

## Cardiopatias Congênitas como um Sinal de Alerta para o Diagnóstico da Deleção do 22q11.2

*Congenital Heart Disease as a Warning Sign for the Diagnosis of the 22q11.2 Deletion*

Marcília S. Grassi<sup>1</sup>, Cristina M. A. Jacob<sup>1</sup>, Leslie D. Kulikowski<sup>3</sup>, Antonio C. Pastorino<sup>1</sup>, Roberta L. Dutra<sup>3</sup>, Nana Miura<sup>2</sup>, Marcelo B. Jatene<sup>2</sup>, Stephanie P. Pegler<sup>1</sup>, Chong A. Kim<sup>1</sup>, Magda Carneiro-Sampaio<sup>1</sup>

Instituto da Criança – HC-FMUSP<sup>1</sup>; Instituto do Coração – HC-FMUSP<sup>2</sup>; Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>3</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Alertar para o diagnóstico da síndrome da deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) em pacientes com cardiopatias congênitas.

**Objetivo:** Descrever as principais cardiopatias, alterações fenotípicas, metabólicas e imunológicas em uma série de 60 pacientes com a SD22q11.2.

**Métodos:** Foram incluídos 60 pacientes com SD22q11.2 avaliados entre 2007 e 2013 (M:F = 1,3; idades entre 14 dias a 20 anos e 3 meses) em um centro pediátrico de referência para imunodeficiências primárias. O diagnóstico foi feito pela detecção da microdeleção 22q11.2 através de FISH (n = 18) e/ou MLPA (n = 42), associados a dados clínicos e laboratoriais. Foram analisadas as cardiopatias, aspectos fenotípicos evolutivos da fâcias, a hipocalcemia e alterações imunológicas associadas.

**Resultados:** Cardiopatias congênitas ocorreram em 77% dos casos, sendo que a tetralogia de Fallot ocorreu em 38,3%. Correção cirúrgica da cardiopatia foi realizada em 34 pacientes. Os dismorfismos craniofaciais foram detectados em 41 pacientes: face (60%) e/ou nariz alongados (53,3%), fenda palpebral estreita (50%), orelhas displásicas com hiperdobramento (48,3%), lábios finos (41,6%), dedos alongados (38,3%) e baixa estatura (36,6%). Hipocalcemia foi observada em 64,2% com redução do nível de paratormônio (PTH) em 25,9%. Observou-se número reduzido de linfócitos totais, CD4 e CD8 em 40%, 53,3%, e 33,3%, respectivamente. Detectou-se hipogamaglobulinemia em um paciente e redução das concentrações de imunoglobulina M (IgM) em outros dois pacientes.

**Conclusão:** Deve-se suspeitar da SD22q11.2 em todos os portadores de cardiopatia congênita com hipocalcemia e/ou dismorfismos faciais, ressaltando-se que muitas dessas alterações podem ser evolutivas. A microdeleção 22q11.2 deve ser confirmada por testes moleculares em todos os pacientes. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):382-390)

**Palavras-chave:** Síndrome de DiGeorge; Deleção Cromossômica; Cardiopatias Congenitas; Hipocalcemia; Cromossomos Humanos.

### Abstract

**Background:** To alert for the diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) in patients with congenital heart disease (CHD).

**Objective:** To describe the main CHDs, as well as phenotypic, metabolic and immunological findings in a series of 60 patients diagnosed with 22q11.2DS.

**Methods:** The study included 60 patients with 22q11.2DS evaluated between 2007 and 2013 (M:F=1.3, age range 14 days to 20 years and 3 months) at a pediatric reference center for primary immunodeficiencies. The diagnosis was established by detection of the 22q11.2 microdeletion using FISH (n = 18) and/or MLPA (n = 42), in association with clinical and laboratory information. Associated CHDs, progression of phenotypic facial features, hypocalcemia and immunological changes were analyzed.

**Results:** CHDs were detected in 77% of the patients and the most frequent type was tetralogy of Fallot (38.3%). Surgical correction of CHD was performed in 34 patients. Craniofacial dysmorphisms were detected in 41 patients: elongated face (60%) and/or elongated nose (53.3%), narrow palpebral fissure (50%), dysplastic, overfolded ears (48.3%), thin lips (41.6%), elongated fingers (38.3%) and short stature (36.6%). Hypocalcemia was detected in 64.2% and decreased parathyroid hormone (PTH) level in 25.9%. Decrease in total lymphocytes, CD4 and CD8 counts were present in 40%, 53.3% and 33.3%, respectively. Hypogammaglobulinemia was detected in one patient and decreased concentrations of immunoglobulin M (IgM) in two other patients.

