

BMJ Best Practice

Síndrome de DiGeorge

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	5
Etiologia	6
Fisiopatologia	6
Classificação	8
Prevenção	10
Rastreamento	10
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	25
Novidades	39
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	40
Prognóstico	42
Diretrizes	43
Diretrizes de diagnóstico	43
Diretrizes de tratamento	43
Referências	44
Imagens	53
Aviso legal	54

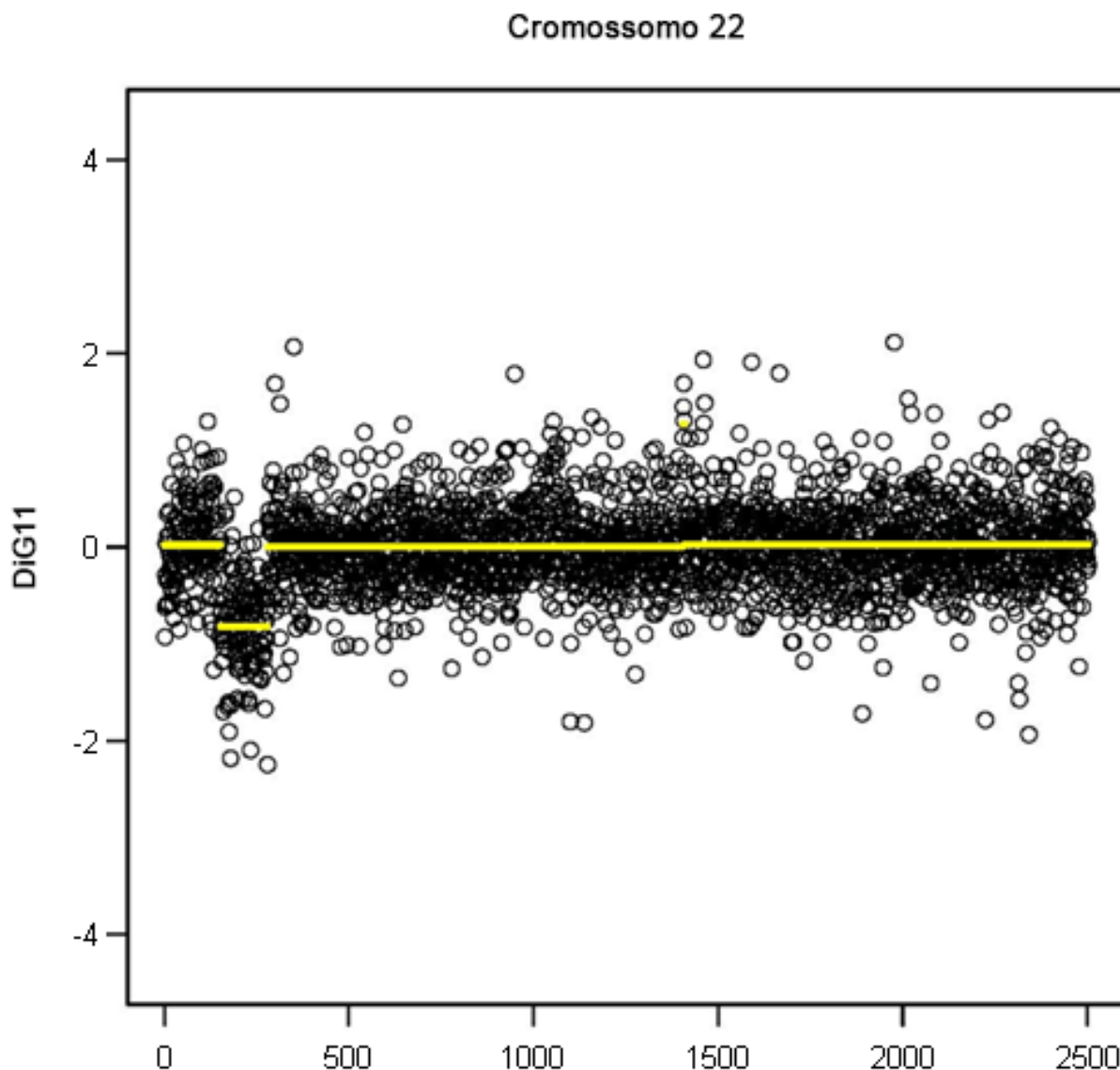
Resumo

- ◇ Tipicamente resulta de uma deleção no cromossomo 22, que interrompe o desenvolvimento dos arcos e bolsas faríngeos, e também pode causar deficits neurológicos, imunológicos, endócrinos ou cognitivos.
- ◇ A manifestação clássica é uma tríade de anomalias cardíacas, timo hipoplásico e hipocalcemia, mas as manifestações clínicas são extremamente variáveis, de leves dificuldades de aprendizagem ao espectro completo de malformações congênicas. Essa variabilidade fenotípica ocorre apesar de uma lesão genética muito consistente.
- ◇ Os sinais e sintomas manifestos dependem da idade no diagnóstico e do sistema de órgãos afetado. O conhecimento das características específicas para uma determinada idade ajuda a orientar o acompanhamento e o tratamento.
- ◇ As modalidades de tratamento dependem das manifestações clínicas presentes em cada paciente. O tratamento é sintomático e geralmente segue a prática típica para pacientes sem a síndrome, para qualquer característica observada.

Definição

A manifestação clássica é uma tríade de anomalias cardíacas, timo hipoplásico e hipocalcemia (resultante de hipoplasia paratireoidiana). A síndrome da deleção 22q (22qDS), descrita como síndrome de DiGeorge ou síndrome velocardiofacial, é um conjunto de características morfológicas e neurológicas específicas que resultam da deleção de 1 cópia de 22q11.2. A deleção provoca uma redução em TBX1, um fator de transcrição importante para o desenvolvimento dos arcos faríngeos. Esse distúrbio no desenvolvimento pode causar anomalias cardíacas, anormalidades imunológicas, fenda labial e fenda palatina, hipoparatiroidismo, dificuldades de aprendizagem e esquizofrenia. O distúrbio é notável pela variação significativa na penetrância das diversas características. A síndrome é conhecida por diversos outros nomes, inclusive síndrome CATCH22 e síndrome de Shprintzen. A complexidade da nomenclatura se deve à grande variabilidade na síndrome clínica.

O fenótipo da síndrome de DiGeorge pode ser dividido em 2 componentes. O primeiro, o componente faríngeo, consiste em cardiopatia congênita, hipoplasia das glândulas paratireoides, hipoplasia tímica com imunodeficiência de células T, fenda labial e fenda palatina, e características faciais dismórficas leves. O segundo, o fenótipo neurológico, consiste em leve disfunção cognitiva, que tipicamente se manifesta como dificuldades de aprendizagem, comprometimento da fala e aumento da incidência de esquizofrenia.



Perda de 1 cópia de 22q11.2, demonstrada por análise do número de cópias por microarray

Dos acervos de Sean A. McGhee, MD e Maria Garcia Lloret, MD

Epidemiologia

A síndrome de DiGeorge (22qDS) é a síndrome de deleção intersticial mais comum, e apenas levemente menos comum que a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down). Evidências da região Western Götaland da Suécia mostram que a incidência anual média é aproximadamente 14 a cada 100,000 bebês nascidos vivos (aproximadamente 23 a cada 100,000 bebês nascidos vivos em Gotemburgo, onde há uma equipe de especialistas multidisciplinar), e a prevalência é aproximadamente 13 a cada 100,000 crianças com menos de 16 anos de idade (aproximadamente 23 a cada 100,000 em Gotemburgo).^[8] A incidência de deleções 22q é 1/4000 a 1/6000 bebês nascidos vivos nos EUA.^[9] Evidências da América do Norte e do Sul mostram que os sexos são igualmente afetados, e não existe nenhuma predisposição étnica comprovada, embora isso possa influenciar as manifestações específicas do distúrbio.^{[9] [10]}

A maioria das deleções 22q que se manifestam com doença cardíaca ou hipocalcemia é detectada na primeira infância. Pacientes que não apresentam manifestações tão evidentes podem passar facilmente despercebidos, e a síndrome pode ser diagnosticada posteriormente por causa de dificuldades de aprendizagem, insuficiência palatal ou doença psiquiátrica. Antigamente, acreditava-se que o distúrbio era raro em adultos, mas com a melhora da sobrevida após cirurgia cardíaca e o uso mais disseminado do teste de hibridização in situ fluorescente para a deleção, mais adultos estão sendo identificados. A síndrome de DiGeorge completa que requer reconstituição imunológica por meio de transplante tímico ou transferência adotiva de células T maduras é rara, assim como a forma atípica da síndrome (síndrome completa com proliferação de populações de células T oligoclonais autorreativas).[3] [11]

Etiologia

A síndrome de DiGeorge resulta da deleção de 1 cópia da região cromossômica 22q11.2.[12] A deleção resulta em hemizigose para pelo menos 30 genes, incluindo TBX1, um fator de transcrição importante para o desenvolvimento dos arcos faríngeos.[13] Essa deleção específica é muito mais comum que outras deleções intersticiais por causa da estrutura genômica dessa região do cromossomo 22.[14] Duas regiões de repetições com baixo número de cópias ocorrem nos pontos de quebra da deleção. A deleção propriamente dita surge quando essas 2 regiões se recombina de forma anormal durante a meiose.[15] A estrutura extremamente semelhante das repetições com baixo número de cópias resulta em erro de pareamento e deleção da região do cromossomo entre as 2 repetições. A deleção típica é de 3 megabases, embora 10% a 15% dos pacientes possam ter uma deleção menor de cerca de 1.5 megabase.[16] Essa deleção menor resulta da recombinação anormal com uma terceira repetição com baixo número de cópias. Embora essas deleções sejam a causa primária da síndrome, 2% dos pacientes têm pequenas deleções 22q atípicas, e alguns pacientes não têm nenhuma deleção.[17] [18] [19] [20] [21] [22] Constatou-se que alguns desses pacientes têm mutações pontuais em TBX1, enquanto outros têm deleções em 10p ou mutações na proteína de ligação ao cromodomínio helicase ácido desoxirribonucleico (DNA).[18] [19] [20] Também existem fenocópias da síndrome de DiGeorge, como as que podem ser encontradas em lactentes de mães diabéticas.[23] A variação genética em TBX1, o principal gene responsável pela síndrome, não provoca a variabilidade no fenótipo observada na síndrome.[24] Não existem fatores de risco modificáveis conhecidos para a deleção. A maioria dos casos de síndrome de DiGeorge é esporádica, mas as mutações conhecidas são hereditárias autossômicas dominantes.[9]

Fisiopatologia

A síndrome de DiGeorge é um conjunto de características morfológicas e neurológicas específicas que resultam da deleção de 1 cópia de 22q11.2. A deleção provoca uma redução em TBX1, um fator de transcrição importante para o desenvolvimento dos arcos faríngeos. Esse distúrbio no desenvolvimento pode causar anomalias cardíacas, anormalidades imunológicas, fenda labial e fenda palatina, hipoparatiroidismo, dificuldades de aprendizagem e esquizofrenia.

