



Revista Colombiana de Psiquiatría

ISSN: 0034-7450

revista@psiquiatria.org.co

Asociación Colombiana de Psiquiatría
Colombia

Huertas-Rodríguez, Cindy Katherin; Payán-Gómez, César; Forero-Castro, Ruth Maribel
El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia
Revista Colombiana de Psiquiatría, vol. 44, núm. 1, 2015, pp. 50-60
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Bogotá, D.C., Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80638014008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

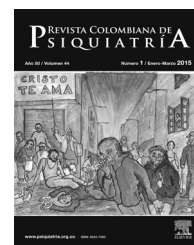
redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia



Cindy Katherin Huertas-Rodríguez^{a,*}, César Payán-Gómez^b
y Ruth Maribel Forero-Castro^c

^a Bióloga, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular (GEBIMOL), Facultad de Ciencias, Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia

^b Médico Magíster en Genética Humana, Unidad de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^c Licenciada en Biología, Magíster en Ciencias Biológicas con énfasis en Genética Humana, Máster en Biología y Clínica del Cáncer, Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias, Escuela de Ciencias Biológicas, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular (GEBIMOL), Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de abril de 2014

Aceptado el 12 de septiembre de 2014

On-line el 25 de octubre de 2014

Palabras clave:

Esquizofrenia

Microdelección 22q11.2

Síndrome de delección 22q11.2

22q11.2DS

RESUMEN

Introducción: El síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2DS) se produce por microdelecciones del brazo largo del cromosoma 22 en la región q11.2. Después del síndrome de Down, es el segundo síndrome genético más común. En pacientes con esquizofrenia, el 22q11.2DS tiene una prevalencia del 2%, mientras que en personas con esquizofrenia seleccionadas por características físicas específicas, aumenta un 32-53%.

Objetivo: Describir las generalidades del 22q11.2DS, sus características clínicas, los aspectos genético-moleculares y la frecuencia de la microdelección de 22q11.2 en diferentes poblaciones.

Métodos: Se hizo una revisión desde 1967 hasta 2013 en bases de datos de publicaciones científicas, orientada a recopilar artículos sobre el 22q11.2DS y su relación con la esquizofrenia.

Resultados: El 22q11.2DS es una entidad genética que se asocia a un fenotipo variable relacionado con defectos congénitos en diferentes tejidos y órganos, así como a una alta frecuencia de trastornos psiquiátricos, particularmente la esquizofrenia. Se ha identificado alta prevalencia en grupos de personas con esquizofrenia seleccionadas por características sindrómicas comunes, como dificultades de aprendizaje, rasgos faciales típicos, anomalías palatales y defectos cardíacos congénitos. Las técnicas de FISH, qPCR, MLPA y, recientemente, aCGH y NGS se están usando para diagnosticar esta microdelección.

Conclusiones: En la práctica clínica es importante tener presente que las personas con 22q11.2DS tienen alto riesgo de sufrir esquizofrenia, ya que la región 22q11.2 alberga genes candidatos relacionados con vulnerabilidad a esquizofrenia. Se considera que la concomitancia de esta enfermedad y 22q11.2DS representa un subtipo genético de esquizofrenia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cindy.huertas@uptc.edu.co (C.K. Huertas-Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.09.002>

0034-7450/© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

y métodos citogenéticos y moleculares para diagnosticar a este grupo de pacientes y optimizar un abordaje multidisciplinario en su seguimiento.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

22q11.2 DS Syndrome as a Genetic Subtype of Schizophrenia

A B S T R A C T

Keywords:

Schizophrenia
22q11.2 microdeletion
22q11.2 deletion syndrome
22q11.2DS

Introduction: The 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is associated with the microdeletion of this chromosomal region, and represents the second most common genetic syndrome after Down's syndrome. In patients with schizophrenia, 22q11.2DS has a prevalence of 2%, and in selected groups can be increased to between 32-53%.

Objective: To describe the generalities of 22q11.2DS syndrome as a genetic subtype of schizophrenia, its clinical characteristics, molecular genetic aspects, and frequency in different populations.

Methods: A review was performed from 1967 to 2013 in scientific databases, compiling articles about 22q11.2DS syndrome and its association with schizophrenia.

Results: The 22q11.2DS syndrome has a variable phenotype associated with other genetic syndromes, birth defects in many tissues and organs, and a high rate of psychiatric disorders, particularly schizophrenia. Likewise, it has been identified in clinical populations with schizophrenia selected by the presence of common syndromic characteristics. FISH, qPCR and MLPA techniques, and recently, aCGH and NGS technologies, are being used to diagnose this microdeletion.

Conclusions: It is important in clinical practice to remember that people suffering the 22q11.2DS have a high genetic risk for developing schizophrenia, and it is considered that the simultaneous presence of this disease and 22q11.2DS represents a genetic subtype of schizophrenia. There are clear phenotypic criteria, molecular and cytogenetic methods to diagnose this group of patients, and to optimize a multidisciplinary approach in their monitoring.

© 2014 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de esquizofrenia en la población general es de alrededor del 1% y presenta un tipo de herencia característica de enfermedades multifactoriales. En estudios de gemelos monocigóticos, el riesgo de sufrirla cuando uno de los gemelos la tiene es de un 50%; los familiares en primer grado de consanguinidad tienen un riesgo de un 5-16%; los de segundo grado, del 2-5% y de tercer grado, alrededor del 2%¹⁻⁵. El síndrome de delección 22q11.2 (22q11DS) es un síndrome genético común asociado con la microdelección intersticial o pérdida submicroscópica de material genético en la región genómica 22q11.2, que puede estar asociado con un subtipo genético de esta enfermedad mental⁶.

El 22q11.2DS se caracteriza por un fenotipo variable que incluye problemas cognitivos y de comportamiento, anomalías congénitas cardíacas y facies características; tiene una prevalencia del 2% de las personas con esquizofrenia⁶, y aumenta desde un 32%⁶ hasta un 53%^{5,6} si se selecciona una subpoblación de esquizofrénicos con características fenotípicas asociadas con el 22q11.2DS. Igualmente, se conoce también que un 10-30% de las personas con el 22q11.2DS sufren eventos psicóticos en la

etapa adulta, frecuentemente esquizofrenia, por lo cual representa un importante factor de riesgo de sufrir esta enfermedad⁷.