**Conclusion:** Suspicion for 22q11.2DS should be raised in all patients with CHD associated with hypocalcemia and/or facial dysmorphisms, considering that many of these changes may evolve with age. The 22q11.2 microdeletion should be confirmed by molecular testing in all patients. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):382-390)

**Keywords:** DiGeorge Syndrome; Chromosome Deletion; Heart Defects, Congenital; Hypocalcemia; Chromosomes, Human.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcília Sierro Grassi •

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647, CEP 05403.000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: [marcilia.grassi@hc.fm.usp.br](mailto:marcilia.grassi@hc.fm.usp.br)

Artigo recebido em 06/01/14; revisado em 07/07/14; aceito em 23/07/14.

DOI: 10.5935/abc.20140145

## Introdução

A síndrome da deleção 22q11.2 (SD22q11.2) é considerada a síndrome de microdeleção cromossômica mais frequente em seres humanos, com uma incidência de 1:4.000-5.000 nascidos vivos<sup>1,2</sup>. Sabe-se hoje que esta síndrome ocorre com frequência superior à previamente estimada, mas dados precisos sobre sua incidência em nosso país ainda são desconhecidos.

As microdeleções na região 22q11.2 podem estar presentes em diferentes síndromes, como a síndrome de DiGeorge (SDG), síndrome velocardiocfacial, e síndrome da anomalia facial conotruncal. Estas doenças representam diferentes fenótipos da mesma alteração cromossômica, sendo hoje agrupadas e denominadas SD22q11.2<sup>1,3</sup>. Esta microdeleção não é detectada pelo cariótipo por bandeamento G, exame citogenético rotineiro. O seu diagnóstico molecular é realizado por outras técnicas tais como testes de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e/ou triagem genômica quantitativa por MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*)<sup>4,5</sup>.

As cardiopatias congênitas (CHDs) representam uma das malformações mais frequentes cuja incidência varia de 8 a 10 por 1.000 nascidos vivos e constituem uma importante causa de morbimortalidade no primeiro ano de vida<sup>6</sup>. Cardiopatias associadas a outros tipos de malformações congênitas podem ser de etiologia monogênicas como nas síndromes de Holt-Oram, Marfan, Fanconi ou Noonan, ou cromossômica, como nas síndromes de Down, SD22q11.2, trissomia do 18 (síndrome de Edwards) e trissomia do 13 (síndrome de Patau)<sup>7</sup>. As CHDs com defeitos conotruncais constituem importante característica presente em diferentes síndromes genéticas, especialmente na SD22q11.2<sup>2</sup>. Estima-se que 5% dos pacientes com cardiopatia apresentem SDG, considerada a segunda imunodeficiência primária mais comum<sup>8-11</sup>.

As manifestações clínicas para a suspeita diagnóstica da SD22q11.2 são CHD (75%), desenvolvimento psicomotor anormal (68%), convulsão decorrente de hipocalcemia (60%), insuficiência velofaríngea com voz anasalada (46%), anormalidades genitourinárias (36%), anormalidades esqueléticas (17%) e dismorfismos faciais (11-17%)<sup>2,12-15</sup>. As alterações imunológicas da SD22q11.2 são variáveis e decorrentes da hipoplasia ou agenesia do timo, classicamente denominados como SDG pelos imunologistas<sup>1,5,14-17</sup>.

O presente trabalho tem como objetivo descrever as principais cardiopatias, alterações fenotípicas, metabólicas e imunológicas em uma série de 60 pacientes com a SD22q11.2.

## Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, retrospectivo e prospectivo onde foram avaliados todos os pacientes com SD22q11.2 em seguimento entre junho de 2007 e dezembro de 2013 nas Unidades de Alergia e Imunologia e de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP. Alguns pacientes provenientes da Unidade de Cardiologia Pediátrica do Instituto do Coração (INCOR) – HC-FMUSP foram encaminhados após busca ativa nesta

instituição. A casuística foi composta por 60 crianças e adolescentes (34 masculinos), com idade entre 14 dias e 20 anos e 3 meses (média de 114,2 meses e desvio padrão de 83 meses). Todos os indivíduos pertenciam a famílias brasileiras e a amostra não apresentou predomínio de ascendência europeia, africana ou oriental. Os critérios diagnósticos utilizados foram propostos pela *International Union of Immunological Societies-IUIS*<sup>18</sup>, incluindo sinais clínicos compatíveis com a síndrome e presença da microdeleção 22q11.2. Todos os pacientes apresentavam cariótipo prévio normal por bandeamento G. Dados de identificação, história clínica, exame físico e resultados de exames laboratoriais e citogenômicos foram coletados em um protocolo.

O estudo molecular da microdeleção foi realizado no Laboratório de Citogenômica do Departamento de Patologia, utilizando a técnica de FISH (*fluorescent in situ hybridization*) com sonda específica para a região 22q11.2. Foram utilizadas sondas comerciais de sequências únicas para a região específica em 22q11.2 (DGS/VCFS, TUPLE1 e N25 D22S75, Cytocell, Cambridge, UK)<sup>4,19</sup> e/ou a técnica de MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) utilizando diferentes kits (P036-E1, P070-B2, P064-B3, MRC-Holland, Amsterdam, Holanda – [www.mlpa.com](http://www.mlpa.com)). Os dados gerados foram analisados por meio do software GeneMarker® (*Softgenetics, LLC, State College, PA, USA – www.softgenetics.com*). Estas técnicas estão demonstradas na Figura 1.

