



FABÍOLA PAOLI MENDES MONTEIRO

**“ABORDAGEM CLÍNICO-DISMORFOLÓGICA DE 194 INDIVÍDUOS
COM DIFERENTES MANIFESTAÇÕES DO ESPECTRO DA DELEÇÃO
22Q11.2: ANOMALIAS PALATAIS, MALFORMAÇÕES CARDÍACAS E
ESQUIZOFRENIA”**

CAMPINAS
2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FABÍOLA PAOLI MENDES MONTEIRO

**“ABORDAGEM CLÍNICO-DISMORFOLÓGICA DE 194 INDIVÍDUOS
COM DIFERENTES MANIFESTAÇÕES DO ESPECTRO DA DELEÇÃO
22Q11.2: ANOMALIAS PALATAIS, MALFORMAÇÕES CARDÍACAS E
ESQUIZOFRENIA”**

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Co-Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Dra. Iscia Teresinha Lopes Cendes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA FABÍOLA PAOLI MENDES MONTEIRO E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES.

Assinatura do Orientador

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M764a Monteiro, Fabíola Paoli Mendes, 1981-
Abordagem clínico-dismorfológica de 194 indivíduos
com diferentes manifestações do espectro da deleção
22q11.2 : anomalias palatais, malformações cardíacas e
esquizofrenia / Fabíola Paoli Mendes Monteiro. --
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Vera Lúcia Gil da Silva Lopes.
Coorientador : Iscia Teresinha Lopes Cendes.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Genética médica. 2. Síndrome da deleção
22q11.2. 3. Guia de prática clínica. 4. Testes genéticos.
5. Avaliação de custo-efetividade. I. Lopes, Vera Lúcia
Gil da Silva, 1967-. II. Lopes-Cendes, Iscia Teresinha,
1964-. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Clinical-dysmorphologic approach of 194 individuals with distinct manifestations of the 22q11.2 deletion spectrum: palatal anomalies, congenital heart disease and schizophrenia.

Palavras-chave em inglês:

Medical genetics

22q11.2 deletion syndrome

Practice guidelines

Genetic testing

Cost-effectiveness evaluation

Área de concentração: Genética Médica

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Vera Lúcia Gil da Silva Lopes [Orientador]

Débora Romeo Bertola

Maria de Lurdes Zanolli

Data da defesa: 30-10-2012

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Fabíola Paoli Mendes Monteiro

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

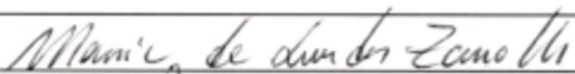
Co-Orientadora: Prof(a). Dr(a). Iscia Teresinha Lopes Cendes

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Débora Romeo Bertola -



Professor (a) Doutor (a) Maria de Lurdes Zanolli -



Professor (a) Doutor (a) Vera Lúcia Gil da Silva Lopes -



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 30/10/2012

Agradecimentos

À minha orientadora Vera Lúcia Gil-da-Silva Lopes por todo o ensino, confiança, carinho, paciência, incentivo e amizade, bem como por ter acreditado em mim desde o princípio, contribuindo não só para minha aprendizagem, mas acima de tudo para o meu desenvolvimento e crescimento pessoal.

À minha co-orientadora Iscia Terezinha Lopes-Cendes, pela enorme aprendizagem, incentivo e por sempre ter sido um modelo a ser seguido.

À médica Ana Paula Damiano, pelas avaliações cardiológicas, disponibilidade e colaboração ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos profissionais do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas – FCM/UNICAMP que participaram da avaliação dos indivíduos com esquizofrenia: Prof. Dr. Cláudio Eduardo Muller Banzato e Dra. Clarissa de Rosalmeida Dantas, por toda a colaboração e contribuição ao nosso trabalho.

Aos médicos do Projeto Crânio-Face Brasil: Josiane Souza, Isabella L. Monlleó, Marshall I. B. Fontes, Agnes C. F. Conte, Têmis M. Félix, Gabriela F. Leal, Pricila Bernardi, Erlane M. Ribeiro, pela enorme contribuição ao trabalho com as avaliações genético-clínicas e envio das amostras dos indivíduos com alterações palatais e suspeita clínica de 22q11.2DS.

Aos médicos geneticistas que encaminharam pacientes para este estudo: Antonia P. Marques-de-Faria, Carlos E. Steiner, Carolina A. Moreno, Chong AE Kim, Eny M. G. Bertollo, Rômulo Moubach, Ruy Pires de Oliveira Sobrinho, Pricila Bernardi, pela contribuição significativa avaliando pacientes e enviando amostras dos mesmos.

Aos pacientes e todos os seus familiares.

A todos os participantes deste projeto: Míriam Coelho Molck pelo processamento e análise das amostras, e Ilária Sgardioli e Társis Paiva Vieira, que não só tem papel chave no projeto e sem os quais este trabalho não poderia existir, mas principalmente por serem grandes amigos e terem me ensinado e ajudado ao longo de todos estes anos de convivência.

Agradeço ainda a todos os médicos e docentes do Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp, pela enorme aprendizagem e orientação, além do caloroso acolhimento durante todos estes anos, e às colegas e amigas residentes, Carolina Moreno, Fabíola Vicente, Joana Prota, pela amizade e por me apoiarem e aconselharem sempre que precisei, e ainda às duas últimas pela grande ajuda na convocação de pacientes.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais Vera e Paulo, por todo o amor, carinho, suporte, pela crença na minha capacidade e por terem me ensinado a dar sempre o melhor de mim e ao meu companheiro Leandro por todo o amor, companheirismo, paciência, respeito em todos os momentos e compreensão naqueles em que não pude despender toda a atenção que merecia. Por fim, agradeço a todos os meus amigos e colegas que de alguma forma contribuíram para que me tornasse a pessoa que hoje sou.

Resumo

A deleção 22q11.2 é a mais frequente deleção intersticial na espécie humana, ocorrendo em aproximadamente 1/4000 nascidos vivos. Esta pode manifestar-se através de amplo espectro fenotípico, já sendo descritas mais de 180 manifestações clínicas associadas.

Frequências da deleção variando de 0% a 75% têm sido encontradas em diferentes estudos dependendo da manifestação primária escolhida, bem como do desenho do estudo e critérios de inclusão utilizados.

Muitos estudos foram realizados com o propósito de definir quais pacientes deveriam ser triados para a deleção 22q11.2 em populações com distintas manifestações da mesma, visando uma abordagem com maior custo-efetividade, porém ainda hoje um consenso não foi atingido e a questão ainda é debatida.

Até o presente momento, não existem estudos direcionados a definir, de maneira objetiva, qual ou quais destes distúrbios sugestivos têm maior relevância durante a avaliação dismorfológica de indivíduos com diferentes manifestações do espectro da deleção.

Com o objetivo de contribuir na definição de critérios clínicos e dismorfológicos que possam otimizar a indicação da realização de exame confirmatório, foram investigados 194 pacientes divididos em quatro grupos clínicos – Suspeita de deleção com alterações palatais (Grupo I), suspeita de deleção sem alterações palatais (Grupo II), malformações cardíacas associadas ao espectro da deleção 22q11.2 (Grupo III) e indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia (Grupo IV). Todos foram testados para a deleção 22q11.2 por meio da técnica de *Multiplex Ligand–Probe Amplification* (MLPA). Para cada grupo, um *checklist* específico, incluindo distúrbios e outras características clínicas, foi desenvolvido e aplicado. Pacientes do Grupo IV foram examinados independentemente por dois geneticistas clínicos, a fim de definir a presença de distúrbios relacionados às síndromes de deleção 22q11.2 (22q11.2DS) e a concordância na indicação de testes confirmatórios.

A deleção 22q11.2 foi detectada em 45 pacientes (23,2%), assim distribuídos: 35/101 (34,7%) do Grupo I, 4/18 (22,2%) do Grupo II, 6/52 (11,5%) do Grupo III e em nenhum indivíduo do Grupo IV. A taxa de concordância entre os dois observadores para indicação de exame confirmatório para o Grupo IV foi de 91,3%.

