

GUIA DE MANEJO CLÍNICO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE DELEÇÃO 22q11.2

Elaboração:

Profa. Dra. Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes

Médica Geneticista, Professora Associada, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Dra. Elaine Lustosa Mendes

Médica Residente em Genética Médica, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Dra. Fabíola Paoli Monteiro

Médica Geneticista, Mestre em Genética pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Colaboração:

Prof. Dr. Tarsis Antonio Vieira

Biomédico, Doutor em Genética pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Ilustrações:

Mario Moreira da Silva

Suporte Didático e Divulgação Técnico Científica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas-SP.

Apoio técnico:

Profa Dra. Roberta Mazzariol Volpe Aquino

Bióloga, Bioinformata, Doutora em Genética pelo Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas. Integrante do Projeto Crânio-Face Brasil desde 2013. Campinas-SP.

Financiamento:



A REPRODUÇÃO DESTA PUBLICAÇÃO É PERMITIDA, CITANDO A FONTE ORIGINAL

2014

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	3
INTRODUÇÃO.....	4
ETIOLOGIA DA SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2.....	5
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA S. DELEÇÃO 22Q11.2	6
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MANEJO	9
DISMORFISMOS CRANIOFACIAIS	9
ANOMALIAS PALATAIS E DA CAVIDADE ORAL	10
ALTERAÇÕES CARDÍACAS.....	10
ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS.....	11
ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS:	12
DIFICULDADES ALIMENTARES	13
ALTERAÇÕES DE CRESCIMENTO.....	13
ALTERAÇÕES DO TRATO GENITOURINÁRIO	13
ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS	14
ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS.....	14
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS/ PSIQUIÁTRICAS	15
ACONSELHAMENTO GENÉTICO	15
SEGUIMENTO EVOLUTIVO	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
ANEXO I	22
ANEXO II	23
MENINAS.....	23
MENINOS	26

APRESENTAÇÃO

Em 2003 foram dados os primeiros passos para a construção do Projeto Crânio-Face Brasil. Trata-se de projeto multicêntrico e multidisciplinar baseado em genética comunitária, que busca identificar os problemas e propor estratégias para o aprimoramento do atendimento de pessoas com anomalias craniofaciais.

Além de estudos de investigação clínico-etiológica, três outros aspectos importantes estiveram presentes desde a concepção dos trabalhos deste grupo de profissionais da saúde: o levantamento das necessidades de saúde das pessoas com anomalias craniofaciais, a elaboração de propostas para aplicação em Saúde Pública e o entendimento de que a melhor estratégia para garantir a eficiência na atenção à saúde é a Educação Continuada dos profissionais nela envolvidos.

Este **GUIA DE MANEJO CLÍNICO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE DELEÇÃO 22q11.2**, destinado aos profissionais de saúde, objetiva transmitir informações e esclarecer aspectos clínicos importantes para o seguimento clínico adequado, assim como noções de etiologia e genética.

A Síndrome de Deleção 22q11.2 apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, dificultando sua suspeição e tornando-a muitas vezes um desafio diagnóstico.

Quatro pontos principais serão abordados neste manual: a) **informações sobre a etiologia** da Síndrome de Deleção 22q11.2; b) a **descrição das manifestações clínicas e manejo**; c) orientações quanto ao **aconselhamento genético**; d) o **planejamento do seguimento evolutivo**. Este último é muito importante para garantir os cuidados de saúde desta condição clínica tão complexa e ainda pouco conhecida.

Esperamos que este Manual possa contribuir no esclarecimento dos profissionais que atuam no cuidado dos indivíduos com a Síndrome de deleção 22q11.2.

Os autores

INTRODUÇÃO

A Síndrome de deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) foi descrita clinicamente pela primeira vez por DiGeorge em 1965, como uma nova condição caracterizada por defeitos cardíacos conotruncais, hipoparatiroidismo, imunodeficiência e dismorfismos faciais (DiGeorge, 1968; Swillen et al., 2000). Alguns anos após, em 1978, Shprintzen relatou uma nova condição definida por face característica, anomalias palatais e defeitos cardíacos conotruncais, denominando-a Síndrome Velocardiofacial (Shprintzen et al., 1978).

Atualmente reconhece-se que a deleção 22q11.2 engloba um amplo espectro clínico, incluindo a Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de DiGeorge, Síndrome cardiofacial de Cayler, Síndrome CTAFS (“Conotruncal anomaly face syndrome”), Síndrome Opitz G/BBB com herança autossômica dominante e alguns casos com quadro clínico sugestivo de Síndrome CHARGE.

Inicialmente descritas como condições distintas, no início da década de 90 reconheceu-se que estas compartilhavam a etiologia, a deleção em 22q11.2, e, desde então, diversos autores defendem agrupá-las sob a denominação de síndrome de deleção 22q11.2 (Scambler, 2000; Perez e Sullivan, 2002; Kobrynski e Sullivan, 2007).

No entanto, a frequência de confirmação da deleção 22q11.2 é variável de acordo com o fenótipo apresentado pelo paciente, sendo encontrada em 88 a 94% dos casos descritos como Síndrome de DiGeorge, 70 a 83% dos indivíduos com Síndrome Velocardiofacial e 84% dos indivíduos com CTAFS (Driscoll et al., 1993; Matsuoka et al., 1994; Lindsay et al., 1995a; Fokstuen et al., 1998; Tobias et al., 1999; Cuneo, 2001).

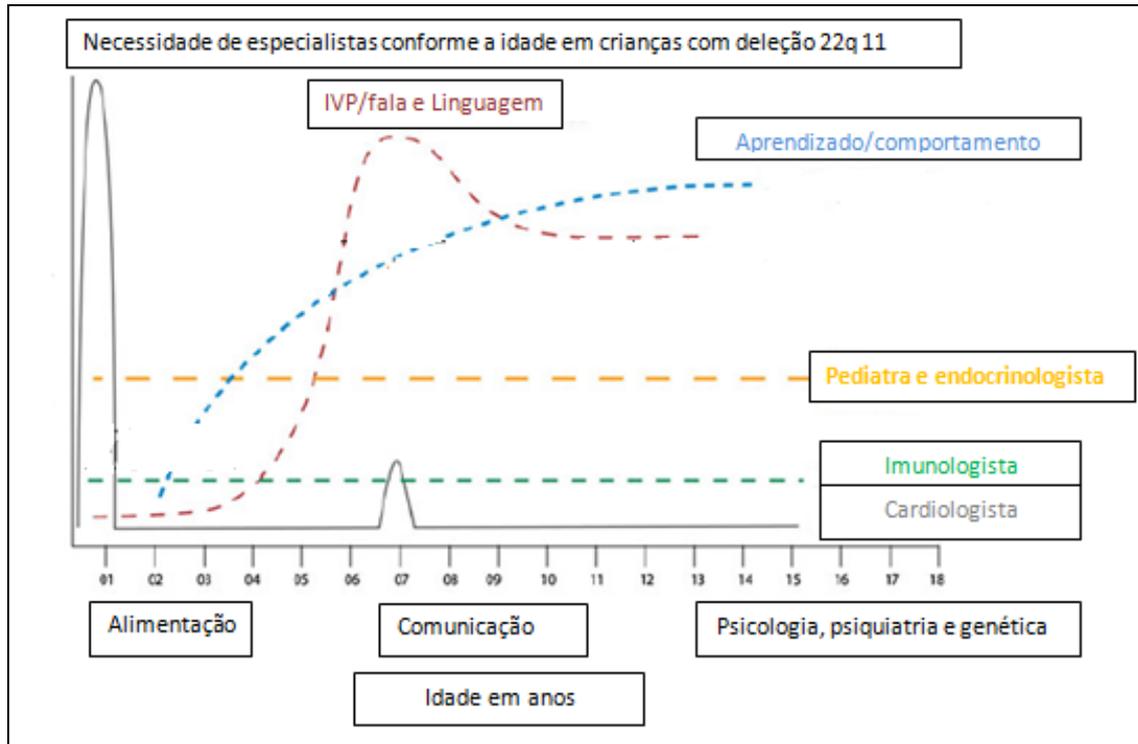
A história das deleções/microdeleções desta região do cromossomo 22 reflete o amplo espectro clínico pelo qual esta alteração pode manifestar-se, já sendo descritas, até o presente, mais de 180 manifestações clínicas a ela associadas nos mais diversos órgãos e sistemas (Shprintzen, 2008).

Em virtude da grande variabilidade clínica, inclusive intrafamiliar, pela qual a SD 22q11.2 pode manifestar-se, o diagnóstico muitas vezes demora a ser considerado (Swillen et al., 2000; Botto et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005; Kobrynski e Sullivan, 2007; Agergaard et al., 2011). Este, no entanto, é de suma importância para que se estabeleça tratamento e seguimento direcionados de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, incluindo acompanhamento com equipe multidisciplinar. Ainda, isto permite que o indivíduo e sua família possam receber aconselhamento genético adequado (Swillen et al., 2000; Oskarsdóttir et al., 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007; Oh et al., 2007; Bashir et al., 2008; Carotti et al., 2008).

De forma a abordar esta questão, Monteiro e colaboradores em 2013 sugeriram critérios para indicação de triagem para a SD 22q11.2, demonstrados aqui na tabela 1 (anexo 1). Estes critérios se encontram em processo de validação pelos pesquisadores do Projeto Crânio-Face Brasil.

Em linhas gerais, o tratamento visa a investigação de malformações associadas à SD 22q11.2, assim como o monitoramento e prevenção de complicações secundárias, a realização de terapias de suporte e o acompanhamento psicopedagógico. Crianças com SD 22q11.2 necessitam de cuidados com equipe multidisciplinar durante toda a vida. A Figura 1 demonstra os profissionais mais comumente necessários conforme idade do paciente.

Figura 1: Esquema longitudinal evidenciando os principais problemas relacionados à SD 22q11.2 e profissionais envolvidos no tratamento (adaptado de Habel et al., 2014).



Fonte: adaptado de Habel 2013.

A diversidade clínica e os cuidados multiprofissionais em diferentes fases da vida tornam o acompanhamento médico, por vezes, bastante complexo. Assim, este manual traz orientações recomendadas na literatura pertinente de maneira organizada, para auxiliar os profissionais da saúde no acompanhamento longitudinal dos indivíduos com SD22q22.1.

ETIOLOGIA DA SÍNDROME DE DELEÇÃO 22q11.2

O termo “deleção”, em genética, significa perda de material genético. Uma microdeleção é a perda de material genético não detectável ao exame de cariótipo, que utiliza a microscopia óptica comum. No caso da SD 22q11.2, esta perda envolve um pequeno segmento do braço longo do cromossomo 22 (representado pela letra q), na região 1, banda 1, sub-banda 2. A deleção 22q11.2 mais comum (90% dos casos) tem tamanho de 3Mb (três milhões de pares de bases de DNA), seguida pela de 1,5Mb (menos de 10%) e é chamada de deleção típica. Uma pequena porcentagem apresenta, ainda, deleções atípicas e mutações em pontos específicos do DNA, como no gene *TBX1* (Carlson et al., 1997; Amanti et al., 1999; McQuade et al., 1999; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Bartsch et al., 2003; Oh et al., 2007; Sandrin-Garcia et al., 2007a).