A deleção de 1 cópia de TBX1 resulta na produção inadequada da proteína TBX1 nos arcos faríngeos.[21] TBX1 interage com várias outras moléculas de sinalização, incluindo fatores de crescimento de fibroblastos e fatores de crescimento endotelial vascular, para promover o desenvolvimento do arco faríngeo.[25] Como TBX1 não é suficiente, os arcos e bolsas faríngeos são mal formados, e as estruturas que eles produzem são hipoplásicas.[26] Haploinsuficiência de TBX1 em camundongos é suficiente para afetar a artéria do quarto arco faríngeo, replicando uma característica importante da síndrome de DiGeorge.[26] Camundongos homozigotos para deleções de TBX1 mostram ausência total do timo e das glândulas paratireoides, e

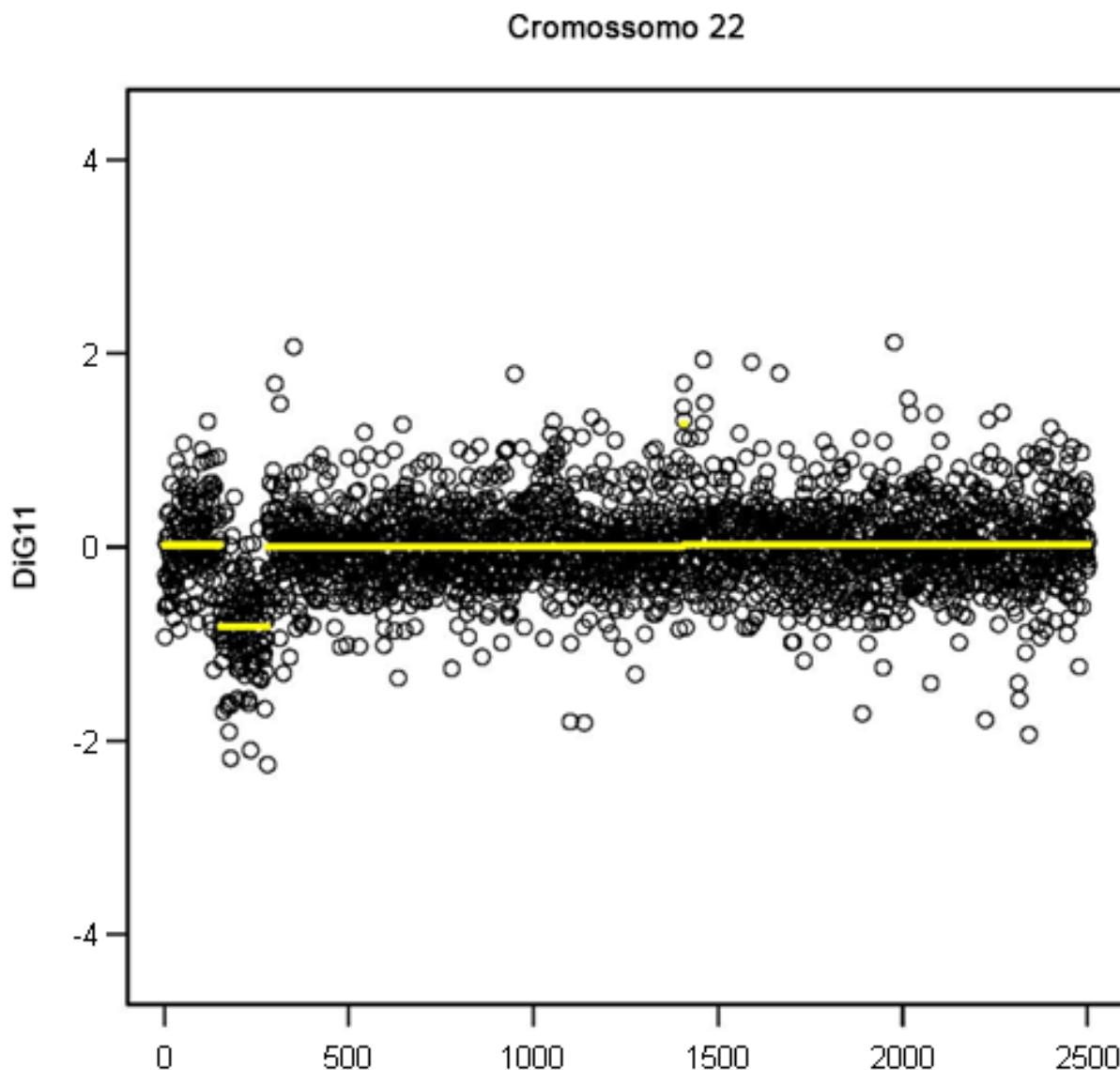
camundongos hemizigotos para a deleção sintênica apresentam timo anormal.[13] [27] TBX1 também é encontrado no campo cardíaco secundário e no cérebro, onde pode contribuir para o desenvolvimento do fenótipo neurológico.[28] Investigação em camundongos indica que, quando há deficiência de TBX1, todos os embriões desenvolvem inicialmente características do distúrbio, mas alguns parecem ser capazes de corrigir o defeito durante estágios posteriores do desenvolvimento.[27] Isso indica que outros genes podem estar envolvidos na modificação do distúrbio, e também pode sugerir que o desenvolvimento de pelo menos algumas características da doença seja evitável.

Investigações com modelo de camundongos da deleção 22q sugeriram que as alterações no processamento de microRNA causadas pela deficiência de DGCR8, um gene encontrado na região deletada, podem contribuir para as anormalidades neurológicas e as imagens cerebrais anormais observadas na síndrome de DiGeorge.[29] [30]

Polimorfismos identificados em alguns genes parecem aumentar o risco de complicações específicas.[31] [32] [33]

Polimorfismos no gene catecol-O-metiltransferase na região deletada podem aumentar o risco de esquizofrenia, embora os estudos sejam conflitantes. Polimorfismos do fator de crescimento endotelial vascular alteram a incidência de cardiopatia em um modelo murino do distúrbio. Mecanismos semelhantes podem estar presentes em humanos. Esses polimorfismos ainda não estão disponíveis para testes clínicos ou para prever desfechos para pacientes.

Autoimunidade também é uma característica da deleção 22q11.2 e está correlacionada com a gravidade da linfopenia de células T.[34]



Perda de 1 cópia de 22q11.2, demonstrada por análise do número de cópias por microarray

Dos acervos de Sean A. McGhee, MD e Maria Garcia Lloret, MD

Classificação

Síndrome de DiGeorge completa e parcial (critérios de diagnóstico ESID/PAGID)[1]

Tradicionalmente, a síndrome de DiGeorge é dividida em síndrome de DiGeorge completa e parcial, embora uma avaliação mais detalhada da variabilidade da síndrome tenha diminuído a relevância dessa distinção.

- O termo síndrome de DiGeorge completa era usado quando os pacientes apresentavam o espectro completo das manifestações típicas, incluindo imunodeficiência grave.

- O termo síndrome de DiGeorge parcial era usado quando os pacientes apresentavam apenas algumas manifestações do distúrbio, principalmente aquelas sem imunodeficiência evidente. A síndrome de DiGeorge parcial é muito mais comum que a completa.
- A medição da quantidade de células T virgens é fundamental para diferenciar síndrome de DiGeorge parcial e completa.[2]

Síndrome de DiGeorge típica e atípica[3]

Observações recentes identificaram um pequeno subgrupo de pacientes com síndrome de DiGeorge que têm imunodeficiência de células T, mas desenvolvem células T oligoclonais anormais, o que resulta em uma erupção cutânea tipo doença do enxerto contra o hospedeiro e requer imunossupressão para evitar complicações de linfoproliferação.[3]

- O termo síndrome de DiGeorge típica é usado quando os pacientes apresentam graus variados de imunodeficiência, mas nenhuma população de células T oligoclonais.
- O termo síndrome de DiGeorge atípica é usado quando os pacientes apresentam proliferação de populações de células T oligoclonais autorreativas.

Essas duas distinções (típica e atípica) se aplicam apenas a pacientes com síndrome de DiGeorge completa, a qual se refere especificamente a imunodeficiência de células T grave (atimia).

A síndrome de DiGeorge também pode ser associada a anormalidades significativas das células B em uma parcela maior de pacientes do que se pensava anteriormente.[4] [5]

Rastreamento

A população assintomática geralmente não é submetida ao rastreamento para a síndrome de DiGeorge. No entanto, existe uma iniciativa em desenvolvimento para o rastreamento de linfopenia para detectar imunodeficiência combinada grave como parte do perfil de rastreamento do neonato normal, e isso pode detectar alguns pacientes (mas não a maioria) com síndrome da deleção 22q também. Há um projeto piloto para examinar todos os neonatos para síndrome da deleção 22q em um estado dos EUA. Isso pode ser útil, pois pelo menos 1 em cada 4 neonatos com deleção 22q passa despercebido clinicamente,[74] mas o benefício do rastreamento neonatal para síndrome da deleção 22q é desconhecido, e esse rastreamento não detecta a síndrome de DiGeorge resultante de outras causas diferentes da deleção 22q.[75] [76] O teste somente daqueles que apresentam anormalidades conotruncais tem apenas 70% de sensibilidade para identificar a deleção 22q11.2. Deve-se considerar o rastreamento de qualquer paciente com uma anormalidade no arco aórtico.[77] Há provavelmente pouco benefício na realização de rastreamento em pacientes com esquizofrenia sem outras características da síndrome de DiGeorge.[78] Novas estratégias são necessárias para identificar aqueles com outras cardiopatias congênitas que se beneficiariam com o teste.[79]

Prevenção secundária

O aconselhamento genético é importante por causa do risco elevado nos filhos de pais afetados. Pela natureza esporádica da doença, a maioria dos pais saudáveis não corre o risco de ter outros filhos com o distúrbio, mas, como a manifestação pode ser leve, uma avaliação cuidadosa de pais aparentemente saudáveis deve ser feita antes de determinar o risco de recorrência. A cardiopatia congênita complexa pode ser mais provável em parentes de indivíduos com síndrome da deleção 22q11.2, independentemente de eles também terem uma deleção.[29]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina neonata apresenta cianose depois de gestação e parto sem nada digno de nota. Um teste de hiperoxia sugere cardiopatia congênita, e uma ecocardiografia confirma tetralogia de Fallot. Posteriormente, o bebê tem uma convulsão, e o cálcio sérico é 5.8 mg/dL. O nível de paratormônio (PTH) intacto é baixo. A enumeração de células T por citometria de fluxo revela uma celularidade de CD3+ de 780 células/mm³. Aos 4 anos de idade, ela começa a frequentar a escola, mas não tem o mesmo desempenho escolar de seus colegas. Ela tem voz hipernasalada que às vezes é difícil de entender. No entanto, ela consegue se formar e é capaz de trabalhar de forma produtiva.

Outras apresentações

A variabilidade da síndrome causa muitas manifestações diferentes da manifestação clássica descrita. Um paciente pode ter apenas 1 ou 2 características e, se não tiver doença cardíaca ou hipocalcemia sintomática, o diagnóstico talvez não seja feito. O diagnóstico pode ser descoberto somente quando o filho do paciente herda o distúrbio e tem uma manifestação mais grave. A manifestação pode variar mesmo dentro das famílias e com deleções idênticas.[6] A síndrome também pode se manifestar ocasionalmente com erupção cutânea e linfadenopatia, como no caso de síndrome de DiGeorge atípica (síndrome completa com proliferação de populações de células T oligoclonais autorreativas).[3] Uma ampla variedade de anomalias congênitas diferentes das anomalias típicas é descrita em alguns pacientes com 22qDS. Além disso, constatou-se que alguns pacientes com a doença de Parkinson apresentam deleções no 22q11.[7]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Como existe um teste diagnóstico confiável, a questão primária no diagnóstico de síndrome de DiGeorge é determinar quais pacientes devem fazer o teste. Os sinais e sintomas manifestos dependem da idade do paciente no diagnóstico e do sistema de órgãos afetado. Em crianças pequenas, as manifestações clássicas incluem cardiopatia congênita, hipocalcemia e refluxo gastrointestinal. Deficiências de células T leves a moderadas não são incomuns, mas infecções oportunistas são raras. Atraso na fala e comprometimento cognitivo podem ser manifestações de síndrome de DiGeorge em crianças mais velhas e esquizofrenia, em adultos jovens. O conhecimento das características específicas para uma determinada idade ajuda a orientar o acompanhamento e o tratamento.

Determinação das populações a serem examinadas

Crianças devem ser rastreadas se tiverem características que sugiram síndrome de DiGeorge.

Em geral, qualquer paciente com 2 ou mais características comuns da síndrome de DiGeorge deve ser rastreado quanto à deleção. Essas características incluem qualquer defeito cardíaco congênito, características de hipocalcemia/hipoparatiroidismo (que pode se manifestar como convulsões) na primeira infância, evidência de alguma insuficiência velofaríngea, incluindo fenda palatina e fala hipernasalada, aparência facial característica e linfopenia de células T. Além disso, o teste deve ser considerado em pessoas com distúrbios de aprendizagem ou esquizofrenia junto com alguma outra

característica do distúrbio. Os pacientes podem ter infecções sinopulmonares ou virais frequentes. Crianças podem apresentar insuficiência cardíaca, cianose e características faciais anormais na primeira infância. A aparência facial característica pode ser um indício para novos testes. Pacientes jovens costumam ter "orelhas de abano" proeminentes e a ponta do nariz relativamente bulbosa.

Filhos de pais com síndrome de DiGeorge correm o risco de herdar o distúrbio, pois ele é transmitido de forma autossômica dominante.

- Neonatos e lactentes costumam ter problemas com a alimentação, atribuídos em parte à fenda labial e fenda palatina. No entanto, dificuldade alimentar também ocorre sem fenda palatina associada. Reduções consistentes de olfato também foram demonstradas em crianças com deleção 22q11.2.[36]
- Crianças frequentemente apresentam atraso no desenvolvimento da fala e distúrbios de aprendizagem.
- Gráficos de crescimento específicos da síndrome foram desenvolvidos para a síndrome 22q11.2.[37] [38] Deficit de crescimento é comum em comparação com os gráficos de crescimento padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS).
- Algumas lesões cardíacas são características. Um arco aórtico interrompido do tipo B é o mais sugestivo, pois 45% das pessoas com essa lesão têm 22qDS.[39] Pacientes com tetralogia de Fallot ou tronco arterioso provavelmente também precisam passar pelo rastreamento, embora a frequência de resultados positivos seja menor nesses grupos.[39] Pessoas com lesões cardíacas mais comuns, como defeito do septo ventricular, provavelmente só devem ser rastreadas se tiverem outras características da síndrome.
- Esquizofrenia e outros transtornos psiquiátricos ocorrem mais tarde na fase adulta, embora não seja prático testar estes pacientes na ausência de características de síndrome de DiGeorge.
- Alguns pacientes com fenocópias 22qDS, como embriopatia de ácido retinoico, ou alguns lactentes de mães com diabetes têm um fenótipo semelhante, mas não têm deleções 22q.

