

Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge

Marlene Aglony I¹, Macarena Lizama C¹, Cecilia Méndez R^{1,2,3},
Carmen Navarrete S⁴, Francisco Garay G¹, Gabriela Repetto L¹,
Rebeca Pérez L^{2a}, Flavio Carrión A^{5b}, Eduardo Talesnik G^{1,2}.

Clinical findings and immunologic variability in 9 patients with DiGeorge syndrome

Background: DiGeorge syndrome is characterized by developmental defects of the heart, parathyroid glands and thymus. **Aim:** To describe the clinical variability of DiGeorge syndrome and its relation with immunodeficiency. **Patients and methods:** A three years retrospective chart review from three hospitals of Santiago, Chile was conducted. We included patients with neonatal diagnosis of DiGeorge syndrome. Clinical and immunologic data were collected from their initial evaluation. **Results:** We found 9 patients with DiGeorge syndrome. All had dysmorphic facies, hypocalcemia and congenital heart disease. Three patients had hypoparathyroidism, 4 had interrupted aortic arch type B, 4 had tetralogy of Fallot and 1 had coarctation of aorta. Six patients had other malformations and associated diseases. FISH studies, performed in 8 patients, found the 22q11.2 microdeletion in all. Most patients had low CD3, CD4 and CD8 T cell counts, that ranged for CD3 T cells, between 256/mm³ and 3,664/mm³, for CD4 T cells, between 224/mm³ and 2,649/mm³, for CD8 T cells, between 26/mm³ and 942/mm³. Three patients had CD4 T cells counts <400/mm³ and one had a phytohemagglutinin stimulation index <10. Airway malformations and primary hypoparathyroidism were present in 3 out of 4 patients that died before 18 months compared with the surviving patients ($p=0.048$). **Conclusions:** We found variable clinical manifestations as well as CD3, CD4 and CD8 T cell counts in patients with DiGeorge syndrome. Airway malformations were associated with a higher mortality (Rev Méd Chile 2004; 132: 26-32).

(Key Words: Chromosome abnormalities; Chromosomes, human, pair 22; DiGeorge syndrome)

Recibido el 16 de mayo, 2003. Aceptado en versión corregida el 21 de octubre, 2003.

¹Departamento de Pediatría,

²Departamento de Inmunología Clínica y Enfermedades Reumatológicas. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río.

⁴Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río.

⁵Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

^aTecnóloga Médica.

^bBioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Talesnik G. Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Casilla 114-D. Santiago, Chile. Fax: 56-2-6324937.
E mail: etalesni@med.puc.cl

El síndrome de DiGeorge (SDG) se caracteriza por compromiso en el desarrollo de estructuras faciales, cardíacas conotruncuales, glándulas paratiroides y timo¹. Desde el punto de vista inmunológico, el espectro de la enfermedad abarca desde la forma más habitual con disminución de leve a moderada de linfocitos T circulantes, con timo pequeño o de localización ectópica, hasta aquella con alteración funcional mayor y recuento muy bajo de linfocitos T, asociada a aplasia tímica e inmunodeficiencia celular persistente, comunicada en un porcentaje menor de pacientes²⁻⁷.

Este síndrome se produce por una alteración en el desarrollo del tercero y cuarto arco branquial, debido, presumiblemente, a defectos de la migración de células derivadas de la cresta neural^{8,9}.

Si bien inicialmente se postuló que esta condición era causalmente heterogénea, pudiendo ser producida por anomalías cromosómicas, diabetes materna y teratógenos, es sabido actualmente que la mayoría de los casos, alrededor de 90%, se deben a una microdelección en la región cromosómica 22q11.2^{10,11}. El uso de técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) ha aumentado la pesquisa en la detección de esta delección en 90% de los casos^{12,13}. El 10% restante se debe a otras causas, como por ejemplo, delección del cromosoma 10p13.

Las anomalías congénitas asociadas a la delección 22q11 afectan múltiples órganos y los límites entre los síndromes relacionados a esta microdelección, como son el de DiGeorge, velocardiofacial y facies-anomalia conotruncal, son poco claros. Sin embargo, se identifica el SDG por sus características fenotípicas.