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente e por métodos de imagem pela Unidade de Cardiologia Pediátrica.

Para a avaliação de imunocompetência, foram realizados hemograma completo, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) por nefelometria, e determinação das subpopulações de linfócitos em sangue periférico (citometria de fluxo – BD FACSCalibur) no laboratório do Instituto Central do HC-FMUSP, utilizando-se como comparação valores de referência já descritos<sup>20,21</sup>.

Outros exames realizados incluíram dosagens séricas de paratormônio (PTH, método imunoenzimático quimioluminescente automatizado), cálcio iônico, cálcio total e fósforo (método automatizado colorimétrico), tri-iodotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina livre (T4 livre) e TSH (método de imunensaio automatizado), e dosagem de anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase (imunofluorescência indireta).

Os testes estatísticos foram realizados por meio do software MedCalc 10.2 (MedCalc Software, 2009).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa do Hospital das Clínicas – CAPPesq, sob o número 0911/11.

## Resultados

As CHDs foram identificadas em 47 pacientes (77%) e a correção cirúrgica foi realizada em 34 destes, sendo que as cirurgias mais frequentes foram para correção de tetralogia de Fallot, comunicação interventricular e atresia da artéria pulmonar, conforme descrito na Tabela 1 e Gráfico 1.

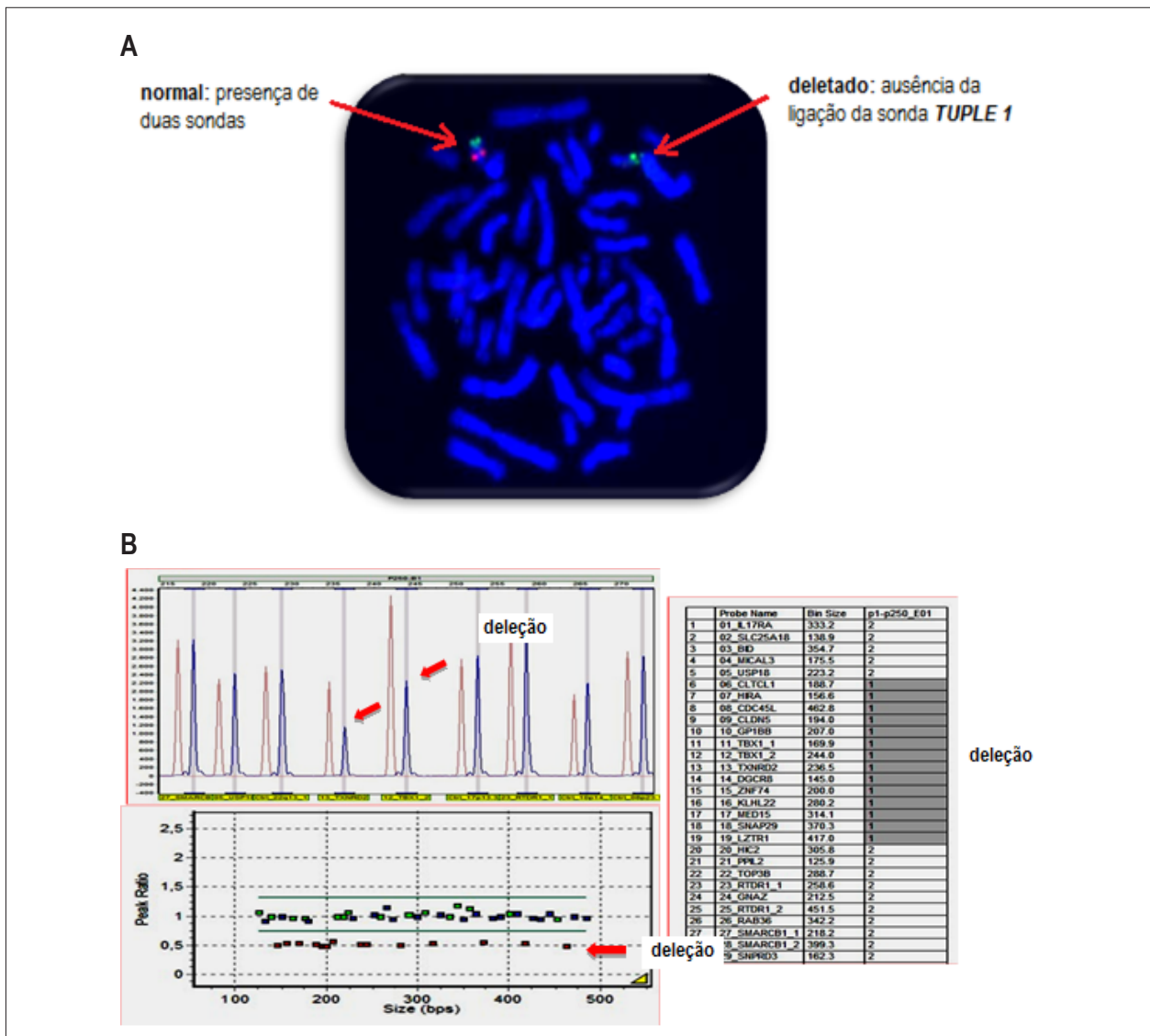


Figura 1 – Demonstração da deleção na região 22q11.2. A. Técnica de FISH. B. Técnica de MLPA.