Os dados clínicos foram analisados por distribuição de frequência e estatisticamente em cada um dos grupos e subgrupos. Cada grupo clínico foi discutido de forma independente e seus resultados comparados àqueles previamente descritos por outros pesquisadores.

Sinais clínicos entre indivíduos com deleção e sem deleção foram comparados, sendo significantes para a suspeição das 22q11.2DS: face alongada ($p<0,001$), pálpebras “hooded” ($p=0,015$), nariz típico ($p=0,041$), conformação tubular do nariz ($p=0,046$) e hipoplasia alar ($p=0,012$). Os resultados demonstram objetivamente que algumas características dismórficas têm maior probabilidade de estarem associadas à presença da deleção 22q11.2.

Baseados nos resultados obtidos e na revisão da literatura, é proposta uma abordagem sistemática para triagem de pacientes com manifestações distintas do espectro da deleção 22q11.2, visando uma melhor relação de custo-efetividade.

Abstract

The 22q11.2 deletion is the most frequent interstitial deletion in the human species, occurring in approximately 1/4000 live births. It is associated with a wide phenotypic spectrum, with over 180 clinical manifestations already described. Distinct approaches have detected frequencies of the deletion ranging from 0% to 75%, depending on the primary manifestation of the studied population and selection criteria. Many studies have been conducted to define which patients would be eligible for screening for the 22q11.2 deletion, though so far the issue is still up for debate. To the best of our knowledge, no study has been directed towards objectively defining which suggestive dysmorphisms are relevant while evaluating individuals with distinct manifestations of the 22q11.2 deletion syndromes (22q11.2DS). In order to contribute to the delineation of possible clinical and dysmorphologic guidelines and to optimize decision to proceed with confirmatory testing, 194 individuals were evaluated. Group I – clinical suspicion of 22q11.2DS with palatal anomalies, Group II - clinical suspicion without palatal anomalies, Group III - cardiac malformations associated with the 22q11.2DS and Group IV - schizophrenic patients. All of them were evaluated and tested for the 22q11.2 deletion using Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Group-specific checklists were developed to collect dysmorphologic and clinical data. Also, patients from Group IV were examined independently by two clinical geneticists, in order to define the presence of suggestive 22q11.2DS dysmorphisms and concordance rate in indication to proceed with laboratorial investigation. The 22q11.2 deletion was detected in 45 patients (23.2%), distributed as such: Group I 35/101 (34.7%), Group II 4/18 (22.2%), Group III 6/52 (11.5%) and none from Group IV. Concordance of clinical features and indication of confirmatory test in Group IV by two examiners was 91.3%. Clinical data was analyzed by frequency and statistical tests. Each group was independently discussed and the results compared to those previously described by other researchers. Several independent dysmorphisms were compared between individuals with and without the 22q11.2 deletion, and a long face ($p<0.001$), hooded eyelids ($p=0.015$), a tubular conformation ($p=0.046$) or other forms of typical nose ($p=0.041$), and alar hypoplasia ($p=0.012$) were statistically more likely to be found in patients that tested positive for the deletion. **Conclusions:** The results objectively demonstrate that some dysmorphic features have a higher probability of being correlated to the presence of the 22q11.2DS. Based on these results and the review of the literature, a systematic approach for screening patients with distinct manifestations of the 22q11.2DS in a more cost-effective way is proposed.

Lista de Abreviaturas, Notações e Siglas

22q11.2DS – Síndromes de deleção 22q11.2

A. – Artéria

Anom. – Anômala

Ao – Aórtico

AP – Atresia pulmonar

CIA – Comunicação interatrial

CTAFS - *“Conotruncal anomaly face syndrome”*

DA – Dificuldade de aprendizagem

DGS – Síndrome de DiGeorge

DI – Deficiência intelectual

DSIV – Defeito de septo interventricular

DSIV – AP - Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar

DSVD – Dupla saída de ventrículo direito

EP – Estenose pulmonar

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FISH - Hibridação *in situ* com Fluorescência

FL – Fenda labial

FLP – Fenda labiopalatal

FO – Forame oval

FP – Fenda palatal aberta

FSM – Fenda submucosa

FGF8 - Fator de crescimento de fibroblasto 8

IAo – Interrupção de arco aórtico

IVF – Insuficiência velofaríngea

kb – kilobases

LCR – *“low copy repeats”*

MAPCA - Artérias colaterais aorto-pulmonares maiores

Mb – Megabases

MLPA - *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

PCA – Persistência do canal arterial

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PDA – Persistência do ducto arterioso

RDNPM – Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Polimorfismos de nucleotídeo único

Subclv. – Subclávia

Subpulm. - Subpulmonar

TA – *Truncus arteriosus*

TBX1 - T-BOX 1

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TGA – Transposição de grandes artérias

TOC – Transtorno obsessivo-compulsivo

TOF – Tetralogia de Fallot

TOF – EP – Tetralogia de Fallot com estenose pulmonar

TOF – AP – Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar

UB – Úvula bífida

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

V. – Veia

VA – Voz anasalada

VCFS – Síndrome Velocardiofacial

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática dos quatro blocos de LCRs presentes em 22q11.2.....	p.24
Figura 2. Fenótipo facial da 22q11.2DS – criança.....	p.41
Figura 3. Fenótipo facial das 22q11.2DS – adulto.....	p.42
Figura 4. Fluxograma de investigação para os Grupos I e II.....	p.76
Figura 5. Fluxograma de investigação para o Grupos III.....	p.77
Figura 6. Fluxograma de investigação para o Grupos IV.....	p.77
Figura 7. Evolução fenotípica – Paciente aos um ano e dois meses e aos dois anos e 10 meses.....	p.126

Lista de Quadros

Quadro 1. Outras alterações cromossômicas detectadas.....	p.86
Quadros 2A a 2C. Sinais clínicos e manifestações nos diferentes órgãos e sistemas avaliados de indivíduos positivos para a deleção e indivíduos com outras alterações detectadas pela técnica de MLPA, por grupo clínico	
Quadro 2A. Grupo I.....	p.88
Quadro 2B. Grupo II.....	p.93
Quadro 2C. Grupo III.....	p.94
Quadro 3. Critérios sugeridos para indicação de triagem para as 22q11.2DS.....	p.154

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados da pesquisa da deleção 22q11.2 pelas técnicas de MLPA e FISH, por grupo..... **p.85**

Tabelas 2A a 2E. Total de pacientes de cada subgrupo (com e sem deleção) que apresentam cada manifestação clínica e frequências absolutas das mesmas em cada subgrupo, por Grupo clínico

Tabela 2A. Malformações cardíacas..... **p.95**

Tabela 2B. Alterações palatais..... **p.96**

Tabela 2C. Alterações imunológicas e endocrinológicas..... **p.96**

Tabela 2D. Alterações neurocognitivas, comportamentais e psiquiátricas..... **p.97**

Tabela 2E. Dismorfismos faciais e em membros..... **p.98**

Tabelas 3A a 3E. Número de pacientes de cada subgrupo que apresentam determinada manifestação clínica em relação ao total de pacientes com aquela manifestação e as respectivas frequências, por Grupo clínico e na amostra total

Tabela 3A. Malformações cardíacas..... **p.100**

Tabela 3B. Alterações palatais..... **p.101**

Tabela 3C. Alterações imunológicas e endocrinológicas..... **p.101**

Tabela 3D. Alterações neurocognitivas, comportamentais e psiquiátricas..... **p.102**

Tabela 3E. Dismorfismos faciais e em membros..... **p.103**

Tabelas 4A a 4D. Resultados da análise estatística do Grupo I, Grupo II e Grupo III e da amostra total dos três grupos

