de CTAFS⁽²²⁾.

Defectos cardíacos de tipo conotruncal aislados

La comprobación de la asociación de las cardiopatías conotruncuales y del arco aórtico con la microdelección en 22q11 en pacientes que no presentan rasgos fenotípicos, anomalías metabólicas o inmunológicas sugerentes de la ADG, el SVCF o el CTAFS, es quizá el hallazgo más sorprendente⁽²³⁾. Por un lado, plantea una vez más nuestras limitaciones para comprender la asociación entre el fenotipo y el genotipo en presencia de esta microdelección, y, por otro, parece abrir un nuevo camino para reconocer aquellas cardiopatías que pueden heredarse. Así, investigaciones en este área podrán definir mejor cual es el porcentaje de recurrencia de las cardiopatías congénitas no sindrómicas, de acuerdo con el tipo de cardiopatía y los hallazgos genéticos. Diversos estudios han encontrado una asociación de tetralogía de Fallot (especialmente con atresia pulmonar asociada), de truncus arterioso común, o de interrupciones del arco aórtico con la presencia de la microdelección en 22q11 en un 20-30% de los casos^(24,25). De 9 pacientes con agenesia de la válvula pulmonar con origen anómalo de la arteria pulmonar derecha en la aorta, la microdelección estaba presente en 7⁽²⁶⁾.

Tabla III Características del síndrome velocardiofacial

1. Rasgos dismórficos

- faciales:
 - nariz prominente con raíz nasal cuadrada, base alar estrecha, nariz “grande y bulbosa”
 - deficiencia relativa del malar, exceso vertical maxilar, retrognatía,
 - fisuras palpebrales estrechas,
 - anomalías auriculares menores.
- alteraciones orofaríngeas:
 - hendidura del paladar secundario (abierto, submucoso u oculto)
 - insuficiencia velofaríngea.
- otras:
 - manos y dedos afilados,
 - cabello abundante,
 - anomalías oculares.

2. Defectos cardíacos

- CIV 54%
- tetralogía de Fallot 20%
- arco aórtico derecho o mínimas anomalías de los vasos 11%

3. Alteraciones del aprendizaje

- pobre capacidad de abstracción
- pobre desarrollo de los conceptos numéricos.
- déficits menores de coordinación
- personalidad estereotípica, con escasa interacción social, labilidad afectiva

4. otras:

- hipocalcemia
- alteraciones psiquiátricas, incluyendo esquizofrenia y otras psicosis³²
- anomalías del SNC: fosa posterior pequeña, vermis hipoplásico³³

CATCH-22

El hallazgo de una alteración común en el genotipo, para un conjunto de anomalías o síndromes antes claramente diferenciados por cuadros fenotípicos diferentes, pareció razón suficiente para una nueva denominación de aquellos pacientes portadores de la microdeleción en 22q11. Por un lado, reúne en un síndrome con expresión muy variable a pacientes con la ADG, el SVCF, el CTAFS, cardiopatías conotruncuales aisladas y del arco aórtico, y aquellos pacientes con fenotipos mixtos inclasificables que presentan la microdeleción⁽²⁷⁾. Por otro, excluye a pacientes fenotípicamente similares, pero que no presentan la microdeleción, y que, por tanto, no poseen la explicación etiológica necesaria para formar parte del CATCH-22 (defectos Cardíacos, facies Anómala, hipoplasia Tímica, Cleft del paladar, Hipocalcemia asociados a microdeleción en 22q11)⁽⁶⁾.

Otras características frecuentemente asociadas al síndrome son: retraso de crecimiento, alteraciones del aprendizaje, habla hipernasal, broncoespasmo, alteraciones psiquiátricas, oculares y renales, todas ellas parte de alguno de los síndromes previamente descritos.

