

# Síndromes de deleção 22q11.2 (Síndrome Velocardiofacial/DiGeorge): aspectos epidemiológicos, genéticos e clínicos

Dra. Fabíola Paoli Monteiro <sup>1,2</sup>

Prof. Dra Vera Lúcia Gil-da-Silva Lopes <sup>1</sup>

E-mail: [fabiola.monteiro@uol.com.br](mailto:fabiola.monteiro@uol.com.br)/[vlopes@fcm.unicamp.br](mailto:vlopes@fcm.unicamp.br)

<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, University of Campinas, SP, Brazil.  
Tessália Vieira de Camargo Street, 126 –CEP 13083-887  
Campinas, SP, Brazil. Phone: 55 19 3521-8908/FAX 55 19 3521-8909

<sup>2</sup> Consultório Dra. Fabíola P Monteiro – Av. Vereador José Diniz, 3457 – Campo Belo  
São Paulo/SP, Brasil  
Tel: 11 4506-6555/ Tel/FAX 11 4506 - 6556





Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Aspectos epidemiológicos

## A importância das 22q11.2DS

- Deleção intersticial mais frequente na espécie humana, estimada em 1/4000 nativos
- Principal causa de fendas orais sindrômicas
- 2<sup>a</sup> mais frequente alteração cromossômica associada a cardiopatia congênita relevante
- Principal fator genético isolado de risco para a esquizofrenia: modelo para estudos



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Aspectos Genéticos

- Quatro blocos de LCRs (“low copy repeats”) com alto grau de homologia: predisposição a ocorrência de rearranjos meióticos desiguais
- Deleção: Típica 3 Mb (90%), Atípica 1,5 Mb (aprox 10%) e outras <1%
- “De novo” em torno de 85% X Herdada aprox. 15%
- Risco de 50% de recorrência na irmandade se herdada e para prole de afetado
- Correlação genótipo-fenótipo sem sucesso até o momento – mais de 35 genes funcionais (*TBX1*, *CKRL*, *COMT* e *PRODH*)



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Manifestações clínicas

- Amplo espectro fenotípico: mais de 180 manifestações clínicas em diversos órgãos ou sistemas
- Grande variabilidade clínica inter e intrafamiliar
- Variabilidade dificulta suspeição e retarda o diagnóstico
- Principais: Malformações cardíacas, alterações palatais, imunológicas, neurocognitivas, distúrbios psiquiátricos e dismorfismos craniofaciais



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Malformações cardíacas

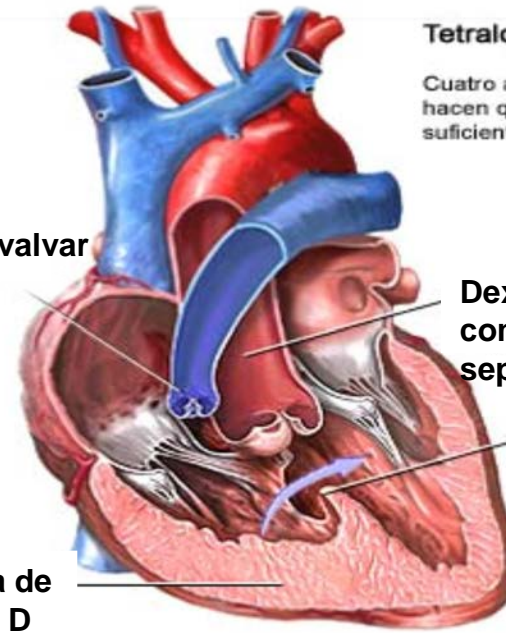
- Principal causa de morbimortalidade: 90% das causas de óbito
- Ocorrem em aproximadamente 74 – 80% dos afetados
- Principalmente defeitos conotrunciais
- ✓ Em torno de 13% detecta-se a deleção 22q11.2
- Raramente encontrada em pacientes com malformações cardíacas isoladas – 0 a 1%



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Tetralogia de Fallot

Estenose infundíbulo-valvar pulmonar



Tetralogia de Fallot

Cuatro anomalías que hacen que la sangre circule sin suficiente oxígeno por el cuerpo