En alrededor del 90% de los casos, el origen de la microdelección 22q11.2 es una mutación *de novo*, lo que significa que ninguno de los padres es portador de la delección^{8,9}; en el 10% restante, la microdelección se hereda de padres con la mutación pero con fenotipo menos intenso⁶. El 22q11.2DS tiene expresividad variable, que se solapa a otras entidades clínicas como el síndrome de Di George (DGS), el síndrome velocardiofacial (VCFS) y el síndrome de Takao, lo que hace que el diagnóstico clínico sea difícil y se produzca subdiagnóstico y, por lo tanto, se limite el abordaje de las posibles complicaciones clínicas cardíacas, renales, vertebrales, inmunitarias, endocrinas y mentales; esto también impide el asesoramiento genético que oriente a las familias sobre heredabilidad y riesgo de recurrencia.

Con el objetivo de describir el 22q11.2DS, su prevalencia, sus características clínicas, su asociación con esquizofrenia, los aspectos genéticos-moleculares, las técnicas de diagnóstico molecular y, finalmente, aspectos relevantes de asesoría genética, se realizó una revisión de artículos publicados desde 1967 hasta 2013 en bases de datos de publicaciones científicas.

Método

Se realizó una búsqueda en bases de datos en línea de la iniciativa InterRed-Salud Programa de Acceso a la Investigación en Salud (HINARI), (<http://www.who.int/hinari/en/>), ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>), PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), BioMed Central (<http://www.biomedcentral.com/>), Elsevier (<http://www.elsevier.com/wps/find/journal.browse.cws.home>) y Schizophrenia Research Forum (<http://www.szgene.org/>).

Se utilizaron los descriptores: 22q11.2 deletion syndrome; 22q11.2DS; Schizophrenia; Velo-cardio-facial syndrome (VCFS); DiGeorge syndrome (DGS); chromosome 22. Los artículos seleccionados se publicaron entre 1967 y 2013.

Los criterios de inclusión fueron: a) tipos de estudio: experimental, poblacional, de casos y controles y de prevalencia; b) pacientes con esquizofrenia y reporte de la microdelección 22q11.2; c) pacientes con microdelección 22q11.2, VCFS o DGS y que reporten esquizofrenia; d) con técnicas de diagnóstico citogenético y molecular; e) con información de asesoría genética a pacientes que tengan el 22q11.2DS, y f) publicaciones de cualesquiera año y población.

Síndrome de delección del 22q11.2

El 22q11.2DS se reportó por primera vez en la década de los años cincuenta^{6,10}; fue completamente descrito hacia 1970^{6,11} y se identificó más frecuentemente en la década de los noventa, gracias a la disponibilidad de estudios citogenéticos moleculares. Este síndrome es un trastorno multisistémico asociado con la microdelección en el brazo largo de uno de los dos cromosomas 22 en la región q11.2^{6,12,13}. La hemicigosis, presencia de una sola copia de una región cromosómica, del 22q11.2 se ha asociado con diversos fenotipos, de los cuales Pinquier et al¹⁴ destacan el DGS, el (VCFS) y el síndrome Takao (anomalía conotruncal y de la cara); todos estos síndromes forman una unidad compleja con el 22q11.2DS, ya que comparten características clínicas y moleculares, con distintos grados de expresividad^{6,9,13,15-20}. La prevalencia de la microdelección 22q11.2 se ha estimado en la población mundial en 1/4.000^{9,16,21}, lo cual hace que sea la microdelección intersticial más frecuente y que el 22q11.2DS sea el segundo síndrome genético más prevalente, después del síndrome de Down⁶.

Los primeros estudios en reportar una posible asociación entre trastornos psiquiátricos y el 22q11.2DS se realizaron con personas con diagnóstico de VCFS. A partir de esta descripción, se ha reportado una alta prevalencia de síntomas psiquiátricos en pacientes con 22q11.2DS^{22,23}, entre los que la esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico más común^{22,24-26}. Murphy et al²⁷, en un estudio realizado a 40 adultos con 22q11.2DS, encontraron que el trastorno psiquiátrico más hallado, utilizando criterios DSM-IV, era la esquizofrenia, con una prevalencia del 25%, seguido por la depresión mayor (13%) y el trastorno bipolar (2,5%). Otro estudio identificó esquizofrenia en 4 de 14 adultos con 22q11.2DS (29%) utilizando criterios DSM-III-R²³. Además, Pulver²³ y Murphy²⁸ plantean que el 85% de la población con VCFS tiene microdeleciones cromosómicas en 22q11.2 y

presentan un 25% de probabilidad de padecer esquizofrenia (tabla 1). Según esos estudios, se estima que la probabilidad de que personas con 22q11.2DS sufran esquizofrenia es de 1 de cada 4 o 5 casos²⁹, lo que indica que el riesgo de esquizofrenia en el 22q11.2DS es aproximadamente 25-30 veces mayor que el riesgo de la población general^{5,6,28,30-33} y el doble del riesgo para un familiar en primer grado de una persona con esquizofrenia⁶.

22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia

En pacientes con esquizofrenia, la microdelección 22q11.2 puede tener una frecuencia aproximada del 2%^{6,25,31}, y llega a ser 80 veces más alta que en la población general (0,025%); la prevalencia aumenta en población con esquizofrenia seleccionada con criterios fenotípicos asociados con el 22q11.2DS desde un 32% hasta un 53%^{5,6,30,34-36}.

Karayorgou et al²⁵ encontraron que el 2% de una población adulta estadounidense con esquizofrenia, seleccionada al azar, presentó la microdelección 22q11.2; posteriormente Yan et al³⁷, que caracterizaron a sujetos con esquizofrenia desde la niñez, encontraron que el 3% de los pacientes presentaban esta microdelección; asimismo, Wiehahn et al³⁸ reportaron una prevalencia del 2,4% en una muestra de 85 pacientes con esquizofrenia; estudios complementarios en población joven con esquizofrenia de inicio en la infancia encontraron que la microdelección podría ser incluso más frecuente, con prevalencias que oscilaron entre el 1,9 y el 11,9%³⁹⁻⁴² (tabla 2). En contraste, no hay evidencia de mayor incidencia de esquizofrenia en otros síndromes genéticos con fenotipo conductual^{6,43}. Es claro que las personas con el 22q11.2DS tienen alto riesgo de sufrir esta enfermedad⁹; por ello se considera que la concomitancia de esquizofrenia y 22q11.2DS representa un subtipo genético de esquizofrenia¹⁷.

Asociación de características sindrómicas de la microdelección 22q11.2 y la esquizofrenia

El 22q11.2DS presenta un fenotipo variable que está relacionado con la edad de los individuos⁴⁴ y con la presencia de otros síndromes genéticos, como el VCFS y el DGS⁴⁴⁻⁴⁷.

Se han identificado más de 180 características clínicas en este síndrome^{48,49} y, debido a la variabilidad significativa en la expresión del fenotipo, en muchos casos el diagnóstico puede pasarse por alto, con un mayor subdiagnóstico en adultos con aparición tardía de síntomas psiquiátricos^{6,9,15,21,50,51}.

