

# Síndrome de deleção 22q11 e cardiopatias congênicas complexas

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA<sup>1</sup>, PATRÍCIA TREVISAN<sup>2</sup>, DAYANE BOHN KOSHIYAMA<sup>3</sup>, CARLO BENATTI PILLA<sup>4</sup>, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN<sup>5</sup>, MARILEILA VARELLA-GARCIA<sup>6</sup>, GIORGIO ADRIANO PASKULIN<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Doutorando em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, Porto Alegre, RS

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Sul - PUC-RS; Bolsista do Laboratório de Citogenética da UFCSPA, Porto Alegre, RS

<sup>3</sup> Biomédica; Mestranda em Patologia pela UFCSPA, Porto Alegre, RS

<sup>4</sup> Médico-Cardiologista Pediátrico do Hospital da Criança Santo Antônio - HCSA/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - CHSCPA, Porto Alegre, RS

<sup>5</sup> Médico-Geneticista da UFCSPA/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - CHSCPA; Professor da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, Porto Alegre, RS

<sup>6</sup> Bióloga, Professora e Citogeneticista responsável pelo Laboratório de Citogenética da Division Medical Oncology, University of Colorado Denver, EUA

<sup>7</sup> Médico-Geneticista da UFCSPA/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - CHSCPA; Professor da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia e Citogeneticista Responsável pelo Laboratório de Citogenética da UFCSPA, Porto Alegre, RS

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a frequência da síndrome de deleção 22q11 (SD22q11) entre pacientes portadores de cardiopatia congênita do tipo complexa. **Métodos:** A amostra foi constituída por uma coorte prospectiva e consecutiva de pacientes com cardiopatia complexa em sua primeira hospitalização em uma unidade de tratamento intensivo cardiológica de um hospital pediátrico. Para cada paciente foi preenchida uma ficha de avaliação, com coleta de dados clínicos, e realizado o cariótipo de alta resolução e técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) com pesquisa de microdeleção 22q11. Os defeitos cardíacos foram classificados por um cardiologista participante do estudo. **Resultados:** A amostra foi composta de 66 pacientes. Quanto à análise cariotípica, alterações foram observadas em cinco pacientes (7,6%); contudo, nenhum deles apresentava deleção 22q11. A avaliação pela técnica de FISH pôde ser realizada com sucesso em 65 pacientes, sendo que a microdeleção 22q11 foi identificada em dois (3,1%). Dos 66 pacientes com defeitos complexos, 52 eram portadores de malformações do tipo conotruncal, sendo que em 51 a pesquisa para microdeleção 22q11 foi realizada. Os dois pacientes portadores da microdeleção 22q11 fizeram parte deste grupo, representando uma frequência de 3,9%. Eles apresentavam tetralogia de Fallot. **Conclusão:** A SD22q11 é uma anormalidade frequente entre pacientes com cardiopatias congênicas complexas e conotruncais. Variações da frequência da SD22q11 entre os estudos parecem estar associadas, principalmente, com a forma adotada para a seleção da amostra e às características da população em análise.

**Unitermos:** Síndrome de DiGeorge; hibridização *in situ* fluorescente; cardiopatias congênicas; cromossomos humanos par 22.

## SUMMARY

### 22q11.2 deletion syndrome and complex congenital heart defects

**Objective:** Investigate the frequency of 22q11 deletion syndrome among patients with complex congenital heart disease. **Methods:** A prospective and consecutive cohort of patients with complex heart defects was evaluated in their first hospitalization at a cardiac intensive care unit of a pediatric hospital. For each patient a protocol of demographic and clinical evaluation was filled. High resolution karyotype and 22q11 microdeletion by fluorescence *in situ* hybridization was investigated. The heart defects were classified by a cardiologist of the study. **Results:** The cohort comprised 66 patients. Karyotypic anomalies were observed in 5 patients (7.6%), however none of those was the 22q11 deletion. Evaluation by means of FISH was successful in 65 patients and 22q11 microdeletion was identified in 2 (3.1%). Of the 66 patients with complex defects, 52 were carriers of conotruncal malformations and in 51 the 22q11 microdeletion analysis by FISH was successful. Both 22q11 microdeletion carriers belonged to this group, representing a frequency of 3.9%. They presented tetralogy of Fallot. **Conclusion:** 22q11DS is a frequent abnormality among patients with complex and conotruncal heart defects. Variations of the 22q11DS frequency among studies seem to be mainly associated to criteria for patient selection and specific characteristics of the population in analysis.