Dextroposición aórtica com cavalgamento septal

Defeito de septo Interventricular

Hipertrofia de Ventrículo D

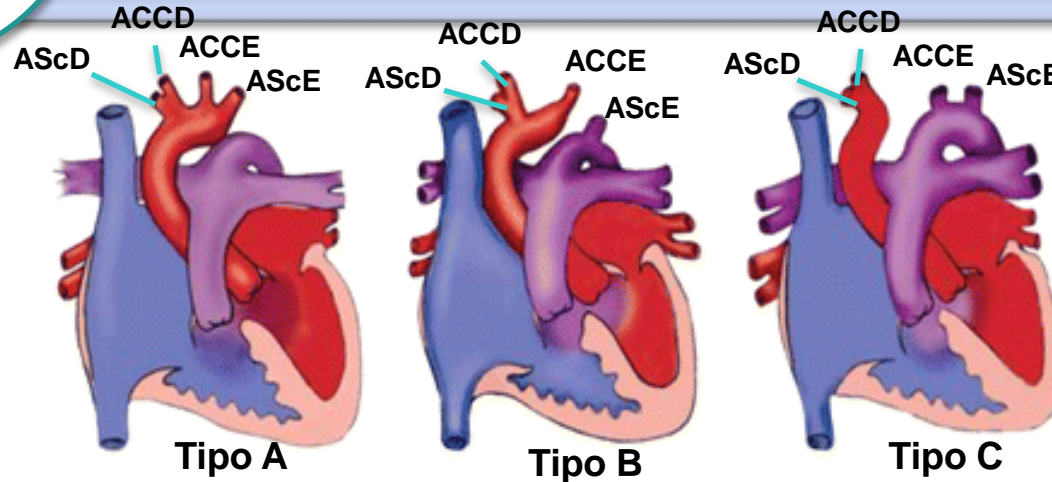
ADAM

- Presente em 13 – 22% dos pacientes positivos para a deleção
- Três formas clínicas:
  - ✓ ToF “clássica” com estenose pulmonar ➡ deleção < 20%
  - ✓ ToF – AP com ducto arterioso patente (Tipo A)
  - ✓ ToF – AP com presença de artérias colaterais aorto-pulmonares maiores (MAPCA) (Tipos B e C) ➡ deleção em até 50%



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Interrupção de arco aórtico



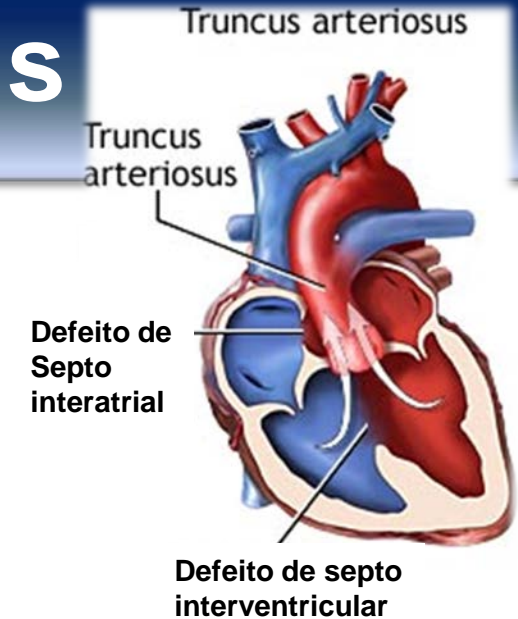
- Malformação cardíaca rara: 2/100 000 NV
- Presente em 6% – 9% dos afetados ➡ quase sempre tipo B
- Três tipos, em função do local da interrupção:
  - ✓ Tipo A: Distal à origem da A. Subclávia E
  - ✓ Tipo B: Entre A. Carótida comum E e A. subclávia E ➡ deleção em torno de 50% dos casos
  - ✓ Tipo C: Entre as Aa. Carótidas comuns D e E



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Truncus arteriosus

- Tronco arterial único emergindo através de válvula semilunar única, que supre as circulações sistêmica, coronariana e pulmonar



- Presente em 5% - 10% dos portadores da deleção 22q11.2
- Detecta-se a deleção em aproximadamente 20% a 40% dos casos
- Combinação TA + IAo → Altamente sugestiva da deleção





Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# DSIV e alterações cardiovasculares

