



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
Brasil

Rosa, Rafael Fabiano M.

Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22

Revista Paulista de Pediatria, vol. 27, núm. 2, junio, 2009, pp. 211-220

Sociedade de Pediatria de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038929016>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# **Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22**

## *22q11.2 deletion syndrome: catching the CATCH22*

Rafael Fabiano M. Rosa<sup>1</sup>, Paulo Ricardo G. Zen<sup>2</sup>, Tatiana Roman<sup>3</sup>, Carla Graziadio<sup>4</sup>, Giorgio Adriano Paskulin<sup>5</sup>

### **RESUMO**

**Objetivo:** Realizar uma revisão dos aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, etiológicos e laboratoriais da síndrome de deleção 22q11.2, salientando-se a importância e as dificuldades do seu diagnóstico.

**Fontes de dados:** Pesquisa nas bases de dados Medline, Lilacs e SciELO, além da Internet e capítulos de livros em inglês, acerca de publicações feitas entre 1980 e 2008. Para isso, utilizaram-se os descritores “22q11”, “DiGeorge”, “Velocardiofacial” e “CATCH22”.

**Síntese dos dados:** A síndrome de deleção 22q11.2, também conhecida como síndrome de DiGeorge ou velocardiofacial, foi identificada no começo da década de 1990. A microdeleção 22q11.2 é considerada uma das síndromes de microdeleção genética mais frequentes em seres humanos. Caracteriza-se por um espectro fenotípico bastante amplo, com mais de 180 achados clínicos já descritos do ponto de vista físico e comportamental. Contudo, nenhum achado é patognomônico ou mesmo obrigatório. A maioria dos pacientes apresenta uma deleção pequena, detectada somente por técnicas de genética molecular, como a hibridização *in situ* fluorescente. Apresenta padrão de herança autossômico dominante, ou seja, indivíduos acometidos apresentam um risco de 50% de transmiti-la a seus filhos.

**Conclusões:** Pacientes com a síndrome de deleção 22q11.2 frequentemente necessitam, ao longo de suas vidas, de um grande número de intervenções médicas e hospitalizações. O diagnóstico precoce é fundamental para a adequada avaliação e manejo clínico dos indivíduos e seus familiares.

**Palavras-chave:** síndrome velocardiofacial; síndrome de DiGeorge; cromossomos humanos; hibridização *in situ*; aconselhamento genético.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To review historical, epidemiological, clinical, etiological and laboratorial aspects of the 22q11.2 deletion syndrome, highlighting the importance of the diagnosis and its difficulties.

**Data sources:** MedLine, Lilacs and SciELO databases, as well as internet and book chapters written in English, were searched for the period of 1980-2008, with the following descriptors “22q11”, “DiGeorge”, “Velocardiofacial” and “CATCH22”.

**Data synthesis:** 22q11.2 deletion syndrome, also known as DiGeorge or velocardiofacial syndrome, was identified in the beginning of the 1990 decade. The 22q11.2 microdeletion is one of the most common human genetic microdeletion syndromes. It is characterized by a very broad phenotypic spectrum. More than 180 physical and behavioral clinical findings have already been described. However, none of them is characteristic or essential to diagnosis. The majority of the patients present a small deletion only detected by molecular genetic techniques as the fluorescent *in situ* hybridization. The deletion segregates in the families with an autosomal dominant pattern of inheritance, so the recurrence risk in the families is 50%.

**Conclusions:** Individuals with 22q11.2 deletion syndrome have a great possibility to undergo medical interventions and hospitalizations throughout their lives. Early

Instituições: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>1</sup>Geneticista Clínico da UFCSPA e CHSCPA; Mestre em Patologia pela UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Geneticista Clínico da UFCSPA e CHSCPA; Doutor em Patologia pela UFCSPA; Professor Adjunto da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Bióloga; Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professora Adjunta do Departamento de Genética da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>4</sup>Geneticista Clínica da UFCSPA e CHSCPA; Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS; Professora-assistente da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup>Geneticista Clínico da UFCSPA e CHSCPA; Citogeneticista; Doutor em Genética e Biologia Molecular da UFRGS; Professor-associado da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Giorgio Adriano Paskulin  
Rua Sarmento Leite, 245, sala 403 – Centro  
CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS  
E-mail: paskulin@ufcspa.edu.br

Recebido em: 17/7/08

Aceito em: 19/10/08

diagnosis is essential for the evaluation and clinical management of the patients and their families.

**Key-words:** velocardiofacial syndrome; DiGeorge syndrome; human chromosomes; *in situ* hybridization; genetic counseling.