Tabela 4A. Grupo I **p.105**

Tabela 4B. Grupo II **p.105**

Tabela 4C. Grupo III **p.106**

Tabela 4D. Amostra total dos grupos I, II e III **p.107**

Tabela 5. Resultados da avaliação clínico-dismorfológica referente ao Grupo IV e concordância entre os dois observadores.....	p.111
Tabela 6. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com anomalias palatais e os presentes resultados.....	p.112
Tabela 7. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com suspeita clínica da mesma e os presentes resultados	p.113
Tabela 8. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com malformações cardíacas e os presentes resultados.....	p.114
Tabela 9. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com esquizofrenia e os presentes resultados.....	p.116

Sumário

Resumo	p.ix
Abstract	p.xi
1. Introdução	p.21
2. A deleção 22q11.2	p.23
2.1 – Aspectos populacionais e genéticos	p.23
2.2 – Manifestações clínicas das 22q11.2DS	p.30
2.3 – Diagnóstico das 22q11.2DS	p. 48
2.4 - A investigação das 22q11.2DS em grupos específicos: revisão da literatura	p. 49
2.5 – Tratamento das 22q11.2DS	p.70
2.6 – Justificativa	p.71
3. Objetivos	p.73
3.1 Objetivo geral	p.73
3.2 Objetivos específicos	p.73
4. Casuística e métodos	p.74
4.1 Casuística	p.74
4.2 Métodos	p.76
5. Resultados	p.85

6. Discussão	p.117
6.1 Grupo I	p.119
6.2 Grupo II	p.129
6.3 Grupo III	p.133
6.4 Análise estatística dos Grupos I, II e III	p.145
6.5 Grupo IV	p.151
7. Conclusões	p.155
8. Referências	p.159
9. Anexos	p.177
10. Apêndices	p.183

1. Introdução

Em 1965, DiGeorge descreveu uma nova síndrome caracterizada por defeitos cardíacos conotruncais, hipoparatiroidismo, imunodeficiência e dismorfismos faciais (DiGeorge, 1968; Swillen *et al.*, 2000). Alguns anos após, em 1978, Shprintzen relatou uma nova condição definida por face característica, anomalias palatais e defeitos cardíacos conotruncais, denominando-a Síndrome Velocardiofacial (Shprintzen *et al.*, 1978). No início da década de 90, foi identificada deleção na região 22q11.2 do cromossomo 22 como responsável pelo quadro apresentado pela maioria dos pacientes com ambos os diagnósticos, bem como por grande parte dos casos da Síndrome cardiofacial de Cayler, Síndrome CTAFS (*“Conotruncal anomaly face syndrome”*), da forma autossômica dominante da Síndrome Opitz G/BBB e alguns pacientes com diagnóstico de síndrome CHARGE (*Coloboma; Hearth defects; Atresia of the choanae; Retardation of growth/development; Genital anomalies; Ear abnormalities*) (Cayler, 1969; Scambler *et al.*, 1991; Giannotti *et al.*, 1994; Matsuoka *et al.*, 1994; McDonald-McGinn *et al.*, 1995; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

A história das deleções/microdeleções desta região do cromossomo 22 reflete o amplo espectro fenotípico pelo qual esta alteração pode manifestar-se, já sendo descritas, até o presente, mais de 180 manifestações clínicas nos mais diversos órgãos e sistemas a ela associadas. Como consequência, estas condições foram consideradas variações dentro de um mesmo espectro fenotípico, sendo agrupadas sob a denominação de síndromes de deleção 22q11.2 (22q11.2DS) (McDonald-McGinn *et al.*, 1997; Scambler *et al.*, 1991; Giannotti *et al.*, 1994; Matsuoka *et al.*, 1994; Tobias *et al.*, 1999; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Kobrynski and Sullivan, 2007; VCFS, 2007).

Com a descoberta da deleção 22q11.2, inúmeros estudos foram iniciados com o objetivo de uma melhor delineação de seus aspectos clínicos, genéticos, fisiopatológicos e populacionais além, também, da definição dos mecanismos citogenéticos e moleculares responsáveis pela sua ocorrência como a mais frequente deleção intersticial encontrada na espécie humana, com uma prevalência estimada ao redor de um para 4000 nascidos vivos (Du Montcel *et al.*, 1996; Devriendt *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Bartsch *et al.*, 2003; Botto *et al.*, 2003; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

Mais recentemente, grande foco tem sido dado para a definição dos aspectos clínicos e/ou fenotípicos que indiquem a realização de exames para pesquisa da deleção 22q11.2 e, ainda, para a tentativa de uma correlação genótipo-fenótipo, ou seja, de determinar genes candidatos presentes nesta região responsáveis pelo amplo espectro de manifestações descritas e dos mecanismos por meio dos quais estas se justificariam (Tobias *et al.*, 1999; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Oh *et al.*, 2007; Bashir *et al.*, 2008).

Em virtude da grande variabilidade clínica, inclusive intrafamiliar, pela qual as 22q11.2DS podem manifestar-se, o diagnóstico muitas vezes demora a ser considerado (Swillen *et al.*, 2000; Botto *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007; Agergaard *et al.*, 2011). Este, no entanto, é de suma importância para que se estabeleça tratamento e seguimento direcionados de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, incluindo acompanhamento com equipe multidisciplinar e, ainda, para que o indivíduo e sua família possam receber aconselhamento genético adequado (Swillen *et al.*, 2000; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007; Oh *et al.*, 2007; Bashir *et al.*, 2008; Carotti *et al.*, 2008).

2. A deleção 22q11.2

2.1 Aspectos populacionais e genéticos

Como mencionado anteriormente, a deleção/microdeleção da região 22q11.2 do cromossomo 22 é a deleção intersticial mais frequente na espécie humana, com prevalências mínimas estimadas variando de um para 6395 a um para 4000 nascidos vivos (Wilson *et al.*, 1994; Du Montcel *et al.*, 1996; Devriendt *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Swillen *et al.*, 2000). Existem indícios, contudo, de que sua frequência seja ainda maior em alguns grupos populacionais, podendo chegar a um para 3800 nativos entre os hispânicos, como identificado no estudo populacional realizado por Botto *et al* em 2003 (Botto *et al.*, 2003).

O mecanismo de ocorrência da deleção parece associar-se à presença de quatro blocos de “*low copy repeats*” (LCRs) nesta região cromossômica, que predisõem à ocorrência de rearranjos meióticos desiguais (Scambler *et al.*, 1991; Baumer *et al.*, 1998; Edelmann *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Kobrynski and Sullivan, 2007). Os LCRs presentes em 22q11.2, quando comparados a outros LCRs presentes no genoma humano, são maiores, mais complexos e possuem maior grau de homologia, o que justificaria a alta frequência desta deleção (Kobrynski and Sullivan, 2007) **(Figura1)**.

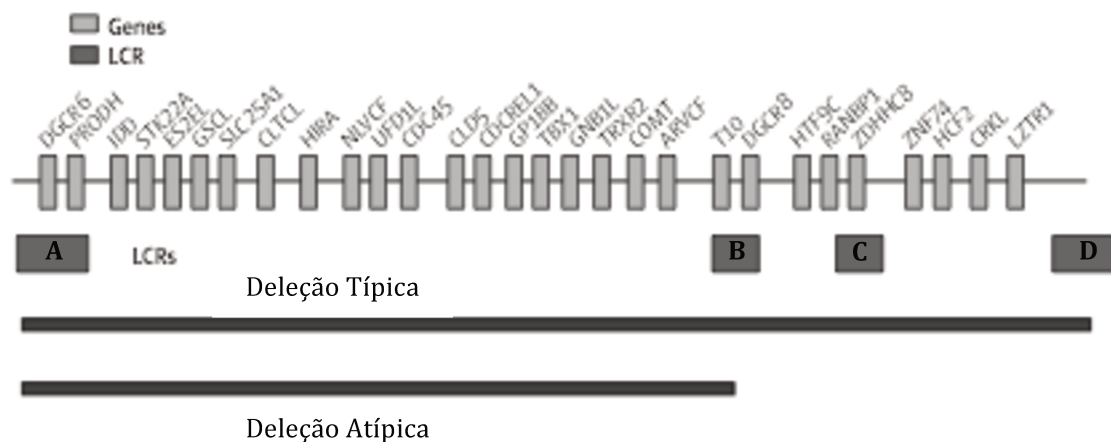


Figura 1. Representação esquemática dos quatro blocos de LCRs presentes em 22q11.2 (Kobrynski and Sullivan, 2007)