El objetivo del presente estudio es describir la gran variabilidad en la expresión fenotípica del síndrome y su correlación con el compromiso de la inmunidad celular.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 9 pacientes con manifestaciones clínicas de SDG en el período neonatal, caracterizado por hipocalcemia, cardiopatía congénita de predominio del conotrongo y dismorfias faciales características^{1-4,6}.

Se revisaron las fichas clínicas de 9 pacientes (identificados como P1 a P9) nacidos entre enero de 1998 y julio de 2001, provenientes de 3 hospitales de Santiago de Chile: Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Hospital Dr. Sótero del Río y Hospital Dr. Roberto del Río.

De cada paciente se obtuvo datos de:

1. Antecedentes familiares, perinatales, examen físico en período neonatal, además de ecocardiograma bidimensional o cateterismo cardíaco. Se registró la presencia de timo (visión directa durante cirugía o por descripción radiológica) en quienes existía el dato. Se consignó además los hallazgos de anomalías de la vía aérea observados al momento de la cirugía o por fibrobroncoscopia dentro de los primeros 2 meses de vida.
2. Estudio de hipoparatiroidismo con exámenes de calcemia, fosfemia, albúmina sérica y hormona paratiroidea (PTH) en la etapa neonatal y durante el período de seguimiento de los pacientes²⁻⁴.
3. Estudio inmunológico consistente en medición de niveles de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM por técnica de nefelometría. El recuento de subpoblaciones linfocitarias se realizó por técnica de citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales murinos a antígenos de superficie de linfocitos CD3, CD4, CD8 y CD19, considerando valores normales para la edad, según lo referido por Comans-Bitter et al¹⁴. En aquellos pacientes en los que el recuento de linfocitos CD4 estuvo bajo el rango normal para la edad, menor a 400/mm³, se les realizó adicionalmente estudio de función linfocitaria, evaluando la respuesta a estimulación por mitógenos, utilizando fitohemaglutinina (10 µg/ml) y marcación de timidina tritiada (3H-timidina), conocida como transformación blástica de linfocitos^{7,15}.
4. Estudio genético de ocho de los nueve pacientes, consistente en cariotipo e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para la región 22q11.2, en búsqueda de la delección antes referida¹⁶.

Se efectuó análisis estadístico utilizando pruebas de Wilcoxon y de Fisher exacta. Se emplearon estas pruebas debido al pequeño tamaño de la muestra y se consideró estadísticamente significativo a valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A los 9 pacientes se les realizó el diagnóstico de SDG en los primeros 7 días de vida. De los nueve, 5 fueron de sexo masculino.

En P2 y P5 se encontraron antecedentes familiares de cardiopatía congénita, con fallecimiento en período neonatal de un hermano y un primo respectivamente, sugiriendo que pudiera tratarse de una delección heredada.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes en el período neonatal fueron variables.

Los 9 presentaban dismorfias faciales (Tabla 1A), así como compromiso de paratiroides con hipocalcemia y en 4 de ellos hipoparatiroidismo

(Tabla 1B). Como es característico del SDG, todos presentaron cardiopatía congénita (Tabla 1C), 8/9 del tipo conotruncal y uno con coartación de la aorta. Todos fueron sometidos a cardiocirugía correctora en el primer mes de vida, en ella se consignó como hallazgo ausencia de timo en sólo 1 paciente y en otro se describió como de tamaño disminuido. En P3 se describe ausencia de timo radiológico; del resto se desconoce el dato.

En 6 de los 9 pacientes se les diagnosticó, en el período neonatal, otras anomalías asociadas (Tabla 1D).

Cuatro pacientes fallecieron en los primeros 18 meses de vida (Tabla 1E). Tres de ellos presentaron severas anomalías congénitas de la vía aérea:

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, evolución y estudio genético en 9 pacientes con síndrome de DiGeorge