La expresión clínica del 22q11.2DS está asociada a menudo con una alta frecuencia de defectos congénitos que afectan a un gran número de órganos^{32,52}; las características clínicas más comunes son dismorfismo facial⁵⁰, paladar hendido, defectos congénitos del corazón, discapacidades del aprendizaje y alta frecuencia de trastornos psiquiátricos, particularmente esquizofrenia^{6,17,27,53}; la frecuencia de estas características es incierta, ya que las prevalencias varían según la edad^{51,54-56} y además varían entre familias e incluso entre los miembros de la misma familia^{57,58}; algunas características, como defectos cardíacos y la hipocalcemia, se pueden

Tabla 1 – Frecuencia de casos con esquizofrenia entre los pacientes portadores de la microdelección 22q11.2 o síndrome velocardiofacial (VCFS)

Autor	Año	Población	Casos, n	Edad de inicio de psicosis	Frecuencia esquizofrenia	Tipo de microdelección	Criterios de selección de población	Criterios de identificación de población
Pulver et al	1994	Estados Unidos	14	20,5 (15-26)	1/14 (29%)	NR	MD-22q11.2 (VCFS)	DSM-III-R
Murphy et al	1999	Reino Unido	50	26 (16-41)	12/50 (24%)	NR	MD-22q11.2 (VCFS)	DSM-IV
Sporn et al	2004	Estados Unidos	75	12 (11-12)	4/75 (5,3%)	4/75 (5,3%) 3 Mb	MD-22q11.2	DSM-IV
Gothelf et al	2007	Estados Unidos	19	NR	7/19 (36,8%)	NR	MD-22q11.2	DSM-IV
Basset et al	2005	Canadá	31	NR	7/31 (23%)	NR	MD-22q11.2	DSM-IV
Raux et al	2007	Francia, Bélgica y Países Bajos	18	16,7 (12-27)	18/33 (60%)	NR	MD-22q11.2	DSM-III-R
Bassett et al	2007	Canadá	33	21 (14-31)	33/73 (45,2%)	32/33 (97%) 3 Mb; 1/33 (3%) atípica 2 Mb	MD-22q11.2	DSM-III-R, DSM-IV
Green et al	2009	Suiza, Israel	117	> 24	2/117 (1,1%)	NR	MD-22q11.2	DSM-IV

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; MD-22q11.2: microdelección de 22q11.2; NR: no reporta; VCFS: síndrome velocardiofacial.

diagnosticar en la infancia, otros por lo general se identifican más tarde, como dificultades de aprendizaje, paladar hendido y habla hipernasal, a menudo asociada con insuficiencia velofaríngea¹¹.

El 22q11.2DS se puede identificar en poblaciones clínicas con esquizofrenia seleccionadas por la presencia de características sindrómicas comunes^{26,50}. Bassett et al⁶ proponen ciertos criterios de criba enmarcados en el 22q11.2DS que incrementan la probabilidad de identificar la microdelección en poblaciones con esquizofrenia; ésta puede sospecharse en casos que presenten por lo menos dos de las siguientes características:

- Problemas de comportamiento.
- Habla hipernasal, historia de terapia del lenguaje, incompetencia velofaríngea o paladar hendido (usualmente submucoso).
- Rasgos faciales: cara estrecha y alargada, fisuras palpebrales estrechas, pómulos hipoplásicos, nariz prominente, orejas pequeñas, boca pequeña y/o retrognatia.
- Dificultades del aprendizaje, historia de necesidad de educación especial, retardo mental.
- Defectos congénitos del corazón: defecto septal ventricular, tetralogía de Fallot, arco aórtico derecho, doble arco aórtico.
- Otras anomalías congénitas: polidactilia, escoliosis, anomalía renal, hipospadias.
- Historia de hipocalcemia (neonatal, niñez, adolescencia, o adultez temprana) y/o hipoparatiroidismo.
- Atimia o inmunodeficiencia grave en la infancia.

Las frecuencias más altas de la microdelección 22q11.2 oscilan entre el 14 y el 53%⁷ y se han reportado en los estudios que seleccionaron a pacientes con esquizofrenia que tienen varias de las características clínicas del VCFS^{26,39,59}. Entre esos estudios se cita a Bassett et al²⁶, que reportaron una asociación del VCFS con trastornos psicóticos en adultos caucásicos en Canadá; en ese estudio se evaluó a 15 sujetos diagnosticados de esquizofrenia mediante criterios DSM-IV o con trastorno

esquizoafectivo referidos con dos o más características asociadas con el 22q11.2DS (cardíacas, faciales u otras anomalías congénitas y/o dificultades de aprendizaje); esos pacientes no tenían ningún tipo de diagnóstico previo asociado a VCFS; 8 fueron diagnosticados de VCFS en el transcurso de la evaluación, por lo que se destaca que la tasa de asociación de la delección 22q11.2 encontrada en el estudio en pacientes con esquizofrenia y rasgos característicos del 22q11.2DS fue de 8/15 (53,3%).

Este hallazgo es comparable con lo reportado en otros estudios de pacientes con características sindrómicas. Gothelf et al⁵⁹ diagnosticaron la microdelección 22q11.2 en 15 pacientes israelíes con esquizofrenia y características sindrómicas relacionadas con esta alteración, todos sin sospecha previa del VCFS. La microdelección estuvo presente en 3/15 pacientes (20%). De manera similar, Bassett et al⁶ reportan la presencia de la microdelección 22q11.2 en 9/28 pacientes (32%) con esquizofrenia referidos por fuentes psiquiátricas por presentar dos o más de las características relacionadas con 22q11.2DS (tabla 2).

Aspectos genéticos-moleculares de la microdelección 22q11.2

En la mayoría de los casos (90%), la delección se presenta por una mutación *de novo*^{12,32,60}, que puede producirse durante la gametogénesis. En el 10% restante, se hereda por transmisión autosómica dominante de un padre afectado que puede presentar solo manifestaciones leves^{60,61}. Este patrón de herencia lo sospecharon inicialmente Shprintzen et al. en 1978, después de observar los casos de VCFS con la transmisión de madre a hija, y se confirmó en 1985, con la descripción de los primeros casos de transmisión de padres a hijos^{62,63}.