Estima-se que, no intervalo deletado de 3 Mb, conhecido como região tipicamente deletada estejam contidos mais de 35 genes funcionais e, nos anos mais recentes, estudos têm buscado determinar qual ou quais destes estariam implicados na determinação do quadro clínico e por quais mecanismos (Vogels e Fryns, 2002; Kobrynski e Sullivan, 2007; Oh et al., 2007; Momma, 2010).

Os resultados encontrados indicam que as manifestações clínicas seriam secundárias à presença de apenas uma cópia (haploinsuficiência) de um ou mais genes deletados e, dentre estes, o gene *TBX1* tem sido considerado

o principal responsável pelas manifestações cardíacas e craniofaciais e os genes *COMT* e *PRODH* pelo fenótipo neuro-comportamental (Chieffo et al., 1997; Jerome e Papaioannou, 2001; Perez e Sullivan, 2002; Bartsch et al., 2003; Shprintzen et al., 2005a; Kobrynski e Sullivan, 2007).

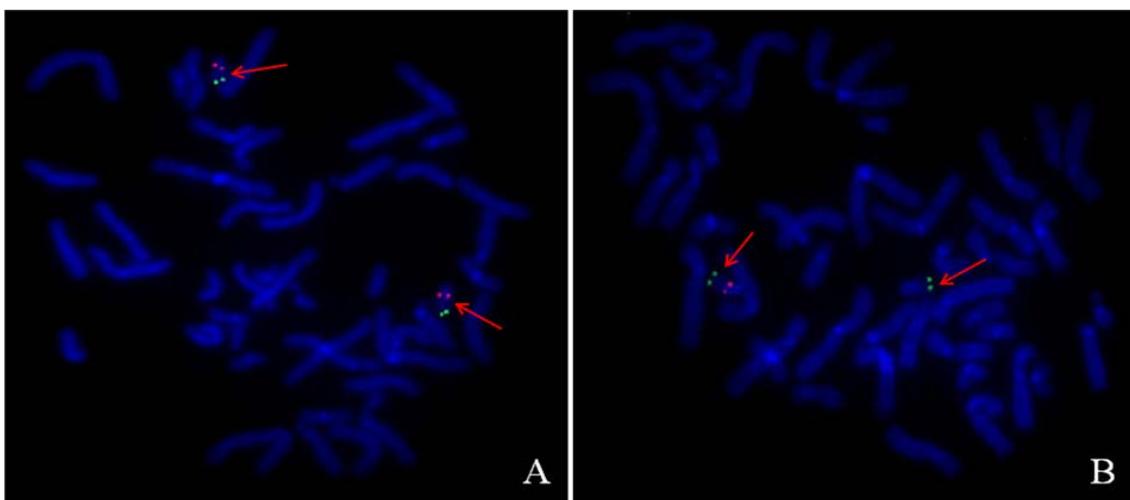
Genes como *UFD1L*, *ARVCF*, *NLVCF*, *HIRA*, *CRKOL*, *CDC45L*, *DGCR8*, entre outros, têm recebido atenção como possivelmente implicados na gênese do fenótipo da SD 22q11.2. Contudo, apesar do enorme número de pesquisas em andamento, nenhum estudo foi capaz de demonstrar que mutações em um único destes ou combinação deles pudesse resultar no fenótipo da SD 22q11.2 ou mesmo de estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo consistente, até o momento (Carlson et al., 1997; Funke et al., 1998; Amanti et al., 1999; McQuade et al., 1999; Scambler, 2000; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Guris et al., 2001; Perez e Sullivan, 2002; Chen et al., 2005; Shprintzen et al., 2005a; Hay, 2007; Oh et al., 2007).

Na região 22q11.2 existem sequências de DNA que se repetem, chamadas de sequências repetidas com poucas cópias (*low copy repeats-LCRs*), que podem favorecer rearranjos desiguais durante a formação de gametas, levando a formação de óvulos ou espermatozoides com deleções desta região 22q11.2. Esta forma da SD 22q11.2 ocorre esporadicamente nas famílias e é chamada *de novo*. Existe, ainda, a possibilidade da SD 22q11.2 ser herdada de um dos genitores.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA S. DELEÇÃO 22q11.2

A deleção em 22q11.2 foi identificada pela primeira vez por meio da análise do cariótipo com bandamento G (Kelley et al., 1982). Entretanto, a identificação da deleção apenas com esta técnica é difícil e tem sensibilidade muito baixa, pois a deleção típica é submicroscópica, ou seja, trata-se de uma microdeleção. Deste modo, em uma minoria dos casos é possível que o diagnóstico seja confirmado desta forma. A técnica de Híbridação *in situ* com fluorescência (FISH) com sonda de DNA específica para a região 22q11.2 (Figura 2) têm sido utilizada rotineiramente desde 1992 e é considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico desta microdeleção cromossômica (Bassett et al., 2011). Esta técnica, dependendo da sonda utilizada e da microdeleção presente, pode não detectar algumas microdeleções chamadas atípicas (McDonald-McGinn e Sullivan 2011).

Figura 2: Imagem de técnica de Híbridação *in situ* com fluorescência (FISH) em indivíduo sem deleção (A) e com deleção (B) da região 22q11.2.



Alternativas à técnica de FISH para a detecção da deleção 22q11.2 têm sido amplamente utilizadas. Entre estas, encontram-se as análises de marcadores polimórficos de DNA, que podem ser marcadores de DNA microssatélite ou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs – do inglês Single Nucleotide Polymorphism) e a utilização de PCR em tempo real (Weksberg et al 2005, Gioli-Pereira et al 2006, Sandrin-Garcia et al 2007a).

Além destas técnicas, cuja análise é lócus específica, testando-se apenas a região 22q11.2, existem outras abordagens também utilizando a biologia molecular. Uma delas é a técnica chamada de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). Esta testa diferentes regiões cromossômicas nas quais alterações cromossômicas foram associadas a pacientes com características clínicas da SD 22Q11.2 em um único experimento (figura 3).

Outra possibilidade é utilizar a técnica de Hibridação Genômica Comparativa baseada em arrays (array-CGH)(figura 4). Esta tem a vantagem de, além identificar precisamente a deleção na região 22q11.2, permitir a identificação de outras alterações em qualquer região do genoma, que podem estar relacionadas ao fenótipo naqueles pacientes sem deleção em 22q11.2 (McDonald-McGinn e Sullivan 2011).

Considerando o quadro clínico variável da SD 22q11.2 e as diferentes possibilidades técnicas para a sua investigação laboratorial, as quais têm diferentes resoluções, é importante saber qual foi o teste utilizado na confirmação (ou não), da suspeita clínica.

Figura 3: Imagens de técnica molecular *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). A) padrão normal (sem microdeleção da região 22q11.2); B) padrão de deleção atípica na região 22q11.2 de aproximadamente 1.6Mb; C) padrão de deleção típica de aproximadamente 3Mb.

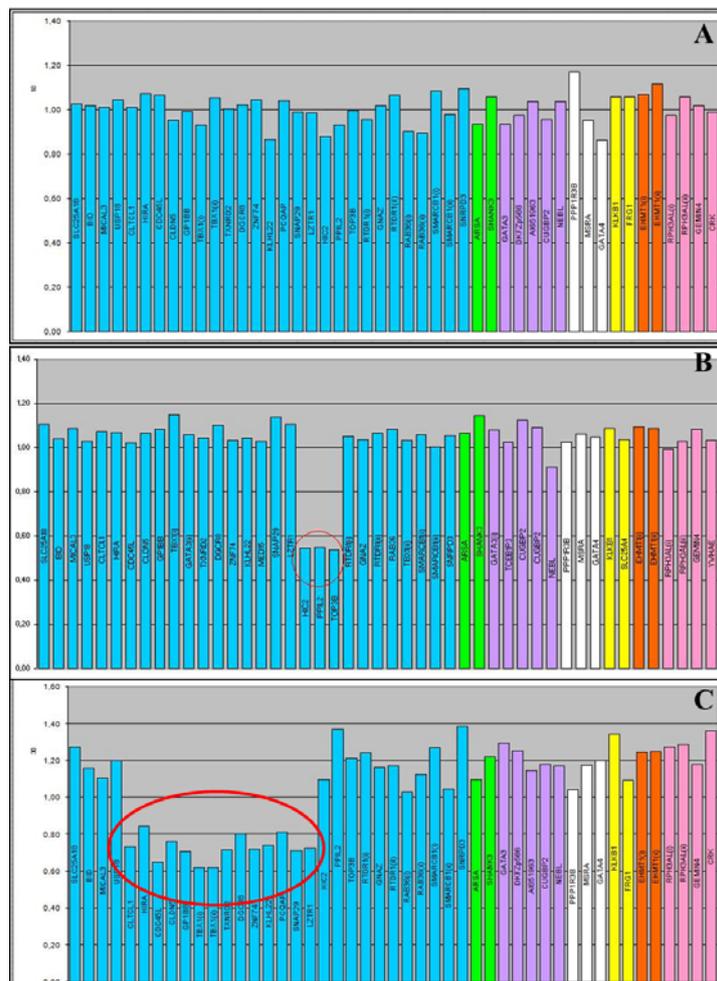
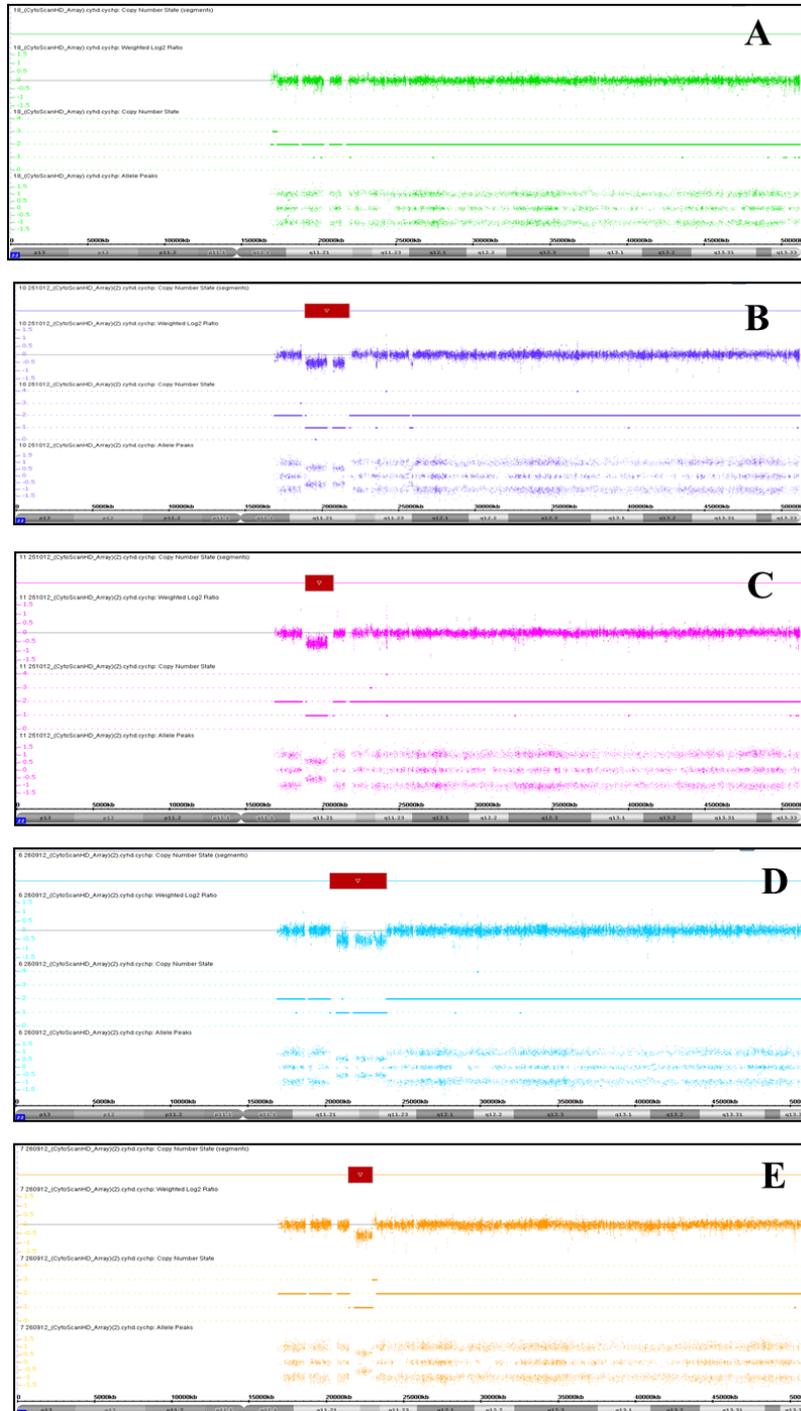