Estudos comparando deleções 22q11.2 demonstraram que em mais de 90% dos casos compreende um intervalo de aproximadamente 3 Mb, enquanto pouco menos de 10% dos indivíduos possuem deleção proximal menor de 1,5 Mb; uma pequena porcentagem apresenta, ainda, deleções atípicas e mutações de ponto principalmente no gene *TBX1* (Carlson *et al.*, 1997; Amanti *et al.*, 1999; McQuade *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Bartsch *et al.*, 2003; Oh *et al.*, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a). Com relação a origem da deleção, em torno de 80 a 85% dos pacientes, a deleção ocorre “*de novo*”, sendo no restante 15 a 20% herdada de um dos genitores, mais comumente da mãe. (Ryan *et al.*, 1997; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Oh *et al.*, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

A descoberta da deleção atípica de 1,5 Mb em 1997 alavancou inúmeros estudos na tentativa de definir uma correlação entre o tamanho da deleção e a gravidade e/ou variabilidade do fenótipo, porém nenhuma correlação positiva foi encontrada (Carlson *et al.*, 1997; Iserin *et al.*, 1998; Perez and Sullivan, 2002; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

Estima-se que, no intervalo deletado de 3 Mb, conhecido como região tipicamente deletada (TDR), estejam contidos mais de 35 genes funcionais e, nos anos mais recentes, estudos têm exaustivamente buscado determinar qual ou quais destes estariam implicados na determinação do fenótipo e por quais mecanismos (Vogels and Fryns, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007; Oh *et al.*, 2007; Momma, 2010). Com base nisto, aventou-se a possibilidade de uma região mínima de sobreposição entre deleções encontradas em diferentes pacientes, onde acreditava-se estarem contidos o gene ou genes que, quando haploinsuficientes isoladamente ou em combinação com outros presentes nesta região, seriam responsáveis pelo fenótipo das 22q11.2DS, chegando-se a um intervalo de aproximadamente 750 kb, onde localizam-se diversos genes que foram estudados como possíveis candidatos. Entre estes, destacam-se, principalmente, os genes *CRKL*, *UFD1L*, *CDC45L*, *HIRA*, *ARVCF*, *NLVCF*, *HIRA*, *DGCR8*. Apesar do enorme número de pesquisas em andamento, entretanto, nenhum estudo foi capaz de demonstrar que mutações em um único destes ou combinação deles pudesse resultar no fenótipo das 22q11.2DS ou de estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo consistente, até o momento (Carlson *et al.*, 1997; Funke *et al.*, 1998; Amanti *et al.*, 1999; McQuade *et al.*, 1999; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Guris *et al.*, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Chen *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Oh *et al.*, 2007).

Recentemente, no entanto, o gene *TBX1* têm recebido grande atenção, após a descoberta de que fenótipo muito semelhante ao das 22q11.2DS pode ser encontrado em modelos animais haploinsuficientes para este, além de ser expresso nas bolsas e arcos branquiais, bem como ter envolvimento na migração de células da crista neural (Chieffo *et al.*, 1997; Jerome and Papaioannou, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Bartsch *et al.*, 2003; Kobrynski and Sullivan, 2007). Modelos animais sugerem, ainda, alguma

relação com o gene *FGF8* situado no cromossomo 10, na região 10q24. Em adição, diferentes mutações de ponto no gene *TBX1*, resultando tanto em haploinsuficiência quanto em ganho de função, já foram descritas em seres humanos com fenótipo muito semelhante ao das 22q11.2DS (Yagi *et al.*, 2003; Zweier *et al.*, 2007).

As alterações fenotípicas da deleção 22q11.2 incluem anomalias cardíacas conotruncais, tímicas, paratireóideas e velofaríngeas, além de dismorfismos crâniofaciais, estruturas estas que apresentam origem embriológica comum nos arcos e bolsas branquiais, levando ao surgimento da hipótese de que as alterações apresentadas estariam associadas à migração prejudicada de células da crista neural para a endoderme dos arcos e bolsas branquiais e para a área cardíaca secundária (Carlson *et al.*, 1997; Funke *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Scambler, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Vitelli *et al.*, 2002a; Momba, 2010).

Durante o desenvolvimento embrionário precoce, células da crista neural originárias da região do rombencéfalo migram através da região circunfaríngea para os três arcos faríngeos caudais e distribuem-se para formar os tecidos e órgãos provenientes dos arcos faríngeos, incluindo o arco aórtico e seus ramos, o trato de saída cardíaco, o timo, as paratireóides e as diversas áreas do palato, faringe e face (Kirby and Waldo, 1995; Momba *et al.*, 1999; Momba, 2010). Uma subpopulação destas células derivadas da crista neural, provenientes da área cardíaca secundária, continua sua migração até a região da via de saída do tubo cardíaco em formação para dar origem aos componentes aortopulmonar e conotruncal do complexo septal de saída cardíaco (Kirby and Waldo, 1995; Momba *et al.*, 1999).

O gene *TBX1*, além de ser expresso nos arcos branquiais, especialmente nas áreas que originarão paratireóides, timo e área cardíaca secundária, bem como também ativar diretamente fatores de crescimento de

fibroblastos (como o *FGF8*) que se acredita estarem envolvidos com a migração de células da crista neural, quando haploinsuficiente em ratos, provoca alterações fenotípicas semelhantes às encontradas em pacientes com a deleção 22q11.2, justificando a grande atenção reservada a este em estudos mais recentes (Perez and Sullivan, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007; Momma, 2010).

Apesar de o gene *FGF8* não estar localizado na região 22q11.2, ou mesmo no cromossomo 22, reconhece-se que é essencial para o desenvolvimento cardiovascular e sua disrupção em modelos animais mutantes, causa fenótipo crâniofacial semelhante ao observado nas 22q11.2DS, atualmente reconhecendo-se seu importante papel na patogênese desta condição (Vitelli *et al.*, 2002b; Hu *et al.*, 2004; Aggarwal *et al.*, 2006; Moon *et al.*, 2006; Guo *et al.*, 2011).

O *FGF8* codifica uma molécula sinalizadora expressada no ectoderma e endoderma dos arcos faríngeos em desenvolvimento, e sua época de expressão se sobrepõe parcialmente à do *TBX1* (Vitelli *et al.*, 2002b; Hu *et al.*, 2004; Aggarwal *et al.*, 2006). Embriões mutantes duplamente heterozigotos para *TBX1* e *FGF8* exibem incidência aumentada de anomalias de remodelamento da artéria faríngea, demonstrando uma ligação genética entre estes dois genes durante a morfogênese vascular (Vitelli *et al.*, 2002b; Hu *et al.*, 2004; Aggarwal *et al.*, 2006; Guo *et al.*, 2011).

Atualmente reconhece-se que o *TBX1* apresenta papel central nas manifestações cardíacas, craniofaciais e paratireóideas das 22q11.2DS. No entanto, outras manifestações deste espectro não podem ser atribuídas à sua atuação conhecida no desenvolvimento embrionário. Ainda, este gene nem sempre se encontra deletado nos pacientes afetados. Desse modo, as hipótese de sua interação com outros genes na própria região deletada ou mesmo da influência de genes localizados em outras partes do genoma

sobre o fenótipo deve ser considerada (Iserin *et al.*, 1998; Scambler, 2000; Merscher *et al.*, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Bartsch *et al.*, 2003; Shprintzen *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007).

O gene *CRKL*, juntamente ao *TBX1*, parece ser essencial para a função do *FGF8*, sendo ambos importantes para a sobrevivência, a proliferação e a migração das células da crista neural (Moon *et al.*, 2006). Recentemente o gene *ERK2*, localizado distalmente em 22q11.2, fora da região comumente deletada, foi descrito como o terceiro gene essencial para o funcionamento do *FGF8* e para o correto desenvolvimento das células da crista neural (Kobrynski and Sullivan, 2007; Newbern *et al.*, 2008; Momma, K., 2010).