- Defeitos de septo interventricular
  - ✓ 13% - 18% dos afetados, frequentemente associados a anomalias de arco aórtico e/ou da arborização pulmonar arterial
  - ✓ Deleção é encontrada em 1% a 10% dos pacientes
- Anomalias de arco aórtico
  - ✓ Mais comumente associadas a malformações cardíacas primárias
  - ✓ Observados de forma isolada em torno de 5% a 9% dos afetados
- Anomalias da arborização vascular pulmonar
  - ✓ Frequentemente associadas a malformações cardíacas ➡ implicação na abordagem cirúrgica



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Alterações Palatais

- Ocorrem em 49% a 69% dos afetados:
  - ✓ Mais frequente insuficiência velofaríngea, em torno de 30 – 50%
  - ✓ Fendas submucosas: 5% - 18%
  - ✓ FP ou FLP: 9% - 15%
  - ✓ Fenda labial isolada: infrequente, em torno de 3%
- Voz anasalada é frequente – primária ou secundária
- Podem levar secundariamente a hipoacusia, refluxo oronasal, disfagia e dificuldades alimentares



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Alterações Imunológicas

- Em torno de 80% dos positivos para a deleção
- Imunidade celular mais comprometida que humoral
- Na infância: timo hipoplásico e redução da contagem absoluta de linfócitos T, com normalização no adulto
- Alta frequência de infecções de repetição, sem relação direta com alterações laboratoriais
- Imunodeficiência grave  $\leq 1\%$  - secundária a aplasia tímica ou ausência total de células T



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Hipocalcemia

- Observada em 17% - 60% dos afetados
- ✓ Secundária a hipoplasia das paratireóides – altamente preditiva
- ✓ Em geral neonatal, com posterior melhora
- ✓ Pode manifestar-se no adulto: tetania, convulsões



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Alterações Neurocognitivas

- RDNPM: hipotonia, incoordenação motora e equilíbrio
- Atraso e distúrbios de linguagem:
  - ✓ Crianças: expressiva mais comprometida que receptiva
  - ✓ Adultos: dificuldade em processar e integrar as informações provenientes da comunicação verbal
- Adolescentes e adultos:
  - ✓ Dificuldades de aprendizagem: déficit não-verbal – QIV>QIE
  - ✓ Deficiência intelectual em aprox. 45%, em geral leve
  - ✓ Maioria inteligência limítrofe ou médio inferior



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Distúrbios Comportamentais e Psiquiátricos