Cardiologistas identificam e encaminham a maioria dos pacientes com síndrome de DiGeorge, e aqueles que foram treinados para reconhecer a síndrome identificam mais pacientes que aqueles sem experiência no distúrbio.[8]

Pacientes com hipoparatiroidismo primário e aqueles com coloboma ocular, defeitos cardíacos, atresia das coanas nasais, retardo de crescimento e/ou desenvolvimento, anormalidades genitais e/ou urinárias, e anormalidades otológicas e surdez (síndrome CHARGE) também devem ser rastreados.

Pela grande variabilidade da síndrome, se o paciente mostrar qualquer 1 dos sinais de síndrome de DiGeorge, é importante avaliar cautelosamente se há outros sinais para determinar se o rastreamento é indicado.

Testes para a deleção

Com o teste, a evidência de deleção de 1 cópia de 22q11.2 é definitiva. A hibridização in situ fluorescente (FISH) com a sonda genética TUPLE1 é o teste mais comum usado para identificação da deleção. Uma sonda fluorescente faz a hibridização para o gene TUPLE1 na região deletada em uma análise cromossômica em metáfase. Como as células humanas são diploides, 2 pontos fluorescentes devem ser observados. Se somente 1 for observado, a pessoa é hemizigota em TUPLE1. Isso confirma o diagnóstico de síndrome de DiGeorge.

Ocasionalmente, encontra-se um paciente que apresenta um quadro clínico extremamente típico, mas que tem uma sonda FISH normal. Embora esse achado seja muito incomum (5% a 10% dos casos), alguns mecanismos pelos quais isso pode ocorrer foram propostos.[25] Em pacientes com mutações pontuais de TBX1, por exemplo, o sequenciamento desse gene pode esclarecer o diagnóstico. Alguns pacientes com síndrome tipo DiGeorge sem deleções 22q11.2 têm deleções em 10p13-p14.[18] Além disso, alguns lactentes de mães com diabetes e pacientes com síndrome CHARGE podem ter características semelhantes à síndrome de DiGeorge.[23] [40] [41] [42] [43] [44] [45] Cariotipagem também deve ser realizada junto com o teste molecular da proteína de ligação ao cromodomínio helicase ácido desoxirribonucleico (DNA) para procurar síndrome CHARGE ou outras alterações no número de cópias. Análises de cópia por microarray podem detectar deleções muito menores que a cariotipagem, e podem fazê-lo no genoma inteiro, diferentemente da FISH, que pode avaliar somente 1 locus de cada vez. A síndrome de DiGeorge não é a única causa de atimia, e outras causas de deficiência de células T devem ser consideradas se esta for a característica manifesta primária.

Outros testes

Em pacientes com síndrome 22q11.2 suspeita ou confirmada, é fundamental definir a extensão das manifestações do distúrbio. A síndrome de DiGeorge é um distúrbio multissistêmico, e anomalias graves podem ser ignoradas se não forem especificamente avaliadas. A investigação diagnóstica inicial deve incluir ecocardiografia, cálcio sérico e nível de paratormônio (PTH). Avaliação de função imunológica é de extrema importância e deve incluir um hemograma completo com diagnóstico diferencial e contagem de células T, imunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) e, em crianças previamente imunizadas, níveis de anticorpos específicos. Os pacientes frequentemente apresentam anomalias renais, incluindo obstrução, displasia e refluxo. No momento do diagnóstico, uma ultrassonografia renal é indicada para examinar essas condições.[46] Avaliação odontológica e radiografia torácica também devem ser realizadas junto com uma avaliação de insuficiência velofaríngea, fenda palatina ou fenda submucosa. Endoscopia nasofaríngea pode ser necessária para identificar corretamente anomalias palatais.[47] Audiometria e avaliações oftalmológicas devem ser realizadas. O envolvimento precoce de especialistas em desenvolvimento e a intervenção precoce são importantes, pois o grau de dificuldade cognitiva é um fator-chave no grau de deficiência dos pacientes com 22qDS. Muitos outros tipos de anomalia são associados ocasionalmente à síndrome de DiGeorge, e o índice de suspeita de outras malformações congênitas deve permanecer alto. A proliferação em resposta a mitógenos e antígenos pode ser usada em casos duvidosos para ajudar a decidir se vacinas podem ser administradas com segurança. Se a proliferação for normal, vacinas provavelmente serão toleradas.[48]

Fatores de risco

Fortes

pai/mãe com síndrome de DiGeorge

- Um filho de uma pessoa com síndrome de DiGeorge tem risco elevado da síndrome, que é hereditária de forma autossômica dominante. Portanto, existe um risco de 50% do distúrbio em cada gestação, quando um dos genitores é afetado, e o distúrbio pode ser mais grave na criança.
- Embora se acredite que esse fator de risco seja incomum, achados em pais podem ser extremamente sutis, e recomenda-se o exame físico cuidadoso e a consideração do teste de deleção 22q11.2, pois o risco para filhos futuros será elevado se os pais tiverem a deleção.[35]
- A maioria dos casos de síndrome de DiGeorge é esporádica e nenhum fator de risco é conhecido.[9]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Ter pai ou mãe com síndrome de DiGeorge é um forte fator de risco.

cianose (comum)

- Pode ser observada em tetralogia de Fallot e tronco arterioso, 2 distúrbios cardíacos característicos.

sinais de insuficiência cardíaca (comum)

- Arco aórtico interrompido e defeito do septo ventricular podem se manifestar com sinais de insuficiência cardíaca, como hepatomegalia, edema, baixa aceitação alimentar ou choque cardiogênico.

sopro cardíaco (comum)

- Muitas lesões cardíacas têm sopros associados a elas.

características faciais específicas (comum)

- Presentes na maioria dos pacientes.[49] Incluem ponta do nariz bulbosa e orelhas proeminentes.
- As características faciais tornam-se menos proeminentes conforme a criança cresce.

fenda labial e fenda palatina (comum)

- Pode variar de insuficiência velofaríngea a fendas submucosas e fenda palatina manifesta.[51]
- Fala hipernasalada é comum mesmo naqueles sem fendas manifestas.[52]

deficit de crescimento (comum)

- Gráficos de crescimento específicos da síndrome foram desenvolvidos para a síndrome 22q11.2.[37]
- [38] Deficit de crescimento é comum em comparação com os gráficos de crescimento padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS).

convulsão ou tetania (incomum)

- Hipocalcemia é comum, embora apenas um subgrupo de pacientes realmente apresente convulsão.[57]

Outros fatores de diagnóstico

apresentação na primeira infância (comum)

- Embora os pacientes possam se apresentar em qualquer idade, a grande maioria ainda é diagnosticada na primeira infância.[49]

dificuldade para se alimentar (comum)

- Achado inespecífico, mas extremamente característico da síndrome, não necessariamente por causa da fenda palatina.[50]
- Reduções consistentes de olfato também foram demonstradas em crianças com deleção 22q11.2.[36]

atraso na fala (comum)

- Ocorre na maioria dos pacientes e não está relacionado à insuficiência palatal.[53]

distúrbio de aprendizagem não verbal (comum)

- A habilidade matemática é muito mais afetada que as habilidades de linguagem.[54]
- O distúrbio de aprendizagem é principalmente não verbal, mas isso talvez não seja notado nos primeiros anos de vida por causa do atraso na fala. No entanto, assim que a fala é adquirida, a habilidade de linguagem é relativamente preservada.

infecções frequentes (comum)

- A incidência de infecção sinopulmonar e infecção viral é elevada [58] Ocorrem independentemente da presença de imunodeficiência detectável. Infecções bacterianas devem ser tratadas imediatamente com antibioticoterapia apropriada.

esquizofrenia (incomum)

- Ocorre na mesma idade que esquizofrenia típica e não pode ser diferenciada desta.[55]
- O rastreamento de pessoas com esquizofrenia que não têm outros sinais de síndrome de DiGeorge geralmente não é útil.[56]
- Até 20% dos pacientes podem desenvolver esquizofrenia.[55]

características da síndrome CHARGE (caracterizada por coloboma, atresia das cóanas e canais semicirculares anormais) (incomum)

- Devem ser avaliadas geneticamente.
- As características incluem coloboma ocular, defeitos cardíacos, atresia das coanas nasais, retardo de crescimento e/ou desenvolvimento, anormalidades genitais e/ou urinárias, e anormalidades otológicas e surdez (síndrome CHARGE).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia pode ocorrer em decorrência de hipoparatiroidismo. 	baixa
paratormônio (PTH) sérico intacto <ul style="list-style-type: none"> • Pode-se observar hipoparatiroidismo decorrente de falha do desenvolvimento embrionário das glândulas paratireoides. Está associado a uma maior probabilidade de disfunção imunológica significativa e também pode estar associado à presença de hipotireoidismo. 	baixa

Exame	Resultado
contagem de células T <ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia de células T é observada com frequência, embora não de maneira uniforme. Embora não seja um teste diagnóstico, a detecção de linfopenia de células T apoia o diagnóstico de síndrome de DiGeorge. • Subconjuntos de células T (CD3, CD4, CD8) e células B (CD20) são enumerados rotineiramente por citometria de fluxo na maioria dos laboratórios clínicos. • A maioria dos pacientes apresenta algum grau de linfopenia de células T, geralmente não suficientemente grave para causar sintomas clínicos.[59] A disfunção profunda de células T é rara, mas, quando presente, requer reconstituição imunológica por meio de transplante tímico ou transferência adotiva de células T maduras. • Um estudo propõe o uso da razão tímica/torácica como um parâmetro de rastreamento para identificar neonatos que precisam ser avaliados quanto à deleção 22q.[60] 	baixa
hibridização in situ fluorescente <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitada para qualquer paciente com 2 ou mais características de síndrome de DiGeorge, ou em todos os lactentes com anatomia cardíaca típica (isto é, arco aórtico interrompido ou tetralogia de Fallot). • Como a deleção é um evento meiótico, mosaicismos geralmente não é encontrado.[61] 	1 cópia da sonda por célula confirma a deleção de 22q11.2
títulos imunológicos específicos (se houver imunização prévia) <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que foram imunizados devem ter títulos positivos. A ausência de títulos positivos para imunizações sugere imunodeficiência mediada por células T. 	podem estar ausentes
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Linfopenia pode estar presente. 	anormal
hormônio estimulante da tireoide (TSH) <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser verificado inicialmente e pelo menos uma vez por ano, pois existe o risco de desenvolvimento de disfunção tireoidiana. 	pode estar elevado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> • A síndrome de DiGeorge é caracterizada pela falha do desenvolvimento de uma glândula tímica. 	timo ausente
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> • O intervalo QT pode ser prolongado se houver hipocalcemia. 	pode mostrar intervalo QT prolongado
imunoglobulinas séricas <ul style="list-style-type: none"> • Além de linfopenia de células T, pode haver deficiência de imunoglobulina. 	pode estar baixo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
proliferação linfocitária de mitógenos e antígenos <ul style="list-style-type: none"> A proliferação em resposta a mitógenos e antígenos pode ser usada em casos duvidosos para ajudar a decidir se vacinas podem ser administradas com segurança. Se a proliferação for normal, vacinas provavelmente serão toleradas.[48] 	pode estar baixo
cariótipo <ul style="list-style-type: none"> Geralmente é realizado junto com a hibridização in situ fluorescente, mas não costuma detectar deleção de 22q11.2. 	pode detectar outras anormalidades genéticas
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Alguns defeitos cardíacos estão associados à síndrome de DiGeorge, incluindo tetralogia de Fallot e defeito do tronco arterioso. Deve ser realizada em qualquer paciente com sopros congênitos ou cianose. 	cardiopatia estrutural anormal
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> Distúrbios do trato urinário podem ser observados, os quais podem exigir consulta com um especialista. Os pacientes frequentemente apresentam anomalias renais, incluindo obstrução, displasia e refluxo. 	agenesia ou obstrução renal
audiometria <ul style="list-style-type: none"> Distúrbios de audição podem ser observados, os quais podem contribuir para atraso no desenvolvimento da fala e dificuldade de aprendizagem. 	anormal
avaliações odontológicas e palatais <ul style="list-style-type: none"> Avaliação de insuficiência velofaríngea, fenda palatina ou fenda submucosa. Endoscopia nasofaríngea pode ser necessária para identificar corretamente anomalias palatais.[47] 	podem mostrar anormalidades típicas
avaliação oftalmológica <ul style="list-style-type: none"> Coloboma ocular pode ser observado em alguns pacientes. 	pode mostrar coloboma ocular