La región 22q11.2 contiene regiones de repeticiones de bajo número de copias (LCR22) que probablemente predisponen a alteraciones en la recombinación meiótica y a ulteriores reordenamientos estructurales en esta región^{64,65}. Existe tres tipos

Tabla 2 – Frecuencia de la microdelección de 22q11.2 en pacientes con esquizofrenia

Autor	Año	Población	Casos, n	Mujeres	Varones	Edad (años)	Frecuencia de la microdelección	Tipo de microdelección	Criterios de selección de población	Método diagnóstico
Karayorgou et al	1995	Estados Unidos	100	22	78	5-41	2/100 (2%)	2 (100%) 1,5 Mb	SZ	PCR y FISH
Lindsay et al	1995	Estados Unidos	92	20	72	5-41	2/92 (2,2%)	NR	SZ	FISH
Gothelf et al	1997	Israel	15	8	7	33,4 (16-67)	3/15 (20%)	NR	SZ	PCR y FISH
Bassett et al	1998	Canadá	15	NR	NR	27,2 (promedio)	8/15 (53,3%)	NR	SZ	FISH
Yan et al	1998	Estados Unidos	32	NR	NR	Adultos	1/32 (3%)	NR	SZ	FISH
Murphy et al	1998	Gales	NR	NR	NR	NR	2/28 (7,1%)	NR	SZ	FISH
Bassett et al	1999	Canadá	28	NR	NR	Adultos	9/28 (32%)	NR	SZ	FISH
Nicolson et al	1999	Canadá	47	28	19	14,3 (promedio)	5/47 (10,6%)	NR	SZ	FISH
Chen et al	1999	China	177	81	96	47 (promedio)	0/177	NR	SZ	PCR
Usiskin et al	1999	Estados Unidos	47	NR	NR	Adultos	3/47 (6,4%)	NR	SZ	FISH
Sugama et al	1999	Japón	6	NR	NR	Adultos	1/6 (16,6%)	3 Mb, 1 (100%)	SZ	FISH
Arinami et al	2001	Japón	300	133	167	44,3 (19-78)	1/300 (0,3%)	NR	SZ	PCR
Waite et al	2002	Reino Unido	15	NR	NR	Adultos	1/15 (6,6%)	1 (100%) 1,5 Mb	SZ	PCR, qPCR y FISH
Ivanov et al	2003	Reino Unido	415	115	300	Adultos	1/415 (0,2%)	NR	SZ	PCR
Sporn et al	Bulgaria 2004	55	30	25	Adultos	0/55	NR	SZ	Semicuantitativa	
Wichahn et al	2004	Estados Unidos	75	28	47	Niños y adolescentes	4/75 (5,3%)	NR	SZ	MLPA y FISH
Horowitz et al	2005	Sudáfrica	6	2	4	24 (18-54)	2/6 (33,3%)	NR	SZ	FISH
			85	33	52	31,8 (17-48)	2/85 (2,4%)	NR	SZ	FISH
		Israel	634	232	402	45,8 (18-83)	6/634 (0,9%)	5 (83%) 3 Mb; 1 (17%) 1,5 Mb	SZ	PCR
Hoogendoorn et al	2008	Países Bajos	311	81	230	41 (promedio)	0/311	NR	SZ	MLPA
Koshiyama et al	2009	Brasil	30	12	18	0-16	3/30 (10%)	NR	SZ	FISH
Kook et al	2010	Corea	1	1	NR	25	1/1 (100%)	NR	SZ (estudio de caso)	FISH

FISH: hibridación in situ con fluorescencia; MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples; NR: no reporta; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SZ: esquizofrenia.

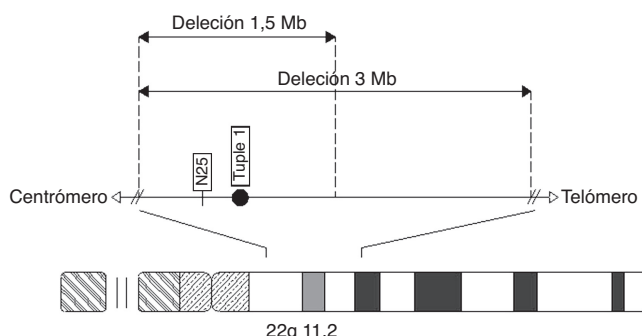


Figura 1 – Esquema del cromosoma 22, que muestra la localización de los tipos de microdelección tipo I de 3 Mb (la más común) y la tipo II de 1,5 Mb, ambas relacionadas con esquizofrenia. También la distribución de las sondas comúnmente usadas para la detección de la región q11.2 (TUPLE 1 y N25) (basado en Karayiorgou et al²⁵, Ivanov et al⁴⁰, Kurahashi et al⁶⁷, Weksberg et al⁸⁴, Waite et al⁸⁵, Carlson et al⁹⁴, Pereira et al⁹⁵, Gioli-Pereira et al⁹⁶, Nogueira et al⁹⁷ y Garavelli et al⁹⁸).

de microdelección 22q11.2: el tipo I, la más común, corresponde a la mayor deleción, estimada de 3 Mb⁶⁶; el tipo II es una deleción más pequeña que se solapa a la región proximal de la región de deleción tipo I con un tamaño aproximado de 1,5 Mb (ambos tipos se han reportado en esquizofrenia^{25,32,51,53,64,67}), y el tipo III, la deleción más pequeña, que se solapa al extremo distal de la deleción más larga (tipo I) y se suele considerar una deleción atípica que no se relaciona con esquizofrenia^{67,68}. También se han encontrado otras deleciones de diversas extensiones. Es interesante que no haya una región cromosómica en hemigiosis común en todas las personas con 22q11.2DS y esquizofrenia^{9,66} (figura 1), lo que indica que en la región 22q11.2 hay más de un gen involucrado en el incremento de la susceptibilidad a la enfermedad mental²⁸. El descubrimiento de estos genes podría tener un papel importante en mejorar la comprensión de la etiología molecular de esta enfermedad⁵¹.

Investigaciones relacionadas con posibles factores de riesgo genético de sufrir esquizofrenia —como mutaciones y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)— se han registrado en bases de datos genómicas. Una de las bases de datos más reconocidas es la SzGene database (<http://www.szgene.org/>), una confiable herramienta en línea que, mediante estudios de metanálisis, logra hacer una integración estructurada y sistemática de la evidencia acumulada de estudios genéticos de asociación en esquizofrenia^{69,70}.