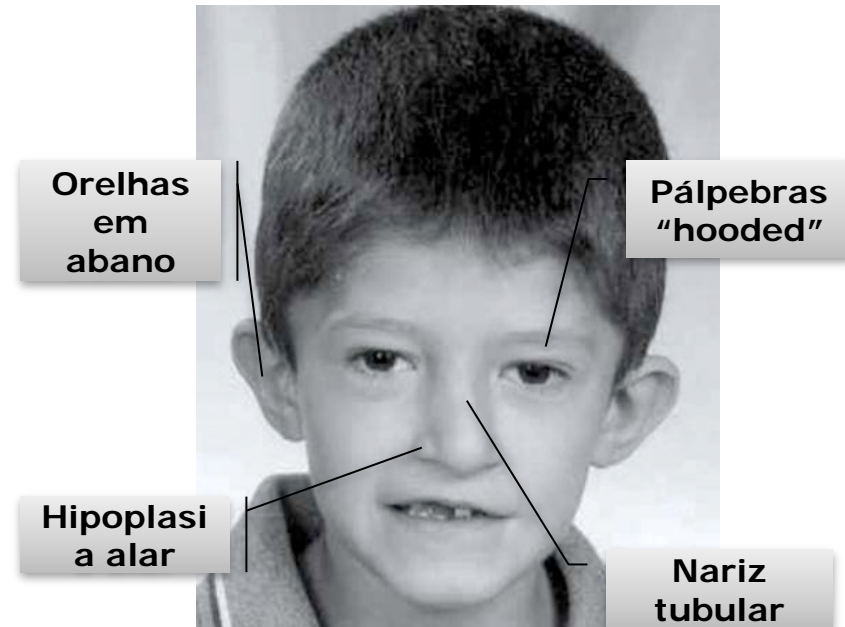
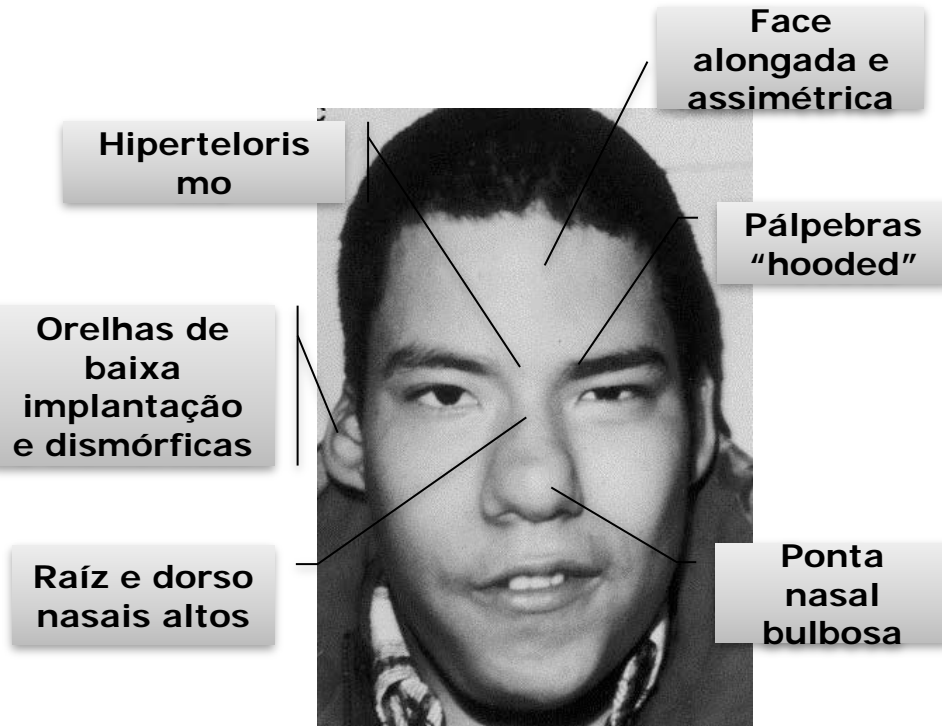
- Maior incidência de TDAH, impulsividade, ansiedade, tendência ao isolamento social
- Esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos e esquizoafetivos
- ✓ Ocorrem em até 30% dos afetados
- ✓ Início adulto: aprox. 1 a 2% de positivos para a deleção
- ✓ Início infantil: > frequência – em torno de 6% da deleção
- ✓ Gravidade, sintomas e resposta terapêutica semelhante
- ✓ Frequência e gravidade maior de distúrbios de comportamento associados
- Outros distúrbios psiquiátricos: TOC, TAB, autismo



Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Fenótipo Craniofacial

- Extremamente variável, muitas vezes pode ser sutil
- ✓ Observador não-treinado pode não notar dismorfismos





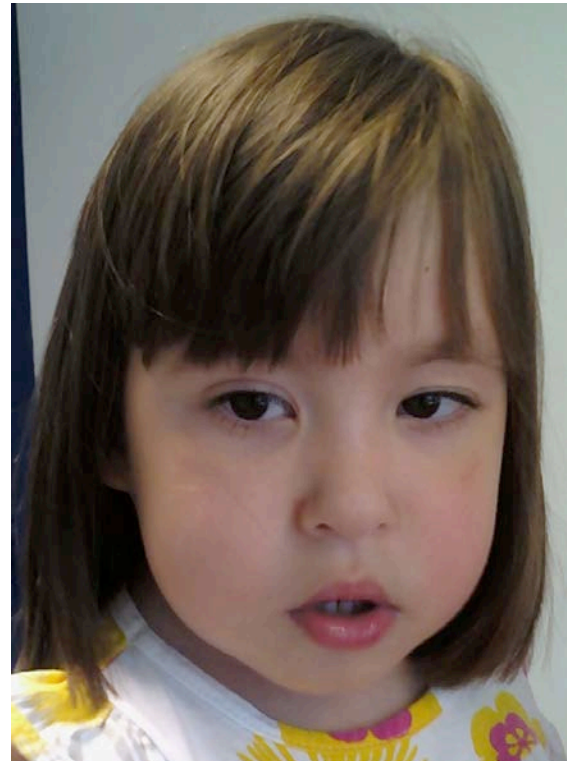
Projeto  
**CRÂNIO-FACE BRASIL**

# Fenótipo Craniofacial

- Fenótipo é evolutivo – menores de 2 anos, ocasionalmente não apresentam dismorfismos ou são discretos