## Introdução

Considerando-se quão comum e variável é a síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11) (*OMIM* #188400 / #192430<sup>(1)</sup>), não é de se surpreender que tenha sido descrita de forma independente em diferentes momentos e de formas diversas em várias partes do mundo. Consequentemente, a SD22q11 recebeu vários nomes, dando a falsa impressão de que existem diferentes doenças associadas à deleção 22q11.2. Provavelmente, sua primeira descrição na literatura médica foi realizada por Sedlačkova, em 1955, uma foniatria de Praga que relatou um grupo de pacientes com voz anasalada e diminuição da mímica facial. Depois disso, em 1968, o cardiologista pediátrico Robert Strong descreveu uma família na qual a mãe e seus três filhos apresentavam arco aórtico à direita, dismorfismo facial e déficit cognitivo. Angelo DiGeorge, um endocrinologista pediátrico, relatou, logo a seguir, três crianças com deficiência imune letal de células T associada à hipoplasia das paratireoides. Na época, ele atribuiu esses achados a uma anormalidade do desenvolvimento do terceiro e quarto arcos branquiais e, nos casos subsequentes, notou uma associação com anomalias do arco aórtico. Em 1969, Cayler descreveu uma série de pacientes com anomalias cardíacas conotruncais e face assimétrica ao choro, enquanto Kinouchi *et al* relataram, no Japão, em 1976, uma síndrome caracterizada por cardiopatia congênita e aparência facial típica à qual denominaram “síndrome da anomalia facial conotrunca”. Em 1978, Shprintzen descreveu 12 indivíduos com um quadro de cardiopatia congênita, voz anasalada com anomalias de palato, aparência facial característica e dificuldades de aprendizagem. Na época, ele usou o termo “síndrome velocardiofacial” para caracterizar o quarto, que também ficou conhecido como síndrome de Shprintzen<sup>(2)</sup>.

O achado de um rearranjo cromossômico não balanceado envolvendo os cromossomos 20 e 22 em quatro pacientes de uma mesma família com a sequência de DiGeorge<sup>(3)</sup> foi a base para identificar a microdeleção 22q11.2 nos anos subsequentes<sup>(4)</sup>. Alguns médicos têm a impressão equivocada de que as síndromes anteriormente descritas são doenças diferentes, causadas pela deleção 22q11.2. Contudo, todas elas representam a mesma condição, com uma expressão

fenotípica altamente variável<sup>(2,5)</sup>. Em um esforço para unificar esse grande número de doenças relacionadas à deleção 22q11.2, Wilson *et al*<sup>(6)</sup> propuseram o acrônimo *CATCH22* (*Conotruncal heart defect, Abnormal face, T-cell deficiency, Clefting, e Hypocalcemia*, decorrentes de uma anormalidade no cromossomo 22). Entretanto, tal acrônimo foi rejeitado por muitos geneticistas clínicos devido à conotação negativa associada ao termo “*catch-22*” (traduzido para o português como “ardil-22”), do romance de Joseph Heller de 1962<sup>(7)</sup>, que significava uma situação de perdedor. Assim, optou-se inicialmente pelo uso do termo síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial, mas, em 1998, Bassett *et al* sugeriram o termo síndrome de deleção 22q11.2, designação utilizada até hoje<sup>(8)</sup>.

## Prevalência

Apesar de não existirem estudos que confirmem a prevalência da SD22q11 ao nascimento, várias estimativas foram publicadas. Em parte, existe um problema nesse cálculo, pois a condição possui múltiplos nomes e uma variabilidade clínica muito grande. A frequência inicialmente sugerida de 1 em 4 mil indivíduos baseava-se no diagnóstico da sequência de DiGeorge. Entretanto, sabe-se hoje que a maioria dos indivíduos com a SD22q11 não apresenta uma sequência de DiGeorge verdadeira e essa incidência é provavelmente subestimada. Estudos populacionais com pacientes com cardiopatia congênita têm estimado prevalências que oscilam de 1 em cada 4 mil a 6 mil nascidos vivos<sup>(9-10)</sup>. Contudo, talvez a melhor estimativa de frequência para SD22q11 tenha sido calculada a partir de um estudo prospectivo que mostrou que 8,1% de todos os indivíduos com fenda palatina (incluindo fenda submucosa) apresentam a síndrome. A frequência de fenda palatina na população, em geral, é de aproximadamente 7,7 a cada mil indivíduos, o que leva a uma estimativa populacional de SD22q11 de cerca de um em 2 mil indivíduos. Contudo, sua prevalência ao nascimento é certamente maior, pois alguns bebês acabam morrendo ainda nos primeiros dias de vida devido a anormalidades cardíacas graves e/ou a sequências de malformações secundárias incompatíveis com a vida, como as sequências de Potter e de holoprosencefalia<sup>(5)</sup>.

## Manifestações clínicas

A SD22q11 se caracteriza por um espectro fenotípico bastante amplo, com efeitos pleiotrópicos que resultam no acometimento de praticamente todos os órgãos e/ou