La SzGene database muestra que, en la región 22q11.2, se han descrito genes candidatos para la esquizofrenia; algunos codifican receptores de neurotransmisores o enzimas involucradas en su metabolismo^{69,70}. Investigaciones en 22q11.2DS se han centrado principalmente en la participación de los genes catecol-O-metil transferasa (COMT) y prolina deshidrogenasa (PRODH) en la neurobiología del 22q11.2DS^{66,71,72}. La enzima codificada por el gen COMT tiene un papel crucial en el metabolismo del neurotransmisor dopamina, especialmente en la corteza prefrontal^{6,31}. Se cree que la función anormal de las vías dopaminérgicas tienen un papel

importante en la esquizofrenia⁷³. La deleción homocigótica del gen PRODH que codifica la prolina deshidrogenasa, enzima mitocondrial que cataliza la conversión de la prolina a glutamato, conduce a cantidades de prolina significativamente elevadas^{71,74}; el aumento de la concentración plasmática de prolina se ha observado en poblaciones de pacientes psicóticos⁷⁵⁻⁷⁸ y se ha asociado con problemas neurológicos en el 22q11.2DS^{74,75,79,80}. También se ha planteado la hipótesis de interacción epistática entre estos dos genes, ya que ambos convergen funcionalmente en el sistema dopaminérgico⁸¹. Así, en el contexto de la microdelección 22q11.2, la reducción simultánea de la actividad tanto de COMT y PRODH puede conducir a una desregulación sinérgica de los sistemas dopaminérgicos que resulta en un estado hiperdopaminérgico, que puede predisponer a psicosis y esquizofrenia^{75,81}.

Todo lo anterior respalda que la región 22q11.2 alberga genes implicados en la esquizofrenia, y es posible que el mayor riesgo asociado con esta microdelección se deba a la contribución de más de un gen ligado físicamente al lugar de la microdelección^{25,51}. La tabla 3 muestra los genes candidatos destacados en la esquizofrenia que refiere la SzGene database en la región 22q11.2.

Métodos diagnósticos para detectar la microdelección 22q11.2

La microdelección 22q11.2 se puede identificar mediante técnicas citogenéticas moleculares como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)^{25,30,34,38,40,41,53,82,83}, y técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{40,84} y algunas de sus variantes, como PCR cuantitativa (qPCR) y PCR multiplex dependiente de ligación (MLPA)^{20,41,42,53,84}.

Para FISH se usa una sonda que es una secuencia de cadena sencilla de ADN marcada con fluorescencia. La secuencia de la sonda es complementaria a la secuencia del ADN que se quiere identificar. En la forma más sencilla de esta técnica, se permite que las células proliferen y se las detiene en la metafase de la mitosis, que es el momento en que los cromosomas están más condensados. Después, las metafases se someten a hibridación con la sonda, y por complementariedad de pares de bases, esta se unirá a la región genómica de interés. En un genoma normal se identifican dos señales: una por cada región de cada cromosoma homólogo. Si hay una deleción, la sonda no puede unirse y, por lo tanto, la señal fluorescente correspondiente no se produce. Para detectar la microdelección 22q11.2, se usan las sondas N25 o TUPLE1, que reconocen secuencias de ADN ubicadas en las regiones más frecuentemente perdidas en este síndrome^{25,85}.

También se puede diagnosticar la microdelección usando la PCR. Con esta es posible amplificar millones de veces una región genómica específica. También se puede cuantificar el producto amplificado, que depende del número de copias de ADN con que se inicia la reacción. Así, si se trata de una muestra de ADN procedente de una persona sin deleción, se partirá de dos copias de la misma región por cada célula. En el caso de una persona con deleción, se partirá de una sola copia de ADN por célula, por que si se compara la cantidad de producto amplificado entre una persona normal con una con el

Tabla 3 – Genes candidatos destacados en la esquizofrenia ubicados en la región 22q11.2

Gen (sigla en inglés)	Posición genómica (GRCh38/hg38)	Proteína codificada
DGCR2	chr22:19,036,282-19,122,454	SDG región crítica proteína 2
DGCR5	chr22:18,970,498-18,994,629	SDG región crítica 5 (no codifica para proteína)
DGCR6	chr22:20,314,238-20,320,105	SDG región crítica proteína 6
GNB1L	chr22:19,788,411-19,854,939	Proteína similar a la subunidad beta de la proteína de unión a guanina a nucleótidos de guanina (proteína G)
PRODH	chr22:18,912,774-18,936,553	Prolina deshidrogenasa (oxidasa) 1
TUBA8	chr22:18,110,687-18,131,731	Tubulina, alfa 8
UFD1L	chr22:19,449,941-19,479,215	Proteína similar la de fusión y degradación de ubiquitina 1
ARVCF	chr22:19,969,879-20,016,786	Proteína de repetición de armadillo
CLDN5	chr22:19,523,024-19,525,337	Claudin 5
COMT	chr22:19,962,547-19,969,975	Catecol-O-metiltransferasa
HTF9C	chr22:20112566-20116906	HpaII diminutos fragmentos locus 9C
PCQAP	chr22:20507679-20587617	Proteína asociada a cofactor positivo 2, glutamina/Q-rica
RANBP1	chr22:20,117,953-20,127,357	Proteína de unión RAN 1
RTN4R	chr22:20,241,415-20,268,293	Precursor del receptor reticulon 4
TBX1	chr22:19,756,703-19,783,589	T-box 1
ZDHHC8	chr22:23,390,605-23,402,612	Dedo de cinc, contiene ocho dominios DHHC
PIK4CA	chr22:20707702-20858782	Fosfatidilinositol cinasa 4, catalítico
SNAP29	chr22:20,859,004-20,891,213	Proteína asociada a sinaptosomas, 29 kDa
GSTT1	chr22:23,957,816-23,961,149	Glutación S-transferasa theta 1

SDG: síndrome de DiGeorge.

síndrome de delección, esta tendrá la mitad que la persona sin delección^{25,40,85}.

Aunque FISH, qPCR y MLPA son los procedimientos estándar y más accesibles para el diagnóstico rápido de la microdelección 22q11.2, es importante mencionar que recientemente se han desarrollado nuevas técnicas caracterizadas por su alta resolución y sensibilidad que también permiten identificar la microdelección. Estas son la hibridación genómica comparativa en formato de microarreglos (conocida por las siglas aCGH) y la secuenciación masiva de nueva generación (NGS)⁸⁶⁻⁸⁹.

Síndrome de delección de 22q11.2 y asesoramiento genético

El diagnóstico de la microdelección 22q11.2 cambia significativamente el consejo genético y el tratamiento de los pacientes. El diagnóstico temprano permite influir en la evolución de la enfermedad y optimizar los resultados para un manejo adecuado de la condiciones asociadas con ella^{53,90}. Los portadores de la microdelección esencialmente tienen que ser evaluados multidisciplinariamente de manera regular, teniendo en cuenta no solo el manejo médico, sino el psiquiátrico, genético, psicológico y lingüístico^{12,53}. Diferentes estudios reportan que en adultos el tratamiento se ve afectado por el aislamiento social, tendencias a la pasividad, y en el caso de trastornos psiquiátricos, en ocasiones solo hay respuesta parcial a los medicamentos antipsicóticos¹².