Paciente	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
A. Dismorfias faciales									
Micrognatia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Orejas simples, implantación baja	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Filtro corto	+	-	-	+	+	+	+	-	-
B. Compromiso de paratiroides									
Hipocalcemia neonatal	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hipoparatiroidismo primario	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Hipoparatiroidismo transitorio	-	-	-	-	+	-	-	-	-
C. Cardiopatías congénitas									
Tetralogía Fallot	+	+	-	+	-	-	-	-	+
Interrupción arco aórtico tipo B	-	-	+	-	+	+	+	-	-
Coartación aorta	-	-	-	-	-	-	-	+	-
D. Anomalías asociadas									
Traqueobronquiomalacia	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Laringomalacia	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Membrana laríngea	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Hipotiroidismo	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pie Bot	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Pie Varo	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Fisura palatina	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Agenesia cuerpo calloso	-	-	-	-	-	-	-	-	+
E. Fallecido									
(edad en meses)	+	+	-	-	-	+	-	-	+
	(18)	(5)				(1)			(15)
F. Estudio genético con FISH para delección 22q11.2									
	+	+	+	+	+	NE	+	+	+

+ : Presente en el paciente estudiado.

- : Ausente en el paciente estudiado.

NE: Estudio no efectuado.

P1 y P6 con traqueobronquiomalacia y P2 con laringomalacia y membrana laríngea anterior. Tres de los enfermos fallecidos tuvieron hipoparatiroidismo primario. Se encontró diferencia significativa al comparar pacientes fallecidos y vivos. Para hipoparatiroidismo primario 75% *versus* 0% (p=0,0476) y para anomalías congénitas de vía aérea; 75% *versus* 0% (p=0,0476).

El estudio inmunológico de recuento de linfocitos (CD3, CD4 y CD8) mostró una amplia dispersión de valores (Tabla 2), con rangos de recuentos de CD3 entre 256 y 3.664/mm³, para linfocitos CD4 varió entre 224 y 2.649/mm³ y para linfocitos CD8 entre 26 y 942/mm³, correspondiendo los valores más bajos a P6 y los más altos a P5. Ocho pacientes tuvieron recuentos de CD3 y CD4 bajo la mediana y en linfocitos CD8, los nueve niños tuvieron recuentos bajo la mediana para la edad¹⁴. Los niveles séricos de IgG, IgA e IgM y los recuentos de linfocitos B, CD19 en el período neonatal fueron normales en todos los pacientes, según valores de referencia para la edad¹⁴.

A P6, P7 y P9 con recuentos de CD4 menor a 400/mm³ se les realizó evaluación funcional de linfocitos por medio de estimulación blástica de linfocitos con fitohemaglutinina⁷. P6 presentó estimulación con fitohemaglutinina disminuida, con índice de estimulación <10, además de presentar clínica de inmunodeficiencia con sepsis neonatal por *Staphylococcus epidermidis*, falleciendo al mes de vida. P9 presentó blastogénesis 2,4 veces menor que el control, índice de estimulación >10 y recuento de linfocitos CD4 de 290/mm³ en

período neonatal y 400/mm³ a los cuatro meses, evolucionó con neumopatía recurrente y falleció a los 15 meses de vida. En tanto P7 tuvo blastogénesis normal y el recuento de CD4 aumentó de 337/mm³ en período neonatal a 591/mm³ al mes y 1.059/mm³ al sexto mes de vida, evolucionando sin infecciones relevantes.

En los 8 pacientes a los que se les realizó estudio genético se demostró delección intersticial de la región 22q11.2 (Tabla 1F). El cariotipo de P2 detectó translocación no balanceada entre el cromosoma 14 y el 22, clínicamente además presentaba anomalías múltiples. Por lo anterior a los padres se les realizó estudio genético sin demostrar delección 22q11.2, pero la madre presentaba translocación aparentemente balanceada entre el cromosoma 14 y el 22.

P1, 2, 3 y 4 fueron comunicados en un estudio previo, incluyendo pacientes con diagnóstico de síndrome de DiGeorge y síndrome velocardiofacial¹³.

DISCUSIÓN

El síndrome de DiGeorge es la forma más grave en el espectro del síndrome de microdelección del cromosoma 22, región q11.2. El diagnóstico se efectúa habitualmente en el período neonatal por la presencia de dismorfias faciales características, hipocalcemia, cardiopatía congénita de tipo conotruncal y compromiso variable de inmunidad celular, tal como fue descrito en la serie presentada^{1-6,8,12,16,17}.