sistemas. Mais de 180 achados clínicos, tanto físicos como comportamentais, têm sido relatados, incluindo anormalidades craniofaciais, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, odontológicas, alimentares, gastrintestinais, neurológicas, de desenvolvimento psicossocial e de função cognitiva, psiquiátricas, autoimunes, hematológicas, imunológicas, endocrinológicas, vasculares, músculo-esqueléticas e geniturinárias<sup>(2,11-12)</sup>. Nenhuma dessas, contudo, ocorre com 100% de frequência, indicando não existirem manifestações patognomônicas ou obrigatórias para a síndrome<sup>(5,13)</sup>, o que dificulta o seu diagnóstico clínico. Entretanto, algumas delas são cardinais e deveriam levar a um alto índice de suspeita, como a presença de fenda palatina e a sequência de Pierre-Robin<sup>(5)</sup>. A SD22q11 também se associa frequentemente a defeitos cardíacos congênitos, especialmente do tipo conotruncal (que envolvem as vias de saída do coração, como a interrupção do arco aórtico e o *truncus arteriosus*)<sup>(2,14)</sup>. Esses defeitos representam a principal causa de óbito em indivíduos com a SD22q11 (>90% dos casos)<sup>(11)</sup>, com ocorrência especialmente nos primeiros meses de vida, e parece estar associada à gravidade das lesões cardíacas e à presença, nesses indivíduos, de anormalidades extracardíacas<sup>(15)</sup>. Achados faciais se caracterizam principalmente por: a) aumento do comprimento vertical da face à custa, especialmente, de um excesso maxilar vertical; b) hipertelorismo (aumento da distância interpupilar); c) fendas palpebrais estreitas e oblíquas para cima; d) aumento da altura do nariz, com base e narinas pequenas, e um enchimento sobre a ponte, fazendo com que apresente um formato tubular ou cilíndrico; e) redundância das pálpebras superiores (*hooding*) e retrognatia secundárias a uma anormalidade do ângulo da base do crânio, que se mostra mais obtuso; isso faz com que a fronte se localize mais anteriormente e a articulação temporomandibular, em posição mais posterior do que o habitual; e f) anormalidades menores de orelhas, em especial sobredobramento das hélices. Contudo, esses achados podem ser sutis, especialmente durante os primeiros anos de vida<sup>(12,14,16)</sup>, e sofrerem influência da origem étnica do paciente (por exemplo, podem ser menos perceptíveis em indivíduos da raça negra)<sup>(17)</sup>, o que pode dificultar muito a identificação da condição. Por outro lado, Thomas e Graham<sup>(12)</sup> destacam que a aparência facial dos pacientes tende a se acentuar com a idade. Além disso, outros achados frequentes, como distúrbios de fala e de aprendizagem, serão evidenciados somente mais tarde, durante a infância<sup>(18)</sup>. Algumas anormalidades em órgãos abdominais, especialmente renais, também podem não ser

evidentes até a realização de um exame de imagem como o ultrassom<sup>(14)</sup>. Outras alterações frequentemente observadas em pacientes com a SD22q11 incluem os transtornos comportamentais (em especial a psicose) e a hipocalcemia (ver Tabela 1). Mas, como se pode observar na Tabela 1, a frequência de certos achados, considerados algumas vezes característicos, varia de acordo com a faixa etária dos pacientes estudados<sup>(11,19-21)</sup>. Cohen et al<sup>(20)</sup> encontraram diferença significativa na frequência de certos achados clínicos entre pacientes com SD22q11 de diferentes idades. Anomalias de palato, dificuldades de aprendizagem, transtornos comportamentais e dismorfismos faciais estiveram mais presentes em adultos, ao passo que as cardiopatias congênitas foram mais observadas nas crianças. Isso pode ter alguma relação com os critérios de seleção das amostras e metodologias empregadas nos estudos, além da gravidade de certos defeitos, como as cardiopatias congênitas.

Os pacientes com a SD22q11 podem apresentar achados clínicos que se sobrepõem ao de outras doenças genéticas conhecidas, como as síndromes de Noonan<sup>(22)</sup>, Kousseff<sup>(23)</sup>, Opitz G/BBB<sup>(24)</sup>, Goldenhar<sup>(25)</sup> e a associação CHARGE<sup>(26)</sup>. Entretanto, esses indivíduos não devem ser designados, por exemplo, como portadores de síndrome de Opitz G/BBB devido a uma deleção 22q11.2, pois isso sugere incorretamente que eles não apresentam a SD22q11, o que pode deixar tanto familiares como médicos confusos. Em casos raros, no entanto, existe a possibilidade de certos indivíduos apresentarem, concomitantemente, a SD22q11 e outra doença genética. Relatos da associação, por exemplo, da SD22q11 com a síndrome de Down são encontrados na literatura<sup>(27)</sup>, mas são incomuns.

A maioria dos pacientes com a SD22q11 é identificada pela presença de um defeito cardíaco congênito maior, hipocalcemia e imunodeficiência no período neonatal, por se consultarem em clínicas ou centros de anormalidades craniofaciais que trabalham com fenda palatina ou por terem dificuldades de linguagem e de aprendizado quando alcançam a idade escolar<sup>(5,28)</sup>. De 50 a 75% dos pacientes apresentariam sinais precoces de uma malformação congênita maior que poderiam auxiliar na realização do seu diagnóstico ainda durante a infância<sup>(29)</sup>. Assim, dependendo da idade e dos problemas apresentados por esses pacientes, uma avaliação multidisciplinar é frequentemente necessária<sup>(2,12,28,30-32)</sup>, envolvendo especialidades como Pediatria, Genética Médica, Cardiologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia Plástica, Imunologia, Endocrinologia e Psiquiatria. A Tabela 2 sumariza uma série de

**Tabela 1** – Frequência de características clínicas descritas em pacientes com a SD22q11 em diferentes estudos. Observar as diferenças entre os achados fenotípicos de acordo com a idade