Já os genes *COMT* e *PRODH* estariam associados ao fenótipo neuro-comportamental das 22q11.2DS (Lachman *et al.*, 1996; Shprintzen *et al.*, 2005).

O gene *COMT*, que encontra-se sempre deletado em pacientes com as 22q11.2DS, está envolvido na degradação sináptica de dopaminas no encéfalo e é encontrado em concentrações particularmente elevadas nos espaços extrasinápticos do cortex pré-frontal, onde tem papel fundamental na degradação dopaminérgica, e no hipocampo (Dunham *et al.*, 1992; Lachman *et al.*, 1996; Shprintzen *et al.*, 2005; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a; Meyer-Lindenberg, 2010). Um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP – “*Single nucleotide polymorphism*”) leva a substituição do aminoácido valina (Val) por metionina (Met) resultando em dois alelos, um de baixa atividade (*COMT*^{158met}) e outro de alta atividade (*COMT*^{158val}), sendo que alguns estudos demonstram que a presença de formas mais graves de distúrbios psiquiátricos nos pacientes com a deleção, parecem estar associadas à hemizigose para o alelo *COMT*^{158met}, tornando-o o principal gene candidato pelas alterações neurocognitivas e comportamentais das 22q11.2DS (Dunham *et al.*, 1992; Lachman *et al.*, 1996; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a; Meyer-Lindenberg, 2010; Drew *et al.*,

2011). Esse resultado, no entanto, não foi reproduzido por outros autores, que descartaram a influência do gene *COMT* como único fator na gênese de sintomas psicóticos em pacientes com a deleção 22q11.2.

Mais recentemente, teoriza-se uma interação entre esses dois genes (Basset *et al.*, 2007; Hay, 2007; Basset and Chow, 2008; Drew *et al.*, 2011). O gene *PRODH* codifica a enzima prolina desidrogenase, que tem papel fundamental na degradação da prolina. A hemizigose deste gene resulta em hiperprolinemia e níveis elevados de prolina no líquido e, apesar dos substratos neurobiológicos sobre os quais a prolina age não serem totalmente esclarecidos, níveis significativamente aumentados desta estão associados a disfunção neuropsiquiátrica (Karayiorgou and Gogos, 2004; Drew *et al.*, 2011).

Estudos recentes apontam para uma interação epistática entre estes dois genes que poderia modular o risco e/ou expressão dos fenótipos psiquiátricos relacionados às 22q11.2DS pela desinibição dos sistemas dopaminérgicos levando a um estado hiperdopaminérgico e predispondo à psicose e à esquizofrenia (Karayiorgou and Gogos, 2004; Drew *et al.*, 2011).

Na última década, outra alteração decorrente destes eventos de recombinação desigual foi identificada em seres humanos – a duplicação 22q11.2 (Ensenauer *et al.*, 2003; Brunet *et al.*, 2006; Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). Em teoria, o pareamento e “crossing-over” desiguais originariam um cromossomo com a deleção e outro cromossomo com duplicação da região, e portanto deveriam ser observadas em igual proporção na população (Ensenauer *et al.*, 2003; Brunet *et al.*, 2006; Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). Ainda assim, a microduplicação foi descrita em apenas um pequeno número de indivíduos até o momento, os quais em geral foram investigados por fenótipo semelhante ao da deleção, manifestações clínicas associadas a esta ou por deficiência intelectual de causa indeterminada (Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). A principal

explicação para este fato é que muitos destes indivíduos não estariam sendo diagnosticados, pois a duplicação pode se apresentar com poucas ou até nenhuma manifestação clínica (Ou, et al., 2008; Portnoi, 2009).

2.2 Manifestações clínicas das 22q11.2DS

A deleção 22q11.2 engloba um amplo espectro fenotípico como a Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de DiGeorge, Síndrome cardiofacial de Cayler, Síndrome CTAFS, Síndrome Opitz G/BBB com herança autossômica dominante e alguns casos de Síndrome CHARGE; inicialmente descritas como condições distintas até o início da década de 90 quando reconheceu-se que compartilhavam etiologia comum, a deleção 22q11.2. Desde então, diversos autores defendem agrupá-las sob a denominação de síndromes de deleção 22q11.2 (22q11.2DS) (Cayler, 1969; Scambler, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007).

A frequência de detecção da deleção 22q11.2, no entanto, é variável de acordo com o fenótipo apresentado pelo paciente, sendo encontrada em 88 a 94% dos casos descritos como Síndrome de DiGeorge, 70 a 83% dos indivíduos com Síndrome Velocardiofacial e 84% dos indivíduos com CTAFS (Driscoll *et al.*, 1993; Matsuoka *et al.*, 1994; Lindsay *et al.*, 1995a; Fokstuen *et al.*, 1998; Tobias *et al.*, 1999; Cuneo, 2001)

Mais de 180 manifestações clínicas já foram descritas associadas às 22q11.2DS, justificando sua enorme variabilidade clínica, o que dificulta a suspeição clínica desta condição, muitas vezes atrasando o diagnóstico e o manejo adequado (McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; VCFS, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a; Agergaard *et al.*, 2011). Além do amplo espectro fenotípico, as 22q11.2DS apresentam ainda, expressividade muito variável, inclusive dentro de uma mesma família, portanto portadores de deleções idênticas

(McDonald-McGinn *et al.*, 2001; Kobrynski and Sullivan, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

Apesar da dificuldade em obter-se dados precisos, estima-se que 50% a 75% dos afetados apresentem alguma malformação congênita maior, já detectada no período neonatal ou primeira infância (Swillen *et al.*, 2000).

Classicamente as 22q11.2DS são associadas a alterações cardíacas, velofaríngeas, crâniofaciais e imunológicas; no entanto, alterações em quase todos os órgãos e/ou sistemas, já foram descritas e, nos indivíduos nos quais malformações maiores ou mesmo consideradas típicas não estão presentes, o diagnóstico é frequentemente mais tardio (Swillen *et al.*, 2000; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Agergaard *et al.*, 2011). Os principais grupos de anomalias associadas às 22q11.2DS estão descritos a seguir.

2.2.1 – Anomalias cardíacas: ocorrem em aproximadamente 74% a 80% dos pacientes e constituem a principal causa da morbi-mortalidade associada às 22q11.2DS, sendo responsáveis por mais de 90% das causas de óbito nesta população (Ryan *et al.*, 1997; Scambler, 2000; McDonald-McGinn *et al.*, 2001; Botto *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005).

Mais de dez tipos diferentes de malformações cardíacas já foram descritas em pacientes com deleção 22q11.2, contudo as cardiopatias classicamente associadas às 22q11.2DS são as anomalias conotrunciais, das quais a mais frequentemente encontrada é a tetralogia de Fallot, presente em até 22% dos afetados. No entanto, a anomalia cardíaca mais específica parece ser a interrupção de arco aórtico tipo B, encontrada em cerca de 15% dos pacientes. Nos indivíduos com esta malformação, encontra-se deleção 22q11.2 em até 50% dos casos, mostrando seu alto valor preditivo positivo (DiGeorge, 1968; Cayler, 1969; Shiprintzen *et al.*, 1978; Matsuoka

et al., 1994; Momma *et al.*, 1999; Cuneo, B., 2001; Perez and Sullivan, 2002; Botto *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). Outras malformações vasculares associadas incluem anéis vasculares, ramificações anômalas de arco aórtico, artéria subclávia de origem anômala e outros (Perez and Sullivan, 2002; Botto *et al.*, 2003; Hay, 2007).