**Keywords:** DiGeorge syndrome; *in situ* hybridization; fluorescence; heart defects, congenital; chromosomes, human, pair 22.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – CHSCPA e University of Colorado Denver, EUA

Artigo recebido: 06/09/2010  
Aceito para publicação: 23/10/2010

**Suporte Financeiro:**  
Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA e Laboratório de Citogenética da UFCSPA, Brasil, e University of Colorado Denver, EUA.

**Correspondência para:**  
Giorgio Adriano Paskulin  
Rua Sarmento Leite, 245/403 - Centro  
Porto Alegre, RS  
CEP: 90050-170  
Tel: (51) 3303-8771  
Fax: (51) 3303-8810  
paskulin@ufcspa.edu.br

**Conflito de interesses:** Não há.

## INTRODUÇÃO

As malformações cardíacas congênitas representam um grupo heterogêneo de doenças com consequências hemodinâmicas variáveis e, assim, com diferentes necessidades de seguimento e intervenção. Dentre elas, destacam-se os defeitos cardíacos complexos, especialmente pela sua gravidade. Ainda dentro deste subgrupo encontram-se as cardiopatias conotruncais, defeitos que se caracterizam por alterações nas vias de saída do coração. Estes correspondem a cerca de 50% das cardiopatias congênitas encontradas em recém-nascidos<sup>1</sup> e apresentam uma importante associação com doenças genéticas, em especial a síndrome de deleção 22q11 (SD22q11, *OMIM* #188400 / #192430<sup>2</sup>), também chamada de síndrome velocardiofacial ou síndrome de DiGeorge<sup>3,4</sup>.

Esta síndrome se caracteriza clinicamente por uma alta variabilidade fenotípica, não existindo achados patognômicos para a mesma, o que dificulta em muito o seu diagnóstico. Ela ocorre devido a uma deleção na região 11 do braço longo do cromossomo 22 (ou seja, em 22q11) que se segrega ao longo das famílias de forma autossômica dominante, ou seja, um indivíduo afetado possui 50% de chance de transmiti-la a seus filhos. Quanto ao seu diagnóstico, o cariótipo de alta resolução possui limitações e é capaz de identificar menos de 15% dos pacientes afetados. O teste considerado padrão-ouro é a hibridização *in situ* fluorescente (FISH), que detecta mais de 90% dos casos<sup>5,6</sup>.

Assim, frente à quase inexistência de estudos relacionados em nosso meio e à variabilidade dos índices observados na literatura em geral, o objetivo do presente trabalho foi verificar a frequência da SD22q11 entre pacientes portadores de cardiopatia congênita do tipo complexa.

## MÉTODOS

A amostra foi constituída por uma coorte prospectiva e consecutiva de pacientes em sua primeira hospitalização devido à malformação cardíaca congênita complexa na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), durante o período de um ano. Esta amostra fez parte do estudo descrito por Rosa *et al.* (2008).<sup>3</sup> Para cada paciente, foi preenchida uma ficha de avaliação, com coleta de dados clínicos como sexo, idade, etnia, procedência, motivo da internação e diagnóstico cardiológico. A descrição das malformações cardíacas, bem como a classificação em defeitos complexo e conotruncal, foram realizadas por um cardiologista participante do estudo, levando sempre em consideração os resultados da ecocardiografia, do cateterismo e da descrição da cirurgia cardíaca. Estes pacientes foram também submetidos ao cariótipo de alta resolução por bandas GTG ( $\geq 550$  bandas) e técnica de hibridização *in situ* fluorescente com pesquisa de microdeleção 22q11, utilizando-se da sonda de DNA comercialmente disponí-

vel *DiGeorge/VCFS Region Probe (TUPLE 1)*, seguindo um protocolo padrão de codenaturação.

O processamento e a análise dos dados foram realizados através dos programas SPSS (versão 12.0) e PEPI (versão 4.0). O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação das frequências encontradas em nosso estudo e a literatura. Foram considerados significantes valores de  $P < 0,05$ . Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA e do CHSCPA.