Figura 4: Imagens de técnica de Hibridação Genômica Comparativa baseada em arrays (array-CGH). A) padrão normal (sem microdeleção da região 22q11.2); B) padrão de deleção típica de aproximadamente 3Mb C) padrão de deleção típica de aproximadamente 1.5Mb; D) padrão de deleção 3.6 Mb atípica em 22q11.21-q11.23; E) padrão de deleção atípica de 1.5Mb em 22q11.21-q11.22.



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MANEJO

Mais de 180 manifestações clínicas já foram descritas associadas à SD 22q11.2, justificando sua enorme variabilidade clínica, o que dificulta a suspeição clínica desta condição, muitas vezes atrasando o diagnóstico e o manejo adequado (McDonald-McGinn et al., 1997; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007; VCFS, 2007; Sandrin-Garcia et al., 2007a; Agergaard et al., 2011).

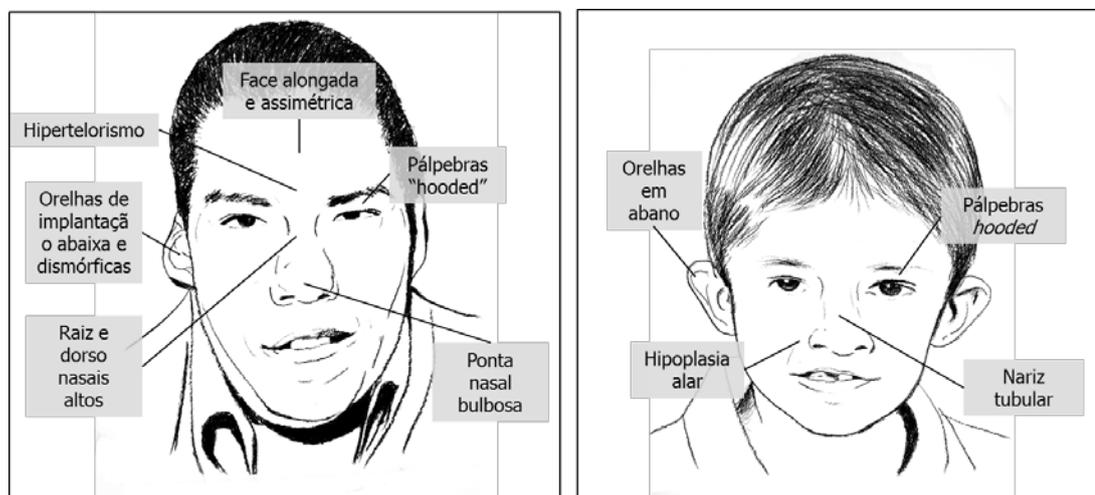
Classicamente a SD 22q11.2 é associada a alterações cardíacas, velofaríngeas, craniofaciais e imunológicas; no entanto, alterações em quase todos os órgãos e/ou sistemas, já foram descritas e, nos indivíduos nos quais malformações maiores ou mesmo consideradas típicas não estão presentes, o diagnóstico é frequentemente mais tardio (Swillen et al., 2000; Oskarsdóttir et al., 2005; Agergaard et al., 2011). Apesar da dificuldade em se obter dados precisos, estima-se que 50% a 75% dos afetados apresentem alguma malformação congênita maior, já detectável no período neonatal ou primeira infância (Swillen et al., 2000).

Os principais grupos de anomalias associadas a SD 22q11.2 estão descritos a seguir.

DISMORFISMOS CRANIOFACIAIS

O fenótipo craniofacial é, usualmente, descrito como "característico"; no entanto, este pode ser extremamente variável, além de observador-dependente. Os dismorfismos faciais considerados "típicos" constituem face alongada, com área malar deprimida, orelhas com hélix sobredobrada e/ou antevertidas, nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas, ponta nasal bulbosa, ocasionalmente esboçando bifidez, com hipoplasia da área alar, hipertelorismo ocular, pálpebras "hooded" (dobra da pálpebra fixa sobre a móvel), olhos fundos com fendas palpebrais estreitas, filtro longo, boca pequena e em formato de carpa e micro/retrognatia (Shiprintzen et al., 1978; Scambler et al., 1991; Matsuka et al., 1994; McDonald-McGinn, 1999; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Oh et al., 2007; Sandrin-Garcia et al., 2007a; Sandrin-Garcia et al., 2007b). Alguns pacientes podem apresentar, ainda, face de choro assimétrica, em geral relacionada ao fenótipo conhecido como Síndrome cardiofacial de Cayler, e craniossinostose (Cayler, 1969; McDonald-McGinn et al., 1999a; Hay, 2007).

Figura 5: Ilustração esquemática baseada em fotos de faces de indivíduos com deleção 22q11.2 (Kobrynski e Sullivan, 2007; Solot et al., 2000) evidenciando os principais sinais relacionados a esta condição clínica.



Ilustrações de Mário Moreira da Silva

ANOMALIAS PALATAIS E DA CAVIDADE ORAL

São relatadas em 49 a 71% dos afetados, dentre as quais a mais comum é a insuficiência velofaríngea, que é encontrada em 29 a 50%. Esta pode ser decorrente tanto de alterações estruturais como palato encurtado, fendas palatais, entre outras, quanto funcionais, como hipotonia, ou ainda da combinação de ambas (McDonald-McGinn et al., 1997; Ryan et al., 1997; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007).

Fendas submucosas ocorrem em 5 a 18% e úvula bifida em mais 5% dos pacientes e podem passar não diagnosticadas, apesar de usualmente estarem implicadas na insuficiência velofaríngea em parte dos casos (McDonald-McGinn et al., 1997; Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999; Cuneo, 2001; Reish et al., 2003; Ruitter et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Bashir et al., 2008; Habel et al., 2014). Fendas palatais abertas ou fendas labiopalatais uni ou bilaterais são encontradas em cerca de 9 a 15% dos indivíduos, ao passo que fenda labial isolada está raramente presente em portadores da deleção 22q11.2, ocorrendo em torno de 3% destes. (McDonald-McGinn et al., 1997; Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999; Cuneo, 2001; Reish et al., 2003; Ruitter et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Bashir et al., 2008; Habel et al., 2014; Vieira et al., 2014).

As anomalias palatais têm importante implicação no desenvolvimento de hipoacusia condutiva secundária a otites médias de repetição, bem como na voz anasalada comumente encontrada nesta população (Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Kobrynski e Sullivan, 2007). **A investigação auditiva deve ser realizada com triagem auditiva neonatal e com uma segunda triagem por volta dos cinco anos de idade** (Habel et al. 2014).

Outras manifestações observadas na cavidade oral são: atraso de erupção dentária, hipoplasia ou hipomielinização do esmalte, alterações da morfologia dentária, cáries e hipodontia, relatada em 9 a 15% dos pacientes (Burt, 2013; Kulan et al., 2013).

Higienização bucal e tratamentos odontológicos preventivos para evitar cáries devem ser instituídos por Odontopediatras, a fim de prevenir possíveis bacteremias secundárias à má conservação dentária (Kulan et al., 2013).

ALTERAÇÕES CARDÍACAS

Anomalias cardíacas ocorrem em aproximadamente 74% a 80% dos pacientes e constituem a principal causa da morbimortalidade associada a SD 22q11.2, sendo responsáveis por mais de 90% das causas de óbito nesta população (Ryan et al., 1997; Scambler, 2000; McDonald-McGinn et al., 2001; Botto et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005).

Mais de dez tipos diferentes de malformações cardíacas já foram descritas em pacientes com deleção 22q11.2, contudo as cardiopatias classicamente associadas a SD 22q11.2 são as anomalias conotrunciais, das quais a mais frequentemente encontrada é a tetralogia de Fallot, presente em até 22% dos afetados.

A anomalia cardíaca mais específica parece ser a interrupção de arco aórtico tipo B, encontrada em cerca de 9% a 13% dos pacientes. Nos indivíduos com esta malformação, encontra-se deleção 22q11.2 em até 50% dos casos, mostrando seu alto valor preditivo positivo (DiGeorge, 1968; Cayler, 1969; Shiprintzen et al., 1978;

Matsuoka et al., 1994; Momma et al., 1999; Cuneo, 2001; Perez e Sullivan, 2002; Botto et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005; Shprintzen et al., 2005a; Carotti et al., 2008; Momma, 2010).