	Ryan et al, 1997	McDonald- McGinn et al, 1999	Cohen et al, 1999	Óskarsdóttir et al, 2005	Bassett et al, 2005
<b>Tamanho amostral (N)</b>	558	250	126	100	78
<b>N - Idade</b>	473: <18 anos 61: >18 anos	140: ≤5 anos 80: 6-16 anos 30: >16 anos	126: ≥18 anos	100: ≤19 anos	78: ≥17 anos
<b>Achados clínicos (%)</b>					
Cardiopatia congênita	75	74	30	64	26
RDNPM	68	ND	ND	96	ND
Hipocalcemia	60	49	15	16	64
Retardo de crescimento	36	41	ND	ND	21
Anomalias renais	36	37	ND	2	26
Déficit auditivo	33	39	ND	ND	28
Insuficiência velofaríngea	32	27	47	68	42
Crises convulsivas	21	ND	ND	ND	40
Agenesia/hipoplasia de timo	17	ND	ND	91	10
Atraso de fala	11	ND	ND	92	ND
Transtornos psiquiátricos	9	ND	36	20	58
Fenda palatina	9	11	ND	ND	31
Escoliose	3	2	ND	9	47
Membrana laríngea	1	ND	2	ND	ND
Trombocitopenia	ND	ND	12	ND	28
Hipotireoidismo	1	ND	1	ND	21
Estrabismo	ND	13	ND	ND	15

\*RDNPM: retardado de desenvolvimento neuropsicomotor; ND: não determinado ou ausente.

avaliações e cuidados importantes no manejo de pacientes com a SD22q11.

## Etiologia

A maioria dos pacientes com a SD22q11 apresenta uma deleção de cerca de 3 milhões de pares de base (Mb) na região 11.2 do braço longo do cromossomo 22, que permanece inalterada durante a transmissão de pai para filho. Em 7 a 8% dos casos conhecidos, existe uma deleção de 1,5 Mb e, em 2 a 3%, rearranjos menores dentro da região crítica de 3 Mb em

22q11.2. Sabe-se, hoje, que o braço longo do cromossomo 22 apresenta um arranjo não usual, com regiões de repetições de baixo número de cópias (*Low Copy Repeats, LCRs*) essencialmente idênticas, que predispõe a região q11.2 à deleção. Essa deleção é causada por um evento de recombinação homóloga durante o primeiro estágio da prófase da meiose, na maioria das vezes secundária a um erro de pareamento das sequências de DNA entre dois cromossomos 22 (intercromossômica), de forma que a *LCR* proximal de um deles reconhece a distal do outro. Como os cromossomos estão proximamente alinhados, acontece um *crossing-over* desigual, fazendo com que um dos

**Tabela 2** – Avaliações e cuidados importantes em pacientes com síndrome de deleção 22q11.2**Crescimento e alimentação**

- Avaliar possíveis problemas alimentares como refluxo gastresofágico, distúrbios da deglutição, vômitos e constipação.
- A melhor forma de avaliação de distúrbios da deglutição envolve o uso da endoscopia.
- A radiografia contrastada pode ser utilizada em crianças maiores quando houver suspeita de anormalidades vasculares que estejam comprimindo o esôfago e podem ser confirmadas por ressonância magnética.

**Neurológicas e comportamentais**

- A avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, da fala e linguagem deve ser feita a partir do período neonatal
- A nasofibrobroncoscopia é o melhor método para avaliar causas de hipernasalidade, como anomalias e disfunção palatinas
- A avaliação psiquiátrica está indicada em idade pré-escolar ou escolar diante de alterações comportamentais (sinais de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade ou transtorno obsessivo compulsivo). É recomendada também na puberdade.
- Dosagens séricas de cálcio devem ser obtidas durante episódios de crises convulsivas (para excluir hipocalcemia).
- Exames de imagem cerebral, particularmente ressonância nuclear magnética, podem identificar anormalidades como derrames (infartos cerebrais) e atrofia cortical.
- A avaliação por ressonância magnética da coluna é indicada quando se suspeita de alterações como medula presa ou meningocele.

**Otorrinolaringológicas**

- Na ausência de fenda palatina, o exame cuidadoso do palato deve ser feito para procurar alterações como úvula bífida ou hipoplásica, indicativas da possível presença de fenda palatina submucosa.
- Avaliações otológicas e audiométricas, incluindo audiometria de tronco cerebral, são recomendadas.
- Episódios frequentes e prolongados de otites médias devem ser também acompanhados por avaliações audiométricas.

**Cardiovasculares**

- A avaliação cardiológica, com ecocardiografia, deve ser sempre feita, mesmo na ausência de sintomas.
- A angioressonância pode ser utilizada na suspeita de anomalias vasculares cervicais e cerebrais. Quando não pode ser realizada (após cirurgia cardíaca com uso de grampos ou fios metálicos), a angiotomografia é recomendada. As artérias carótidas internas são frequentemente ectópicas nos pacientes com SD22q11 e podem se encontrar logo abaixo da mucosa faríngea, o que facilita complicações graves durante cirurgias da faringe.

**Endocrinológicas**

- Avaliação anual dos níveis séricos de cálcio é recomendada a todas as crianças e adultos afetados.
- Hipotireoidismo deve ser descartado em indivíduos com manifestações clínicas de função tireoidiana anormal.
- A avaliação de baixa estatura por endocrinologista visa descartar deficiência de hormônio de crescimento.