Novos exames

Exame	Resultado
análise do número de cópias por microarray <ul style="list-style-type: none"> Quando positiva, a perda de 1 cópia é observada no locus 22q11.2. Microarrays estão surgindo como ferramentas para determinação de alta resolução das variações do número de cópias como as encontradas na síndrome de DiGeorge.[62] Podem detectar deleções muito menores que a cariotipagem e podem fazê-lo no genoma inteiro, diferentemente da hibridização in situ fluorescente, que pode avaliar somente 1 locus de cada vez. 	positiva
volume plaquetário médio <ul style="list-style-type: none"> Foi relatado como útil no rastreamento de pacientes com cardiopatia congênita para síndrome de DiGeorge, mas foi estudado somente em um número limitado de pacientes.[63] 	<10 fentolitros

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anomalias não síndrômicas	<ul style="list-style-type: none"> A penetrância variável da síndrome de DiGeorge pode produzir características que se sobrepõem com outras síndromes. 	<ul style="list-style-type: none"> Avaliação de deleções 22q distingue a maioria dos pacientes com síndrome de DiGeorge das variantes não síndrômicas das anomalias específicas. O rastreamento de rotina de pessoas com esquizofrenia sem outros sintomas geralmente não é útil.
Exposição à isotretinoína	<ul style="list-style-type: none"> A exposição fetal a isotretinoínas, como as usadas para acne, causa a síndrome conhecida como embriopatia de ácido retinoico, que pode resultar em características semelhantes à síndrome de DiGeorge.[64] [65] [66] [67] Uma história de exposição à isotretinoína é útil na diferenciação dessa síndrome. Microtia ou anotia, micrognatia e aborto espontâneo são mais comuns nessa síndrome que em 22qDS.[64] 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, esses pacientes não têm a síndrome da deleção 22q.
Síndrome CHARGE	<ul style="list-style-type: none"> Lactentes com coloboma ocular, defeitos cardíacos, atresia das coanas nasais, retardo de crescimento e/ou desenvolvimento, anormalidades genitais e/ou urinárias, e anormalidades otológicas e surdez (síndrome CHARGE) têm características que podem se sobrepor à síndrome de DiGeorge, e alguns pacientes descritos como tendo síndrome CHARGE tinham deleções 22q.[68] [69] [70] [71] [72] [73] 	<ul style="list-style-type: none"> Alguns pacientes com síndrome CHARGE podem ter deleções 22q, enquanto outros têm mutações de CHD7.[71] Lactentes com síndrome CHARGE devem ser submetidos a uma contagem de células T para descartar imunodeficiência.

Crítérios de diagnóstico

deleção 22q11.2

A microdeleção de 1 cópia da região 22q11.2 é diagnóstica da síndrome. Cerca de 5% das pessoas que têm algumas características da síndrome de DiGeorge não têm deleções 22q11.2. Foram encontradas algumas pessoas com deleções 10p13-p14, e mutações pontuais em TBX1 (o gene haploinsuficiente crítico na região deletada) foram encontradas em outras.

Abordagem passo a passo do tratamento

A abordagem de tratamento envolve o manejo das complicações do distúrbio. Como as complicações ocorrem em idades previsíveis ao longo da vida do paciente, o manejo deve ser adaptado à idade do paciente.^[58]

Nascimento até 4 meses

Cuidados gerais e estabilização

- Os pais devem ser avaliados quanto a sinais de síndrome de DiGeorge, com testes diagnósticos adicionais se houver sinais da síndrome, como retardo do desenvolvimento ou história de hipocalcemia.
- É necessário determinar a extensão do distúrbio. Isso consiste em determinar a contagem de linfócitos, os níveis de imunoglobulina, o nível de paratormônio (PTH) intacto e o nível de cálcio sérico. A radiografia torácica ajuda a avaliar o tamanho tímico e a anatomia cardíaca. O exame para a busca de fenda palatina deve ser realizado e o exame oftalmológico marcado. A ultrassonografia renal deve ser realizada para identificar hipoplasia ou obstrução renal. Rastreamento de audição também deve ser realizado.
- O tratamento de lactentes é caracterizado pela estabilização das anormalidades com risco de vida e pela determinação da extensão da doença. A estabilização geralmente consiste no tratamento de convulsões hipocalcêmicas com reposição de cálcio por via intravenosa. Anomalias cardíacas devem ser tratadas conforme apropriado, e uma ecocardiografia deve ser realizada para definir a anatomia cardíaca e planejar o reparo cirúrgico. Lactentes com doença cardíaca são tratados como outros lactentes com a mesma anatomia cardíaca.

Com hipocalcemia

- Hipocalcemia é tratada com reposição de cálcio por via intravenosa quando ocorrem convulsões sintomáticas, tetania ou distúrbios do ritmo. Caso contrário, pode ser tratada com cálcio e vitamina D por via oral com ou sem hidroclorotiazida.

Com fenda palatina

- A fenda palatina deve ser tratada por esquemas de alimentação adaptativos sob orientação de nutricionistas, terapeutas ocupacionais, especialistas em alimentação e ortodontistas. As opções incluem bicos especiais, próteses e eructação frequente. Otite média e obstrução das vias aéreas costumam ocorrer com fendas e devem ser avaliadas. Cirurgia é uma opção quando outras medidas não são bem-sucedidas.
- Os parâmetros de crescimento devem ser monitorados cautelosamente, principalmente para permitir a detecção precoce de dificuldades de alimentação.

Com dificuldade para se alimentar

- Algumas crianças podem ter dificuldade para se alimentar, não necessariamente por causa da fenda palatina. Esquemas de alimentação modificados podem ser implementados para elas, e algumas talvez precisem de um tubo de gastrostomia percutâneo.

Com disfunção tireoidiana

- A função tireoidiana deve ser avaliada regularmente por rastreamento de hormônio estimulante da tireoide (TSH), com início de terapia de reposição conforme necessário. A maioria dos pacientes nos EUA é submetida ao rastreamento da tireoide no nascimento, mas o monitoramento contínuo (pelo menos uma vez ao ano) é necessário pela possibilidade de desenvolver doença tireoidiana autoimune ou adquirida.

Outras anomalias congênicas importantes

- Devem ser tratadas conforme apropriado. Uma grande variedade de anomalias possíveis foi descrita em pacientes com 22qDS, e deve-se respeitar a gama de possíveis achados.

Lactentes e crianças pequenas (4 meses a 5 anos)

Muitas crianças nessa faixa etária ainda precisam de reparos adicionais de seus defeitos cardíacos. Lactentes com hipocalcemia devem continuar recebendo suplementação de calcitriol e cálcio.

Crianças nessa faixa etária costumam ter dificuldades de alimentação que podem ou não estar associadas à fenda palatina. A terapia de primeira linha é um procedimento de alimentação modificada para facilitar a alimentação, incluindo alternância de mamilos, uso de alimentação por mamadeira se a amamentação for inadequada, o engrossamento de alimentos ou a mudança de fórmulas. A terapia de segunda linha pode ser necessária e geralmente envolve a colocação de um tubo gástrico. Isso deve ser considerado se a criança não ganhar peso apesar de outras intervenções alimentares. As dificuldades de alimentação podem persistir facilmente por meses a anos, e tubos de gastrostomia percutâneos devem ser considerados se a ingestão oral for inadequada.

Em crianças mais velhas, o atraso na aquisição da fala se torna um problema. Isso não se deve somente a defeitos palatinos, que talvez precisem de tratamento contínuo, mas ocorre na maioria das crianças. Isso deve ser tratado com fonoterapia precoce e uso de linguagem de sinais. Para aqueles com insuficiência velofaríngea, o reparo cirúrgico pode ser indicado para melhorar os desfechos da fala.^[80] A terapia é continuada conforme necessário para hipotireoidismo ou hipoparatiroidismo.

Com imunodeficiência

- Pacientes com disfunção imunológica comprovada devem ser encaminhados a um imunologista. Aqueles com imunodeficiência leve a moderada devem ser monitorados quanto à presença de infecção. Aqueles com deficiência de células T significativa (linfopenia de células T acentuada e ausência de respostas proliferativas) devem receber profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima e imunoglobulina intravenosa, ser preparados para transplante tímico ou submetidos a transferência adotiva de células T maduras.^{[11] [81]} Lactentes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de populações de células T oligoclonais com contagens frequentes de células T por citometria de fluxo. Lactentes com imunodeficiência de células T significativa (<600 células T/mm³) não devem tomar nenhuma vacina de vírus vivo e devem receber somente hemoderivados irradiados e filtrados (desleucocitados).^{[82] [83] [84] [85] [86] [87] [88]}

Idade escolar (5 anos a 18 anos)

Na idade escolar, a maioria dos problemas de alimentação desaparece. Os problemas principais nessa faixa etária são distúrbios de aprendizagem e problemas de comportamento. Crianças com síndrome de DiGeorge podem ser tímidas, introvertidas ou ansiosas. As taxas de transtorno de déficit da atenção com hiperatividade, transtorno desafiador de oposição e transtornos do espectro autista são maiores

que as da população geral.[89] A abordagem inicial deve envolver técnicas padrão de modificação comportamental. O tratamento desses sintomas pode exigir consulta com pediatras do desenvolvimento e psiquiatras.

Embora crianças com 22qDS tenham atraso na fala, suas habilidades de linguagem são relativamente preservadas posteriormente, quando distúrbios de aprendizagem não verbal passam a predominar. As habilidades em matemática podem ser fracas. Esses aspectos devem ser abordados com um plano de educação individualizado.

Monitoramento e tratamento de infecções sinopulmonares são importantes. A terapia é continuada conforme necessário para hipotireoidismo ou hipoparatiroidismo. Pacientes com cardiopatia congênita e fenda palatina podem precisar de acompanhamento contínuo.

Adulto

A dificuldade de aprendizagem e os problemas comportamentais podem afetar a vida profissional dos pacientes com síndrome de DiGeorge, embora esses problemas geralmente sejam suficientemente leves para permitir uma vida independente e a inclusão profissional.

Transtornos psiquiátricos podem se tornar mais problemáticos nessa faixa etária. Psiquiatras devem tratar pacientes com psicose ou esquizofrenia com a terapia antipsicótica apropriada. Depressão e transtorno bipolar também ocorrem e são tratados de maneira típica.

A terapia de esquizofrenia costuma ser típica, mas pode haver mais resistência à terapia antipsicótica. Existem poucos dados publicados sobre recomendações terapêuticas para pacientes com 22q11.2DS, mas um relato de caso foi bem-sucedido no uso de aripirazol para tratamento da psicose resistente, enquanto outro usou a quetiapina com sucesso. Se houver hipocalcemia, ela deve ser corrigida, pois a hipocalcemia por si só pode causar psicose.[90]

O aumento do risco para infecções sinopulmonares persiste, e as infecções devem ser tratadas de forma agressiva com a antibioticoterapia apropriada. A terapia é continuada conforme necessário para hipotireoidismo ou hipoparatiroidismo. Pacientes com cardiopatia congênita podem continuar precisando de acompanhamento na idade adulta.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
nascimento até 4 meses		
■	com cardiopatia congênita	1a mais monitoramento e estabilização
		reparo cirúrgico após estabilização
	com fenda palatina ou fenda labial	mais cuidados de suporte especiais
		adjunto cirurgia

Em curso			(resumo)
	■ com dificuldade para se alimentar	mais	terapia alimentar
	■ com hipocalcemia	mais	cálcio + calcitriol
		adjunto	hidroclorotiazida
		adjunto	cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado
	■ com hipotireoidismo	mais	levotiroxina
	■ com hipoplasia ou obstrução renal	mais	consulta com especialista
lactentes e crianças			
		1a	monitoramento contínuo
	■ com cardiopatia congênita	mais	monitoramento e possível cirurgia
	■ com imunodeficiência acentuada	mais	sulfametoxazol/trimetoprima + imunoglobulina intravenosa
		mais	reconstituição imunológica
	■ com hipocalcemia	mais	cálcio + calcitriol
		adjunto	hidroclorotiazida
		adjunto	cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado
	■ com infecções sinopulmonares	mais	antibioticoterapia específica
	■ com hipotireoidismo	mais	levotiroxina
	■ com dificuldade para se alimentar	mais	terapia alimentar
	■ com atraso na fala	mais	fonoterapia e linguagem de sinais precoce +/- cirurgia
crianças em idade escolar			
		1a	monitoramento contínuo
	■ com hipocalcemia	mais	cálcio + calcitriol
		adjunto	hidroclorotiazida
		adjunto	cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado
	■ com infecções sinopulmonares	mais	antibioticoterapia específica

Em curso			(resumo)
■ com hipotireoidismo	mais	levotiroxina	
■ com dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais	mais	técnicas de modificação comportamental	
adultos			
	1a	monitoramento contínuo	
■ com hipocalcemia	mais	cálcio + calcitriol	
	adjunto	hidroclorotiazida	
	adjunto	cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado	
■ com infecções sinopulmonares	mais	antibioticoterapia específica	
■ com hipotireoidismo	mais	levotiroxina	
■ com transtornos psiquiátricos	mais	consulta psiquiátrica e tratamento	

Opções de tratamento

Em curso

nascimento até 4 meses

nascimento até 4 meses

1a

monitoramento e estabilização

» O tratamento envolve o manejo das complicações. Como as complicações ocorrem em idades previsíveis ao longo da vida do paciente, o tratamento deve ser adaptado à idade da criança. Neonatos devem ser avaliados quanto a condições específicas comuns nessa idade, e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário.