Tabela 1 – Cardiopatias congênitas encontradas em 47 pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2 e as correções cirúrgicas realizadas

Cardiopatias	N (%)	Correções cirúrgicas - N (%)
Tetralogia de Fallot	18 (38,3)	16 (88,8)
Comunicação interventricular	10 (21,3)	2 (20,0)
Atresia pulmonar	6 (12,7)	6 (100,0)
Truncus arteriosus	4 (8,5)	4 (100,0)
Interrupção do arco aórtico	4 (8,5)	4 (100,0)
Comunicação interatrial	3 (6,4)	1 (33,3)
Transposição das grandes artérias	1 (2,1)	1 (100,0)
Drenagem anômala venosa sistêmica	1 (2,1)	0 (0)
Total	47 (100)	34 (72,3)

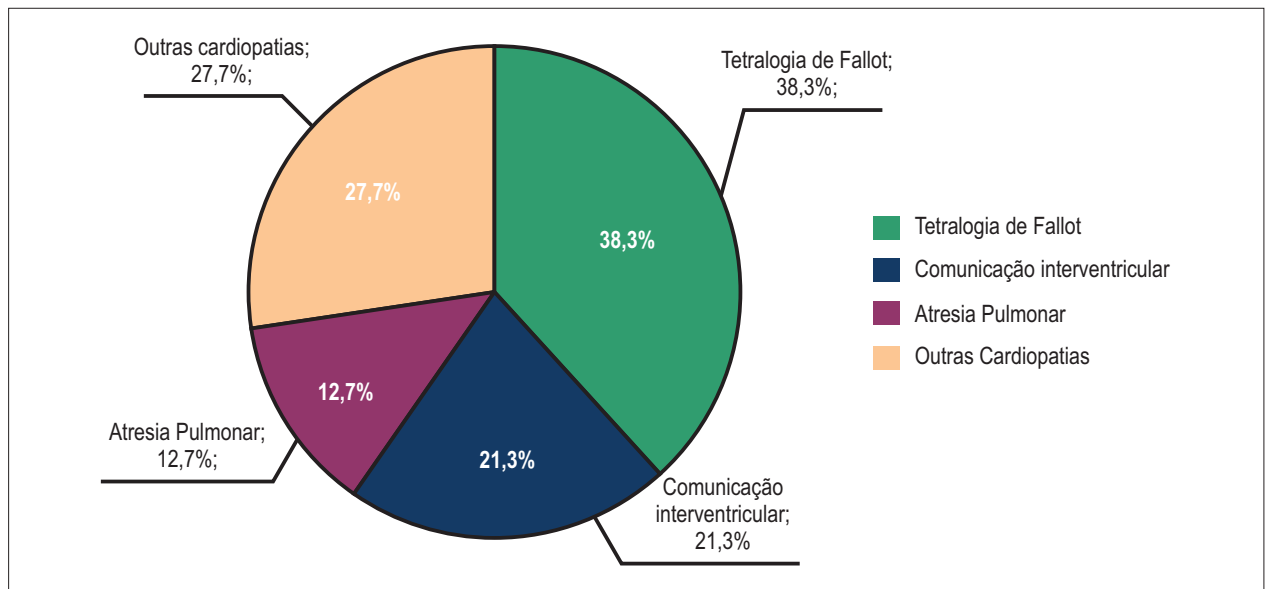


Gráfico 1 – Principais cardiopatias em 47 pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2.

Outras características fenotípicas importantes encontradas na amostra geral de pacientes com a SD22q11.2 estão destacadas na Tabela 2. Aspectos da face, assim como morfologia das orelhas, boca, nariz e olhos de alguns pacientes são mostrados nas Figuras 2 e 3.

Em muitos casos, a presença de dismorfismos faciais não foi reconhecida no período neonatal e se tornou mais evidente com o avançar da idade, como se pode observar na Figura 4.

Hipocalcemia foi diagnosticada em 27 dos 42 pacientes (64,2%) nos quais a dosagem de cálcio iônico foi realizada; destes, 16 (59,3%) ocorreram no período neonatal. Ainda neste grupo, a dosagem do PTH foi realizada em 27 pacientes, sendo que em 7 pacientes (25,9%) a concentração de PTH estava reduzida. As crises convulsivas ocorreram em 6 pacientes.