**Imunológicas e hematológicas**

- Análise laboratorial da função imune, com contagem de linfócitos e avaliação da resposta humoral, é indicada em indivíduos com história de infecções crônicas de vias aéreas superiores e inferiores.
- Crianças com anormalidades imunes não devem receber vacinas com vírus vivos atenuados. Algumas podem não apresentar soroconversão após a inoculação das vacinas, podendo necessitar de aplicações adicionais.
- Indicam-se hemocomponentes irradiados e com sorologia negativa para CMV naqueles com deficiência imune.
- Avaliação hematológica deve ser feita em casos de distúrbios da coagulação.

Continua na próxima página

Continuação (Tabela 2)

**Oftalmológicas**

- Avaliação oftalmológica, com exame de fundo de olho, deve ser sempre realizada no momento do diagnóstico.

**Geniturinárias**

- Ultrassonografia abdominal deve ser feita ao diagnóstico para identificar anomalias renais.

**Ortopédicas**

- A radiografia da coluna dorsal (período neonatal) e da coluna cervical (a partir dos quatro anos) deve ser feita para avaliar a presença de anomalias vertebrais.

Fonte: Shprintzen<sup>(5)</sup>; Kobrynski e Sullivan<sup>(32)</sup>.

cromossomos 22 sofra deleção e o outro recebe material cromossômico extra (apresente duplicação). Em aproximadamente 10% dos casos, essa perda de material genético ocorre intracromossomialmente, devido a um pareamento entre as LCRs de um mesmo cromossomo 22<sup>(5,32)</sup>.

O sequenciamento da região frequentemente deletada de 3 Mb revelou a presença de aproximadamente 30 genes, entre os quais incluem-se o *UFD1L* (*Ubiquitin Fusion Degradation 1-Like*), o *TBX1* (*T-BOX 1*) e o *TUPLE1* (*TUP-Like Enhancer of split gene-1* ou *HIRA*), expressos nas células derivadas da crista neural e possíveis responsáveis pelos achados clínicos observados na SD22q11<sup>(32-33)</sup>. Essas células têm grande importância no desenvolvimento do septo conotrunical do coração<sup>(34)</sup> e as malformações dessa região são frequentes em pacientes com a SD22q11. Apesar de a análise de modelos animais apresentar limitado sucesso<sup>(33)</sup>, sugere-se que o gene *TBX1* seja crítico para os achados clínicos da síndrome<sup>(5,32)</sup>. Mutações nesse gene têm sido encontradas em pacientes com a síndrome e sem a microdeleção 22q11.2, quando investigadas pelo exame de hibridização *in situ* fluorescente (FISH)<sup>(35)</sup>. Por sua vez, o gene *COMT* (*Catechol-O-Methyltransferase*) é fortemente associado ao fenótipo psiquiátrico. Sua haploinsuficiência resulta em inabilidade de degradar dopaminas e níveis elevados dessas substâncias têm sido implicados em uma variedade de transtornos comportamentais, como o espectro obsessivo-compulsivo, a psicose e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), frequentes em pacientes com a SD22q11<sup>(5,32)</sup>.

Desse modo, a grande variabilidade clínica, tanto intra como interfamiliar<sup>(12,36)</sup>, tem feito com que as correlações genótipo-fenótipo sejam difíceis<sup>(30)</sup>. Diferenças fenotípicas são observadas mesmo entre gêmeos monozigóticos<sup>(37)</sup>. Ao contrário de outras síndromes de microdeleção cromossômica, há também uma falta de correlação entre o tamanho da deleção e a gravidade da doença<sup>(12,36)</sup>. A grande complexidade e heterogeneidade genéticas tem dificultado a determinação definitiva do(s) gene(s) crítico(s) para a SD22q11<sup>(29)</sup>.

**Diagnóstico laboratorial**

Estudos citogenéticos com o uso do cariótipo de alta resolução revelam que menos de 15% dos pacientes apresentam deleções visíveis na região 22q11<sup>(38)</sup>. Essa técnica, diferentemente do cariótipo convencional, permite que os cromossomos sejam analisados em uma etapa mais precoce da mitose, na pró-metáfase, na qual estão menos condensados e com um número maior de bandas cromossômicas, ou seja, mais ricos em detalhes<sup>(39)</sup>. Uma pequena porcentagem (<1%) tem rearranjos cromossômicos, como translocações envolvendo a região q11 do cromossomo 22<sup>(30)</sup>. Contudo, a maioria dos pacientes apresenta uma deleção bastante pequena (microdeleção) em 22q11.2, detectável somente pelo FISH, uma técnica que integra a utilização da citogenética clássica com a genética molecular, por meio do uso de sondas de DNA marcadas com material fluorescente que identificam regiões específicas do genoma<sup>(12-13,40)</sup>. As duas sondas usualmente disponíveis para essa análise são a *N25* (que se hibridiza em *D22S75*, localizada dentro da região comumente deletada na SD22q11) e a *TUPLE1* (que se liga a todo o gene *TUPLE1* e parte do DNA localizado junto às suas extremidades). O índice de detecção da microdeleção 22q11.2 parece ser semelhante para ambas. Para essa técnica, utiliza-se também uma sonda de controle, a *ARSA*, que se hibridiza no loco 22q13.3, onde está localizado o gene da enzima lisossomal arilsulfatase A<sup>(30)</sup> (Figura 1). Os reagentes das sondas hibridizadas fluorescem com intensidade moderada a brilhante, sendo que, em núcleos de células normais, eles geralmente aparecem como dois pares de sinais distintos, um vermelho (*N25* ou *TUPLE1*) e um verde (*ARSA*). Em uma metáfase normal, a sonda se apresenta tipicamente com pequenos sinais, um em cada cromátide de cada cópia do cromossomo 22.