El manejo de los trastornos psiquiátricos de los portadores de la microdelección 22q11.2 presenta dificultades debido a los estigmas asociados con las enfermedades mentales, como lo manifiesta un estudio realizado por Martin et al²⁹, en el que se encuestó a médicos genetistas en Canadá acerca del abordaje y las perspectivas de manejo en materia de divulgación de las

manifestaciones clínicas del 22q11.2 DS, particularmente en cuanto al riesgo de enfermedad psiquiátrica.

Dicho estudio mostró que cuando la microdelección 22q11.2 se diagnostica en la infancia, es común que no se informe inmediatamente a los padres del riesgo aumentado de enfermedades psiquiátricas, sino que se hace en diferentes momentos de la vida del paciente. Aunque los médicos genetistas coinciden en que es importante revelar el aumento del riesgo de sufrir una enfermedad psiquiátrica, los encuestados informan que la discusión de temas psiquiátricos con los padres es difícil; por el contrario, otras anomalías médicas asociadas a la microdelección se informan desde el diagnóstico en la infancia.

El consejo genético oportuno permite brindar a los padres el conocimiento sobre riesgos de recurrencia de la enfermedad en futuras generaciones, así como enfatizar a los padres la importancia de llevar a cabo un manejo adecuado de los portadores de la microdelección 22q11.2, quienes enfrentan un riesgo alto de psicosis en la edad adulta⁹¹.

Discusión

En la práctica clínico-psiquiátrica, dos aspectos respaldan la necesidad de seguimiento monitoreo y diagnóstico de posibles casos portadores de la microdelección 22q11.2: el primero es que las personas con esta microdelección tienen un factor de riesgo genético importante, que puede estar asociado con el desencadenamiento de la esquizofrenia, y en segundo lugar, que dentro de la población de personas con esquizofrenia, existe un grupo de pacientes que sufren el 22q11.2 DS y que en algunos casos puede estar subdiagnosticado.

En relación con el primer aspecto, se debe tener presente que al estar establecido que el 22q11.2 DS es un factor de riesgo genético de esquizofrenia, la cual se desarrolla en un 10-30% de los portadores de la microdelección 22q11.2^{6,7,31},

es importante realizar un seguimiento neuropsiquiátrico de estas personas que considere los diferentes factores predisponentes y precipitantes asociados con el desarrollo de este trastorno mental.

La identificación de los síntomas precursores de un trastorno psicótico futuro para las personas en riesgo proporciona una oportunidad para la intervención temprana en las personas con síntomas psicóticos⁹² y, debido al alto riesgo de psicosis en la edad adulta⁹¹, el tratamiento de la psicopatía infantil podría ser crucial en la mitigación de los riesgos de las enfermedades psiquiátricas.

Schneider et al¹² afirman que el apoyo regular para el paciente y su familia por el médico general y un psiquiatra con al menos una evaluación anual del funcionamiento psicológico evita cuestiones emergentes, y una colaboración estrecha con los padres maximiza las posibilidades de una autonomía adulta. Asimismo, recibir asesoramiento genético adecuado, que aborde las implicaciones clínicas y los riesgos de heredabilidad debido a la demostrada transmisión autosómica dominante de esta alteración, contribuiría a liberar a los padres de la culpa inapropiada por las manifestaciones conductuales de la enfermedad⁴³.

Es importante profundizar en los factores de riesgo genéticos implicados en la esquizofrenia³² y en la heterogeneidad fenotípica asociada con el 22q11.2DS, que permita realizar su diagnóstico temprano en la población de riesgo⁶. Los estudios biológicos y moleculares actuales sobre los genes de susceptibilidad ubicados en la región delecionada posiblemente aporten a la identificación de predictores tempranos de trastornos psiquiátricos de inicio tardío³², así como la evaluación del curso del fenotipo psiquiátrico⁹².

En referencia al segundo aspecto, como el 22q11.2DS es un subtipo genético de esquizofrenia, es importante tener en cuenta en la evaluación psiquiátrica que, para los pacientes con esquizofrenia que cumplan al menos dos de los criterios de criba enmarcados en el 22q11.2DS⁶, es recomendable un estudio genético que confirme la sospecha de una posible microdeleción de 22q11.2. En Colombia está disponible este tipo de estudios tanto citogenéticos como moleculares.

En los reportes de Bassett et al^{26,51} y Gothelf et al⁹³, se muestran fotografías de pacientes esquizofrénicos portadores de la microdeleción de 22q11.2; es evidente la amplia variabilidad en la expresión del síndrome y en la manifestación de las características físicas asociadas³².

Aunque la literatura mundial ha establecido que el 22q11.2DS tiene una prevalencia del 2% de los pacientes con esquizofrenia, entre las personas con esquizofrenia seleccionadas por características físicas específicas aumenta un 32-53%, sería importante realizar a escala nacional estudios transversales y longitudinales que permitan conocer la frecuencia de este síndrome en la población colombiana para comprender mejor los trastornos psiquiátricos asociados con el 22q11.2DS y contribuir al manejo multidisciplinario de los individuos afectados.

Un alto índice de sospecha y una evaluación periódica multidisciplinaria pueden ayudar a identificar a los pacientes con esquizofrenia y deleción de 22q11.2, para una posterior intervención de los individuos afectados.

Conclusiones

Con esta revisión, se resalta la importancia de tener presente en la práctica clínica que las personas con el 22q11.2DS tienen alto riesgo genético de sufrir esquizofrenia; además, se considera que la concomitancia de esta enfermedad y el 22q11.2DS representa un subtipo genético de esquizofrenia. Igual que existen criterios fenotípicos claros y métodos diagnósticos citogenéticos y moleculares, muchos de ellos disponibles en nuestro país para diagnosticar a este grupo de pacientes y optimizar un abordaje multidisciplinario que permita mejorar su seguimiento y orientar a la familia sobre las implicaciones clínicas y riesgos de heredabilidad de esta enfermedad. Lo más conveniente para los pacientes es lograr un diagnóstico temprano, pues influye en la evolución de la enfermedad y optimiza los resultados en cuanto al manejo adecuado de las condiciones asociadas con este subtipo genético de esquizofrenia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:867-72.
2. Hodgkinson K, Murphy J, O'Neill S, Brzustowicz L, Bassett A. Genetic counselling for schizophrenia in the era of molecular genetics. *Can J Psychiatry*. 2001;46:123-30.
3. Austin J. Schizophrenia: an update and review. *J Genet Couns*. 2005;14:329-40.
4. Bassett A, Marshall C, Lionel A, Chow E, Scherer S. Copy number variations and risk for schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008;17:4045-53.
5. Beaton E, Simon T. How might stress contribute to increased risk for schizophrenia in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome? *J Neurodev Disord*. 2011;3:68-75.
6. Bassett A, Chow E. 22Q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46:882-91.
7. Güzelcan Y, Van Amelsvoort T, De Haan L, Van Schaik P, Linszen D. Schizophrenia and the 22q11 deletion syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146:2019-21.