Tabla 2. Recuento de subpoblaciones de linfocitos T (CD3, CD4 y CD8) en 9 pacientes con síndrome de DiGeorge en período neonatal

Linfocitos	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	Valor de Referencia* Media rango
CD3 células/mm ³	1340	810	1884	1666	3664	256	602	1003	790	2800 600-5000
CD4 células/mm ³	714	535	1397	997	2649	224	337	590	290	1900 400-3500
CD8 células/mm ³	602	243	343	496	942	26	169	413	580	1100 200-1900

*Valores normales para el período neonatal según Comans-Bitter WM et al¹⁴.

La cardiopatía congénita de tipo conotruncal fue predominante en este grupo de pacientes, tal como ha sido reportado anteriormente^{2-4,8,18,19}. Sin embargo, se encontró una proporción semejante de pacientes con interrupción de arco aórtico tipo B y tetralogía de Fallot, diferente a lo reportado en publicaciones previas, siendo más frecuente la primera de éstas. Este sesgo se puede deber al pequeño número de pacientes en la serie presentada^{2-4,8,19}.

En publicaciones previas el hipoparatiroidismo no ha sido asociado con mayor mortalidad, sin embargo, en nuestro estudio se presentó en 3 de los pacientes, todos ellos fallecidos. Esta alteración es más frecuente en enfermos con hipocalcemia sintomática (convulsiones, temblores o tetania en el período neonatal) y se debe a aplasia de glándulas paratiroides²⁰. Cabe destacar que esta alteración no se presentó en forma aislada en los pacientes fallecidos, sino que se asoció a la presencia de anomalías congénitas de la vía aérea, atribuible a un origen embriológico común^{1-4,6,21,22}. Si bien el tamaño de nuestra muestra es reducido, es posible postular que ambas anomalías podrían corresponder a factores de mal pronóstico.

En el grupo de enfermos presentados se encontró un número importante de enfermedades y anomalías congénitas asociadas. Las de la vía aérea no constituyeron una forma de presentación clínica, su diagnóstico puede ser omitido y fueron de alta mortalidad al igual que en publicaciones previas^{4,21-23}. Esto se podría explicar por la asociación de cardiopatía congénita, obstrucción de la vía aérea e infecciones pulmonares recurrentes. Anteriormente se han descrito cartílagos tiroideos pequeños de forma anormal, tráquea corta y con número reducido de anillos cartilagosos y se ha postulado un origen embriológico común entre laringe y timo^{24,25}.

En los 8 pacientes con estudio genético técnica de FISH se demostró delección 22q11.2, la que ha sido descrita en 88% de los casos con SDG^{11,12}. Se ha evaluado mediante análisis de microsatélites de la región, el tamaño y el origen parental de las microdelecciones del cromosoma 22, como factores que pudieran explicar la expresividad variable intra e interfamiliar y se ha demostrado una delección de tamaño similar, la denominada «delección común», de 3 a 4 megabases en la mayoría de

los pacientes. No se ha podido establecer correlaciones entre el fenotipo y el tamaño de la delección, al compararlos con delecciones más pequeñas ni entre los hallazgos clínicos con el origen parental de éstas^{26,27}. La delección contiene numerosos genes, pero se ha identificado una región de 25 a 30 de ellos denominada crítica, la que se repite en 88% de los pacientes. Se presume que la delección del gen *Tbx1* tendría un rol en el desarrollo de este síndrome^{11,28,29}.

Como ha sido demostrado previamente el recuento de linfocitos B y de inmunoglobulinas séricas fue normal en todos los pacientes^{30,31}. Junker et al³⁰, han descrito en pacientes con disminución de leve a moderada de linfocitos T, capacidad normal de producción de anticuerpos a distintos antígenos vaccinales: difteria, tétano, poliomelitis, sarampión y rubéola. Otros autores han reportado una respuesta disminuida a polisacáridos bacterianos asociada a infecciones sinusales y pulmonares recurrentes^{32,33}.

En la mayoría de los enfermos se evidenció amplia variabilidad de recuento de linfocitos T: CD3, CD4 y CD8. Sólo P6, tuvo compromiso severo de inmunidad celular, con recuento muy bajo de linfocitos T y ausencia de respuesta proliferativa a fitohemaglutinina. Al igual que en publicaciones previas, representa un subgrupo menor a 10% de estos enfermos, a los que se les debe reconstituir su sistema inmune pues no se ha demostrado recuperación espontánea de linfocitos T³⁴. La causa de este compromiso de inmunidad celular no está completamente dilucidada, aunque sería atribuible a la disminución de la masa tímica, pero también se ha descrito un repertorio restringido VB del receptor TCR de linfocitos T³⁵.