Durante seguimento ambulatorial de 20 pacientes com SD22q11.2 durante a fase escolar e na adolescência, observamos que 11 evoluíram com alterações comportamentais e psiquiátricas. O achado mais comum foi o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em 6 pacientes, sendo que a forma mais frequente foi a hiperativa/impulsiva em 4 pacientes, seguida da forma com predomínio de sintomas de desatenção em dois pacientes. Outros achados nesta fase incluíram dificuldade do aprendizado (15%), ansiedade (10%) e retardo mental (5%). Até o presente momento, nenhum paciente evoluiu com transtorno obsessivo-compulsivo, esquizoafetivo ou psicótico.

Neste estudo, redução na contagem dos linfócitos totais esteve presente em 40% dos pacientes (18/45 casos), redução de linfócitos CD4<sup>+</sup> em 53,3% (16/30) e de CD8<sup>+</sup> em 33,3% (10/30), conforme demonstrado no Gráfico 2. Na avaliação da imunidade humoral, foram detectados 2 pacientes com redução das concentrações de IgM (29,6 mg/dL e 17,6 mg/dL) e 1 paciente de 9 meses com IgG de 328 mg/dL, atualmente recebendo terapêutica de reposição com gamaglobulina endovenosa.

Tabela 2 – Características fenotípicas encontradas em 60 pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2

Características fenotípicas	N (%)
Face alongada	36 (60,0)
Nariz alongado	32 (53,3)
Fenda palpebral estreita	30 (50,0)
Orelhas displásicas com hiperdobraimento	29 (48,3)
Lábios finos	25 (41,6)
Dedos alongados	23 (38,3)
Baixa estatura	22 (36,6)
Alterações do palato	15 (25,0)
Anomalias dentárias	13 (21,6)
Estrabismo	10 (16,6)
Pé torto congênito	8 (13,3)

## Discussão

Embora a SD22q11.2 seja considerada uma anomalia cromossômica relativamente frequente na literatura, em nosso país os cardiologistas, neonatologistas e pediatras não a tem reconhecido de forma sistemática, sendo raras as publicações com número significativo de pacientes principalmente no primeiro ano de vida<sup>1,2</sup>. Um estudo realizado no Hospital das Clínicas do HC-FMUSP que analisou 1.008 pacientes com imunodeficiência primária em um período de 33 anos, foram identificados apenas 32 pacientes com SD22q11.2<sup>10</sup>. Estes dados nos levaram a uma busca ativa da microdeleção na Unidade de Cardiologia Pediátrica do INCOR, resultando na duplicação do número de casos identificados nos últimos dois anos.



**Figura 2** – A) Pré-escolar com nariz alongado. B) Pré-escolar com fenda palpebral estreita e lábio fino. C) Escolar com face e nariz alongados. D) Fácies típico com fenda palpebral estreita, nariz proeminente, boca com lábios finos.

As malformações cardíacas, observadas em 77% dos nossos casos, constituem a manifestação mais crítica da SD22q11.2, acometendo entre 49% a 95% dos pacientes conforme dados na literatura<sup>1,22</sup>. Um dado a ser destacado nesta casuística foi a frequência mais elevada da tetralogia de Fallot (38,3%) em relação à literatura, a qual descreve frequências entre 17,6% e 20%<sup>22-24</sup>. Outro dado a ser ressaltado em nosso estudo foi a presença da comunicação interventricular associada à SD22q11.2, sendo esta a segunda CHD encontrada com mais frequência, diferindo da literatura que mostra que as cardiopatias conotrunciais são mais destacadas.

A recomendação para a pesquisa da SD22q11.2 destaca que sejam realizados os testes para a microdeleção do cromossomo 22q11.2 em todos os recém-nascidos ou crianças com tetralogia de Fallot, truncus arteriosus, interrupção do arco aórtico, anomalias isoladas do arco aórtico e defeito perimembranoso do septo ventricular com anomalia do arco aórtico. Nos demais pacientes com defeito perimembranoso do septo ventricular sem a anomalia do arco aórtico ou com outros tipos de CHD, associados a manifestações fenotípicas características, deve-se levantar a suspeita clínica da SD22q11.2 e ser realizada a pesquisa da microdeleção<sup>3,6,22,25</sup>.

Outro fato que chama a atenção para a importância do diagnóstico precoce da SD22q11.2, idealmente antes da cirurgia de correção da cardiopatia, é a observação de que estes pacientes apresentam alto risco de complicações

pós-operatórias comparados com pacientes com as mesmas cardiopatias sem a presença da SD22q11.2, apesar de sua mortalidade ser semelhante<sup>26</sup>.

Em associação com as CHDs acima descritas, os fenótipos encontrados neste estudo, em especial os dismorfismos craniofaciais peculiares e a hipocalcemia no período neonatal, podem ser essenciais para a suspeita diagnóstica de SD22q11.2. Cabe salientar que a maior parte das descrições clínicas de SD22q11.2 foi realizada em pacientes caucasoides e pela primeira vez este relato descreve com detalhes os dismorfismos faciais na população tri-híbrida brasileira, resultante da mistura, desde o século XVI, de índios, africanos e portugueses<sup>27</sup>.