» A avaliação inclui avaliar os pais e determinar a extensão do distúrbio (contagens linfocíticas, níveis de imunoglobulinas, níveis de paratormônio (PTH) e cálcio sérico, hormônio estimulante da tireoide (TSH), radiografia torácica para fenda palatina, exame oftalmológico e audiometria, ultrassonografia renal e ecocardiografia).

» A estabilização aguda geralmente é atingida com tratamento para convulsões hipocalcêmicas ou anomalias cardíacas, em associação com terapias contínuas.

■ com cardiopatia congênita

mais

reparo cirúrgico após estabilização

» Anomalias cardíacas agudas devem ser tratadas conforme apropriado, e uma ecocardiografia deve ser realizada para definir a anatomia cardíaca e planejar o reparo cirúrgico.

» Lactentes com doença cardíaca são tratados como outros lactentes com a mesma anatomia cardíaca.

■ com fenda palatina ou fenda labial

mais

cuidados de suporte especiais

» Tratada por esquemas de alimentação adaptativos sob orientação de nutricionistas, terapeutas ocupacionais, especialistas em alimentação e ortodontistas. As opções incluem bicos especiais, próteses e eructação frequente. Opções adicionais incluem próteses que podem melhorar a função palatal sem intervenção cirúrgica. Algum suporte para alimentação pode ser necessário até o defeito do palato ser reparado.

adjunto

cirurgia

» Reparo cirúrgico é necessário para fendas evidentes e fendas submucosas. Pacientes que têm somente insuficiência palatal podem

Em curso

■ com dificuldade para se alimentar

mais

não precisar de correção cirúrgica, mas, se a fonoterapia não melhorar adequadamente a dicção e a inteligibilidade, existem opções cirúrgicas para melhorar isso. Os desfechos de fala são melhorados com intervenção cirúrgica para melhorar o fechamento oronasal.[80] Existem vários procedimentos possíveis para realizar isso. Um relatório constatou que o reparo com retalho faríngeo é superior à faringoplastia do esfíncter.[91] Outra revisão sistemática encontrou evidências modestas de que faringoplastias obstrutivas foram superiores aos procedimentos menos obstrutivos de palatoplastia ou injeção de gordura. Apneia obstrutiva do sono é uma complicação desses procedimentos e deve ser monitorada após a cirurgia.[92]

terapia alimentar**Opções primárias**

» cuidados de suporte especiais

Opções secundárias

» tubo de alimentação gástrica

» Crianças nessa faixa etária costumam ter dificuldades de alimentação, que podem não estar associadas à fenda palatina. A terapia de primeira linha é um procedimento de alimentação modificada para facilitar a alimentação, alternância de mamilos, o uso de alimentação por mamadeira se a amamentação for inadequada, o engrossamento de alimentos ou a mudança de fórmulas. A terapia de segunda linha pode ser necessária e geralmente envolve a colocação de um tubo de gastrostomia percutâneo. Isso deve ser considerado se a criança não ganhar peso apesar de outras intervenções alimentares. As dificuldades de alimentação podem persistir por meses a anos, mas geralmente desaparecem antes da idade escolar.

■ com hipocalcemia

mais

cálcio + calcitriol**Opções primárias**

» **gluconato de cálcio**: 200-1000 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

-e-

» **calcitriol**: 0.25 micrograma por via oral uma vez ao dia

» Presente em até 60% dos pacientes. Todos os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. Geralmente torna-

Em curso

se menos problemática conforme a criança cresce.[49]

» Tratada por suplementação de cálcio e vitamina D conforme necessário. Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas.

» Cálcio e calcitriol devem ser administrados, e as doses ajustadas para atingir níveis de cálcio normais baixos.

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Se a correção em longo prazo for necessária, a urina deve ser verificada para manter o cálcio urinário de 24 horas <300 mg.

adjunto hidroclorotiazida**Opções primárias**

» **hidroclorotiazida**: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Hipercalcúria é a principal complicação do tratamento de hipocalcemia. Se o cálcio urinário for >300 mg em 24 horas, a dose de cálcio e vitamina D deve ser reduzida ou hidroclorotiazida pode ser adicionada para reduzir a excreção de cálcio urinária, se necessário.

adjunto cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado**Opções primárias**

» **gluconato de cálcio**: 100-200 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode repetir a cada 6 horas

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia, e convulsões hipocalcêmicas são comuns em neonatos.[49] Os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. A hipocalcemia geralmente torna-se menos problemática conforme a criança cresce.[49]

Em curso

■ com hipotireoidismo

mais

» Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas. A infusão deve ser ajustada para manter o cálcio sérico em aproximadamente 8.0 mg/dL.

» Cálcio intravenoso é extremamente irritante quando ocorre extravasamento, e infusão muito rápida pode causar parada cardíaca. Uma linha central deve ser usada, se possível, e bicarbonato e fosfato são incompatíveis e devem ser infundidos em outra linha. Monitoramento cardíaco é fortemente recomendado ao administrar cálcio intravenoso.

levotiroxina**Opções primárias**

» **levotiroxina:** 10-15 microgramas/kg/dia por via oral

» A função tireoidiana deve ser avaliada regularmente por rastreamento de hormônio estimulante da tireoide (TSH), e a terapia de reposição iniciada conforme necessário. A maioria dos pacientes nos EUA é submetida ao rastreamento da tireoide no nascimento, mas o monitoramento contínuo (pelo menos uma vez ao ano) é necessário pela possibilidade de desenvolver doença tireoidiana autoimune ou adquirida. A dose é ajustada em intervalos de 4 a 6 semanas de acordo com o nível de TSH sérico.

■ com hipoplasia ou obstrução renal

mais

consulta com especialista

» A ultrassonografia deve ser realizada para identificar hipoplasia ou obstrução renal. A consulta com especialista é necessária para tratamento.

lactentes e crianças

lactentes e crianças

1a

monitoramento contínuo

» O tratamento envolve o manejo das complicações. Como as complicações ocorrem em idades previsíveis ao longo da vida do paciente, o tratamento deve ser adaptado à idade da criança. Lactentes e crianças pequenas devem ser avaliados quanto a condições específicas comuns nessa idade, e o tratamento deve ser ajustado conforme necessário. Aqueles com história de fenda palatina ou labial podem precisar de tratamento contínuo.

■ com cardiopatia congênita

mais

monitoramento e possível cirurgia

Em curso

■ com imunodeficiência acentuada

mais

» Anomalias cardíacas devem ser tratadas conforme apropriado, e uma ecocardiografia deve ser realizada para definir a anatomia cardíaca e planejar o reparo cirúrgico. Neonatos podem precisar de cirurgia adicional mais tarde, quando lactentes ou crianças pequenas, para concluir os reparos.

» Crianças com deleção 22q11.2 têm maior probabilidade de sofrer complicações pós-cirurgia cardíaca, mas não têm maior mortalidade nem permanecem mais tempo no hospital.[93]

sulfametoxazol/trimetoprima + imunoglobulina intravenosa

Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças >2 meses de idade: 150 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via oral duas vezes ao dia em três dias a cada semana. A dose refere-se ao componente trimetoprima.

-e-

» **imunoglobulina humana normal**: 400 mg/kg por via intravenosa uma vez ao mês

» Pacientes com disfunção imunológica comprovada devem ser encaminhados a um imunologista. Aqueles com imunodeficiência leve a moderada devem ser monitorados quanto à infecção. Aqueles com deficiência de células T significativa devem receber profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima e imunoglobulina intravenosa, e devem ser submetidos a transplante tímico ou transferência adotiva de células T maduras. Lactentes com imunodeficiência de células T significativa (<600 células T/mm³) não devem tomar nenhuma vacina de vírus vivo e devem receber somente hemoderivados irradiados e filtrados (desleucocitados).[82] [83] [84] [85] [86] [87] [88]

mais

reconstituição imunológica

» Para pacientes com imunodeficiência grave, o transplante do timo restaura a quantidade de células T e melhora a sobrevida. O timo é colhido com timectomia no momento da cirurgia cardíaca e submetido à cultura para remover as células T. O epitélio tímico restante é transplantado no músculo do quadríceps do receptor. Como a imunodeficiência na síndrome de DiGeorge se deve à falta de um ambiente de desenvolvimento apropriado (as células T são produzidas normalmente pela medula óssea, mas não têm um timo no qual se desenvolver),

Em curso

a substituição do timo corrige o defeito. No entanto, o procedimento é tecnicamente complexo e está disponível em apenas um centro no mundo todo.[81]

» Como método alternativo para reconstituição imunológica, células T maduras podem ser transferidas de um doador compatível por transfusão de células mononucleares sanguíneas periféricas ou transplante de medula óssea não condicionada. As células T maduras podem se proliferar sem a necessidade de um timo, e os desfechos relatados foram semelhantes aos do transplante tímico. A transferência adotiva das células T tem a vantagem de ser muito mais fácil de realizar, mas a repopulação do grupo de células T não inclui tantas células T virgens quanto o transplante tímico.[11]

■ com hipocalcemia

mais

cálcio + calcitriol

Opções primárias

» **gluconato de cálcio**: 200-1000 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

-e-

» **calcitriol**: 0.25 micrograma por via oral uma vez ao dia

» Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia. Todos os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. Geralmente torna-se menos problemática conforme a criança cresce.[49]

» Tratada por suplementação de cálcio e vitamina D conforme necessário. Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas.

» Cálcio e calcitriol devem ser administrados, e as doses ajustadas para atingir níveis de cálcio normais baixos.

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Se a correção em longo prazo for necessária, a urina deve ser verificada para manter o cálcio urinário de 24 horas <300 mg.

adjunto

hidroclorotiazida

Opções primárias

Em curso

» **hidroclorotiazida**: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Hipercalcúria é a principal complicação do tratamento de hipocalcemia. Se o cálcio urinário for >300 mg em 24 horas, a dose de cálcio e vitamina D deve ser reduzida ou hidroclorotiazida pode ser adicionada para reduzir a excreção de cálcio urinária, se necessário.

adjunto

cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado

Opções primárias

» **gluconato de cálcio**: 100-200 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode repetir a cada 6 horas

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia, e convulsões hipocalcêmicas são mais comuns em neonatos.[49] Os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. Geralmente torna-se menos problemática conforme a criança cresce.[49]

» Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas. A infusão deve ser ajustada para manter o cálcio sérico em aproximadamente 8.0 mg/dL. Cálcio intravenoso é extremamente irritante quando ocorre extravasamento, e infusão muito rápida pode causar parada cardíaca. Uma linha central deve ser usada, se possível, e bicarbonato e fosfato são incompatíveis e devem ser infundidos em outra linha.

» Monitoramento cardíaco é fortemente recomendado ao administrar cálcio intravenoso.