Outras malformações cardíacas frequentes nesta população são os defeitos de septo interventricular, encontrados em torno de 13% a 18% dos afetados e usualmente associados a anomalias do arco aórtico e da arborização arterial pulmonar; *truncus arteriosus* em 5% a 10% dos pacientes; estenose de artéria pulmonar, defeitos de septo interatrial, displasia de valvas aórtica e pulmonar, entre outros (DiGeorge, 1968; Cayler, 1969; Shprintzen et al., 1978; Matsuoka et al., 1994; Momma et al., 1999; Cuneo, 2001; Perez e Sullivan, 2002; Botto et al., 2003; Oskarsdóttir et al., 2005; Shprintzen et al., 2005a; Carotti et al., 2008; Momma, 2010).

Anomalias de arco aórtico (arco aórtico à direita, arco aórtico cervical, origem anômala das artérias subclávias, anéis vasculares) são descritas isoladamente em pacientes com a deleção 22q11.2 em 5% a 9% dos casos, no entanto, mais comumente ocorrem em conjunto com outras malformações cardíacas (Ryan et al., 1997; Goldmuntz et al., 1998; Momma et al., 1999; Carotti et al., 2008; Momma, 2010).

Anomalias da vascularização arterial pulmonar ocorrem frequentemente em associação com malformações cardíacas primárias na SD 22q11.2, implicando inclusive em diferentes abordagens para correção cirúrgica da cardiopatia primária. (Goldmuntz et al., 1998; Marino et al., 1996; Marino et al., 1999; Beauchesne et al., 2005; Carotti et al., 2008).

Ainda que a transposição de grandes vasos (TGA) e a dupla saída de ventrículo direito (DSVD) sejam defeitos conotruncais, a deleção 22q11.2 é encontrada associada apenas esporadicamente e, nestes casos, quase que invariavelmente estão presentes anomalias cardiovasculares adicionais (Ryan et al., 1997; Goldmuntz et al., 1998; Oskarsdóttir et al., 2005; Momma, 2010).

A avaliação cardiológica com eletrocardiograma e ecocardiograma é mandatória ao ser realizado o diagnóstico caso não tenha sido realizada previamente, e o tratamento é individualizado de acordo com a lesão (Habel et al., 2014).

ALTERAÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS

Hipocalcemia secundária à hipoplasia das glândulas paratireoides é relatada em 17 a 60% dos pacientes, sendo detectada em 40% dos que convulsionam, e é considerada uma manifestação altamente preditiva da SD 22q11.2 (Ryan et al., 1997; Adachi et al., 1998; Perez e Sullivan, 2002; Greenhalgh 2003; Taylor et al., 2003; Bassett et al., 2005; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome). O quadro costuma apresentar-se no período neonatal com posterior melhora; contudo, pode manifestar-se apenas na idade adulta com tetania ou convulsões de início súbito em afetados ainda sem diagnóstico (Perez e Sullivan, 2002; Taylor et al., 2003; Hay, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

O diagnóstico de hipoparatiroidismo é realizado mediante comprovação laboratorial de cálcio baixo e fosfato elevado no plasma, associado ao paratormônio (PTH) inapropriadamente baixo e vitamina D normal (Consensus Document on 22q11DS Deletion Syndrome, 2011).

Indica-se monitorar o nível de cálcio trimestralmente na infância e anualmente na idade adulta. Suplementação de cálcio e vitamina D geralmente é eficaz, mas deve-se atentar para monitorização cuidadosa em pacientes com alterações renais (Habel et al., 2014).

As alterações tireoidianas podem ser hipo ou hipertireoidismo e são, na maioria das vezes, secundárias ao desenvolvimento de autoimunidade. **Recomenda-se monitoramento periódico da função tireoideana e instituição de tratamento medicamentoso caso necessário** (Consensus Document on 22q11DS Deletion Syndrome, 2011).

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS:

Alterações imunológicas são encontradas em até 80% dos portadores da deleção (Perez e Sullivan, 2002; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007).

Os afetados frequentemente apresentam timo hipoplásico e redução da contagem absoluta de células T, porém com função usualmente preservada, além de relatada melhora da produção destes com a idade. No adulto, a contagem, em geral, é normalizada (Sullivan et al., 1999; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Shprintzen, 2005a; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007). Também foi observado aumento na proporção de células B CD19+ e células NK nos afetados (Sullivan et al., 1999; Kornfeld et al., 2000; Kobrynski e Sullivan, 2007). A imunidade humoral é menos comumente comprometida, mas deficiência de IgA ocorre com maior frequência nestes indivíduos quando comparados a um grupo controle (Smith et al., 1998; Sullivan et al., 1998; Perez and Sullivan, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Infecções de repetição, principalmente do trato respiratório, tem frequência bastante elevada, principalmente na infância precoce, tendem a melhorar com o avanço da idade e não apresentam relação direta com as alterações laboratoriais imunológicas, podendo ocorrer em pacientes com sistema imune comprovadamente normal (Cuneo, 2001; Perez e Sullivan, 2002; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2004).

Imunodeficiência grave é rara, encontrada em torno de 1% dos pacientes, e é secundária a aplasia tímica e/ou ausência total de células T; contudo, estando presente, constitui quadro de extrema gravidade com alta letalidade, quando não tratada prontamente (Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007).

O desenvolvimento de autoimunidade ocorre como consequência das alterações imunológicas em cerca de 9% dos afetados e pode manifestar-se de diferentes formas como hipo/hipertireoidismo, anemia hemolítica, trombocitopenia, quadros artríticos, vitiligo e até mesmo aplasia medular. (Sullivan et al., 1997; Cuneo, 2001; Perez e Sullivan, 2002; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

Pacientes com linfócitos T muito baixos ou ausentes necessitam de transplante de células hematopoiéticas ou transplante de timo (Davies, 2013). **Descompensações são tratadas sintomaticamente e muitas infecções são virais. Portanto, o uso excessivo de antibióticos deve ser evitado de forma a prevenir o desenvolvimento de infecções oportunistas** (Shprintzen 2008).

DIFICULDADES ALIMENTARES

Dificuldades alimentares são comuns principalmente no primeiro ano de vida, ocorrendo em 30 a 74% dos afetados e acredita-se serem decorrentes de múltiplos fatores como as anomalias palatais, malformações cardíacas, refluxo gastroesofágico, atresia e fístulas traqueoesofágicas e divertículos gastrointestinais (Rommel et al., 1999; Eicher et al., 2000; Cuneo, 2001; Shprintzen et al., 2005a; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007). Dificuldade alimentar, refluxo oronasal e broncoaspirações podem ser suficientemente graves a ponto de haver necessidade de sonda nasogástrica ou, mesmo, de gastrostomia para nutrição adequada (Rommel et al., 1999; Eicher et al., 2000; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

Avaliação especializada, mamadeiras apropriadas, espessantes alimentares, sonda nasogástrica e gastrostomia podem ser necessários (Eicher et al., 2000; Habel et al., 2014).

O peso pode ser baixo nos primeiros anos de vida especialmente nos pacientes com problemas alimentares, mas frequentemente normaliza com a idade. Pacientes mais velhos podem, inclusive, apresentar obesidade (Consensus Document on 22q11DS Deletion Syndrome, 2011).

ALTERAÇÕES DE CRESCIMENTO

Déficit ponderal e/ou estatural ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com SD 22q11.2, independente da presença de cardiopatia ou dificuldades alimentares (Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999b; Cuneo, 2001; Hay, 2007; Oh et al., 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

A monitorização do crescimento somático deve ser realizada frequentemente até o segundo ano de vida e, após esta idade, anualmente. As medidas devem ser plotadas em curvas específicas para a SD 22Q11.2, presentes no anexo 2. A desaceleração do crescimento deve ser investigada inclusive com triagem tireoidiana e dosagens de hormônio de crescimento (Habel et al., 2014).

ALTERAÇÕES DO TRATO GENITOURINÁRIO

Malformações ou alterações do trato genitourinário são encontradas em cerca de 31% a 37% dos afetados, podem manifestar-se isoladamente ou associadas a outras manifestações típicas (Devriendt et al., 1996; Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn, 1999; Swillen et al., 2000; Vantrappen et al., 2001). Hipospadia e criptorquidia uni ou bilateral apresentam alta frequência nesta população (McDonald-McGinn et al., 1999; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007). Outras alterações que podem ocorrer são: agenesia/ectopia renal; rins em ferradura, multicísticos, displásicos ou hipoplásicos; duplicações do sistema coletor, acidose tubular renal, hidronefrose, entre outros, e podem cursar com insuficiência renal crônica (Devriendt et al., 1996; Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn, 1999; Cuneo, 2001; Vantrappen et al., 2001; Wu et al., 2002; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007).

A investigação do trato geniturinário por meio de ultrassonografia deve ser realizada ao diagnóstico e exames mais específicos podem ser solicitados caso haja indicação (Hay, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS

Anomalias esqueléticas ocorrem com certa frequência na SD 22q11.2, das quais a mais comum é a escoliose presente em 24% dos pacientes e com necessidade de intervenção cirúrgica em 6% destes (Habel et al., 2014). Entretanto, malformações costovertebrais (hemivértebras, vértebras em borboleta, costelas supranumerárias e fusões vertebrais), principalmente na região cervical, também são descritas. (Ming et al., 1997; Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn, 1999; Cuneo, 2001; Vantrappen et al., 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Hay, 2007).

Classicamente, os dedos de indivíduos com deleção 22q11.2 são descritos como alongados e afilados (Tobias et al., 1999; Swillen et al., 2000; Oskarsdóttir et al., 2005).

Hipotonia, frouxidão ligamentar inclusive com luxação aguda e subluxação na articulação atlantoaxial são frequentes, a orientação é procurar auxílio médico na presença de qualquer sintoma físico ou neurológico de compressão medular.

Após os 4 anos de idade, deve ser solicitada radiografia de coluna para avaliação de possíveis malformações vertebrais, bem como repeti-la periodicamente, para monitoramento de escoliose (Hay, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Alterações oculares são usualmente encontradas nos afetados, porém raramente manifestam-se com comprometimento visual clinicamente relevante (Kobrynski and Sullivan, 2007; Casteels et al., 2008). Destas, as mais frequentes são o embriotoxon posterior, presente em 69% dos afetados, tortuosidade dos vasos retinianos em 58%, estrabismo em 13%, hipoplasia de discos ópticos em 7% e ambliopia em 6% (McDonald-McGinn, 1999; Cuneo, 2001; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007; Casteels et al., 2008). Vícios de refração são encontrados em frequência semelhante à população geral (McDonald-McGinn, 1999; Casteels et al., 2008).

Em uma pequena porcentagem dos pacientes, pode ocorrer malformações oculares graves, como coloboma e catarata (McDonald-McGinn, 1999; Casteels et al., 2008).