Outro ponto interessante abordado no presente estudo e ainda não apresentado em outras descrições foi o aspecto evolutivo da fácies e de outros dismorfismos. Embora os dismorfismos associados à SD22q11.2 reconhecidos mais tardiamente (fendas palpebrais estreitas, nariz alongado, orelhas com hiperdobramento) já estivessem presentes ao nascimento, a fácies do recém-nascido e do lactente jovem chama menos atenção como uma “fácies sindrômica” para o pediatra geral e/ou cardiologista nesta fase da vida.

As anomalias do palato ocorrem em 9-16% dos pacientes com SD22q11.2 e cursam com morbidade elevada. Portanto, é fundamental a realização de um exame cuidadoso do palato, incluindo a pesquisa de úvula bífida que pode indicar a presença da fenda palatina submucosa<sup>2,14</sup>. Nesta série, observamos que



Figura 3 – Principais características fenotípicas dos pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2 A) Fenda palpebral estreita. B) Face e/ou nariz alongado. C) Lábios finos.

este achado foi mais frequente do que o descrito na literatura. Goldmuntz et al. em 2005 demonstraram que além da presença de fenda palatina, cerca de 80% dos pacientes apresentavam também insuficiência velofaríngea, manifestando-se com voz anasalada e distúrbios compensatórios da articulação<sup>3</sup>. A voz anasalada é pouco valorizada para a suspeita diagnóstica, provavelmente por ser observada mais tardiamente, mas constitui mais um sinal de alerta para a síndrome.

A hipoplasia ou aplasia da glândula paratireoide é muito comum na SD22q11.2, devido ao acometimento na embriogênese do terceiro e quarto arcos faríngeos. Em 49% a 60% dos recém-nascidos com a síndrome, a hipocalcemia transitória pode estar presente, causando tetania e convulsões de difícil controle<sup>22</sup>, dados que se mostraram semelhantes nos pacientes aqui descritos. Os pediatras e cardiologistas devem ficar atentos no período neonatal para a presença de hipocalcemia sem outra causa fisiopatológica aparente, pois esta manifestação é altamente sugestiva da síndrome.

Outra manifestação variável na SD22q11.2 é a imunodeficiência, tida como decorrente da alteração do desenvolvimento do timo, sendo nestes casos ainda denominada como SDG. Aproximadamente 80% dos pacientes com a SDG têm alterações no sistema imunológico.

Apesar de grande parte dos pacientes apresentarem timo hipoplásico ou ausente, a maioria apresenta imunodeficiência leve a moderada, independente de outras características clínicas<sup>28,29</sup>. Um estudo realizado por Patel e cols.<sup>29</sup> mostrou que níveis baixos de imunoglobulinas estão presentes em uma minoria de pacientes e que, em geral, entre 2% e 3% necessitam de reposição de imunoglobulina<sup>29</sup>. Em nosso estudo, 3 pacientes apresentavam níveis baixos de imunoglobulinas e apenas 1 apresentava indicação de reposição de imunoglobulina.

Como em portadores de SD22q11.2 as alterações iniciais podem ser a hiperatividade, ansiedade e depressão, os autores enfatizam a importância do diagnóstico precoce e do seguimento multiprofissional adequado a estes pacientes. O diagnóstico de TDAH e de transtornos de ansiedade, de humor e do espectro do autismo podem ocorrer entre um terço e metade das crianças com a deleção. As alterações do humor e os transtornos psicóticos podem aumentar de forma significativa durante a idade adulta jovem, sendo fundamental a monitorização cuidadosa dos sintomas psiquiátricos durante a adolescência e início da idade adulta<sup>30</sup>. Estes pacientes também podem ter baixo rendimento escolar, o que se torna um aspecto importante a ser abordado nas instituições de ensino.



**Figura 4** – Fotos evolutivas de pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2 em diferentes idades A) Recém-nascido com lábios finos e orelhas displásicas, tornando-se mais características as alterações fenotípicas na fase escolar. B) Recém-nascido com dismorfismo facial (face e nariz alongados, fenda palpebral estreita, lábios finos) C) Lactente com face e nariz alongados, mais evidentes na evolução.

É imperativo que se disseminem sinais de alerta para SD22q11.2 entre pediatras gerais, neonatologistas e cardiologistas pediátricos. Embora a proposta pioneira do Instituto da Criança e adotada pelo Ministério da Saúde para detecção de imunodeficiências primárias no primeiro ano de vida já inclua 4 sinais associados ao diagnóstico da SD22q11.2 (CHD, em especial as anomalias dos vasos da base; linfopenia < 2.500/mm; hipocalcemia com ou sem convulsão; e ausência de imagem tímica à radiografia de tórax)<sup>31,32</sup> seria importante o estabelecimento de sinais de alerta específicos para esta síndrome, acrescentando-se aos acima descritos as alterações fenotípicas e insuficiência velofaríngea.