8. Azpilicueta M, Torres J, Gilbert JJ, Ulloa E, Frías M. Síndrome de microdelección 22q11: manifestaciones cardiorrespiratorias y utilidad de la fibrobroncoscopia. *An Pediatr*. 2012;77:130-5.
9. Bassett A, Chow E. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10:148-57.
10. Sedláčková E. The syndrome of the congenitally shortened velum. The dual innervation of the soft palate. *Folia Phoniatr (Basel)*. 1967;19:441-50.
11. Shprintzen R, Goldberg R, Lewin M, Sidoti E, Berkman M, Argamaso R, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J*. 1978;15:56-62.
12. Schneider M, Eliez S. 22Q11.2 microdeletion. *Arch Pédiatrie*. 2010;17:431-4.
13. Jolin E, Weller R, Weller E. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Affect Disord*. 2010;136:222-8.
14. Pinquier C, Héron D, De Carvalho W, Lazar G, Mazet P, Cohen D. Microdeletion 22q11: apropos of case of schizophrenia in an adolescent. *Encephale*. 2001;27:45-50.
15. Goodship J, Cross I, Lilling J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79:348-51.
16. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2421-6.
17. Bassett A, Chow E, Abdelmalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1580-6.
18. Baker K, Skuse D. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005;186:115-20.
19. Cohen E, Chow E, Weksberg R, Bassett A. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review. *Am J Med Genet*. 1999;86:359-65.
20. Yang C, Huang C, Cheong M, Hung K, Lin L, Yu Y, et al. Unambiguous molecular detections with multiple genetic approach for the complicated chromosome 22q11 deletion syndrome. *BMC Med Genet*. 2009;25:1-8.
21. Du Montcel S, Mendizabal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet*. 1996;33:719.
22. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;42:141-2.
23. Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen R, Lamacz M, Wolyniec P, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:476-8.
24. Chow E, Bassett A, Weksberg R. Velo-cardio-facial syndrome and psychotic disorders: implications for psychiatric genetics. *Am J Med Genet*. 1994;54:107-12.
25. Karayiorgou M, Morris M, Morrow B, Shprintzen R, Goldberg R, Borrow J, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:7612-6.
26. Bassett A, Hodgkinson K, Chow E, Correia S, Scutt L, Weksberg R. 22Q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1998;81:328-37.
27. Murphy K, Owen M. Schizophrenia. CATCH 22 and FISH. *Br J psychiatry*. 1996;168:397-8.
28. Murphy K, Jones L, Owen M. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:940-5.
29. Martin N, Mikhaelian M, Cytrynbaum C, Shuman C, Chitayat D, Weksberg R, et al. 22q11.2 deletion syndrome: attitudes towards disclosing the risk of psychiatric illness. *J Genet Couns*. 2012;21:825-34.
30. Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisanté A, Darvasi A. A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2005;73:263-7.
31. Drew L, Crabtree G, Markx S, Stark K, Chavanneff F, Xu B, et al. The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29:259-81.
32. Philip N, Bassett A. Cognitive, behavioural and psychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Behav Genet*. 2011;41:403-12.
33. Stoddard J, Beckett L, Simon T. Atypical development of the executive attention network in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord*. 2011;3:76-85.
34. Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H, et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res*. 2001;52:167-70.
35. Liu H, Abecasis G, Heath S, Knowles A, Demars S, Chen Y, et al. Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:16859-64.
36. Murphy K. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 2002;359:426-30.
37. Yan W, Jacobsen L, Krasnewich D, Guan X, Lenane M, Paul S, et al. Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and multidimensionally impaired. *Am J Med Genet*. 1998;81:41-3.
38. Wiehahn G, Bosch G, Du Preez R, Pretorius H, Karayiorgou M, Roos J. Assessment of the frequency of the 22q11 deletion in Afrikaner schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;129B:20-2.
39. Usiskin S, Nicolson R, Krasnewich D, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:1536-43.
40. Ivanov D, Kirov G, Norton N, Williams H, William N, Nikolov I, et al. Chromosome 22q11 deletions, velo-cardio-facial syndrome and early-onset psychosis. *Br J Psychiatry*. 2003;183:409-13.
41. Sporn A, Addington A, Reiss A, Dean M, Gogtay N, Potocnik U, et al. 22Q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry*. 2004;9:225-6.
42. Hoogendoorn M, Vorstman J, Jalali G, Selten J, Sinke R, Emanuel B, et al. Prevalence of 22q11.2 deletions in 311 Dutch patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;98:84-8.
43. Turk J, Hill P. Behavioural phenotypes in dysmorphic syndromes. *Clin Dysmorphol*. 1995;4:105-15.
44. Lindsay E, Morris M, Gos A, Nestadt G, Wolyniec P, Lasseter V, et al. Schizophrenia and chromosomal deletions within 22q11.2. *Am J Hum Genet*. 1995;56:1502-3.
45. Scambler P, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet*. 1992;339:1138-9.
46. Driscoll D, Salvin J, Sellinger B, Budarf M, McDonald-McGinn D, Zackai E, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*. 1993;30:813-7.
47. Kelly D, Goldberg R, Wilson D, Lindsay E, Carey A, Goodship J, et al. Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet*. 1993;45:308-12.
48. Shprintzen R. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6:142-7.
49. Shprintzen R. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14:3-10.
50. Murphy K, Jones R, Griffiths E, Thompson P, Owen M. Chromosome 22q11 deletions. An under-recognised cause of