## RESULTADOS

Dos 207 pacientes com cardiopatia congênita hospitalizados pela primeira vez na UTI e nos quais os responsáveis consentiram em participar do estudo, 66 (31,9%) apresentavam malformação do tipo complexa. Quarenta e três deles eram do sexo masculino (65,2%) e 23 do feminino (34,8%), sendo a maioria eurodescendentes (77,3%). Suas idades variaram de um dia de vida a 10 anos (51% possuíam idade inferior a um mês). A maior parte dos pacientes era proveniente do interior do estado do Rio Grande do Sul (59,1%), e o principal motivo de internação na UTI foi a realização de cirurgia cardíaca (74,2%). Os defeitos cardíacos apresentados pelos pacientes estão descritos na Tabela 1. O mais importante deles foi a tetralogia de Fallot (30,3%). Quanto à análise cariotípica, alterações foram observadas em cinco pacientes (7,6%): quatro casos de trissomia livre do cromossomo 21 e um de trissomia livre do cromossomo 18. Nenhum caso de deleção 22q11 foi identificado através desse exame. A análise pela técnica de FISH pôde ser realizada com sucesso em 65 pacientes, e a microdeleção 22q11 foi identificada em dois casos (3,1%) (dois pacientes portadores de tetralogia de Fallot). Dos 66 pacientes com defeitos complexos, 52 eram portadores de defeitos cardíacos do tipo conotruncal, sendo que em 51 deles a pesquisa para microdeleção 22q11 foi realizada. Os dois pacientes portadores da microdeleção 22q11 fizeram parte deste grupo, representando uma frequência de 3,9% (2/51) (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Em nossa revisão da literatura, encontramos apenas um estudo avaliando a frequência de SD22q11 entre pacientes com cardiopatia congênita complexa. Mehraein *et al.* (1997)<sup>7</sup>, avaliando amostra de 40 pacientes, encontraram um índice de deleção de 22,5%. Este foi significativamente maior que o verificado em nosso estudo (3,1%). Acreditamos que isso possa ter relação com os critérios de seleção adotados no primeiro trabalho, que avaliou uma amostra advinda de departamentos de genética clínica e de cardiologia pediátrica na Alemanha.

Sabe-se que a SD22q11 apresenta uma importante relação com defeitos do tipo conotruncal<sup>3</sup>, sendo que, em nossa amostra, 52 dos 66 pacientes com cardiopatia congênita complexa possuíam este defeito (78,8%). Estes re-

**Tabela 1** – Defeitos cardíacos congênitos observados nos pacientes, classificados de acordo com os resultados da análise cariotípica e pela técnica de FISH

Defeitos cardíacos congênitos	Total N	Cariótipo normal		Cariótipo alterado e FISH normal		
		FISH Normal	del22q11.2	Sem FISH	+21	+18
TOF *	20	14	2		3	1
TGA *	12	11		1		
Hipoplasia de VE	8	8				
AP + SI *	5	5				
AP + CIV *	5	5				
DVSVD *	4	4				
AT	4	4				
TA *	3	3				
DVEVE *	2	2				
DAVPT	2	2				
DSAV (+ TOF) *	1				1	
Total	66	58	2	1	4	1
% +	100	88	3	1,5	6	1,5

AP, atresia pulmonar; AT, atresia tricúspide; CIV, comunicação interventricular; DSAV, defeito de septo atrioventricular; DVEVE, dupla via de entrada de ventrículo esquerdo; DVSVD, dupla via de saída de ventrículo direito; DAVPT, retorno venoso pulmonar anômalo total; SI, septo íntegro; TA, truncus arteriosus; TGA, transposição das grandes artérias; TOF, tetralogia de Fallot; VE, ventrículo esquerdo; +21, trissomia livre do cromossomo 21 e +18, trissomia livre do cromossomo 18; \*, defeitos conotrunciais da amostra; +, calculado sobre os 66 pacientes.