As principais malformações cardiovasculares encontradas, bem como sua frequência em indivíduos com deleção 22q11.2 estão brevemente descritas a seguir:

- **Tetralogia de Fallot (TOF):** A Tetralogia de Fallot é a mais frequente cardiopatia congênita cianótica, sendo responsável por cerca de 10% das malformações cardíacas em crianças (Maeda *et al.*, 2000). Em pacientes com deleção 22q11.2 é a mais prevalente anomalia cardíaca, encontrada em cerca de 13 a 22% dos afetados (Takahashi *et al.*, 1995; McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Ryan *et al.*, 1997; Fokstuen *et al.*, 1998; McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Botto *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Oskarsdóttir *et al.*, 2005).

Anatomicamente é caracterizada pela tétrade de defeito do septo interventricular, estenose infundíbulo-pulmonar, dextroposição aórtica com cavalgamento do septo e hipertrofia ventricular direita (Maeda *et al.*, 2000; Anderson and Weinberg, 2005). As artérias pulmonares podem variar em tamanho desde ligeiramente hipoplásicas até atrésicas, e a gravidade da obstrução pulmonar delineia três formas clínicas distintas de TOF: a forma “clássica” associada à estenose pulmonar e duas variantes com atresia pulmonar, onde o suplemento do fluxo sanguíneo é provido por fontes alternativas: em 2/3 dos casos através de ducto arterioso patente (Tipo A) e no 1/3 restante através de artérias colaterais

aorto-pulmonares maiores (Tipos B e C) (Maeda *et al.*, 2000; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

Enquanto em indivíduos com a forma “clássica” da TOF a deleção 22q11.2 é encontrada em menos de 20% dos casos e, quando presente, frequentemente está associada a anomalias cardiovasculares e de arborização pulmonar adicionais, em indivíduos com as formas variantes tipos B e C, a incidência da deleção parece ser consideravelmente mais elevada, sendo encontrada em até 50% dos pacientes (Takahashi *et al.*, 1995; Marino *et al.*, 1996; Fokstuen *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Maeda *et al.*, 2000; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

■ **Interrupção do Arco aórtico (IAo):** A IAo é uma malformação cardíaca rara, com incidência de aproximadamente 2/100 000 nascidos vivos (Chin, 2011). Usualmente ocorre em associação com um defeito de septo interventricular e ducto arterioso ou, mais raramente, com janela aortopulmonar ou *truncus arteriosus* (Carotti *et al.*, 2008; Chin, 2011). Anatomicamente, é classificada em três tipos: no Tipo A, a interrupção ocorre distalmente à origem da artéria subclávia esquerda; no tipo B está localizada entre a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda; e no tipo C, é proximal à origem da artéria carótida comum esquerda (Marino *et al.*, 1999; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

A IAo é relatada em 6 a 9% dos indivíduos com deleção 22q11.2, sendo, na grande maioria destes, do tipo B (Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Botto *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005). A IAo tipo B é considerada a anomalia cardíaca congênita de maior especificidade para a deleção 22q11.2, sendo a prevalência da deleção de 50 a 80% nos indivíduos com esta malformação (Iserin *et al.*, 1998; Marino *et al.*, 1999; Momma *et al.*, 1999; Botto *et al.*, 2003;

Khositseth *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). Contrariamente, as IAO tipo A e C são raramente associadas às 22q11.2DS (Marino *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

■ **Truncus Arteriosus (TA):** O TA ocorre com frequência de 5 a 15/100 000 nascidos vivos e é caracterizado por tronco arterial único emergindo de ventrículos normalmente formados através de valva semilunar única, que supre as circulações sistêmica, coronária e pulmonar (Carotti *et al.*, 2008; McElhinney, 2012). O TA é encontrado em 5% a 10% dos portadores da deleção 22q11.2 e, inversamente, a deleção encontra-se presente em 20% a 40% dos indivíduos com esta malformação (Takahashi *et al.*, 1995; Ryan *et al.*, 1997; Goldmuntz *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; McDonald-McGinn DM, 1999; Momma *et al.*, 1999; Botto *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). O TA ainda pode estar associado a IAO e esta combinação é altamente sugestiva da deleção 22q11.2 (Carotti *et al.*, 2008).

■ **Defeito do septo interventricular (DSIV):** O DSIV é anomalia do desenvolvimento do septo interventricular, onde ocorre comunicação entre as duas cavidades ventriculares, e sua frequência é de cerca de 2 a 7% dos nativos (Van Praagh and Kreuzter, 1989; Minette and Sahn, 2006; Morales and Fraser, 2006; Ramaswamy, 2011). Esta anomalia pode ocorrer de forma isolada ou em conjunto com outros defeitos cardíacos, ou, ainda, como parte de malformações cardíacas complexas. Os DSIV são classificados em quatro formas anatômicas (Van Praagh and Kreuzter, 1989; Minette and Sahn, 2006; Morales and Fraser, 2006; Ramaswamy, 2011):

✓ **Perimembranoso:** Localizado na via de saída do ventrículo esquerdo (VE), logo abaixo da valva aórtica – corresponde a forma mais frequente, respondendo por 80% dos DSIV.

- ✓ **Supracristal (subpulmonar, subarterial):** corresponde a cerca de 5% a 8% dos DSIV nos EUA, chegando a 30% destes no Japão, localizam-se inferiormente à valva pulmonar, comunicando-se com a via de saída do ventrículo direito (VD) acima da crista supraventricular.
- ✓ **Muscular:** corresponde a 5% a 20% dos DSIV e são frequentemente múltiplos e localizados totalmente na porção muscular do septo.
- ✓ **Posterior:** corresponde a 8% a 10% dos DSIV e localiza-se posteriormente ao folheto septal da valva tricúspide.

Os DSIV são encontrados em 13% a 18% dos portadores da deleção 22q11.2 e nestes, usualmente se associam a anomalias do arco aórtico e da arborização arterial pulmonar (McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Ryan *et al.*, 1997; Botto *et al.*, 2003; McElhinney *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). Em pacientes com DSIV, a deleção pode ser detectada em 1% a 10% dos casos e, apesar de alguns estudos demonstrarem maior associação desta ao DSIV subarterial, outros não encontraram qualquer relação entre a presença da deleção e a forma anatômica de DSIV (Fokstuen *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Toscano *et al.*, 2002; McElhinney *et al.*, 2003; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

- **Anomalias de arco aórtico:** são descritas isoladamente em pacientes com a deleção 22q11.2 em 5% a 9% dos casos, no entanto, mais comumente ocorrem em conjunto com outras malformações cardíacas (Ryan *et al.*, 1997; Goldmuntz *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). São principalmente (Goldmuntz *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010):

- ✓ Arco aórtico à direita: causado por persistência do arco direito e regressão do esquerdo.
- ✓ Arco aórtico cervical: resulta da persistência do 3º arco ou alongamento anormal do 4º arco.
- ✓ Origem anômala das artérias subclávias: resulta da regressão da porção proximal e persistência da artéria aórtica retroesofágica.
- ✓ Anéis vasculares: causados por arco aórtico duplo ou combinação de arco aórtico retroesofágico, ducto arterioso esquerdo e aorta descendente esquerda.

■ **Anomalias da vascularização arterial pulmonar:** incluindo descontinuidade ou “cruzamento” das artérias pulmonares, hipoplasia das artérias pulmonares, artérias colaterais aorto-pulmonares e agenesia unilateral de artéria pulmonar (Goldmuntz *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). Estes defeitos ocorrem frequentemente em associação com malformações cardíacas primárias nas 22q11.2DS, implicando inclusive em diferenças na abordagem cirúrgica para correção da cardiopatia primária. (Goldmuntz *et al.*, 1998; Marino *et al.*, 1999; Beauchesne *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008).

Outras malformações cardíacas ocasionalmente encontradas nas 22q11.2DS são a estenose de artéria pulmonar, os defeitos de septo interatrial, a displasia de valvas aórtica e pulmonar, entre outros.

Ainda que a transposição de grandes vasos (TGA) e a dupla saída de ventrículo direito (DSVD) sejam defeitos conotrunciais, a deleção 22q11.2 é encontrada apenas esporadicamente e, nestes casos, quase que invariavelmente estão presentes anomalias cardiovasculares adicionais (Takahashi *et al.*, 1995; Ryan *et al.*, 1997; Goldmuntz *et al.*, 1998; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Momma, 2010).