**1 ano e 2 meses**



**2 anos e 10 meses**

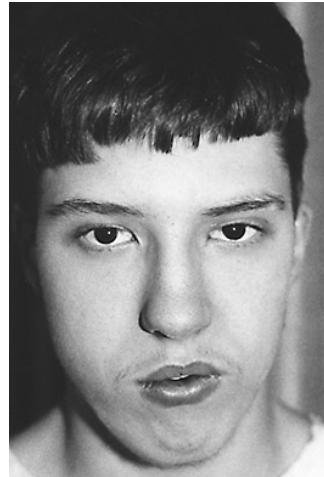
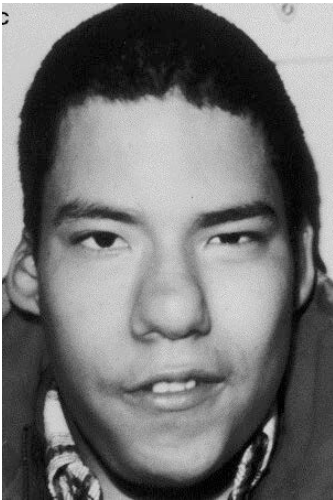




Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Exame dismorfológico - Face

Alongada



Assimétrica

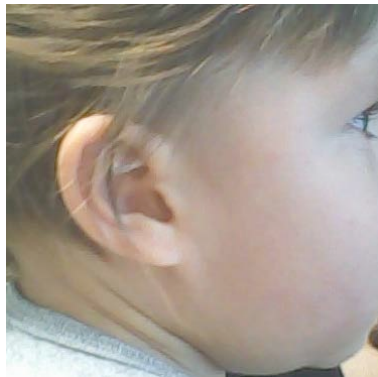




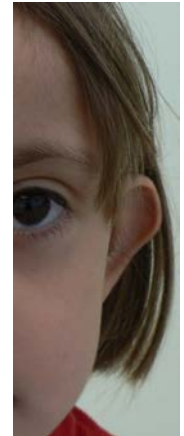
Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Exame dismorfológico - Orelhas

## Baixa implantação



## Antevertidas



## Dismórficas





Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Exame dismorfológico - Olhos

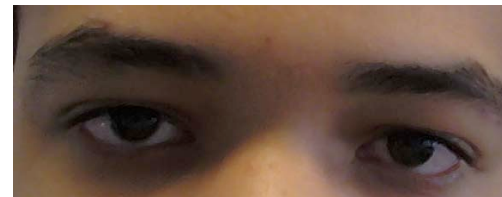
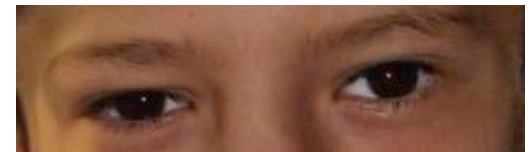
Hipertelorismo



Fendas palpebrais estreitas



Pálpebras "hooded"





Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Exame dismorfológico - Nariz

Raíz nasal  
alta\alargada

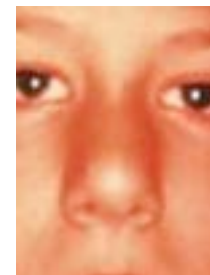
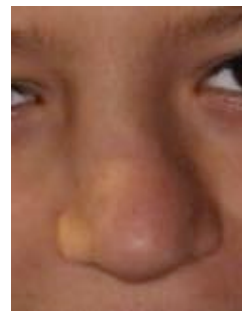
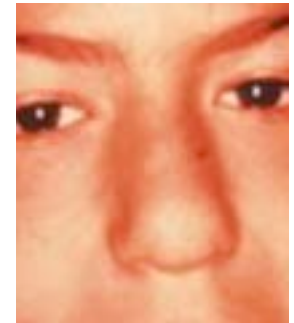