La disminución del recuento de linfocitos CD3, CD4 y CD8 en el período neonatal fue de leve a moderado en la mayoría de los pacientes. Estas subpoblaciones de linfocitos T se mantendrían estables en el largo plazo pues Jawad et al³¹ y Chinen et al³⁶, han comunicado en pacientes semejantes a los presentados, menor declinación temporal de linfocitos CD3, CD4 y CD8 comparado con controles normales. La respuesta linfoproliferativa a fitohemaglutinina fue adecuada para la edad en distintos grupos etarios, seguidos por 120 meses³⁶. Sin embargo Pierdominici et al, reportaron disminución de la diversidad del repertorio VB

del receptor TCR de linfocitos CD4 y CD8, atribuida a alteración de la función tímica o aumento de la activación de linfocitos T³⁷.

En el presente estudio, al igual que en comunicaciones anteriores, no se pudo establecer correlación entre el compromiso de inmunidad celular y otras características fenotípicas³⁸.

Considerando la variedad de manifestaciones clínicas y de laboratorio y la superposición de éstas en los distintos síndromes asociados con delección 22q11, es posible que en el futuro todos los pacientes sean agrupados bajo la misma denominación, estableciendo sus características fenotípicas en cada caso.

REFERENCIAS

1. DI GEORGE AM. Congenital absence of the thymus and its immunological consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects* 1968; 4: 116-21.
2. CONLEY ME, BECKWITH JB, MANCER JFK, TENCKHOFF L. The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1979; 94: 883-90.
3. BARRETT D, AMANN AJ, WARA DW, COWAN MJ, FISHER TJ, STIEHM RE. Clinical and immunological spectrum of DiGeorge syndrome. *J Clin Lab Immunol* 1981; 6: 1-6.
4. MULLER M, PETER HH, JUPPNER H, KALLFELZ HC, KROHN HP, MULLER K ET AL. The DiGeorge syndrome I. Clinical evaluation and course of partial and complete forms of the syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 496-502.
5. MULLER W, PETER HH, KALLFELZ HC, FRANZ A, RIEGER CH. The DiGeorge sequence II. Immunological findings in partial and complete forms of the disorder. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 96-103.
6. GREENBERG F. What defines DiGeorge anomaly? *J Pediatr* 1989; 115: 412-3.
7. BASTIAN J, LAW S, VOGLER L, LAWTON A, HERROD H, ANDERSON S ET AL. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989; 115: 391-6.
8. FREEDOM RM, ROSEN FS, NADAS AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of third and fourth pharyngeal pouch. *Circulation* 1972; 46: 165-72.
9. BOCKMAN DL, KIRBY ML. Dependence of thymus development on derivatives of neural crest. *Science* 1984; 223: 498-500.
10. DE LA CHAPELLE A, HERVA R, KOIVISTO M, AULA P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57: 253-6.
11. DRISCOLL DA, SALVIN J, SELLINGER B. Prevalence of 22q11 microdeletion in DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndromes: Implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993; 30: 813-7.
12. DE DECKER HP, LAWRENSEN PB. The 22q11.2 deletion: from diversity to a single gen theory. *Genet Med* 2001; 3: 2-5.
13. MUÑOZ S, GARAY F, FLORES I, HEUSSER F, TALESNIK E, ARACENA M ET AL. Heterogeneidad de la presentación clínica del síndrome de microdelección del cromosoma 22, región q11. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 515-21.
14. COMANS-BITTER WM, DE GROOT R, VAN DEN BEEMD, NEIJENS H, WIM CJ, GROENVELD K ET AL. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocytes subpopulations. *J Pediatr* 1997; 130: 388-93.
15. BUCKLEY RH, SCHIFF R, SAMPSON HA. Development of immunity in severe primary T cell deficiency haploidentical bone marrow transplantation. *J Immunol* 1986; 136: 2398-407.
16. BURN J, WILSON DI, SCAMBLER P, GOODSHIP J. DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852-6.
17. TOBIAS ES, MORRISON N, WHITEFORD ML, TOLMIE JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.
18. VAN MIEROP LHS, KUTSCHE LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-7.
19. GARCÍA E, CAMACHO J, GÓMEZ MJ, DEL CASTILLO E, MARTÍNEZ MJ, LÓPEZ JP. Transient congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 659-61.
20. WEINZIMER SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet-Med* 2001; 3: 19-22.