O presente estudo apresenta limitações peculiares de um estudo descritivo transversal, mas ressalta os principais achados clínicos e laboratoriais em uma população altamente selecionada. A descrição desta população permite identificar e conhecer as características demográficas do grupo estudado e o perfil de morbidade da SD22q11.2, fornecendo dados para uma política de saúde mais adequada a estes pacientes.

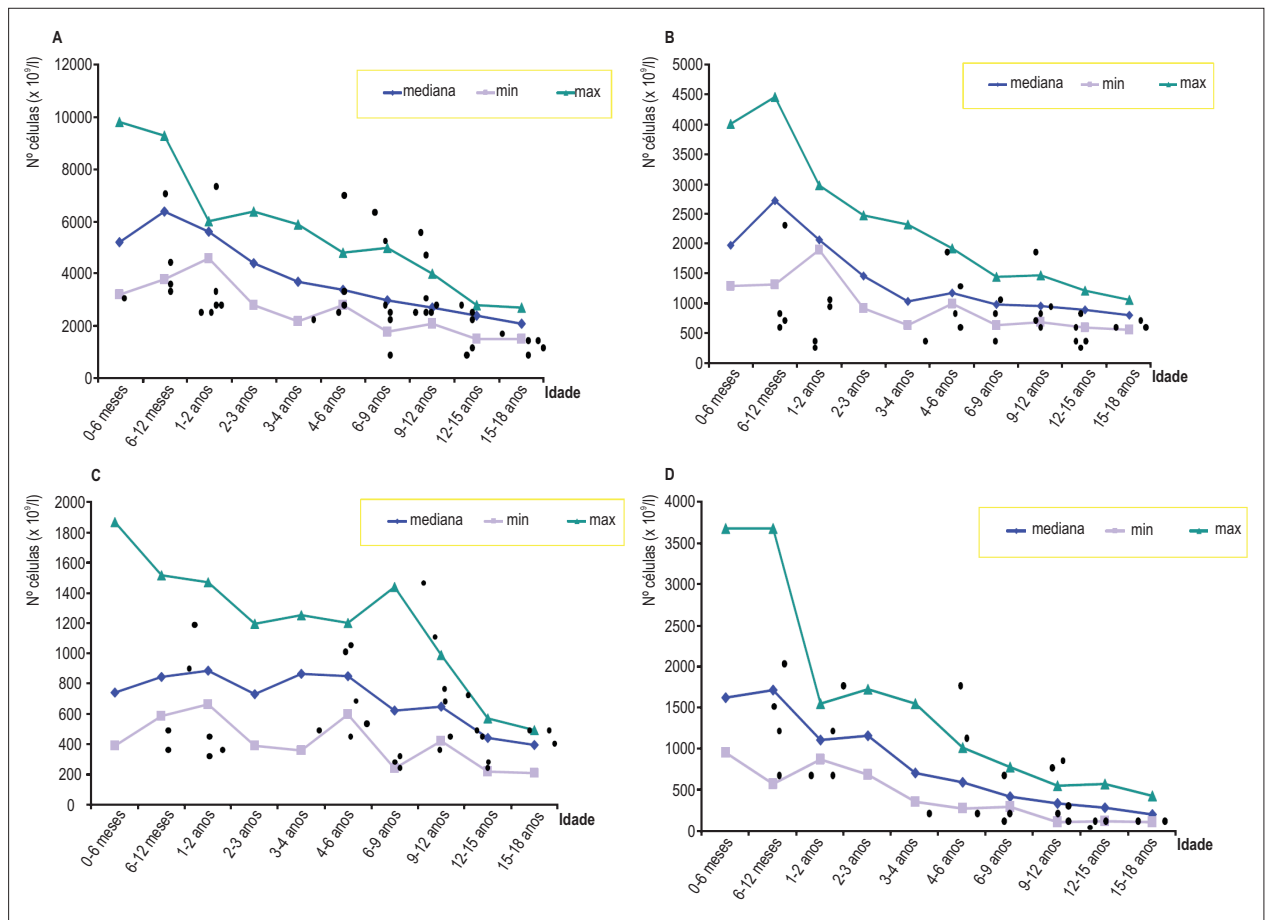
No manejo da criança portadora da SD22q11.2 é necessária a atuação conjunta de uma equipe multidisciplinar composta por pediatra, cardiologista, geneticista, e eventualmente também endocrinologista, neurologista, cirurgião plástico, psicólogo e fonoaudiólogo.

## Conclusão

Considerando-se que em nosso país nascem anualmente 2,5 milhões de crianças, estimamos que 500 a 750 novos casos de SD22q11.2 deveriam estar sendo identificados a cada ano, o que indica que a síndrome vem sendo subdiagnosticada. Desta maneira, é crucial manter um alerta para o diagnóstico da síndrome na presença de CHD associada a hipocalcemia, dismorfismos faciais, insuficiência velofaríngea, hipoplasia ou ausência tímica na radiografia de tórax, e necessariamente confirmar o diagnóstico pela identificação da microdeleção.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Grassi MS, Jacob CMA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M; Obtenção de dados: Grassi MS, Jacob CMA, Pastorino AC, Miura N, Jatene MB, Pegler SP, Carneiro-Sampaio M; Análise e interpretação dos dados: Grassi MS, Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Dutra RL, Carneiro-Sampaio M; Obtenção de financiamento: Jacob CMA, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M; Redação do manuscrito: Grassi MS, Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Kim CA, Carneiro-Sampaio M.