Apesar de malformações cardíacas, notadamente os defeitos conotrunciais, serem encontrados em frequência elevada nos indivíduos com deleção 22q11.2, esta raramente é encontrada em pacientes com alterações cardíacas isoladas; em pacientes sem outros sinais ou dismorfismos a deleção é estimada em torno de 0 a 1% (Amati *et al.*, 1995; Fokstuen *et al.*, 1998; Borgman *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Botto *et al.*, 2003; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.2.2 – Alterações palatais: são relatadas em 49% a 69% dos afetados, dentre as quais a mais comum é a insuficiência velofaríngea (IVF), que é encontrada em 29% a 50%. Esta pode ser decorrente tanto de alterações estruturais como palato encurtado, fendas palatais, entre outras, quanto funcionais, como hipotonia, ou ainda da combinação de ambas (McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Ryan *et al.*, 1997; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007).

Fendas submucosas (FSM) ocorrem em 5% a 18% e úvula bífida (UB) em mais 5% dos pacientes, podendo frequentemente passarem não diagnosticadas, apesar de usualmente implicadas na insuficiência velofaríngea em parte dos casos (McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Reish *et al.*, 2003; Ruiter *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Bashir *et al.*, 2008). Fendas palatais abertas (FP) ou fendas labiopalatais (FLP) uni ou bilateral são encontradas em cerca de 9% a 15% dos indivíduos, ao passo que fenda labial (FL) isolada está raramente presente em portadores da deleção 22q11.2, ocorrendo em torno de 3% destes (McDonald-McGinn *et al.*, 1997a; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Reish *et al.*, 2003; Ruiter *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Bashir *et al.*, 2008).

As anomalias palatais têm importante implicação no desenvolvimento de hipoacusia condutiva secundária a otites médias de repetição, bem como na voz anasalada comumente encontrada nesta população (Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007). Estas têm, ainda, contribuição expressiva na dificuldade alimentar que ocorre em 30% a 74% dos afetados e que pode ser suficientemente grave a ponto de levar à necessidade de sonda nasogástrica ou mesmo de gastrostomia para nutrição adequada (McDonald-McGinn DM, 1999; Rommel *et al.*, 1999; Eicher *et al.*, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). No entanto, acredita-se que as anomalias palatais sejam apenas parcialmente responsáveis pela dificuldade de sucção, disfagia e refluxo oronasal, enquanto outros fatores envolvidos seriam as malformações cardíacas, refluxo gastroesofágico, atresia e fístulas traqueoesofágicas e divertículos gastrointestinais (Rommel *et al.*, 1999; Eicher *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.2.3 – Alterações imunológicas: estas são classicamente relacionadas ao fenótipo conhecido como Síndrome de DiGeorge, mas podem manifestar-se em qualquer um dos quadros decorrentes da deleção 22q11.2 e são encontradas em até 80% dos portadores (DiGeorge, 1968; Perez and Sullivan, 2002; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Os afetados frequentemente apresentam timo hipoplásico e redução da contagem absoluta de células T, porém com função usualmente preservada, além de relatada melhora da produção destas com a idade. No adulto, a contagem, em geral, é normalizada (Sullivan *et al.*, 1999; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). Também foi observada expansão na proporção de células B CD19+ e células NK nos afetados (Sullivan *et al.*,

1999; Kornfeld *et al.*, 2000; Kobrynski and Sullivan, 2007). A imunidade humoral é menos comumente comprometida, mas deficiência de IgA ocorre com maior frequência nestes indivíduos quando comparados a um grupo controle (Smith *et al.*, 1998; Sullivan *et al.*, 1998; Perez and Sullivan, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Infecções de repetição tem frequência bastante elevada, principalmente na infância precoce, e tendem a melhorar com o avanço da idade (Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). Estas não apresentam relação direta com as alterações laboratoriais, podendo ocorrer em pacientes com sistema imune comprovadamente normal, demonstrando a influência de outros fatores em sua ocorrência (McDonald-McGinn DM, 1999; Perez and Sullivan, 2002; Kobrynski and Sullivan, 2007). Em geral, as infecções acometem o trato respiratório e podem ser virais ou bacterianas (Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007).

Imunodeficiência grave é rara, encontrada em torno de 1% dos pacientes, e é secundária a aplasia tímica e/ou ausência total de células T; contudo, quando presente, constitui quadro de extrema gravidade com alta letalidade, quando não tratada prontamente (Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

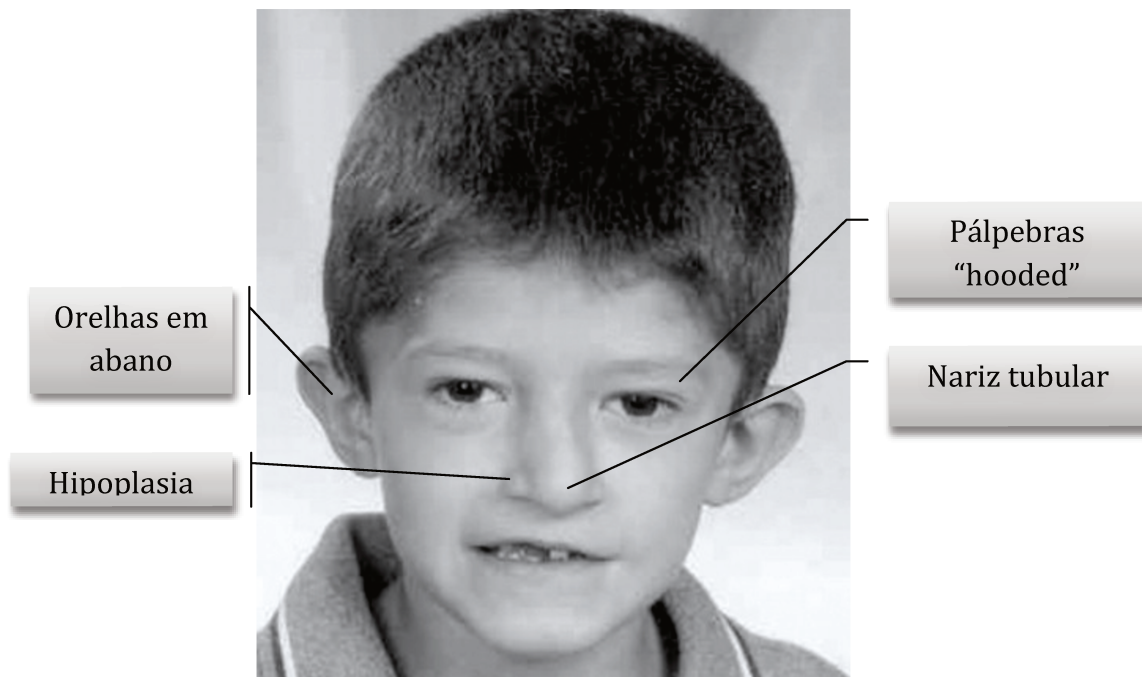
O desenvolvimento de auto-imunidade ocorre como consequência das alterações imunológicas em cerca de 9% dos afetados e pode manifestar-se de diferentes formas como hipo/hipertireoidismo, anemia hemolítica, trombocitopenia, quadros artríticos, vitiligo e até mesmo aplasia medular, podendo ser secundário a redução numérica de células T regulatórias que previnem a auto-imunidade órgão-específica ou, ainda, resultante de expansão homeostática compensatória de células T (Sullivan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.2.4 – Hipocalcemia secundária à hipoplasia das glândulas paratireoides: este achado é relatado em 17% a 60% dos pacientes e considerada uma manifestação altamente preditiva das 22q11.2DS (Ryan *et al.*, 1997; Adachi *et al.*, 1998; McDonald-McGinn DM, 1999; Perez and Sullivan, 2002; Taylor *et al.*, 2003). O quadro costuma apresentar-se no período neonatal com posterior melhora; contudo, pode manifestar-se apenas na idade adulta como tetania ou convulsões de início súbito em afetados ainda sem diagnóstico (McDonald-McGinn DM, 1999; Perez and Sullivan, 2002; Taylor *et al.*, 2003; Hay, 2007).