- idiopathic learning disability. *Br J Psychiatry*. 1998;172:180-3.
51. Bassett A, Chow E, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb G, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138A:307-13.
 52. Debbané M, Van der Linden M, Glaser B, Eliez S. Source monitoring for actions in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS). *Psychol Med*. 2008;38:811-20.
 53. Bassett A, McDonald-McGinn D, Devriendt K, Digilio M, Goldberg R, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:332-9.
 54. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns*. 1999;10:3-9.
 55. Greenhalgh K, Aligianis I, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y, et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input. *Arch Dis Child*. 2003;88:523-4.
 56. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson B, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005;164:146-53.
 57. Motzkin B, Marion R, Goldberg R, Shprintzen Ra, Saenger P. Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion. *J Pediatr*. 1993;123:406-10.
 58. Ravnan J, Chen E, Golabi M, Lebo R. Chromosome 22q11.2 microdeletions in velocardiofacial syndrome patients with widely variable manifestations. *Am J Med Genet*. 1996;66:250-6.
 59. Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Aviram A, Mozes T, et al. Velocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am J Med Genet*. 1997;72:455-61.
 60. Dallapiccola B, Pizzuti A, Novelli G. How many breaks do we need to CATCH on 22q11. *Am J Hum Genet*. 1996;59:7-11.
 61. Lévy A, Michel G, Lemerrer M, Philip N. Idiopathic thrombocytopenic purpura in two mothers of children with DiGeorge sequence: a new component manifestation of deletion 22q11. *Am J Med Genet*. 1997;69:356-9.
 62. Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Male-to-male transmission of the velo-cardio-facial syndrome: a case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1985;5:175-80.
 63. Rosa F, Zen P, Roman T, Graziadio C, Paskulin G. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27:211-20.
 64. Edelmann L, Pandita R, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1157-67.
 65. Shaikh TH, Kurahashi H, Emanuel BS. Evolutionarily conserved low copy repeats (LCRs) in 22q11 mediate deletions, duplications, translocations, and genomic instability: an update and literature review. *Genet Med*. 2001;3:6-13.
 66. Weksberg R, Stachon A, Squire J, Moldovan L, Bayani J, Meyn S, et al. Molecular characterization of deletion breakpoints in adults with 22q11 deletion syndrome. *Hum Genet*. 2007;120:837-45.
 67. Kurahashi H, Nakayama T, Osugi Y, Tsuda E, Masuno M, Imaizumi K, et al. Deletion Mapping of 22q11 in CATCH22 Syndrome: Identification of a Second Critical Region. *Am J Hum Genet*. 1996;58:1377-81.
 68. Urban A, Korbel J, Selzer R, Richmond T, Hacker A, Popescu G, et al. High-resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high-density tiling oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:4534-9.
 69. Sánchez M, Corredor Z, Forero R. Descripción molecular de 26 genes asociados a la esquizofrenia. *Ciencia en Desarrollo*. 2010;1:1-12.
 70. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. 2008;40:827-34.
 71. Zinkstok J, Schmitz N, Van Amelsvoort T, Moeton M, Baas F, Linszen D. Genetic variation in COMT and PRODH is associated with brain anatomy in patients with schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2008;7:61-9.
 72. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14:59-68.
 73. Goldstein M, Deutch AY. Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. *FASEB J*. 1992;6:2413-21.
 74. Magnée MJCM, Lamme VAF, De Sain-van der Velden MGM, Vorstman JAS, Kemner C. Proline and COMT status affect visual connectivity in children with 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS One*. 2011;6:e25882.
 75. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, Van Amelsvoort T, Zinkstok J, Manouvrier-Hanu S, et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*. 2007;16:83-91.
 76. Afenjar A, Moutard M-L, Doummar D, Guët A, Rabier D, Vermersch A-I, et al. Early neurological phenotype in 4 children with biallelic PRODH mutations. *Brain Dev*. 2007;29:547-52.
 77. Jacquet H, Berthelot J, Bonnemains C, Simard G, Saugier-Verber P, Raux G, et al. The severe form of type I hyperprolinaemia results from homozygous inactivation of the PRODH gene. *J Med Genet*. 2003;40:e7.
 78. Jacquet H, Demily C, Houy E, Hecketsweiler B, Bou J, Raux G, et al. Hyperprolinemia is a risk factor for schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10:479-85.
 79. Bender HU, Almashanu S, Steel G, Hu CA, Lin WW, Willis A, et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet*. 2005;76:409-20.
 80. Kempf L, Nicodemus KK, Kolachana B, Vakkalanka R, Verchinski BA, Egan MF, et al. Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet*. 2008;4:e1000252.
 81. Paterlini M, Zakharenko SS, Lai W-S, Qin J, Zhang H, Mukai J, et al. Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci*. 2005;8:1586-94.
 82. Nicolson R, Giedd J, Lenane M, Hamburger S, Singaracharlu S, Bedwell J, et al. Clinical and neurobiological correlates of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1575-9.
 83. Fernández E, Ferrer A, Torrealadell M, Carrio A. El síndrome velocardiofacial en la interconsulta psiquiátrica en un hospital general. *Acta Esp Psiquiatr*. 2006;34:67-8.
 84. Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett A, Chow E, Squire J. A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC Genomics*. 2005;6:180.
 85. Waite S, Thomas N, Barber J. Absence of 22q11 deletions in 211 patients with developmental delay analysed using PCR. *J Med Genet*. 2002;39:e18.
 86. Bretelle F, Beyer L, Pellissier MC, Missirian C, Sigaudy S, Gamarre M, et al. Prenatal and postnatal diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Med Genet*. 2010;53:367-70.
 87. Chen C-P, Huang J-P, Chen Y-Y, Chern S-R, Wu P-S, Su J-W, et al. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: prenatal diagnosis, array comparative genomic hybridization characterization using uncultured amniocytes and literature review. *Gene*. 2013;527:405-9.

88. Chen C-P, Su Y-N, Chang T-Y, Chern S-R, Tsai F-J, Hwang JK, et al. 22q11.2 microdeletion in a fetus with double-outlet right ventricle, pulmonary stenosis and a ventricular septal defect: prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48: 437-40.
89. Xu B, Roos JL, Dexheimer P, Boone B, Plummer B, Levy S, et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet.* 2011;43:864-8.
90. Kapadia R, Bassett A. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *Can Med Assoc J.* 2008;178:391-3.
91. Young A, Shashi V, Schoch K, Kwapił T, Hooper S. Discordance in diagnoses and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Asian J Psychiatr.* 2011;4:119-24.
92. Prasad S, Howley S, Murphy K. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:26-34.
93. Gothelf D, Frisch a, Munitz H, Rockah R, Laufer N, Mozes T, et al. Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res.* 1999;35: 105-12.
94. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, et al. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet.* 1997;61:620-9.
95. Pereira A, Corrêa R, Mota G, Kim C, Mesquita S, Krieger J. High specificity PCR screening for 22q11.2 microdeletion in three different ethnic groups. *Brazil J Med Biol Res.* 2003;36:1359-65.
96. Gioli-Pereira L, Pereira A, Mesquita S, Lopes A, Krieger J. PCR screening for 22q11.2 microdeletion: development of a new cost-effective diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 2006;369: 78-81.
97. Nogueira S, Bellucco F, Kulikowski L, Christofolini D, Cernach M, Melaragno M. 22q11.2 deletion in patients with conotruncal heart defect and del22q syndrome phenotype. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:307-11.
98. Garavelli L, Rosato S, Wischmeijer A, Gelmini C, Esposito A, Mazzanti L, et al. 22q11.2 distal deletion syndrome: description of a new case with truncus arteriosus type 2 and review. *Mol Syndromol.* 2011;2:35-44.