21. MARKERT ML, MAJURE M, HARVILLE T, HULKA G, OLDHAM KT. Severe laryngomalacia and bronchomalacia in DiGeorge syndrome and CHARGE association. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 364-9.
22. DEEROJANAWONG J, CHANG AB, ENG PA, ROBERTSON CF, KEMP AS. Pulmonary disease in children with severe combined immunodeficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 324-30.
23. HUANG RY, SHAPIRO NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: A current review. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-30.
24. WELLS TR, LANDING BH, GALLIANI CA, THOMAS RA. Abnormal growth of the thyroid cartilage in the DiGeorge syndrome. *Pediatr Pathol* 1986; 6: 209-25.
25. SEIN K, WELLS TR, LANDING BH, CHOW CR. Short trachea with reduced number of cartilage rings: A hitherto unrecognized feature of DiGeorge syndrome. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 81-8.
26. CARLSON C, SIROTKIN H, GOLDBERG R, McKIE J, PANTANJALI SR, WEISSMAN SM ET AL. Molecular definition of 22q11 deletion in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 620-9.
27. IASCONE MR, VOTTIORINI S, SACCHELLI M, SPADONI I, SIMI P. Molecular characterization of 22q11 deletion in a three generation family with maternal transmission. *Am J Med Genet* 2002; 108: 319-21.
28. PIZZUTI A, NOVELLI G, RATTI A, AMATI F, MARI A, CALABRESE G ET AL. UFDIL, a developmentally expressed ubiquitination gen, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Human Mol Genet* 1997; 6: 259-65.
29. VITELLI F, MORISHIMA M, TADDEI L, LINDSAY EA, BALDINI A. Tbx1 mutation causes cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migration pathways. *Hum Mol Genet* 2002; 15: 915-22.
30. JUNKER A, DRISCOLL D. Humoral immunity in DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7.
31. JAWAD AE, McDONALD-MCGINN CM, ZACHAI E, SULLIVAN KE. Immunological features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 159: 715-25.
32. SCHUBERT MS, MOSS RB. Selective polysaccharide antibody deficiency in familial DiGeorge syndrome. *Ann Allergy* 1992; 69: 231-8.
33. GENNERY AR, BARGE D, O'SULLIVAN JJ, FLOOD TJ, ABINUN M, CANT AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-5.
34. MARKERT ML, HUMMELL DS, ROSENBLATT HM, SCHIFF S, HAVILLE T, WILLIAMS LW ET AL. Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency. *J Pediatr* 1998; 132: 15-21.
35. COLLARD HR, BOECK A, McLAUGHLIN TM, WATSON TJ, SCHIFF SE, HALE SP ET AL. Possible extrathymic development of nonfunctional T cells in a patient with complete DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 1999; 91: 156-62.
36. CHINEN J, ROSENBLATT HM, O'BRIAN SMITH E, SHEARER WT, NOROSKI LM. Long term assessment of T cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 573-9
37. PREDOMINICI M, MAZZIETTA F, CAPRINI E, MARZIALI M, DIGILIO MC, MARINO B ET AL. Biased T-cell receptor repertoires in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome and velo-cardiofacial syndrome). *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 323-31.
38. SULLIVAN KE, JAWAD AF, RANDALL P, DRISCOLL DA, EMANUEL BS, McDONALD-MCGINN DM. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletions syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 84: 141-6.

Agradecimientos:

Dr. Ricardo Sorensen, Chairman and Professor of Pediatrics. Louisiana State University School of Medicine. New Orleans, USA, por la lectura crítica del manuscrito.

Sras. Mónica Abarca y Juana Brito, Tecnólogas del Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, por efectuar los cariotipos y estudios de FISH de los pacientes.

Angélica Torres y Marta Quiñones, Secretarías del Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, por su ayuda en la preparación del manuscrito.