Tabla IV Características del síndrome cardiofacial

Fenotipo:

- hipertelorismo, telecantus, hendiduras palpebrales estrechas
- puente nasal aplanado
- voz nasal
- anomalías auriculares menores

Retraso mental menor ocasional

Cardiopatía:

- tetralogía de Fallot (especialmente en asociación con atresia pulmonar, colaterales aortopulmonares mayores y arco aórtico derecho) 92%
- truncus arterioso común
- interrupción del arco aórtico tipo B
- ventrículo derecho de doble salida
- transposición de grandes arterias
- CIV

La lista de alteraciones asociadas a la microdeleción crece con cada publicación, y la sorpresa es continua al irse descubriendo fenotipos totalmente imprevistos, sin aparente relación con estos cuadros. Las cardiopatías asociadas al síndrome han sido, en gran medida, descritas previamente, y, en conjunto, todas las anomalías de desarrollo del troncocono y del arco aórtico se asocian con mayor o menor frecuencia a la microdeleción en 22q11 (Tabla V).

El estudio de los progenitores de los pacientes portadores de la microdeleción demuestra globalmente que existe un 25% de casos en que la madre o el padre son también monosómicos para esta región, no constituyendo estos casos microdeleciones de novo⁽⁶⁾. Estos progenitores parecen tener por lo tanto un 50% de probabilidades de tener un hijo nuevamente afecto, independientemente de cuál sea el grado de expresión fenotípica de esta microdeleción en ellos mismos, siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante. Alrededor de un 75% de los pacientes parecen presentar deleciones de novo, pero incluso en aquellos progenitores en los que no podemos demostrar la presencia de la microdeleción en 22q11, no podemos descartar la presencia de un mosaicismo somático y germinal que la convierta en heredable, aunque esto no ha sido demostrado. Asimismo, todos los pacientes en los que detectamos la microdeleción tienen el mismo 50% de riesgo de transmisión de ésta a su descendencia, habiéndose detectado ya la microdeleción prenatalmente, por medio de biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis⁽²⁷⁾. La detección de la microdeleción en 22q11 se convierte por ello en una herramienta clínica imprescindible para el consejo genético, así como para el estudio de la variabilidad de la expresión de ésta.

Deleción submicroscópica en 22q11

La región del brazo largo del cromosoma 22 donde se encuentra la deleción submicroscópica se denominó inicialmente DGCR (región crítica del DiGeorge). Se ha detectado mediante diferentes técnicas utilizando “sondas” de DNA que se encuen-

Tabla V Manifestaciones cardíacas del síndrome CATCH-22

Defectos conotruncales:

- truncus arteriosus
- ventrículo derecho de doble salida
- tetralogía de Fallot
- CIV conoseptal (supracristal)
- síndrome de agenesia de la válvula pulmonar
- atresia pulmonar con CIV

Defectos del arco aórtico:

- interrupción del arco aórtico
- origen en la aorta de la arteria pulmonar derecha (hemitruncus)
- arco aórtico derecho aislado
- origen anómalo de los vasos del arco aórtico

tran en los extremos de la deleción, N25 y R32, así como con marcadores internos como H160b⁽²⁸⁾. En los estudios que hasta el momento han utilizado varias de estas sondas, se han detectado mayoritariamente deleciones de toda la región. Sin embargo, la región encuadrada entre N25 y R32 puede tener entre cuatrocientos mil pares de bases (400Kpb) hasta 2 millones de pares de bases (2Mpb), por lo que no se puede excluir que existan deleciones más pequeñas que los marcadores internos conocidos no son capaces de detectar. Con la aparición de nuevas sondas, se podrían detectar nuevas microdeleciones de fragmentos más pequeños. Aunque se han utilizado diversas técnicas, la cuantificación del número de copias en la región por medio de la técnica de FISH en preparaciones en metafase, ha demostrado hasta el momento ser la técnica más sencilla y sensible para la detección de la microdeleción⁽²⁴⁾ y existen actualmente sondas comercializadas con este fin.