Alta



Alargada

Dorso: alto, alargado,  
tubular

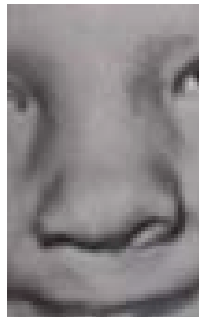
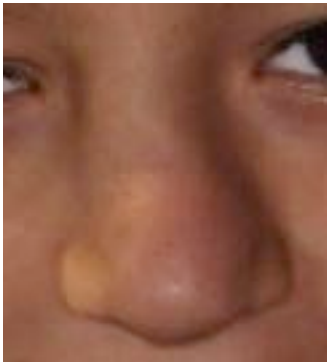




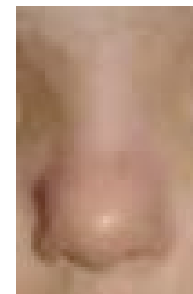
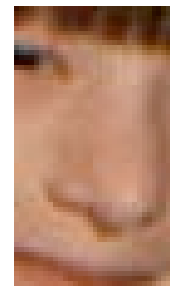
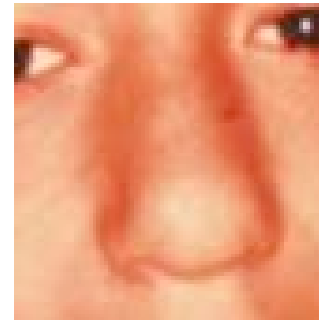
Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Exame dismorfológico - Nariz

Ponta nasal: bulbosa\bífida



Hipoplasia alar





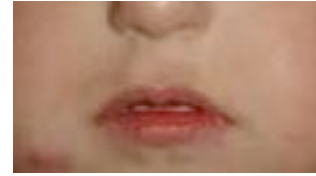
Projeto  
**CRÂNIO-FACE BRASIL**

# Exame dismorfológico - Boca

Pequena



Comissuras bucais para  
baixo







Projeto  
**CRÂNIO-FACE BRASIL**

# Exame dismorfológico - Membros

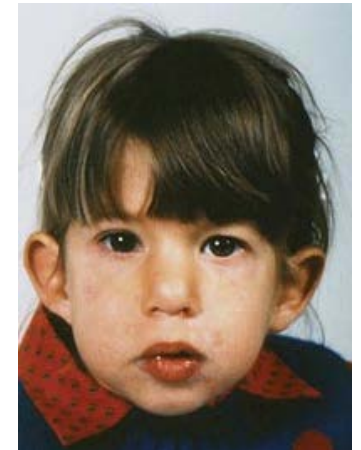
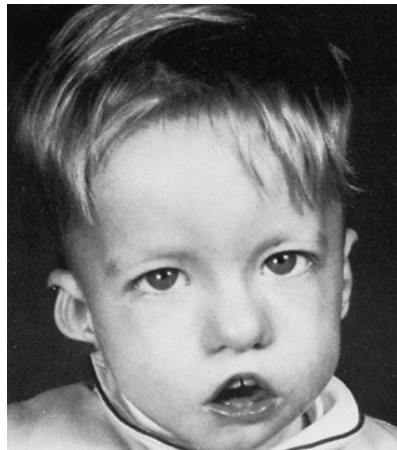
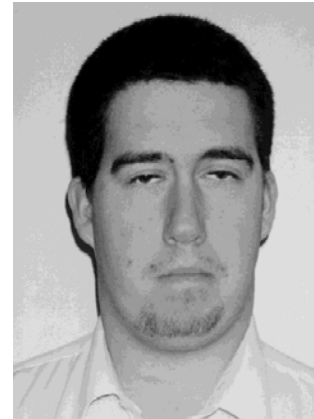
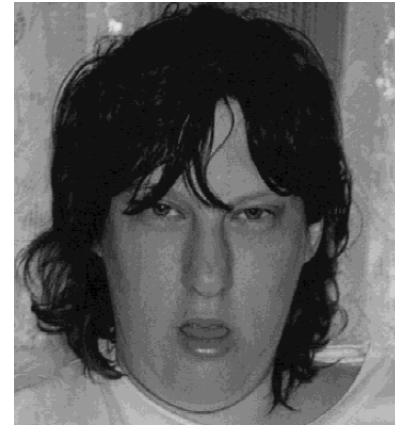
Dedos e artelhos afilados e alongados