Mais de 90% dos pacientes com a SD22q11 tem uma deleção intersticial no braço longo do cromossomo 22 detectável por técnicas correntes de citogenética e de FISH<sup>(13)</sup>. Contudo, deve-se ter em mente que um resultado negativo a partir dessas análises não exclui a presença de anormalidades na região

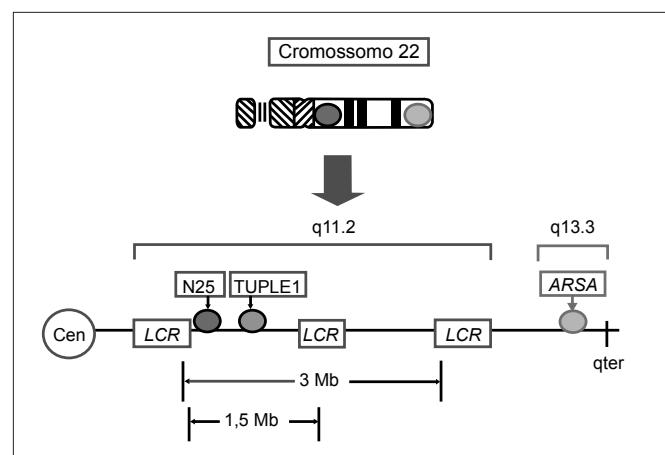
22q11.2, pois alguns pacientes (<5%) podem apresentar deleções menores ou mutações de ponto dentro de genes específicos detectadas somente por técnicas moleculares, como o sequenciamento<sup>(30)</sup>. Relatos de mosaicismo para deleção 22q11.2, tanto em células somáticas<sup>(41)</sup> como germinativas<sup>(42)</sup>, também existem. Apesar de raros, alguns autores acreditam que sejam, provavelmente, subdiagnosticados<sup>(36)</sup>.

Atualmente, outras técnicas de análise molecular são utilizadas para detectar microdeleções 22q11.2, como o ensaio pela Hibridização Genômica Comparativa (*Comparative Genomic Hybridization, CGH*)<sup>(43)</sup> e a *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)*<sup>(44)</sup>. A avaliação molecular de polimorfismos de microssatélite também é um possível método para o diagnóstico dessa síndrome, com várias consequências práticas. Primeiro, a análise genotípica baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR) faz o procedimento experimental ser mais rápido, barato e fácil; segundo, a alta informatividade desse tipo de marcador faz com que a detecção de hemizigosidade seja muito mais simples em comparação a outros marcadores, como os *RFLPs* (*Restriction Fragment Length Polymorphisms*). Finalmente, a perda da heterozigosidade detectada por esses marcadores poderia ser usada como ferramenta real de diagnóstico em pacientes suspeitos de SD22q11. Gioli-Pereira *et al*, pesquisando polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs*) também localizados em 22q11.2, verificaram que, na população brasileira, esses marcadores são eficientes para determinar a perda de heterozigosidade em até 92,9% dos casos<sup>(45)</sup>.

Assim, ao suspeitar de SD22q11, o primeiro passo para o diagnóstico é realizar a avaliação citogenética por cariótipo de alta resolução. No caso de um exame normal, seguir a avaliação pela técnica de FISH para microdeleção 22q11.2. Como já visto, o uso combinado dessas duas técnicas é capaz de identificar quase a totalidade dos casos<sup>(13)</sup>. A maior parte dos demais exames moleculares é utilizada somente em nível de pesquisa. O diagnóstico pela PCR, apesar de suas facilidades, ainda não se encontra disponível comercialmente<sup>(32)</sup>. Contudo, não se pode esquecer que o fenótipo da SD22q11 é observado em outras condições, como em casos de deleções do braço curto do cromossomo 10 e do braço longo do cromossomo 4, da síndrome alcoólica fetal e da embriopatia pelo ácido retínoico<sup>(2,12)</sup>.

## Padrão de herança e aconselhamento genético

A deleção 22q11.2 pode ser tanto herdada (8 a 28% dos casos), como decorrente de uma deleção nova (mutação *de novo*)<sup>(11,46)</sup>.



**Figura 1** – Ideograma mostrando os locais de ligação das sondas de DNA *N25* e *TUPLE1* na região q11.2 e da sonda *ARSA* na região q13.3 do cromossomo 22 utilizadas na técnica de FISH para detecção da microdeleção 22q11.2.

Nos casos familiares, parece haver um predomínio de relatos de herança materna sobre a paterna. Isso deve, provavelmente, a fatores socioculturais, pois mulheres com a SD22q11 se reproduzem mais do que homens com a mesma síndrome<sup>(29)</sup>. A deleção 22q11.2 segregá nas famílias com um padrão de herança autossômico dominante, ou seja, indivíduos com a deleção apresentam um risco de 50% de a transmitirem a seus filhos. Esse padrão de herança foi inicialmente suspeitado por Shprintzen *et al* em 1978, após observarem casos de síndrome velocardiofacial com transmissão de mãe para filha, e confirmado em 1985, com a descrição do primeiro caso de transmissão de pai para filho<sup>(47)</sup>.