Parecería que existen en la región uno o varios genes que rigen el desarrollo conotruncal del corazón, además del desarrollo tímico, paratiroideo y de otras estructuras. Kirby et al⁽²⁹⁾, en 1983, demostraron que la migración de las células de la cresta neural cefálica es imprescindible para la septación aortopulmonar en el embrión de pollo. Quizá uno o varios genes de esta región sean capaces de alterar la migración de estas células y conducir a un desarrollo ausente o incompleto de las bolsas faríngeas 3^a y 4^a⁽³⁰⁾. Con seguridad, en los próximos años, el Proyecto Genoma descubrirá cuales son las secuencias de DNA responsables. El reto estará entonces en dilucidar cuales son los mecanismos exactos de producción de estas anomalías, las correlaciones fenotipo-genotipo, y los mecanismos de control en la producción de estas anomalías del desarrollo.

Conclusión

El impacto para la práctica clínica pediátrica del descubrimiento de la microdeleción en 22q11 y la caracterización del síndrome CATCH-22 es enorme. De los pacientes portadores de las cardiopatías descritas, entre un 90% y un 20% tienen la mi-

crodeleción asociada⁽⁷⁾. Esto equivale a que entre un 5 y un 10% de los pacientes que requieren cirugía para los defectos cardíacos congénitos son portadores de esta alteración genética específica. Por ello, actualmente, la microdeleción en 22q11 detectada por FISH cobra mayor importancia por su frecuencia que las restantes alteraciones genéticas conocidas en las cardiopatías congénitas.

Asimismo, las implicaciones dismorfológicas y genéticas del síndrome son diversas, y, en cierto modo, revolucionarias. El reconocimiento del CATCH-22 brinda una aproximación etiológica a entidades clínicas muy diferentes, profundiza en el conocimiento de la herencia de las cardiopatías congénitas, y plantea cuales podrían ser las razones de la enorme variabilidad intra e interfamiliar en la expresión clínica de una microdeleción. Algunos pacientes con la microdeleción no presentan ninguna de las características mayores del síndrome, y sólo muestran signos o síntomas aislados que difícilmente podrían sugerir el CATCH-22, como habla hipernasal o alteraciones de la conducta⁽³¹⁾. Ello ha dado lugar a grandes interrogantes sobre la historia natural de estos pacientes, preguntándose algunos autores si un paciente portador de una cardiopatía congénita conotruncal aislada y la deleción en 22q11 tendría un riesgo elevado para desarrollar retraso escolar o alteraciones psiquiátricas en el futuro. Todo esto sugiere que familias con problemas aparentemente inconexos, por ejemplo, alteraciones inmunológicas y voz nasal en un miembro y cardiopatía congénita en otro, podrían estar segregando la microdeleción⁽¹⁷⁾. Además, existe la posibilidad de que aquellos pacientes en los que no detectamos la microdeleción con técnica de FISH con las sondas utilizadas hasta el momento, tengan una deleción más pequeña de un fragmento incluido en la DGCR, y sólo el desarrollo de nuevos marcadores será capaz de contestar a esta pregunta.

La caracterización de la historia natural a largo plazo de estos pacientes es una necesidad prioritaria para los pacientes y sus familias. El estudio cuidadoso de los pacientes con CATCH-22 establecerá las bases para entender cómo la pérdida de genes específicos da lugar a las diferentes características asociadas al síndrome, y parece ser un magnífico ejemplo de lo que está por venir en los próximos 10 años de trabajo en el proyecto Genoma Humano⁽²⁷⁾.