Recomenda-se avaliação oftalmológica ao diagnóstico e posteriormente, com periodicidade anual (Hay, 2007; Casteels et al., 2008; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS/ PSQUIÁTRICAS

Grande porcentagem dos afetados apresenta hipotonia na primeira infância e atraso em atingir os marcos precoces do desenvolvimento (Swillen et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Hay, 2007). Crianças mais velhas e adultos comumente apresentam dificuldades na coordenação motora e equilíbrio, atraso de linguagem é quase uma constante nos indivíduos afetados. (Cuneo, 2001).

Dificuldade de aprendizagem tem alta frequência nesta população e deficiência intelectual pode ocorrer em torno 45% dos pacientes, em geral leve e, raramente, moderada a grave. (Swillen et al., 1997; McDonald-McGinn, et al., 1999; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Kobrynski e Sullivan, 2007). Mais da metade dos pacientes apresenta inteligência normal a limitrofe, sendo o QI total médio dos indivíduos com deleção 22q11.2 em torno de 70 (Swillen et al., 1997; Swillen et al., 2000; Kobrynski and Sullivan, 2007).

O início precoce dos acompanhamentos fisioterápico, fonoaudiológico e terapêutico ocupacional e, ainda, psicopedagógico é essencial (Swillen et al., 2000; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Bashir et al., 2008; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

Diversos estudos demonstram uma maior incidência de distúrbios de comportamento como hiperatividade, déficit de atenção, impulsividade, timidez ou desinibição excessivas, ansiedade e tendência ao isolamento social. Estima-se que a prevalência geral de distúrbios esquizoafetivos possa chegar a 30% nesta população (Cuneo, 2001; Kobrynski e Sullivan, 2007). Dentre estes esquizofrenia, distúrbios psicóticos, transtorno afetivo bipolar, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e autismo estão também documentados (Shprintzen et al., 1992; Goldberg et al., 1993; Swillen et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999; Scambler, 2000; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Shprintzen et al., 2005a; Hay, 2007; Kobrynski e Sullivan, 2007).

Pacientes com SD 22Q11.2 que apresentem qualquer sintoma sugestivo de distúrbio psiquiátrico devem ser prontamente encaminhados ao especialista (Hay, 2007; GeneReviews® [Internet] - 22q11.2 Deletion Syndrome).

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Em torno de 80 a 85% dos pacientes apresentam a deleção 22q11.2 de forma "*de novo*" (nova), ou seja não é herdada de nenhum dos genitores, ocorrendo pela primeira vez no paciente e, nestes casos, o risco de recorrência na irmandade do paciente ou para a futura prole do casal de genitores é inexpressível (Ryan et al., 1997; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Oh et al., 2007; Sandrin-Garcia et al., 2007a).

Contudo, nos 15% a 20% restantes, a deleção é herdada de um dos genitores, o qual pode apresentar quadro clínico bem mais brando. A confirmação da deleção 22q11.2 em um indivíduo determina risco de 50% para sua a prole (Ryan et al., 1997; Swillen et al., 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir et al., 2005; Oh et al., 2007; Sandrin-Garcia et al., 2007a). **Portanto, a investigação da deleção 22q11.2 nos pais de paciente diagnosticado com a mesma é essencial para o aconselhamento genético.** Por sua vez, o aconselhamento genético deverá ser realizado por profissional capacitado.

SEGUIMENTO EVOLUTIVO

Tabela 1: Orientações de Avaliações recomendadas conforme a faixa etária (Adaptado de Bassett et al., 2011)

Avaliações	Ao diag-nóstico	Infância (0-12 meses)	Pré-escolar (1-5 anos)	Escolar (6-11 anos)	Adoles-cência (12-18 anos)	Adultos (> 18 anos)
Cálcio iônico, Hormônio paratireoide ¹	•	•	•	•	•	•
Tireotrofina (TSH) ¹	•		•	•	•	•
Hemograma completo e diferencial (anual)	•	•	•	•	•	•
Avaliação Imunológica ²	•	• ³	• ³			
Avaliação oftalmológica	•		•			
Avaliação palatina ⁴	•	•	•			
Avaliação audiológica	•	•	•			•
Radiografia de coluna cervical (>4 anos)			• ⁵			
Avaliação de escoliose	•		•		•	
Avaliação odontológica			•	•	•	•
Ultrassonografia renal	•					
Eletrcardiograma	•					•
Ecocardiograma	•					
Avaliação do desenvolvimento ⁶	•	•	•			
Avaliação do desempenho escolar				•	•	
Socialização	•	•	•	•	•	•
Avaliação psiquiátrica/emocional/ comportamental ⁷	•		•	•	•	•
Reavaliação clínica	•	•	•	•	•	•
Estudo de deleção dos pais	•					
Aconselhamento genético	•				•	•
Ginecologia e contracepção					•	•

*Estas recomendações foram propostas ao final do ano 2010.

Cada • refere-se a uma única avaliação

¹Na primeira infância os níveis de cálcio devem ser testados a cada 3 a 6 meses, em seguida a cada 5 anos na infância, e, a partir de então, cada 1 ou 2 anos, além de verificação no pré-operatório e pós-operatório e regularmente na gravidez. Exames de tireoide anualmente.

²Citometria de fluxo para completar a contagem de células do sangue com diferencial, em recém-nascidos; e citometria de fluxo, imunoglobulinas, a função das células T de 9 a 12 meses (antes de vacinas com vírus vivas) há divergências sobre a necessidade de expansão da avaliação imunológica na ausência de características clínicas.

³Avaliar a função imune antes da administração de vacinas vivas.

⁴Na infância, visualizar palato e avaliar os problemas de alimentação, regurgitação nasal, ou ambos; em crianças e adultos, avaliar a qualidade de voz nasal.

⁵Radiografias da coluna cervical para detectar anomalias: antero-posterior, lateral, em extensão, com boca aberta e vistas base do crânio. Há divergências sobre a necessidade de radiografias de rotina. Sintomas de compressão medular devem ser avaliados por neurologista com urgência.

⁶Atraso de desenvolvimento motor e de fala / linguagem são comuns; o rápido encaminhamento para intervenção precoce por quaisquer atrasos podem ajudar a otimizar os resultados.

⁷Atenção para mudanças de comportamento, estado emocional e do pensamento, incluindo alucinações e delírios em adolescentes e adultos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adachi M, Tachibana K, Masuno M, Makita Y, Maesaka H, Okada T, et al. Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr*. 1998 Jan;157(1):34-8.
- Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, Østergaard JR, Olesen C. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet*. 2011 Jan-Feb;54(1):3-8.
- Amanti F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Diglio MC, Marino B, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet* 1999;7:903-9.
- Bartsch O, Nemecková M, Kocárek E, Wagner A, Puchmajerová A, Poppe M, et al. DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *Am J Med Genet A*. 2003 Feb 15;117A(1):1-5.
- Bashir MA, Hodgkinson PD, Montgomery T, Splitt M. 22q11 Deletion in children with cleft lip and palate--is routine screening justified? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(2):130-2.
- Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138:307-13.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332-9.
- Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM, et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb;15;45(4):595-8.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003 Jul; 112(1 Pt 1):101-7.
- Burt IA. Craniofacial Dysmorphology and Hypodontia in 22q11.2 Deletion Syndrome *Marmara Dental Journal*. 2013;1:29-34.
- 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; Sep;61(3):620-9.
- Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):35-42.
- Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):751-5.
- Cayler GG. Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child*. 1969;44:69-75.
- Chen HY, Yeh JI, Hong CJ, Chen CH. Mutation analysis of ARVCF gene on chromosome 22q11 as a candidate for a schizophrenia gene. *Schizophr Res*. 2005 Jan 1;72(2-3):275-7.
- Chieffo C, Garvey N, Gong W, Roe B, Zhang G, Silver L, et al. Isolation and characterization of a gene from the DiGeorge chromosomal region homologous to the mouse Tbx1 gene. *Genomics*. 1997 Aug 1;43(3):267-77.
- Consensus Document on 22q11DS Deletion Syndrome (22q11DS) Acesso em: 13 de Fevereiro de 2014. Disponível

em: <http://www.maxappeal.org.uk/>.

Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2001 Oct;13(5):465-72.

Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol.* 2013;4:322.

Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, Proesmans W, Gewillig M. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet.* 1996;33:349.

DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects Orig Ser.* 1968; Art IV(1):116-21.

Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993;30:813-7.

Eicher PS, McDonald-McGinn DM, Fox CA, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr.* 2000;137:158-64.

Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L, et al. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet.* 1998 Jan;53(1):63-9.

Funke B, Puech A, Saint-Jore B, Pandita R, Skoultchi A, Morrow B. Isolation and characterization of a human gene containing a nuclear localization signal from the critical region for velo-cardio-facial syndrome on 22q11. *Genomics.* 1998 Oct; 15;53(2):146-54.

Gioli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, Lopes AA, Krieger JE. PCR screening for 22q11.2 microdeletion: development of a new cost-effective diagnostic tool. *Clin Chim Acta.* 2006;369(1):78-81.

Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet.* 1993 Feb;1;45(3):313-9.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Aug;32(2):492-8.

Greenhalgh KL, Aligianis IA, 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.

Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet.* 2001 Mar;27(3):293-8.

Hay BN. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2007 Sep;14(3):136-9.

Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001 Mar;27(3):286-91.

Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr.* 1982;101:197-200.

Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.

Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS, Day NK, Cawkwell G, Good RA. DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunologic characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 May;105(5):983-7.