**Gráfico 2** – Distribuição dos valores de linfócitos totais, CD4+, CD8+ e CD19+ em pacientes com a síndrome da deleção 22q11.2 A) Número de linfócitos totais. B) Número de CD4+. C) Número de CD8+. D) Número de CD19+. Cada ponto (•) corresponde a um único paciente. Max: Máximo; Min: Mínimo.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – processos

2008/58238-4, 2009/53864-7 e 2009/53105-9. CNPq – 302647/2011-2 e 308105/2012-5 PQ2. NAP CRIad 2012.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Referências

- Gennery AR. Immunological aspects of 22q 11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(1):17-27.
- Kobrynski L, Sullivan K. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007;370(9596):1443-52.
- Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: new insights. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):963-78.
- Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(9):2934-8.
- Dutra RL, Honjo RS, Kulikowski LD, Fonseca FM, Pieri PC, Jehee FS, et al. Copy number variation in Williams-Beuren syndrome: suitable diagnostic strategy for developing countries. *BMC Res Notes.* 2012; 5:13.
- Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105(11):1617-24.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112(4):707-20.
- Porto MH, Birroli MI, Duarte AJ, Carneiro-Sampaio MM. Peripheral lymphocyte subpopulations in selective IgA deficiency. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1988;43(6):294-7.



## Artigo Original

9. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28(Suppl 1):S56-61.
10. Carneiro-Sampaio MM, Vasconcelos DM, Kokron CM, Jacob CM, Barros MT, Dorna MB, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A Report on 1008 Cases from a Single Brazilian Reference Center. *J Clin Immunol*. 2013;33(4):716-24.
11. Fomin AFB, Pastorino AC, Kim CA, Pereira CA, Carneiro-Sampaio M, Abe-Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics (São Paulo)*. 2010;65(9):865-9.
12. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(6):402-16.
13. De la Morena MT, Eitson JL, Dozmorov IM, Belkaya S, Hoover AR, Anguiano E, et al. Signature MicroRNA expression patterns identified in humans with 22q11.2 deletion/DiGeorge syndrome. *Clin Immunol*. 2013;147(1):11-22.
14. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34(10):798-804.
15. Duke SG, McGuirt WF Jr, Jewett T, Fasano MB. Velocardiofacial syndrome: incidence of immune cytopenias. Velocardiofacial syndrome: incidence of immune cytopenias. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(9):1141-5.
16. Belangero S, Bellucco F, Kulikowski L, Christofolini D, Cernach M, Melaragno M. 22q11.2 deletion in patients with conotruncal heart defect and del22q syndrome phenotype. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):307-11.
17. Markert ML, Devlin BH, McCarthy EA. Thymus transplantation. *Clin Immunol*. 2010;135(2):236-46.
18. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
19. Edelman L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1151:157-66.
20. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugol Z, Kutukçuler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr*. 2005;47(1):19-24.
21. van Gent R, van Tilburg CM, Nibbelke EE, Otto SA, Gaiser JF, Janssens-Korpela PL et al. Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B- cell compartments. *Clinical Immunol*. 2009;133(1):95-107.
22. Ziolkowska L, Kawalec W, Turska-Kmiec A, Krajewska-Walasek M, Brzezinska-Rajszys 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(10):1135-40.
23. McDonald-McGinn DM, Kathleen E. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/ Velocardiofacial Syndrome). *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):1-18.
24. Rosa RFM, Trevisan P, Koshiyama DB, Pillsa CB, Zens PRG, Varella- Garcia M, et al. Síndrome de deleção 22q11 e cardiopatas congênitas complexas. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):62-5.
25. Rosa RF, Zen PR, Ricachinevsky CP, Pilla CB, Pereira VL, Roman T, et al. 22q11.2 duplication and congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):e67-9.
26. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, Gossett JM, Shinkawa T, Uppu SC, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):341-7.
27. Pena DJ, Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy FSG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One*. 2011;6(2):e17063.
28. Sullivan KE. Immunologic issues in VCFS/ chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*. 2002;15(2):103-8.
29. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE, et al. International DiGeorge Syndrome Immunodeficiency Consortium. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *J Pediatr*. 2012;161(5):950-3.
30. Drew LJ, Crabtree GW, Markx S, Stark KL, Chaverneff F, Xu B, et al. The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29(3):259-81.
31. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(3):345-6.
32. Hospital das Clínicas/FMUSP Instituto da Criança. (São Paulo). 12 sinais de alerta para Imunodeficiências Primárias no 1º anos de vida. [Citado em 2013 ago 26]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm.dxdt=41993](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm.dxdt=41993)