■ com infecções sinopulmonares

mais

antibioticoterapia específica

» Infecções recorrentes com pneumonia, mastoidite e evidência de bronquiectasia podem ser observadas. Os antibióticos são ajustados de acordo com a síndrome e os resultados da cultura. Pacientes com hipogamaglobulinemia são particularmente suscetíveis a organismos encapsulados, entre eles Streptococcus

Em curso

■ com hipotireoidismo

mais

pneumoniae e Haemophilus influenzae tipo B, infecções enterovirais e Giardia lamblia.[94]

» A terapia para infecções é realizada de acordo com o tratamento típico de sinusite, mas se houver hipocalcemia, esta deve ser corrigida para evitar potenciais complicações com antibióticos macrolídeos.

levotiroxina**Opções primárias**

» **levotiroxina**: crianças 0-3 meses de idade: 10-15 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >3-6 meses de idade: 8-10 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >6-12 meses de idade: 6-8 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >1-5 anos de idade: 5-6 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia

» A função tireoidiana deve ser avaliada regularmente por rastreamento de hormônio estimulante da tireoide (TSH), e a terapia de reposição iniciada conforme necessário. A maioria dos pacientes nos EUA é submetida ao rastreamento da tireoide no nascimento, mas o monitoramento contínuo (pelo menos uma vez ao ano) é necessário pela possibilidade de desenvolver doença tireoidiana autoimune ou adquirida. A dose é ajustada em intervalos de 4 a 6 semanas de acordo com o nível de TSH sérico.

■ com dificuldade para se alimentar

mais

terapia alimentar**Opções primárias**

» cuidados de suporte especiais

Opções secundárias

» tubo de alimentação gástrica

» Crianças nessa faixa etária costumam ter dificuldades de alimentação que podem não estar associadas à fenda palatina. A terapia de primeira linha é um procedimento de alimentação modificada para facilitar a alimentação, alternância de mamilos, o uso de alimentação por mamadeira se a amamentação for inadequada, o engrossamento de alimentos ou a mudança de fórmulas. A terapia de segunda linha pode ser necessária e geralmente envolve a colocação de um tubo de gastrostomia percutâneo. Isso deve ser considerado se a criança não ganhar peso apesar de outras intervenções alimentares.

Em curso

■ com atraso na fala

mais

fonoterapia e linguagem de sinais precoce +/- cirurgia

» Em crianças mais velhas, o atraso na aquisição da fala se torna um problema. Isso não se deve somente a defeitos palatinos, mas ocorre na maioria das crianças. Deve ser tratado com fonoterapia precoce e uso de linguagem de sinais.

» Para aqueles com insuficiência velofaríngea, o reparo cirúrgico pode ser indicado para melhorar os desfechos da fala.[80]

crianças em idade escolar

crianças em idade escolar

1a

monitoramento contínuo

» Na idade escolar, a maioria dos problemas de alimentação desaparece. Os problemas principais nessa faixa etária são distúrbios de aprendizagem e problemas de comportamento. Aqueles com história de fenda labial e fenda palatina ou cardiopatia congênita podem precisar de acompanhamento contínuo.

■ com hipocalcemia

mais

cálcio + calcitriol**Opções primárias**

» **gluconato de cálcio**: 200-1000 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas

-e-

» **calcitriol**: 0.25 micrograma por via oral uma vez ao dia

» Tratada por suplementação de cálcio e vitamina D conforme necessário. Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas.

» Cálcio e calcitriol devem ser administrados, e as doses ajustadas para atingir níveis de cálcio normais baixos.

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Se a correção em longo prazo for necessária, a urina deve ser verificada para manter o cálcio urinário de 24 horas <300 mg.

adjunto

hidroclorotiazida**Opções primárias**

Em curso

» **hidroclorotiazida**: 2 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Hipercalcúria é a principal complicação do tratamento de hipocalcemia. Se o cálcio urinário for >300 mg em 24 horas, a dose de cálcio e vitamina D deve ser reduzida ou hidroclorotiazida pode ser adicionada para reduzir a excreção de cálcio urinária, se necessário.

adjunto

cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado

Opções primárias

» **gluconato de cálcio**: 100-200 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode repetir a cada 6 horas

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia, e convulsões hipocalcêmicas são mais comuns em neonatos.[49] Os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. Geralmente torna-se menos problemática conforme a criança cresce.[49]

» Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas. A infusão deve ser ajustada para manter o cálcio sérico em aproximadamente 8.0 mg/dL. Cálcio intravenoso é extremamente irritante quando ocorre extravasamento, e infusão muito rápida pode causar parada cardíaca. Uma linha central deve ser usada, se possível, e bicarbonato e fosfato são incompatíveis e devem ser infundidos em outra linha. Monitoramento cardíaco é fortemente recomendado ao administrar cálcio intravenoso.

■ **com infecções sinopulmonares**

mais

antibioticoterapia específica

» Infecções recorrentes com pneumonia, mastoidite e evidência de bronquiectasia podem ser observadas. Os antibióticos são ajustados de acordo com a síndrome e os resultados da cultura. Pacientes com hipogamaglobulinemia são particularmente suscetíveis a organismos encapsulados, entre eles *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B, infecções enterovirais e *Giardia lamblia*. [94]

Em curso

■ com hipotireoidismo

mais

» A terapia para infecções é realizada de acordo com o tratamento típico de sinusite, mas se houver hipocalcemia, esta deve ser corrigida para evitar potenciais complicações com antibióticos macrolídeos.

levotiroxina**Opções primárias**

» **levotiroxina**: crianças 1-5 anos de idade: 5-6 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças 6-12 anos de idade: 4-5 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças >12 anos de idade: 2-3 microgramas/kg por via oral uma vez ao dia; crianças pós-puberdade: 1.7 micrograma/kg por via oral uma vez ao dia

» A função tireoidiana deve ser avaliada regularmente por rastreamento de hormônio estimulante da tireoide (TSH), e a terapia de reposição iniciada conforme necessário. A maioria dos pacientes nos EUA é submetida ao rastreamento da tireoide no nascimento, mas o monitoramento contínuo (pelo menos uma vez ao ano) é necessário pela possibilidade de desenvolver doença tireoidiana autoimune ou adquirida. A dose é ajustada em intervalos de 4 a 6 semanas de acordo com o nível de TSH sérico.

■ com dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais

mais

técnicas de modificação comportamental

» As crianças podem ser tímidas, introvertidas ou ansiosas. As taxas de transtorno de déficit da atenção com hiperatividade, transtorno desafiador de oposição e transtornos do espectro autista são maiores que as da população geral.^[89] A abordagem inicial deve envolver técnicas padrão de modificação comportamental. O tratamento desses sintomas pode exigir a consulta com pediatras do desenvolvimento e psiquiatras.

» Embora crianças com síndrome da deleção 22q tenham atraso na fala, suas habilidades de linguagem são relativamente preservadas posteriormente, quando distúrbios de aprendizagem não verbal passam a predominar. As habilidades em matemática podem ser fracas. Esses aspectos devem ser abordados com um plano de educação individualizado.

adultos

adultos

1a

monitoramento contínuo

» A dificuldade de aprendizagem e os problemas comportamentais podem afetar a

Em curso

vida profissional, embora esses problemas geralmente sejam suficientemente leves para permitir uma vida independente e a inclusão profissional.

» Transtornos psiquiátricos podem se tornar mais problemáticos nessa faixa etária. Psiquiatras devem tratar pacientes com psicose ou esquizofrenia com a terapia antipsicótica apropriada. Depressão e transtorno bipolar também ocorrem e são tratados de maneira típica.

» O aumento do risco para infecções sinopulmonares persiste, e as infecções devem ser tratadas de forma agressiva com a antibioticoterapia apropriada.

» Aqueles com história de fenda labial e fenda palatina ou cardiopatia congênita podem precisar de acompanhamento contínuo.

..... ■ **com hipocalcemia**

mais

cálcio + calcitriol

Opções primárias

» **gluconato de cálcio**: 500-2000 mg por via oral duas a quatro vezes ao dia

-e-

» **calcitriol**: 0.25 micrograma por via oral uma vez ao dia

» Tratada por suplementação de cálcio e vitamina D conforme necessário. Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas.

» Cálcio e calcitriol devem ser administrados, e as doses ajustadas para atingir níveis de cálcio normais baixos.

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Se a correção em longo prazo for necessária, a urina deve ser verificada para manter o cálcio urinário de 24 horas <300 mg.

adjunto

hidroclorotiazida

Opções primárias

» **hidroclorotiazida**: 25-200 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas

» Hipercalcúria é a principal complicação do tratamento de hipocalcemia. Se o cálcio

Em curso

urinário for >300 mg em 24 horas, a dose de cálcio e vitamina D deve ser reduzida ou hidroclorotiazida pode ser adicionada para reduzir a excreção de cálcio urinária, se necessário.

adjunto

cálcio intravenoso para qualquer episódio de tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado

Opções primárias

» **gluconato de cálcio:** 1000-3000 mg por via intravenosa em dose única, pode repetir a cada 6 horas

» Os níveis de cálcio podem ser corrigidos por via oral na maioria dos casos, mas se houver sintomas significativos, como tetania, convulsão ou intervalo QT prolongado, a correção intravenosa é indicada.

» Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia.[49] Os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto.[49]

» Os níveis de cálcio devem ser corrigidos para albumina, ou medidas de cálcio ionizado usadas. A infusão deve ser ajustada para manter o cálcio sérico em aproximadamente 8.0 mg/dL. Cálcio intravenoso é extremamente irritante quando ocorre extravasamento, e infusão muito rápida pode causar parada cardíaca. Uma linha central deve ser usada, se possível, e bicarbonato e fosfato são incompatíveis e devem ser infundidos em outra linha. Monitoramento cardíaco é fortemente recomendado ao administrar cálcio intravenoso.

■ **com infecções sinopulmonares**

mais

antibioticoterapia específica

» O aumento do risco para infecções sinopulmonares persiste, e as infecções devem ser tratadas de forma agressiva com a antibioticoterapia apropriada.

» Infecções recorrentes com pneumonia, mastoidite e evidência de bronquiectasia podem ser observadas. Os antibióticos são ajustados de acordo com a síndrome e os resultados da cultura. Pacientes com hipogamaglobulinemia são particularmente suscetíveis a organismos encapsulados, entre eles *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo B, infecções enterovirais e *Giardia lamblia*. [94]

» A terapia para infecções é realizada de acordo com o tratamento típico de sinusite, mas se houver hipocalcemia, esta deve ser

Em curso

■ com hipotireoidismo

mais

corrigida para evitar potenciais complicações com antibióticos macrolídeos.

levotiroxina

Opções primárias

» **levotiroxina**: 1.7 micrograma/kg por via oral uma vez ao dia

» A função tireoidiana deve ser avaliada regularmente por rastreamento de hormônio estimulante da tireoide (TSH), e a terapia de reposição iniciada conforme necessário. A maioria dos pacientes nos EUA é submetida ao rastreamento da tireoide no nascimento, mas o monitoramento contínuo (pelo menos uma vez ao ano) é necessário pela possibilidade de desenvolver doença tireoidiana autoimune ou adquirida. A dose é ajustada em intervalos de 4 a 6 semanas de acordo com o nível de TSH sérico.

■ com transtornos psiquiátricos

mais

consulta psiquiátrica e tratamento

» Transtornos psiquiátricos podem se tornar mais problemáticos nessa faixa etária. Psiquiatras devem tratar pacientes com psicose ou esquizofrenia com a terapia antipsicótica apropriada. Depressão e transtorno bipolar também ocorrem e são tratados de maneira típica.

» A terapia de esquizofrenia costuma ser típica, mas pode haver mais resistência à terapia antipsicótica. Existem poucos dados publicados sobre recomendações terapêuticas para pacientes com 22q11.2DS, mas um relato de caso foi bem-sucedido no uso de aripiprazol para tratamento da psicose resistente, enquanto outro usou a quetiapina com sucesso. Se houver hipocalcemia, ela deve ser corrigida, pois a hipocalcemia por si só pode causar psicose.[90]

Novidades

Teriparatida

Um estudo investigou o uso de paratormônio recombinante (teriparatida) em crianças com hipoparatiroidismo sintômico, incluindo dois pacientes com síndrome de DiGeorge. O medicamento foi efetivo na redução da necessidade de suplementação de cálcio e vitamina D, mas tal uso é off-label e a segurança em longo prazo em crianças não é conhecida.[95]

Transplante da paratireoide

Paratireoides foram transplantadas em alguns pacientes com síndrome de DiGeorge, principalmente em associação com transplantes tímicos para imunodeficiência. Pelo menos 2 pacientes produziram paratormônio (PTH) após o transplante, embora nem todos tenham mantido a produção de PTH.[96]

Recomendações

Monitoramento

O melhor tratamento para 22qDS requer estrutura multidisciplinar. Como diferentes características do distúrbio são importantes em diferentes fases da vida, o acompanhamento em longo prazo feito por um único centro ou profissional também é útil. A frequência com que o paciente precisa se consultar varia dependendo da gravidade das manifestações, mas consultas pelo menos anuais provavelmente são necessárias para identificar novos problemas. Os testes específicos e intervenções necessárias em determinada consulta também dependem das manifestações específicas do distúrbio em um paciente específico. Reconhecer as complicações comuns ajudará o profissional a prever problemas em potencial e identificá-los rapidamente.