- Kulan P, Pekiner FN & Akyüz S. Oral Manifestation and Dental Management of CATCH 22 Syndrome. *Marmara Dental Journal*. 2013;1:46-8.
- Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014 Jun;173(6):757-65.
- Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS. Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions. *Am J Med Genet*. 1995a Jul 3;57(3):514-22.
- Marino B, Digilio MC, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A, et al. Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 1996 Mar 1;77(7):505-8.
- Marino B, Digilio MC, Persiani M. Deletion 22q11 in patients with interrupted aortic arch. *Am J Cardiol*. 1999 Aug 1; 84(3):360-1,A9.
- Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, et al. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet*. 1994;53:285-9.
- McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test*. 1997;1:99-108.
- McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2013 Feb 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523>.
- McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999;10:11-24.
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med*. 2001;3:23-9.
- McDonald-McGinn DM and Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011 Jan;90(1):1-18.
- McQuade L, Christodoulou J, Budarf M, Sachdev R, Wilson M, Emanuel B, et al. Patient with a 22q11.2 deletion with no overlap of the minimal DiGeorge syndrome critical region (MDGCR). *Am J Med Genet*. 1999 Sep 3;86(1):27-33.
- Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, Driscoll DA, Elias ER, Russell BM et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997;72:210-5.
- Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol*. 1999 Mar-Apr; 20(2):97-102.
- Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 1;105(11):1617-24.
- Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, Molck MC, Damiano AP, Souza J, et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2013;172:927-45.
- Oh AK, Workman LA, Wong GB. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44:62-6.
- Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion

- syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005 Mar;4(3):146-53.
- Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr.* 2002 Dec;14(6):678-83.
- Reish O, Finkelstein Y, Mesterman R, Nachmani A, Wolach B, Fejgin M, et al. Is isolated palatal anomaly an indication to screen for 22q11 region deletion? *Cleft Palate Craniofac J.* 2003 Mar;40(2):176-9.
- Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns.* 1999;10(1):71-8.
- Ruiter EM, Bongers EM, Smeets DF, Kuijpers-Jagtman AM, Hamel BC. No justification of routine screening for 22q11 deletions in patients with overt cleft palate. *Clin Genet.* 2003;64(3):216-9.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11. *J Med Genet.* 1997;34:798-804.
- Sandrin-Garcia P, Abramides DV, Martelli LR, Ramos ES, Richieri-Costa A, Passos GA. Typical phenotypic spectrum of velocardiofacial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11.2. *Mol Cell Biochem.* 2007a Sep;303(1-2):9-17.
- Sandrin-Garcia P, Richieri-Costa A, Tajara EH, Carvalho-Salles AB, Fett-Conte AC. Fluorescence in situ hybridization (FISH) screening for the 22q11.2 deletion in patients with clinical features of velocardiofacial syndrome but without cardiac anomalies. *Genet. Mol. Biol.* 2007b;vol.30,no.1,p.21-4.
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics.* 1991 May;10(1):201-6.
- Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet.* 2000 Oct; 9(16):2421-6.
- Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate* 1978;15:56-62.
- 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.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. *Management of genetic syndromes.* 2005a; 2nd ed. New York: Wiley-Liss;p.615-32.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:3-10.
- Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998;5:415-7.
- Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E, et al. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord.* 2000 May-Jun;33(3):187-203;quiz 203-4.
- Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997;40:430-6.
- Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, et al. Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;86:141-6.

- Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:906-11.
- Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:505-12.
- Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet.* 1997 Jun;34(6):453-8.
- Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet.* 2000 Summer; 97(2):128-35.
- Tarquino DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2012; Part A 158A:2672-81.
- Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):520-2.
- Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child.* 1999 Dec;81(6):513-4.
- Vantrappen G, Rommel N, Devriendt K, Cremers CW, Feenstra L, Fryns JP. Clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55(1):43-8.
- Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation (VCFS EF) [Internet]. Specialist Fact Sheet, 2007. Acesso em 25 de Agosto, 2011. Disponível em: <http://vcfsf.org/articles/en/pdf/factsheet.PDF>.
- Vieira TP, Monteiro FP, Sgardioli IC, Souza J, Fett-Conte AC, Monlleó IL, et al. Clinical Features in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome Ascertained by Palatal Abnormalities. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014 May 7.
- Vogels A, Fryns JP. The velocardiofacial syndrome: a review. *Genet Couns.* 2002;13(2):105-13.
- Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett AS, Chow EW, Squire JA. A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC Genomics.* 2005;6:180.
- Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, Plachter N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol.* 2002; 168:2564-5.

ANEXO I

Quadro 1: Critérios de Inclusão na Investigação da Deleção 22q11.2

Coluna 1 - Indicações absolutas	Coluna 2 – Manifestações Centrais	Coluna 3 – Manifestações Associadas
Qualquer item desta coluna	Presença de dois ou mais itens da Coluna 2 <u>OU</u> um item da Coluna 2 e ao menos dois da Coluna 3	Presença de dois ou mais itens da Coluna 3 e ao menos um da Coluna 2 <u>OU</u> quatro ou mais itens da coluna 3 *
<p>A. Cardiopatia congênita de alto valor preditivo positivo para a deleção: Interrupção de arco aórtico tipo B, <i>Truncus arteriosus</i> e/ou Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar)</p> <p>B. Hipocalcemia neonatal secundária a hipoparatiroidismo idiopático</p>	<p>C. Outros Defeitos Conotruncais: Tetralogia de Fallot clássica, Defeito de septo interventricular com malalinhamento posterior, Defeito de septo interventricular com estenose pulmonar, Defeito de septo interventricular subarterial/subpulmonar e/ou Coarctação aórtica</p> <p>D. Alterações Palatais: Insuficiência Velofaríngea, fenda palatal aberta ou submucosa e/ou fenda labiopalatal</p> <p>E. Imunodeficiência comprovada laboratorialmente ou alterações tímicas – hipoplasia/aplasia tímica</p> <p>F. Face característica com quatro ou mais dismorfismos característicos, sendo ao menos três dentre os seguintes: Face alongada, pálpebras <i>hooded</i>, nariz tubular ou outra forma de nariz típico, hipoplasia alar.</p> <p>G. Esquizofrenia</p>	<p>H. Alterações neurocognitivas: Retardo do DNPM, atraso de linguagem e/ou dificuldade de aprendizagem</p> <p>I. Alterações cardiovasculares: Alterações de arco aórtico e/ou alterações de vasculatura arterial pulmonar</p> <p>J. Dois ou mais dismorfismos sugestivos das 22q11.2DS (≥ 2 anos) <u>OU</u> um ou mais dismorfismos sugestivos das 22q11.2DS (≤ 2 anos)</p> <p>K. Voz anasalada</p> <p>L. Outras cardiopatias: outros defeitos de septo interventricular, Dupla saída de ventrículo direito, Transposição de grandes artérias, Comunicação interatrial e/ou Forame oval pérvio</p> <p>M. Outras alterações palatais: Úvula bífida isolada e/ou fenda labial</p> <p>N. Malformações de Trato geniturinário</p>

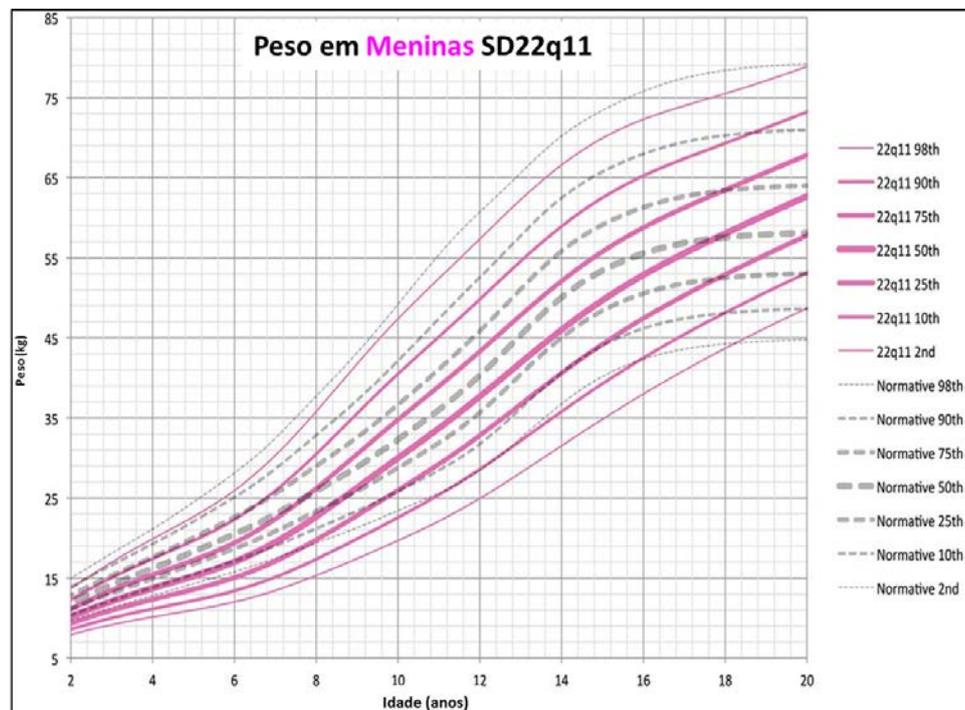
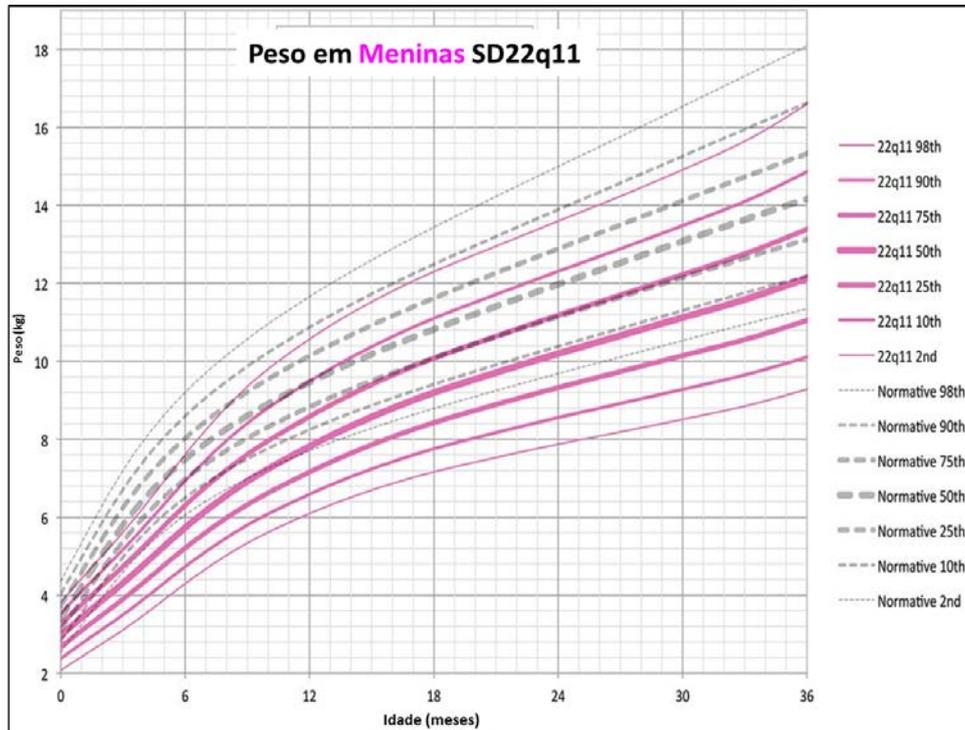
* Em pacientes abaixo de um ano de idade: Presença de um ou mais itens da Coluna 3 e ao menos um da coluna dois OU quatro ou mais itens da Coluna 3