Projeto  
**CRÂNIO-FACE BRASIL**

# Variabilidade Fenotípica







Projeto  
CRÂNIO-FACE BRASIL

# Diagnóstico

## ■ Diagnóstico

- ✓ Cariótipo de alta resolução: detecta aprox. 20% dos casos
- ✓ FISH: principal método diagnóstico (Sonda Tuple1) – não detecta alterações em outros cromossomos (fenocópias)
- ✓ MLPA: detecta deleções típicas, atípicas e fenocópias (del10p13-14)
- ✓ Array-CGH: detecta deleções típicas, atípicas, fenocópias e microdeleções/microduplicações em qualquer outro cromossomo



Projeto  
**CRÂNIO-FACE BRASIL**

# Tratamento

- **Tratamento e seguimento**
  - ✓ Investigação e manejo das malformações associadas e prevenção de complicações secundárias
  - ✓ Equipe multidisciplinar



# Aconselhamento Genético

- Necessidade de pesquisa da deleção nos genitores– aprox. 15% dos casos são herdados:
- ✓ Genitores negativos para a deleção: risco desprezível de recorrência na prole
- ✓ Um dos genitores positivo para a deleção: risco de recorrência de 50% na prole e necessidade de investigação clínica do genitor afetado
- ✓ Prole de propósito afetado: risco de ocorrência de 50%



# Fontes - Fotografias

- Kapadia RK, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. CMAJ. 2008 Feb 12;178(4):391-3.
- Halder A, Fauzdar A, Kabra M, Saxena A. Detection of 22 q11.2 hemizygous deletion by interphase FISH in a patient with features of CATCH 22 syndrome. Indian Pediatr. 2005 Dec;42(12):1236-9
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1443-52.
- Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. Am J Med Genet. 1998 Jul 10;81(4):328-37.
- Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. Arch Dis Child. 1998 Oct;79(4):348-51.



# Fontes - Fotografias

- McCandless SE, Scott JA, Robin NH. Deletion 22q11: a newly recognized cause of behavioral and psychiatric disorders. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998 May;152(5):481-4.
- Fernández L, Nevado J, Santos F, Heine-Suñer D, Martinez-Glez V, García-Miñaur S, Palomo R, Delicado A, Pajares IL, Palomares M, García-Guereta L, Valverde E, Hawkins F, Lapunzina P. A deletion and a duplication in distal 22q11.2 deletion syndrome region. Clinical implications and review. BMC Med Genet. 2009 Jun 2;10:48
- Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E, Wang P, Cohen M, Randall P, Larossa D, Driscoll DA. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. J Commun Disord. 2000 May-Jun;33(3):187-203
- Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). Images Paediatr Cardiol. 2005 Apr;7(2):23-34.



# Fontes - Fotografias

- Emedicine at Medscape – DiGeorge Syndrome: acessível em <http://emedicine.medscape.com/article/886526-clinical>
- Immunodeficiency Search – Facial dysmorphism, 22q11.2 deletion syndrome: acessível em [http://www.immunodeficiencysearch.com/facial-dysmorphology#!\\_facial-dysmorphology](http://www.immunodeficiencysearch.com/facial-dysmorphology#!_facial-dysmorphology)
- 22q11 Deletion Syndrome - An Educators Guide to Understanding VCFS - Brandeis University/Children's Hospital of Boston. Laura Ritinski-Mack, Dita Obler, Leslie Smoot and Judith Tsipis: acessível em [http://www.cardiogenetics.org/del22q11\\_guide\\_layout.asp](http://www.cardiogenetics.org/del22q11_guide_layout.asp)
- <http://www.studyblue.com/notes/n/genetics-exam-1/deck/5874629>
- <http://www.studyblue.com/notes/n/chromosomal-and-genetic-disorders/deck/3137289>
- The University of Kansas Medical Center –Cytogenetics Lab Virtual Tour: acessível em <http://www2.kumc.edu/genetics/lab/station09.html>