Instruções ao paciente

Pacientes com imunodeficiência significativa (definida como <600 células CD3+/mm³) devem evitar a exposição desnecessária a pessoas com infecções e evitar vacinas de vírus vivos.[88] No entanto, a maioria dos pacientes que têm contagem de células T >600 células/mm³ pode receber essas vacinas com segurança.[82] [83] [84] [85] [86] [87] [103] Pacientes com imunodeficiência significativa também devem ter ciência da necessidade de ir logo ao médico quando tiverem febre ou outros sinais de doença. Reconhecer o potencial de dificuldades de aprendizagem específicas pode ajudar os pais a intervir precocemente com solicitações de planos de educação individualizados para seus filhos. Os pacientes também devem saber do risco de recorrência em seus filhos. Metade de sua descendência deve ter o distúrbio, e a gravidade pode ser pior nos filhos deles.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipoparatiroidismo	curto prazo	alta
Até 60% dos pacientes têm hipocalcemia, e convulsões hipocalcêmicas são comuns.[49] Todos os pacientes devem ser rastreados com níveis de cálcio sérico e PTH intacto. A hipocalcemia geralmente torna-se menos problemática conforme a criança cresce.[49]		
cardiopatía congênita	longo prazo	alta
Cerca de 80% dos pacientes têm cardiopatía congênita.[39] Anomalias conotrunculares como arco aórtico interrompido do tipo B e tronco arterioso são as mais características, mas tetralogia de Fallot, defeito do septo ventricular e outras também são comuns.[98] [99]		
insuficiência palatal e fenda palatina	longo prazo	alta
A manifestação mais comum de doença palatal é insuficiência velofaríngea, resultando em voz hipernasalada e inteligibilidade inadequada.[51] [52] Fonoterapia pode ajudar, mas alguns pacientes precisam de tratamento cirúrgico. Em geral, a resposta ao tratamento cirúrgico não é tão boa para pacientes com 22qDS quanto para outros pacientes. Fenda palatina e fendas submucosas ocorrem em até 20% das crianças e são tratadas cirurgicamente da forma comum.		
anomalias odontológicas	longo prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Três quartos dos pacientes têm pelo menos alguma anomalia odontológica, principalmente dentição hipoplásica do primeiro pré-molar mandibular ou opacidade do esmalte.[106] Aqueles com fenda palatina podem ter problemas odontológicos adicionais relacionados à fenda palatina. Agenesia dental e dentes supranumerários não estão associados a 22qDS.		
esquizofrenia	longo prazo	média
Os pacientes correm risco de esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão.[55] O risco de esquizofrenia pode atingir até 20% da população com 22qDS.		
perda auditiva	longo prazo	média
Um estudo de perda auditiva em 22qDS demonstrou que perda auditiva neurossensorial de alto tom ou mista era comum. Crianças com o alelo COMT Met eram afetadas menos gravemente, sugerindo um efeito protetor desse gene modificador.[110]		
hipotireoidismo	longo prazo	baixa
Até 20% dos pacientes têm algum tipo de doença tireoidiana, como em muitos outros distúrbios resultantes de alterações cromossômicas.[100] Tireoidite de Hashimoto e doença de Graves também foram observadas.[101] Anormalidades mais sutis da tireoide estão evidentes em até 46% dos pacientes.[102]		
infecções	variável	alta
A incidência de infecções sinopulmonares e virais é elevada.[58] Elas ocorrem independentemente da presença de imunodeficiência detectável. Infecções bacterianas devem ser tratadas imediatamente com antibioticoterapia apropriada.		
refluxo gastroesofágico	variável	alta
Refluxo significativo é comum e pode contribuir para dificuldades de alimentação.[105] O refluxo pode ser diagnosticado por sonda de pH. Os pacientes são tratados de maneira comum, mas podem precisar de intervenção mais significativa para controlar os sintomas, incluindo funduplicatura.		
atopia e alergia	variável	média
Alergias são comuns com deleções 22q11.2. Isso pode decorrer de função celular T e B desregulada decorrente da baixa produção tímica, que pode forçar a proliferação homeostática de células T. Essas células T têm maior probabilidade de ser do fenótipo TH2 e, assim, favorecem o desenvolvimento de alergia.[107]		
complicações oftalmológicas	variável	média
Até 70% dos pacientes têm embriotóxon posterior e vasos retinianos anormais, embora eles geralmente não prejudiquem a visão.[109]		
Imunodeficiência de células B	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Deficiência de células T significativa é incomum, embora a maioria dos lactentes tenha alguma linfopenia de células T.[59] Todos os pacientes devem fazer enumeração de células T por citometria de fluxo para identificar alguma necessidade de reconstituição imunológica. Profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima e evitar vacinas de vírus vivos geralmente não são medidas necessárias, a menos que haja disfunção de células T (contagem de células T <600 células/mm ³) e/ou a reconstituição imunológica seja planejada.[82] [83] [84] [85] [86] [87] [103] Embora não existam estudos em uma grande quantidade de pacientes, os dados sugerem que aqueles com contagem de células T >600 células/mm ³ podem receber vacinas de vírus vivos com segurança. Medir as respostas proliferativas linfocíticas também pode ajudar a diferenciar quem precisa de reconstituição imunológica.		
doença autoimune	variável	baixa
Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem doença autoimune. Artrite reumatoide juvenil é a mais comum, mas também podem ocorrer citopenias sanguíneas, diabetes e doença tireoidiana.[104] Essas complicações não são previsíveis e são tratadas de maneira comum quando ocorrem.		
trombocitopenia	variável	baixa
As contagens plaquetárias são, em média, menores que em controles saudáveis, mas esse achado não parece ter importância clínica, e as contagens plaquetárias não estão em um déficit clinicamente significativo.[108] Nenhuma precaução especial é necessária para tratar trombocitopenia.		

Prognóstico

O distúrbio é extremamente variável, e o desfecho é determinado pela gravidade das complicações. O distúrbio pode ser fatal se a doença cardíaca não puder ser devidamente tratada ou outras anomalias graves estiverem presentes. Por outro lado, o paciente pode ter apenas dificuldades de aprendizagem leves e ficar sem diagnóstico. O desfecho do paciente geralmente pode ser predito pela história natural comum de cada complicação. Inteligência e esquizofrenia predizem desfechos funcionais na vida adulta, mas humor ou cardiopatia congênita não.[97]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Thyroid function disorders

Publicado por: Netherlands Association of Internal Medicine

Última publicação em:
2008

UK guidelines for the use of thyroid function tests

Publicado por: British Thyroid Association

Última publicação em:
2006

Internacional

DiGeorge syndrome diagnostic criteria

Publicado por: European Society for Immune Deficiency; Pan-American Group for Immune Deficiency

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Thyroid function disorders

Publicado por: Netherlands Association of Internal Medicine

Última publicação em:
2008

Internacional

Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome

Publicado por: International panel of multidisciplinary experts

Última publicação em:
2015

América do Norte

22q11.2 deletion syndrome

Publicado por: Children's Hospital of Philadelphia

Última publicação em:
2013

Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults

Publicado por: Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society

Última publicação em:
2007

Artigos principais

- European Society for Immunodeficiencies. Diagnostic criteria: DiGeorge syndrome. February 2006. <http://www.esid.org> (last accessed 20 June 2016). [Texto completo](#)
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112:101-107.
- Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:908-915.
- Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. *J Med Genet*. 2004;41:413-420. [Texto completo](#)
- Taddei I, Morishima M, Huynh T, et al. Genetic factors are major determinants of phenotypic variability in a mouse model of the DiGeorge/del22q11 syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11428-11431. [Texto completo](#)
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34:798-804. [Texto completo](#)
- Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103:1020-1025. [Texto completo](#)
- Markert ML, Boeck A, Hale LP, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341:1180-1189. [Texto completo](#)

Referências

1. European Society for Immunodeficiencies. Diagnostic criteria: DiGeorge syndrome. February 2006. <http://www.esid.org> (last accessed 20 June 2016). [Texto completo](#)
2. Knutsen AP, Baker MW, Markert ML. Interpreting low T-cell receptor excision circles in newborns with DiGeorge anomaly: importance of assessing naive T-cell markers. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1375-1376.
3. Markert ML, Alexieff MJ, Li J, et al. Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:734-741.
4. Björk AH, Oskarsdóttir S, Andersson BA, et al. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1934-1940.

5. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, et al. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr*. 2012;161:950-953.
6. Leana-Cox J, Pangkanon S, Eanet KR, et al. Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet*. 1996;65:309-316.
7. Mok KY, Sheerin U, Simón-Sánchez J, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol*. 2016;15:585-596. [Texto completo](#)
8. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89:148-151. [Texto completo](#)
9. Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112:101-107.
10. Munoz S, Garay F, Flores I, et al. Clinical heterogeneity of the chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Rev Med Chil*. 2001;129:515-521.
11. Land MH, Garcia-Lloret MI, Borzy MS, et al. Long-term results of bone marrow transplantation in complete DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:908-915.
12. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, et al. A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet*. 1992;51:957-963. [Texto completo](#)
13. Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet*. 2001;27:286-291.
14. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000;9:489-501. [Texto completo](#)
15. Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. *J Med Genet*. 2004;41:413-420. [Texto completo](#)
16. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, et al. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1997;61:620-629. [Texto completo](#)
17. Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, et al. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1157-1167.
18. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of *TBX1* in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;362:1366-1373.
19. Daw SCM, Taylor C, Kraman M, et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet*. 1996;13:458-460.

20. Sanka M, Tangsinmankong N, Loscalzo M, et al. Complete DiGeorge syndrome associated with CHD7 mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:952-954.
21. Vitelli F, Taddei I, Morishima M, et al. A genetic link between Tbx1 and fibroblast growth factor signaling. *Development*. 2002;129:4605-4611. [Texto completo](#)
22. Lindstrand A, Malmgren H, Verri A, et al. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:1233-1243.
23. Rope AF, Cragun DL, Saal HM, et al. DiGeorge anomaly in the absence of chromosome 22q11.2 deletion. *J Pediatr*. 2009;155:560-565.
24. Guo T, McDonald-McGinn D, Blonska A, et al. Genotype and cardiovascular phenotype correlations with TBX1 in 1,022 velo-cardio-facial/DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome patients. *Hum Mutat*. 2011;32:1278-1289.
25. Piotrowski T, Ahn D, Schilling TF, et al. The zebrafish van gogh mutation disrupts tbx1, which is involved in the DiGeorge deletion syndrome in humans. *Development*. 2003;130:5043-5052. [Texto completo](#)
26. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001;410:97-101.
27. Taddei I, Morishima M, Huynh T, et al. Genetic factors are major determinants of phenotypic variability in a mouse model of the DiGeorge/del22q11 syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11428-11431. [Texto completo](#)
28. Nowotschin S, Liao J, Gage PJ, et al. Tbx1 affects asymmetric cardiac morphogenesis by regulating Pitx2 in the secondary heart field. *Development*. 2006;133:1565-1573. [Texto completo](#)
29. Swaby JA, Silversides CK, Bekeschus SC, et al. Complex congenital heart disease in unaffected relatives of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;107:466-471.
30. Fénelon K, Mukai J, Xu B, et al. Deficiency of Dgcr8, a gene disrupted by the 22q11.2 microdeletion, results in altered short-term plasticity in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:4447-4452.
31. Stalmans I, Lambrechts D, De Smet F, et al. VEGF: a modifier of the del22q11 (DiGeorge) syndrome? *Nat Med*. 2003;9:173-182.
32. Gothelf D, Eliez S, Thompson T, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci*. 2005;8:1500-1502.
33. Glaser B, Debbane M, Hinard C, et al. No evidence for an effect of COMT Val158Met genotype on executive function in patients with 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2006;163:537-539. [Texto completo](#)
34. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1115-1117.

35. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003;63:308-313.
36. Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, et al. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm*. 2013;120:121-130.
37. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, et al. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2672-2681.
38. Habel A, McGinn MJ 2nd, Zackai EH, et al. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:2665-2671.
39. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med*. 2001;3:45-48.
40. Wilson TA, Blethen SL, Vallone A, et al. DiGeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes. *Am J Med Genet*. 1993;47:1078-1082.
41. Wang R, Martinez-Frias M, Graham JM Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-based and case-control approach. *J Pediatr*. 2002;141:611-617.
42. Gosseye S, Golaire MC, Verellen G, et al. Association of bilateral renal agenesis and Di George syndrome in an infant of a diabetic mother. *Helv Paediatr Acta*. 1982;37:471-474.
43. Novak RW, Robinson HB. Coincident DiGeorge anomaly and renal agenesis and its relation to maternal diabetes. *Am J Med Genet*. 1994;50:311-312.
44. Lupski JR, Langston C, Friedman R, et al. Di George anomaly associated with a de novo Y;22 translocation resulting in monosomy del(22)(q11.2). *Am J Med Genet*. 1991;40:196-198.
45. DeBerardinis RJ, Medne L, Spinner NB, et al. DiGeorge anomaly in a patient with isochromosome 18p born to a diabetic mother. *Am J Med Genet A*. 2005;138A:155-159.
46. Stewart TL, Irons MB, Cowan JM, et al. Increased incidence of renal anomalies in patients with chromosome 22q11 microdeletion. *Teratology*. 1999;59:20-22.
47. Lay-Son G, Palomares M, Guzman ML, et al. Palate abnormalities in Chilean patients with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:1726-1728.
48. Habel A, Herriot R, Kumararatne D, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014;173:757-765. [Texto completo](#)
49. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34:798-804. [Texto completo](#)
50. Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr*. 2005;164:146-153.

51. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, et al. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet.* 1993;45:313-319.
52. Zori RT, Boyar FZ, Williams NW, et al. Prevalence of 22q11 region deletions in patients with velopharyngeal insufficiency. *Am J Med Genet.* 1998;77:8-11.
53. D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, et al. Analysis of speech characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38:455-467. [Texto completo](#)
54. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, et al. Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:422-427. [Texto completo](#)
55. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;46:882-891.
56. Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2001;52:167-170.
57. Barrett DJ, Ammann AJ, Wara DW, et al. Clinical and immunologic spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Clin Lab Immunol.* 1981;6:1-6.
58. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007;370:1443-1452.
59. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, et al. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood.* 2004;103:1020-1025. [Texto completo](#)
60. Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, et al. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:397-403.
61. Saitta SC, Harris SE, McDonald-McGinn DM, et al. Independent de novo 22q11.2 deletions in first cousins with DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;124A:313-317.
62. Stanczak CM, Chen Z, Nelson SF, et al. Representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA) and comparison of binning and change-point methods of analysis: application to detection of del22q11.2 (DiGeorge) syndrome. *Hum Mutat.* 2008;29:176-181.
63. Naqvi N, Davidson SJ, Wong D, et al. Predicting 22q11.2 deletion syndrome: a novel method using the routine full blood count. *Int J Cardiol.* 2011;150:50-53.
64. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985 Oct 3;313(14):837-41.
65. Zhang L, Zhong T, Wang Y, et al. TBX1, a DiGeorge syndrome candidate gene, is inhibited by retinoic acid. *Int J Dev Biol.* 2006;50(1):55-61.

66. Vermot J, Niederreither K, Garnier JM, et al. Decreased embryonic retinoic acid synthesis results in a DiGeorge syndrome phenotype in newborn mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):1763-8. [Texto completo](#)
67. Roberts C, Ivins SM, James CT, et al. Retinoic acid down-regulates Tbx1 expression in vivo and in vitro. *Dev Dyn*. 2005 Apr;232(4):928-38. [Texto completo](#)
68. de Lonlay-Debeney P, Cormier-Daire V, Amiel J, et al. Features of DiGeorge syndrome and CHARGE association in five patients. *J Med Genet*. 1997 Dec;34(12):986-9. [Texto completo](#)
69. Markert ML, Devlin BH, Alexieff MJ, et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. 2007 May 15;109(10):4539-47. [Texto completo](#)
70. Janda A, Sedlacek P, Mejstrikova E, et al. Unrelated partially matched lymphocyte infusions in a patient with complete DiGeorge/CHARGE syndrome. *Pediatr Transplant*. 2007 Jun;11(4):441-7.
71. Gennery AR, Slatter MA, Rice J, et al. Mutations in CHD7 in patients with CHARGE syndrome cause T-B + natural killer cell + severe combined immune deficiency and may cause Omenn-like syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jul;153(1):75-80.
72. Theodoropoulos DS. Immune deficiency in CHARGE association. *Clin Med Res*. 2003 Jan;1(1):43-8. [Texto completo](#)
73. Lee KD, Okazaki T, Kato Y, et al. Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula associated with coarctation of the aorta, CHARGE association, and DiGeorge syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2008 Oct;24(10):1153-6.
74. Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, et al. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet*. 2011;54:3-8.
75. Tomita-Mitchell A, Mahnke DK, Larson JM, et al. Multiplexed quantitative real-time PCR to detect 22q11.2 deletion in patients with congenital heart disease. *Physiol Genomics*. 2010;42A:52-60.
76. Bales AM, Zaleski CA, McPherson EW. Patient and family experiences and opinions on adding 22q11 deletion syndrome to the newborn screen. *J Genet Couns*. 2010;19:526-534.
77. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1687-1694.
78. Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphicologic evaluation of 194 individuals and review of the literature. 2013;172:927-945.
79. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, et al. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations: a population-based study. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:498-508.

80. Filip C, Matzen M, Aukner R, et al. Superiorly based pharyngeal flap for treatment of velopharyngeal insufficiency in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Craniofac Surg*. 2013;24:501-504.
81. Markert ML, Boeck A, Hale LP, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341:1180-1189. [Texto completo](#)
82. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, et al. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol*. 2004;112:106-112.
83. Perez EE, Boksaczanin A, McDonald-McGinn D, et al. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003;112:e325. [Texto completo](#)
84. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, et al. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:573-579.
85. Davis CM, Kancharla VS, Reddy A, et al. Development of specific T-cell responses to Candida and tetanus antigens in partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1194-1199.
86. Azzari C, Gaminer E, Resti M, et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine*. 2005;23:1668-1671.
87. Sullivan KE. Live viral vaccines in patients with DiGeorge syndrome. *Clin Immunol*. 2004;113:3.
88. Waters V, Peterson KS, LaRussa P. Live viral vaccines in a DiGeorge syndrome patient. *Arch Dis Child*. 2007;92:519-520.
89. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al. ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:596-603.
90. Lin CE, Hwang KS, Hsieh PH, et al. Treatment of schizophreniform disorder by aripiprazole in a female adolescent with 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:1141-1143.
91. Ysunza A, Pamplona MC, Molina F, et al. Surgical planning for restoring velopharyngeal function in velocardiofacial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1572-1575.
92. Spruijt NE, Reijmanhinze J, Hens G, et al. In search of the optimal surgical treatment for velopharyngeal dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome: a systematic review. *PLoS ONE*. 2012;7:e34332. [Texto completo](#)
93. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:341-347.
94. Brskett M, Roberts R. Evaluation and treatment of children with primary immune deficiency in the emergency department. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2007;8:96-103.

95. Matarazzo P, Tuli G, Fiore L, et al. Teriparatide (rhPTH) treatment in children with syndromic hypoparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:53-59.
96. Chinn I, Olsen J, Skinner M, et al. Parathyroid and thymus transplantation in DiGeorge syndrome. *Clin Immunol.* 2006;119:S141.
97. Butcher NJ, Chow EW, Costain G, et al. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2012;14:836-843.
98. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:492-498.
99. Van Mierop LH, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol.* 1986;58:133-137.
100. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;138A:307-313.
101. Choi JH, Shin YL, Kim GH, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res.* 2005;63:294-299.
102. Stagi S, Lapi E, Gambineri E, et al. Thyroid function and morphology in subjects with microdeletion of chromosome 22q11 (del(22)(q11)). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:839-844.
103. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:868-869.
104. Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum.* 1997;40:430-436.
105. Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, et al. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns.* 1999;10:71-78.
106. da Silva Dalben G, Richieri-Costa A, de Assis Taveira LA. Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:e46-e51.
107. Zemble R, Luning Prak E, McDonald K, et al. Secondary immunologic consequences in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Immunol.* 2010;136:409-418.
108. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, et al. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. 2003;143:277-278.
109. Mansour AM, Goldberg RB, Wang FM, et al. Ocular findings in the velo-cardio-facial syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1987;24:263-266.

110. Zarchi O, Attias J, Raveh E, et al. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. *J Pediatr*. 2011;158:301-306.

Imagens

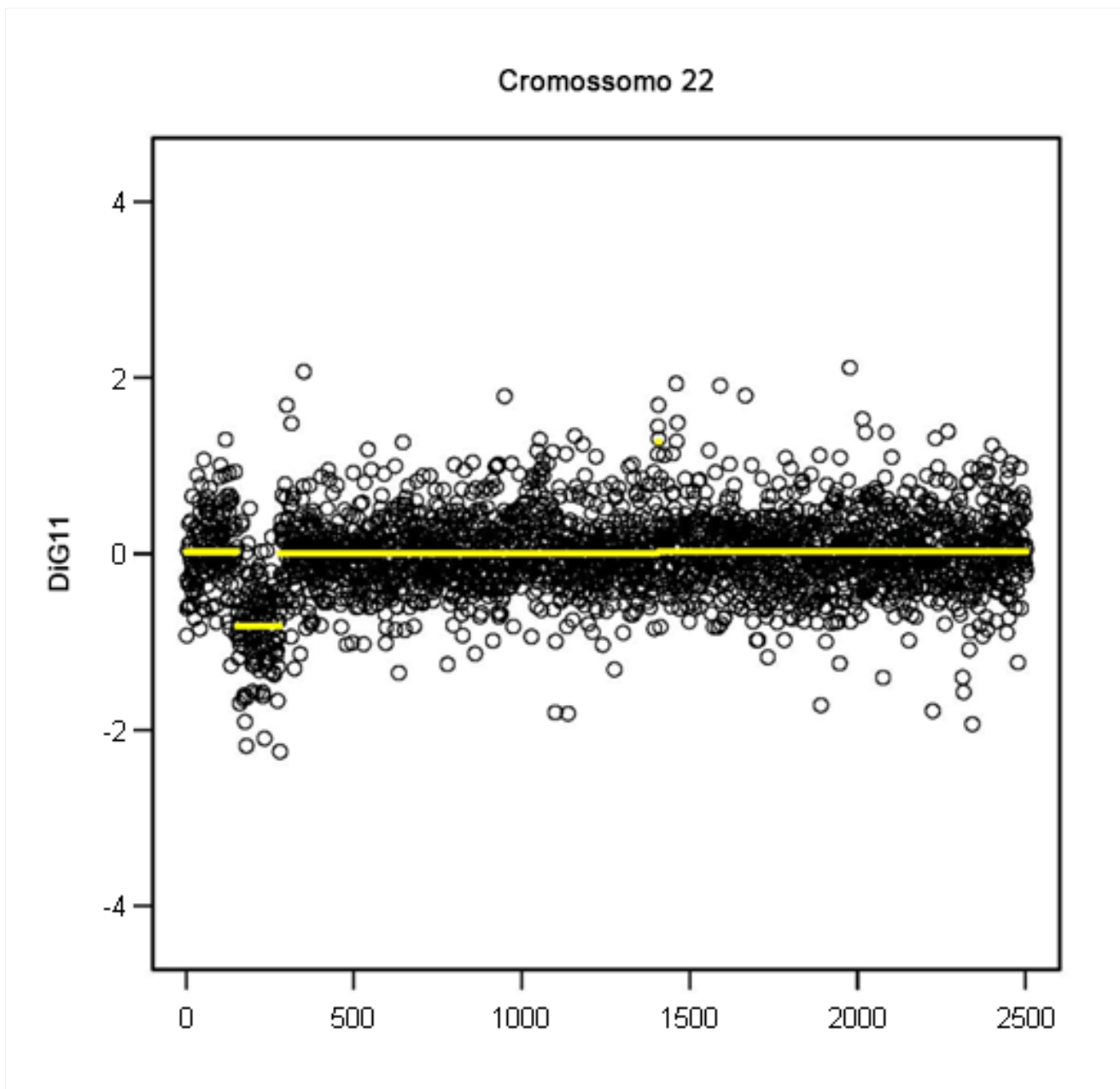


Figura 1: Perda de 1 cópia de 22q11.2, demonstrada por análise do número de cópias por microarray

Dos acervos de Sean A. McGhee, MD e Maria Garcia Lloret, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sean A. McGhee, MD

Assistant Clinical Professor
Stanford University, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: SAMG is a co-author of a reference cited in this monograph.

Maria Garcia Lloret, MD

Assistant Professor
David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: MGL is a co-author of a reference cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Gabriela M. Repetto, MD

Director
Centro de Genética Humana, Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

DIVULGAÇÕES: GMR is a co-author of a reference cited in this monograph.

Lisa Kobrynski, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics
Division of Pulmonary, Allergy & Immunology, Cystic Fibrosis, and Sleep, Emory University, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: LK is an investigator in clinical trials by Baxter Bioscience. These trials do not involve patients with 22q11DS. LK is an author of a number of references cited in this monograph.