Fonte: Adaptado de Monteiro et al., 2013

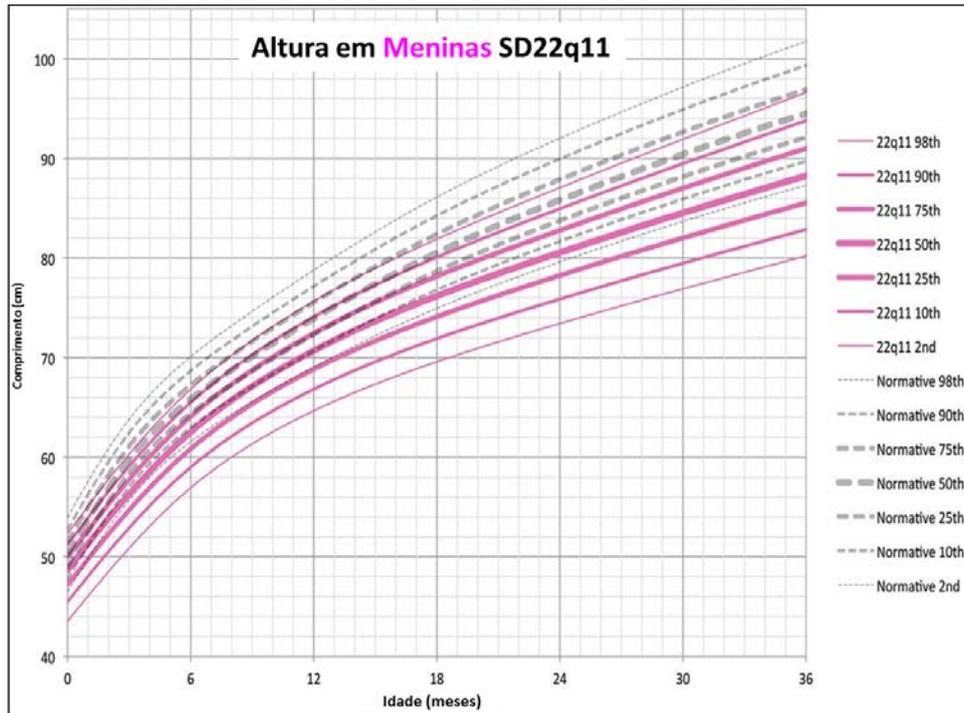
ANEXO II

CURVAS DE CRESCIMENTO PARA PACIENTES COM DEL22q11.2

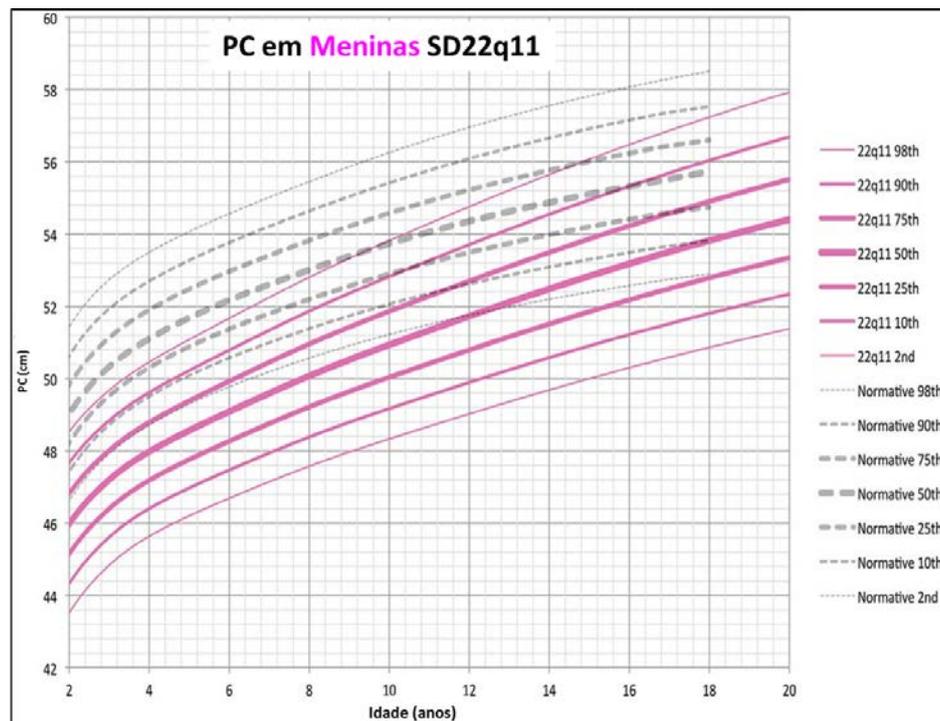
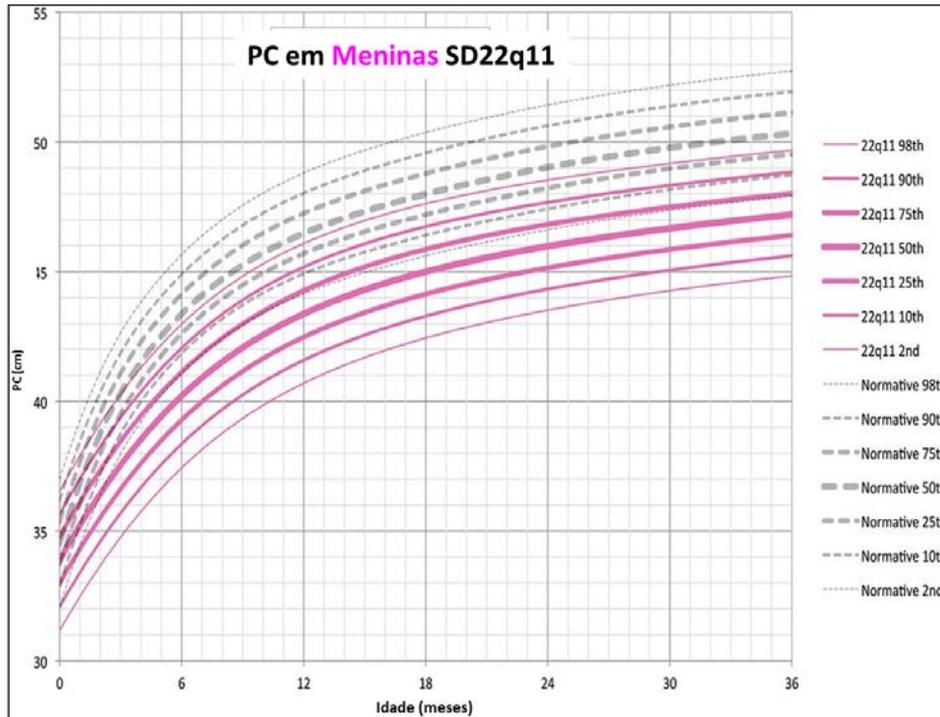
MENINAS