Ambos os pais de um paciente com a SD22q11 devem ser testados para excluir a possibilidade de que um deles apresente a deleção<sup>(46)</sup>. Tal avaliação é particularmente importante se os mesmos ou outros membros da família consideram a possibilidade de terem outros filhos. Devido à variabilidade clínica da síndrome e à sutileza de alguns dos seus achados, um parente afetado pode não ser clinicamente identificado. Usualmente, esses indivíduos não apresentam malformações congênitas maiores, o que claramente representa um viés de seleção, pois são aqueles que sobrevivem a ponto de se reproduzirem<sup>(29)</sup>. Assim, esse teste é indicado mesmo em familiares aparentemente normais.

Se um paciente apresenta a deleção 22q11.2 e um cariótipo normal, recomenda-se o estudo dos pais por técnica de FISH. O risco de recorrência de um casal com uma criança afetada pela SD22q11 devido a uma mutação *de novo* é baixo, pois existe a possibilidade (pequena, mas ao mesmo tempo

indeterminada) de que um dos pais apresente um mosaicismo para a deleção na sua linhagem germinativa<sup>(29)</sup>. Em poucos casos, a SD22q11 pode ser secundária a um rearranjo cromossômico, como uma translocação. Nesses casos, o cariótipo dos pais pode ajudar a identificar a origem da anormalidade cromossômica. Dependendo do tipo de alteração, os riscos de recorrência para um indivíduo afetado podem diferir dos 50% anteriormente descritos, podendo ou não aumentar as suas chances de apresentar uma prole afetada tanto pela SD22q11 como por outras anormalidades cromossômicas. Alguns indivíduos com fenótipo sugestivo da SD22q11 podem não apresentar uma deleção detectável pela técnica de FISH por serem portadores de uma mutação, por exemplo, em um único gene dentro da região 22q11.2, ou por apresentarem esse quadro clínico devido a uma alteração distinta da SD22q11.

Todas essas informações são essenciais para o adequado aconselhamento genético dos indivíduos afetados e de suas famílias. Entretanto, mesmo com acesso a todas elas, o aconselhamento genético ainda pode ser dificultado por problemas de aprendizagem e por transtornos comportamentais frequentemente presentes em indivíduos com a SD22q11<sup>(12)</sup>.

## Diagnóstico pré-natal

Atualmente, o diagnóstico pré-natal da SD22q11 pode ser oferecido a casais em risco com o objetivo de fornecer um diagnóstico acurado, informações prognósticas e aconselhamento genético apropriado<sup>(48)</sup>. A ultrassonografia fetal de alta resolução também é capaz de detectar um grande número de anomalias fetais, como malformações cardíacas e fenda palatina, que podem auxiliar na triagem dos pacientes que devem realizar o teste de FISH. A medida da translucência nucal tem valor limitado quando utilizada isoladamente<sup>(49)</sup>. Relatos recentes mostram que, durante o pré-natal, os exames

sorológicos de triagem de segundo trimestre podem auxiliar nessa escolha. Gestantes com fetos portadores da SD22q11 apresentam diminuição nas dosagens séricas de alfafetoproteína (AFP), estriol não conjugado ( $uE_3$ ) e gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ hCG), padrão semelhante ao observado em grávidas com fetos acometidos pela trissomia do cromossomo 18<sup>(50)</sup>.

## Importância do diagnóstico da SD22q11

Pacientes com a SD22q11 são considerados indivíduos em risco, uma vez que podem necessitar, ao longo de suas vidas, de um grande número de intervenções médicas e hospitalizações<sup>(31,51)</sup>. Assim, o reconhecimento da síndrome não apenas permite identificar e tratar anormalidades associadas, mas também influencia no aconselhamento genético aos familiares<sup>(6,12,52)</sup>. Além disso, a presença de anormalidades orofaríngeas, laringobrônquicas, imunológicas, endócrinas, psiquiátricas e cardiovasculares, frequentes na SD22q11, pode levar a várias complicações clínicas tanto no momento da indução anestésica como durante e após a realização de procedimentos cirúrgicos<sup>(53)</sup>. Recentemente, houve relatos de que esses pacientes apresentam predisposição maior do que a população em geral para o desenvolvimento de certos tumores pediátricos, como o hepatoblastoma<sup>(54-55)</sup>.

Assim, o diagnóstico precoce desses pacientes é fundamental para a adequada avaliação e manejo clínico, tanto deles como de suas famílias. Contudo, a grande variabilidade clínica apresentada pela síndrome, associada ao fato de que técnicas diagnósticas sensíveis, como o FISH, são praticamente inexistentes em nosso meio, tem dificultado muito a sua identificação. Considerando-se a alta prevalência dessa síndrome na população e a repercussão que seu diagnóstico traz para a família dos indivíduos acometidos e para a sociedade em geral, torna-se oportuno o investimento de recursos com o objetivo de criar serviços e infraestruturas capazes de identificar e tratar os portadores dessa síndrome.