Un agradecimiento especial al Dr. Alfredo García Alix por su valiosa ayuda en la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- 1 Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, Loker J, Moore C, Leppert M, Keating M. A human vascular disorder, supraaortic stenosis maps to chromosome 7. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 1993;**90**:3226-3230.
- 2 Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizigosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Gen*. 1993;**5**:11-16.
- 3 Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the micro fibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Eng J Med*. 1990;**323**:152-159.
- 4 Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J,

- Meyers DA, Francomano CA. The Marfan syndrome locus. *Genomics*. 1991;**9**:355-361.
- 5 Tsipouras P, Del Maestro R, Sarfaraza M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B, Viljoen D, Sykes BC, Kilpatrick M, Ramirez F. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *N Eng J Med*. 1992;**326**:905-909.
 - 6 Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. Di George syndrome: part of CATCH-22. *J Med Gen* 1993;**30**:852-856.
 - 7 Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation*. 1995;**91**:494-504.
 - 8 Di George AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology. *J Pediatr*. 1965;**67**:907-908.
 - 9 Lammer EJ, Opitz JM. The Di George anomaly as a developmental field defect. *Am J Med Genet Suppl*. 1986;**2**:113-127.
 - 10 De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula O. A deletion in chromosome 22 can cause Di George Syndrome. *Hum Genet* 1981;**57**:253-256.
 - 11 Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the Di George anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr* 1982;**101**:197-200.
 - 12 Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial Di George syndrome. *Genomics* 1991;**10**:201-206.
 - 13 Carey AH, Kelly D, Halford S. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in Di George syndrome. *Am J Hum Genet* 1992;**51**:964-970.
 - 14 Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in Di George and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993;**30**:822-824.
 - 15 Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet* 1993;**30**:803-806.
 - 16 Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate J*. 1978;**15**:56-62.
 - 17 Holder SE, Winter RM, Kamath S, Scambler PJ. Velocardiofacial syndrome in a mother and daughter: variability of the clinical phenotype. *J Med Genet* 1993;**30**:825-827.
 - 18 Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;**339**:1138-1139.
 - 19 Motzkin B, Marion R, Goldberg R, Schprintzen, Saenger P. Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion. *J Pediatr* 1993;**123**:406-410.
 - 20 Kinouchi A, Mori K, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn* 1976;**17**:84.
 - 21 Burn J, Takao A, Wilson D, Cross Y, Momma K, Wadey R, Scambler P, Goodship J. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet* 1993; **30**:822-824.
 - 22 Matsuoaka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, Ikeda K, Nishibatake M, Ando M, Momma K. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994;**53**:285-289.
 - 23 Wilson DI, Goodship JA, Burn J, Cross IE, Scambler PJ. Deletions within chromosome 22q11 in familial congenital heart disease. *Lancet* 1992;**340**:573-575.
 - 24 Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS. Microdeletions of chromosome 22 in patients with conotruncal cardiac defects. *Am J Cardiol* 1992;**70**:557.
 - 25 Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet* 1993;**30**:807-812.
 - 26 Johnson MC, Strauss AW, Dowton SB et al. Deletion within chromosome 22 is common in patients with absent pulmonary valve syndrome. *Am J Cardiol* 1995;**76**:66-69.
 - 27 Hall J. CATCH-22. *J Med Genet* 1993;**30**:801-802.
 - 28 Wadey R, Daw S, Wickremasinghe A, et al. Isolation of a new marker and conserved sequences close to the DiGeorge syndrome marker HP500 (D22S134). *J Med Genet* 1993;**30**:818-821.
 - 29 Kirby ML, Bockman DE. Neural crest and normal development: A new perspective. *Anat Rec* 1984;**209**:1-6.
 - 30 Lischner HW. DiGeorge syndrome(s). *J Pediatr* 1972;**81**:1042-1044.
 - 31 Lipson A. "CATCH-22" sans cardiac anomaly, thymic hypoplasia, cleft palate, and hypocalcemia: CATCH-22. A common result of 22q11 deficiency? *J Med Genet* 1994;**1**:740-742.
 - 32 Chow EW, Basset AS, Weksberg R. Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: Implications for psychiatric genetics. *Am J Med Genet* 1994;**54**:107-112.
 - 33 Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1994;**54**:100-106.