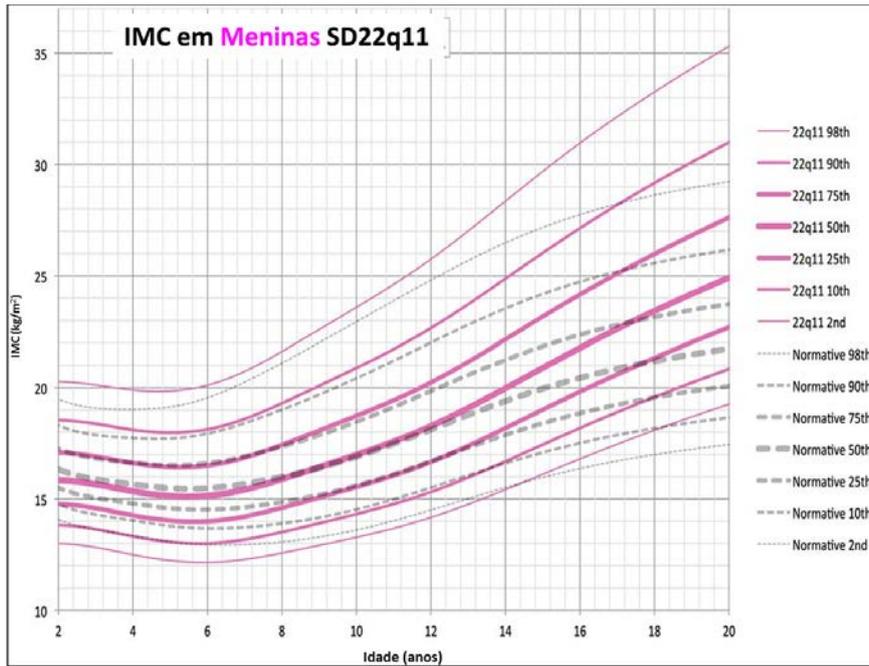
Adaptado de Tarquinio et al. 2012



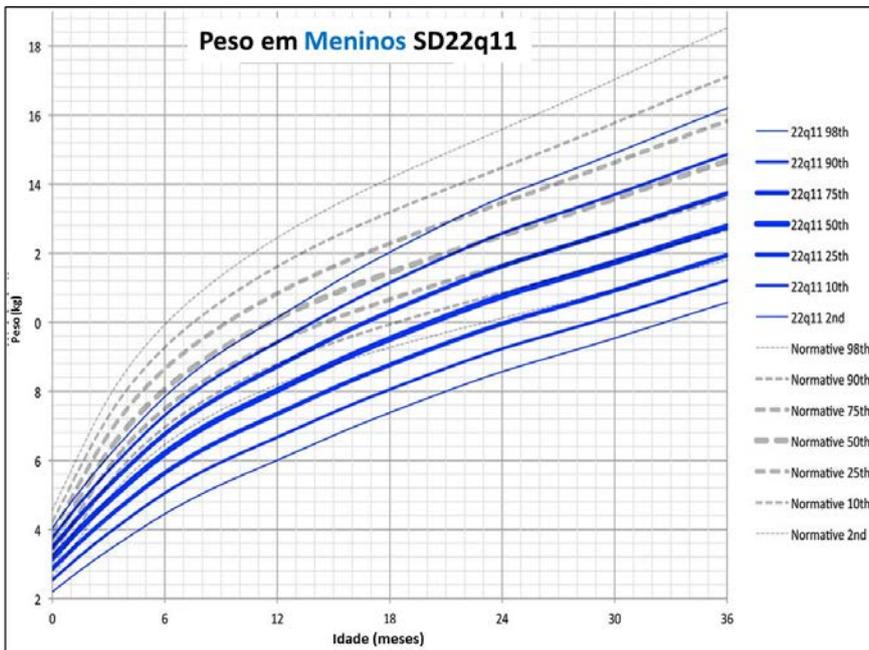
Adaptado de Tarquinio et al. 2012



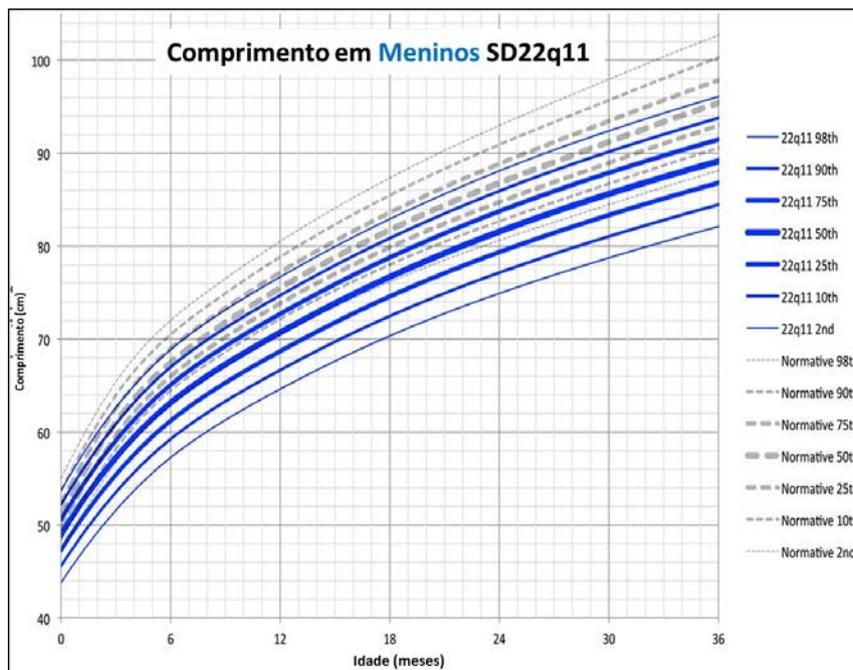
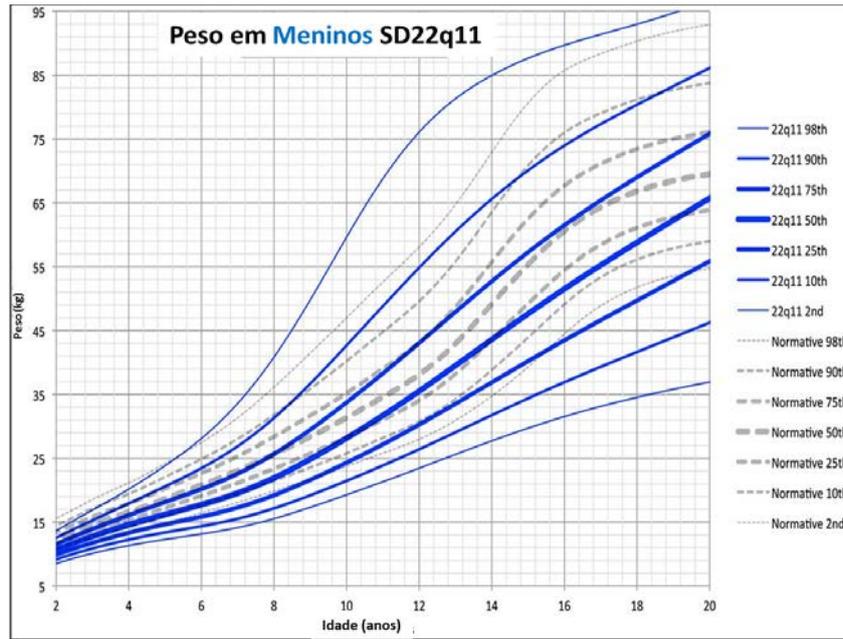
Adaptado de Tarquinio et al. 2012



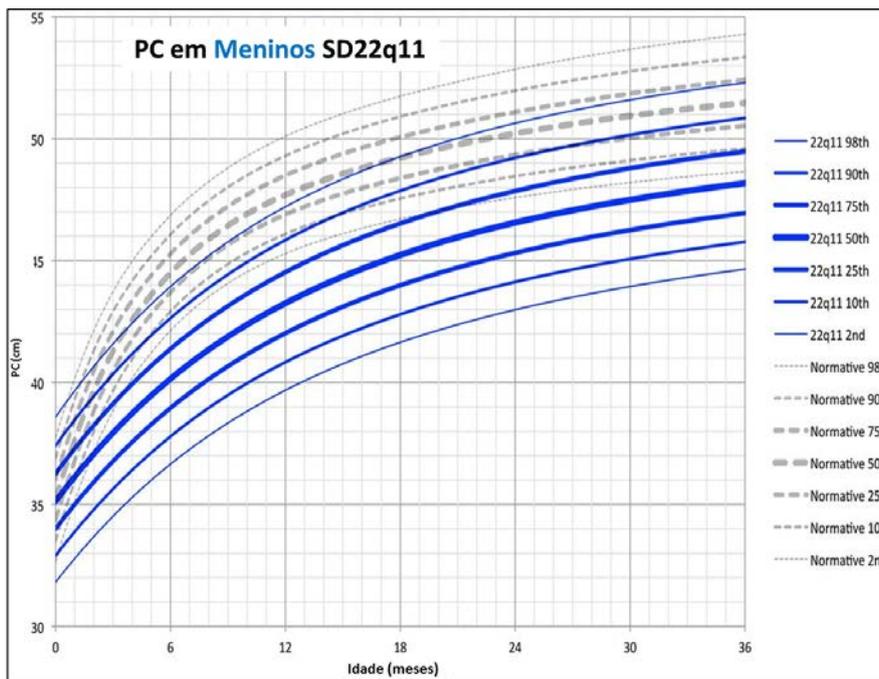
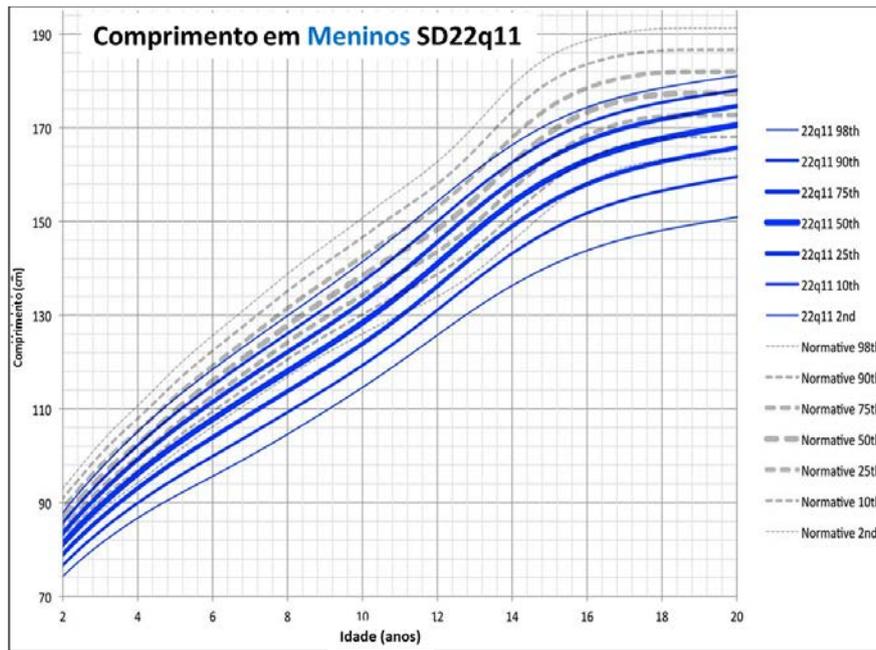
MENINOS



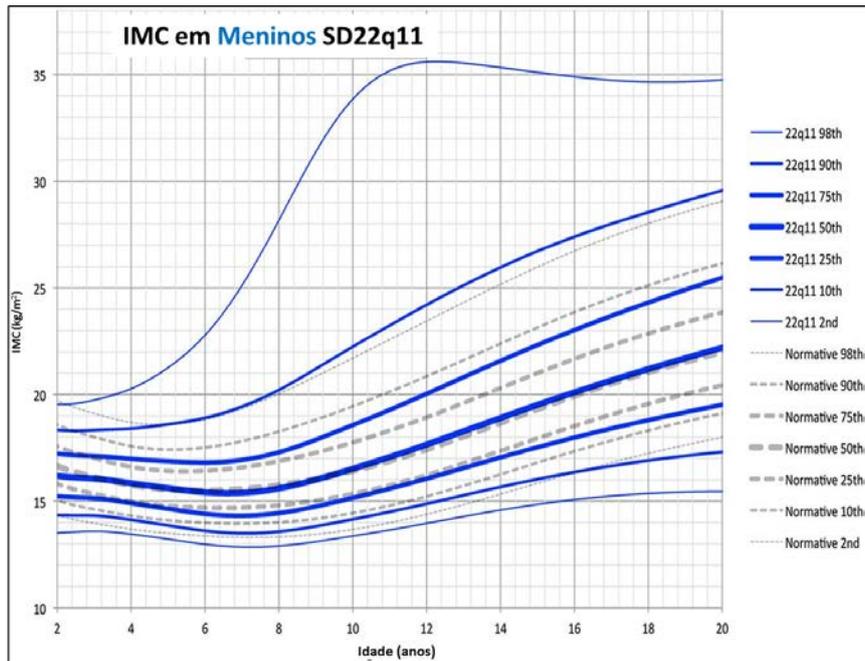
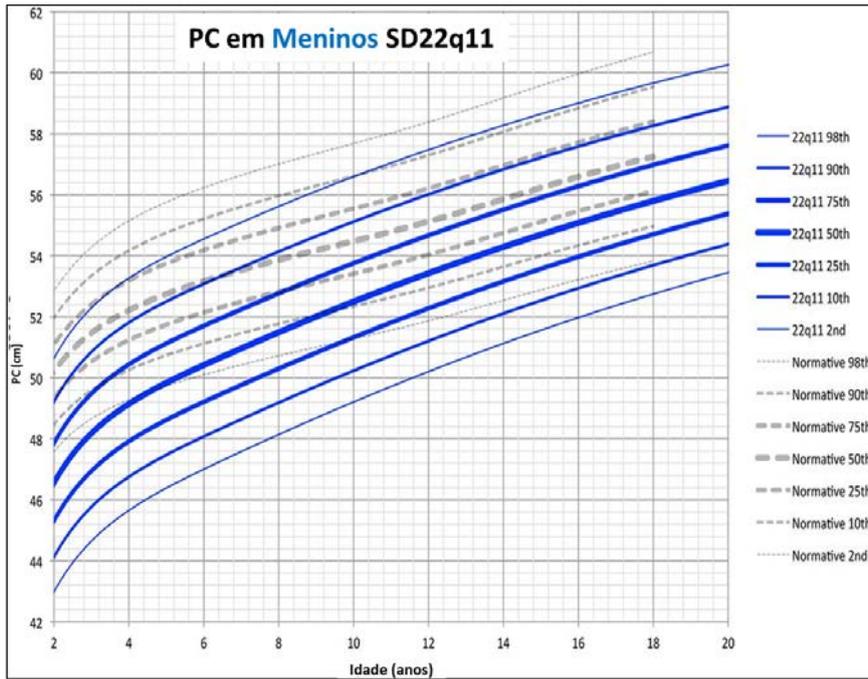
Adaptado de Tarquinio et al. 2012



Adaptado de Tarquinio et al. 2012



Adaptado de Tarquinio et al. 2012



Adaptado de Tarquinio et al. 2012