**Tabela 2** – Comparação da frequência de SD22q11 entre pacientes com defeitos cardíacos conotrunciais encontrada em nosso estudo e a literatura

Trabalhos	Idade	N	Cardiopatía conotruncal*		SD22q11 (%)	P
			+	Outros		
Iserin <i>et al.</i> <sup>1</sup>	RN	104	95 (44)	9 (6)	50 (48)	0,0000
Derbent <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1 m - 9 a	30	ND (5)	ND (4)	9 (30)	0,0016
Goldmuntz <i>et al.</i> <sup>16</sup>	ND	17	17 (5)	-	5 (29)	0,0088
Goldmuntz <i>et al.</i> <sup>18</sup>	ND	251	179 (42)	72 (3)	45 (18)	0,0100
Webber <i>et al.</i> <sup>17</sup>	1d - 4m	46	41 (6)	5 (2)	8 (17)	0,0434
Worthington <i>et al.</i> <sup>19</sup>	ND	90	81 (13)	9 (2)	15 (17)	0,0306
Khositseth <i>et al.</i> <sup>14</sup>	ND	61	49 (8)	12 (1)	9 (15)	0,0639
Devriendt <i>et al.</i> <sup>8</sup>	ND	140	ND	ND	18 (13)	0,1071
Lewin <i>et al.</i> <sup>9</sup>	ND	73	53 (7)	20	7 (10)	0,3054
Anaclerio <i>et al.</i> <sup>12</sup>	1 d - 5 a	329	ND (27)	-	27 (8)	0,3999
Takahashi <i>et al.</i> <sup>10</sup>	1 m - 16 a	64	35 (4)	29 (1)	5 (8)	0,4604
Ziolkowska <i>et al.</i> <sup>4</sup>	0 - 20 a	214	160 (ND)	54 (ND)	15 (7)	0,5401
Beauchesne <i>et al.</i> <sup>13</sup>	18 a - 70 a	103	103 (6)	-	6 (6)	1,0000
Lammer <i>et al.</i> <sup>15</sup>	ND	485	296 (30)	189	30 (6)	0,5320
Voigt <i>et al.</i> <sup>11</sup>	4d - 58 a	100	42 (4)	58	4 (4)	1,0000
Presente trabalho	1 d - 10 a	51	28(2)	23	2 (4)	-

N, número de pacientes; RN, recém-nascidos; d, dias; m, meses; a, anos; ND, não descrito; \*, os números entre parênteses correspondem aos pacientes com a SD22q11 e ao respectivo defeito cardíaco conotruncal; +, defeitos conotrunciais mais frequentemente associados à SD22q11, IAA (interrupção de arco aórtico); TA, *truncus arteriosus*; TOF, tetralogia de Fallot; CIV/AP, comunicação interventricular com atresia pulmonar.

presentam todos os indivíduos com defeito conotruncal da amostra inicial de 207 pacientes. A frequência de SD22q11 verificada em nosso estudo (3,9%) foi similar a de trabalhos que encontraram valores que variaram de 4% a 15%<sup>4,8-15</sup> e diferente de outros que detectaram índices entre 17% e

48%<sup>1,16-20</sup> (Tabela 2). Estas diferenças parecem estar relacionadas, especialmente, com a faixa etária dos pacientes, sua origem/procedência, e a frequência de certos defeitos cardíacos, como a interrupção do arco aórtico que, dentre as malformações conotrunciais, associa-se ainda mais à SD22q11.

Iserin *et al.* (1998)<sup>1</sup> descreveram o índice mais alto de SD22q11 (48%) ao avaliarem recém-nascidos atendidos em um serviço de cardiologia pediátrica na França, que apresentavam principalmente os defeitos cardíacos conotrunciais mais frequentemente associados à síndrome (Tabela 2). Sabe-se que esses defeitos são graves, e, dependendo da idade da avaliação e do local de nascimento, os indivíduos podem não estar vivos a ponto de serem avaliados, como sugerido por Rosa *et al.* (2008)<sup>3</sup>. Essa situação se agrava ainda mais em lugares onde o diagnóstico pré-natal de cardiopatias congênitas é ainda inadequado e não existe infraestrutura suficiente para o apropriado cuidado e tratamento destes pacientes, como em nosso caso<sup>3</sup>. Por outro lado, Voigt *et al.* (2002)<sup>11</sup>, que encontraram uma frequência de SD22q11 bastante similar ao de nosso trabalho (4%), avaliaram um grupo de pacientes submetidos a cateterismo cardíaco em um centro de cardiologia na Alemanha. É interessante notar que esses pacientes se caracterizam por uma idade mais avançada, que variou de quatro dias de vida a 58 anos (média de 6,1 anos), uma alta frequência de transposição de grandes artérias (um defeito que possui pouca associação com a SD22q11) e ausência de interrupção do arco aórtico, tal como observado em nossa amostra (Tabela 2).