## Referências bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [homepage on the Internet]. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD) [cited 2007 Oct 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005;147:90-6.
3. De La Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981;57:253-6.
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;10:201-6.
5. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley; 2005. p. 495-517.

6. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993;30:852-6.
7. Heller J. Catch-22. London: Jonathan Cape; 1962.
8. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998;81:328-37.
9. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348-51.
10. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003;112:101-7.
11. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804.
12. Thomas JA, Graham JM Jr. Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:253-66.
13. Ardinger R, Ardinger H [homepage on the Internet]. Velocardiofacial syndrome [cited 2009 Apr 30]. Available from: <http://www.emedicine.com/ped/topic2395.htm>
14. Rosa RF, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet* 2008;146A:1655-61.
15. Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, Hug M, Tomaska M et al. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome. *Pediatr Cardiol* 2008;29:76-83.
16. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Dallapiccola B. Search for 22q11 deletion in non-syndromic conotruncal cardiac defects. *Eur J Pediatr* 1996;155:619-24.
17. McDonald-McGinn DM, Minugh-Purvis N, Kirschner RE, Jawad A, Tonnesen MK, Catanzaro JR et al. The 22q11.2 deletion in African-American patients: an underdiagnosed population? *Am J Med Genet* 2005;134:242-6.
18. 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;32:492-8.
19. 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.
20. Cohen E, Chow EW, Weksberg R, Bassett AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1999;86:359-65.
21. 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* 2005;138:307-13.
22. Wilson DI, Britton SB, McKeown C, Kelly D, Cross IE, Strobel S et al. Noonan's and DiGeorge syndromes with monosomy 22q11. *Arch Dis Child* 1993;68:187-9.
23. Forrester S, Kovach MJ, Smith RE, Rimer L, Wesson M, Kimonis VE. Kousseff syndrome caused by deletion of chromosome 22q11-13. *Am J Med Genet* 2002;112:338-42.
24. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K et al. Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995;59:103-13.
25. Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet* 2003;116A:129-35.
26. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP. Deletion in chromosome region 22q11 in a child with CHARGE association. *Clin Genet* 1998;53:408-10.
27. Derbent M, Bikmaz YE, Yilmaz Z, Tokel K. Variable phenotype and associations in chromosome 22q11.2 microdeletion. *Am J Med Genet* 2006;140:659-60.
28. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-53.
29. 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;97:128-35.
30. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH [homepage on the Internet]. 22q11.2 deletion syndrome [cited 2007 Oct 10]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gen&part=gr\\_22q11deletion](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gen&part=gr_22q11deletion)
31. 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.
32. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
33. Srivastava D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Annu Rev Physiol* 2001;63:451-69.
34. Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003;24:222-35.
35. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-73.
36. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003;63:308-13.
37. Vincent MC, Heitz F, Tricoire J, Bourroillou G, Kuhlein E, Rolland M et al. 22q11 deletion in DGS/VCFS monozygotic twins with discordant phenotypes. *Genet Couns* 1999;10:43-9.
38. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:261-8.
39. Yunis JJ. New chromosome techniques in the study of human neoplasia. *Hum Pathol* 1981;12:540-9.
40. Stumm M, Tönnies H, Wieacker PF. Molecular cytogenetic techniques for the diagnosis of chromosomal abnormalities in childhood disease. *Eur J Pediatr* 1999;158:531-6.
41. Consevage MW, Seip JR, Belchis DA, Davis AT, Baylen BG, Rogan PK. Association of a mosaic chromosomal 22q11 deletion with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 1996;77:1023-5.
42. Hatchwell E, Long F, Wilde J, Crolla J, Temple K. Molecular confirmation of germ line mosaicism for a submicroscopic deletion of chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1998;78:103-6.
43. Bar-Shira A, Rosner G, Rosner S, Goldstein M, Orr-Utreger A. Array-based comparative genome hybridization in clinical genetics. *Pediatr Res* 2006;60:353-8.
44. Vorstman JA, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat* 2006;27:814-21.
45. 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;369:78-81.
46. Smith A, Robson L. Low frequency of inherited deletions of 22q11. *Am J Med Genet* 1999;85:513-4.
47. 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.
48. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3:14-8.
49. Donnenfeld AE, Cutillo D, Horwitz J, Knops J. Prospective study of 22q11 deletion analysis in fetuses with excess nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:508-11.
50. Begleiter ML, Lund MM, Atherton AM, Buchholz JD, Ardinger HH. Maternal serum screening and 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143:410-1.
51. Hopkin RJ, Schorry EK, Bofinger M, Saal HM. Increased need for medical interventions in infants with velocardiofacial (deletion 22q11) syndrome. *J Pediatr* 2000;137:247-9.

52. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet* 1993;45:313-9.
53. Yotsui-Tsuchimochi H, Higa K, Matsunaga M, Nitahara K, Shono S. Anesthetic management of a child with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;16:454-7.
54. Scattone A, Caruso G, Marzullo A, Piscitelli D, Gentile M, Bonadonna L *et al.* Neoplastic disease and deletion 22q11.2: a multicentric study and report of two cases. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22:323-41.
55. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, Hoyme HE, Yang SP, Adam MP *et al.* Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet* 2006;140A:906-9.