Chama atenção também nestes estudos que a maior parte deles não possui descrição de pacientes com anormalidades cromossômicas diferentes da SD22q11. Em nosso trabalho, por exemplo, foram identificados pacientes com síndrome de Down e síndrome de Edwards. Neste caso, não sabemos se isso possui relação com a forma de seleção do estudo ou mesmo com as características da população, pois muitos desses trabalhos foram realizados em países onde, diferentemente do Brasil, a interrupção gestacional em casos de conceptos portadores de anomalias cromossômicas é permitida. Deste modo, esses aspectos poderiam resultar em interferências sobre as frequências observadas entre os indivíduos avaliados no período pós-natal. Por outro lado, em outros estudos, como o de Worthington *et al.* (1998)<sup>19</sup>, pacientes com anormalidades cromossômicas ou mesmo que apresentavam uma síndrome identificável não consistente com a SD22q11 foram claramente excluídos (Tabela 2).

## CONCLUSÃO

A SD22q11 é uma anormalidade frequente entre pacientes com cardiopatias congênitas complexas e conotrunciais. Variações entre os estudos parecem estar associadas, principalmente, com a forma adotada para a seleção da amostra e às características da população em estudo. A identificação destes pacientes é fundamental para o seu adequado manejo e aconselhamento genético.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos recebida.

## REFERÊNCIAS

- Iserin L, Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J, Munnich A, *et al.* Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:881-4.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). [cited 2010 sept 30]. Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Rosa RFM, Pilla CB, Pereira, Flores JAM, Golendziner E, Koshiyama DB *et al.* 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet.* 2008; 146A:1655-61.
- Ziolkowska L, Kawalec W, Turcka-Kmiec A, Krajewska-Walasek M, Brzezinska-Rajszyz G, Daszkowska J, *et al.* Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:1135-40.
- Koshiyama DB, Rosa RFM, Zen PRG, Pereira VLB, Graziadio C, Coser VM, *et al.* Síndrome de deleção 22q11.2: importância da avaliação clínica e técnica de FISH. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55:442-6.
- Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr.* 2009; 27:211-20.
- Mehraein Y, Wippermann CF, Michel-Behnke I, Nhan Ngo TK, Hillig U, Giersberg M, *et al.* Microdeletion 22q11 in complex cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 1997; 99:433-42.
- Devriendt K, Eyskens B, Swillen A, Dumoulin M, Gewillig M, Fryns JP. The incidence of a deletion in chromosome 22Q11 in sporadic and familial conotruncal heart disease. *Eur J Pediatr.* 1996; 155:721.
- Lewin MB, Lindsay EA, Jurecic V, Goytia V, Towbin JA, Baldini A. A genetic etiology for interruption of the aortic arch type B. *Am J Cardiol.* 1997; 80:493-7.
- Takahashi K, Kido S, Hoshino K, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frequency of a 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:878-81.
- Voigt R, Maier-Weidmann M, Lange PE, Haaf T. Chromosome 10p13-14 and 22q11 deletion screening in 100 patients with isolated and syndromic conotruncal heart defects. *J Med Genet.* 2002; 39:e16.
- Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, *et al.* Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J.* 2004; 5:624-8.
- Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Grogan M, Jalal SM, *et al.* Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:595-8.
- Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26:570-3.
- Lammer EJ, Chak JS, Iovannisci DM, Schultz K, Osoegawa K, Yang W, Carmichael SL, *et al.* Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85:30-5.
- Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, *et al.* Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet.* 1993; 30:807-12.
- Webber SA, Hatchwell E, Barber JC, Daubeney PE, Crolla JA, Salmon AP, *et al.* Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of selected malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: A three-year prospective study. *J Pediatr.* 1996; 129:26-32.
- Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L, *et al.* Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:492-8.
- Worthington S, Bower C, Harrop K, Loh J, Walpole I. 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *J Paediatr Child Health.* 1998; 34:438-43.
- Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet.* 2003; 116:129-35.