Hipoparatiroidismo latente, definido como normocalcemia com redução da reserva de paratohormônio (PTH) em resposta ao *stress* hipocalcêmico, é ainda outra apresentação pouco citada da hipoplasia paratireóide nestes pacientes, e pode evoluir para hipoparatiroidismo hipocalcêmico clinicamente relevante (Cuneo, 2001).

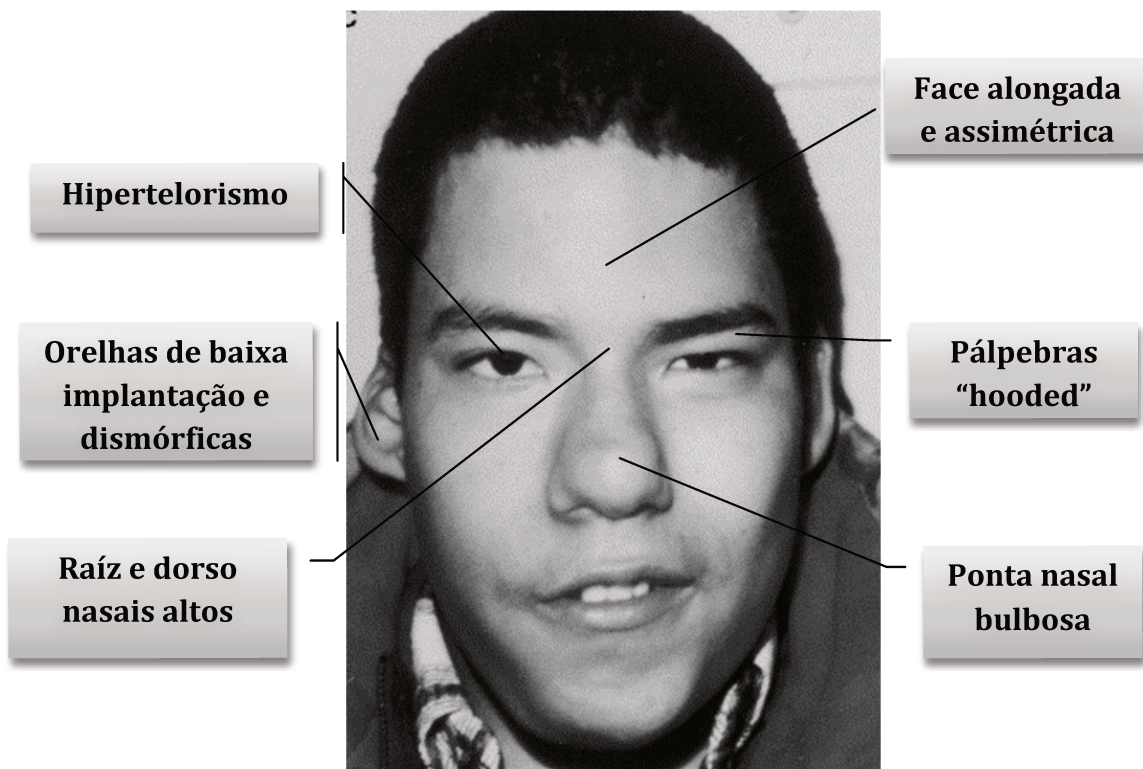
2.2.5 – Fenótipo craniofacial: este é, usualmente, descrito como “característico”; no entanto, pode ser extremamente variável, além de observador-dependente. Os dismorfismos faciais considerados “típicos” constituem a face alongada, com área malar deprimida, orelhas com hélix sobredobrada e/ou antevertidas, ocasionalmente microtia, nariz proeminente com raiz e ponte nasal elevadas, ponta nasal bulbosa, ocasionalmente esboçando bifidez, com hipoplasia da área alar, hipertelorismo ocular, pálpebras “hooded”, olhos fundos com fendas palpebrais estreitas, filtro longo, boca pequena e em formato de carpa e micro/retrognatia (Shiprintzen *et al.*, 1978; Scambler *et al.*, 1991; Matsuoka *et al.*, 1994; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Oh *et al.*, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007b). (Figuras 2 e 3)

Alguns pacientes podem apresentar, ainda, face de choro assimétrica, em geral relacionada ao fenótipo conhecido como Síndrome cardiofacial de Cayler, e craniossinostose (Cayler, 1969; McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999a; Hay, 2007).



The Lancet, Volume 370, Issue 9596, 20–26 October 2007, Pages 1443–1452

Figura 2. Fenótipo facial das 22q11.2DS – criança



Journal of Communication Disorders, Volume 33, Issue 3, 6 May 2000, Pages 187–204

Figura 3. Fenótipo facial das 22q11.2DS – adulto

2.2.6 – Anomalias esqueléticas: estas também ocorrem com certa frequência nas 22q11.2DS, das quais a mais comum é a escoliose. Entretanto, malformações costovertebrais (hemivértebras, vértebras em borboleta, costelas supranumerárias e fusões vertebrais), principalmente na região cervical, também podem ocorrer. Outras alterações menos frequentes são polidactilia pré ou pós axial, sindactilia e pés tortos (Ming *et al.*, 1997; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Vantrappen *et al.*, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007). Classicamente, os dedos e artelhos de indivíduos

com deleção 22q11.2 são descritos como alongados e afilados (Tobias *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Oskarsdóttir *et al.*, 2005).

2.2.7 – Malformações ou alterações do trato gênitourinário: são encontradas em cerca de 31% a 37% dos afetados e podem manifestar-se isoladamente, como apresentações atípicas da deleção 22q11.2, ou estarem associadas a outras manifestações típicas (Devriendt *et al.*, 1996; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Vantrappen *et al.*, 2001). Estas compreendem um amplo espectro: agenesia/ectopia renal; rins em ferradura, multicísticos, displásicos ou hipoplásicos; duplicações do sistema coletor, acidose tubular renal, hidronefrose, entre outros, e podem cursar com insuficiência renal crônica (Devriendt *et al.*, 1996; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Vantrappen *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). Além destes, hipospadia e criptorquidia uni ou bilateral apresentam alta frequência nesta população (McDonald-McGinn DM, 1999; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007). Nefrocalcinose pode ocorrer como consequência da reposição excessiva de cálcio (Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.2.8 – Alterações oculares: são usualmente encontradas nos afetados, porém raramente manifestam-se com comprometimento visual clinicamente relevante (Kobrynski and Sullivan, 2007; Casteels *et al.*, 2008). Destas, as mais frequentes são o embriotoxon posterior, presente em 69% dos afetados, tortuosidade dos vasos retinianos em 58%, estrabismo em 13%, hipoplasia de discos ópticos em 7% e ambliopia em 6% (McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Casteels *et al.*, 2008).

Vícios de refração são encontrados em frequência semelhante à população geral (McDonald-McGinn DM, 1999; Casteels *et al.*, 2008).

Em uma pequena porcentagem dos pacientes, podem ocorrer malformações oculares graves, como coloboma e catarata (McDonald-McGinn DM, 1999; Casteels *et al.*, 2008).

2.2.9 – Crescimento somático: este é usualmente comprometido durante a infância e baixa estatura é encontrada em cerca de 40% a 50% das crianças (Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; McDonald-McGinn *et al.*, 1999b; Cuneo, 2001; Hay, 2007; Oh *et al.*, 2007). Contudo, na idade adulta, os afetados, em geral, apresentam estatura dentro dos limites da normalidade (McDonald-McGinn DM, 1999).

2.2.10 - Perfil cognitivo e comportamental: estudos parecem apontar para um padrão relativamente peculiar. Grande porcentagem dos afetados apresenta hipotonia na primeira infância e atraso em atingir os marcos precoces do desenvolvimento motor, como fixar a nuca, sentar, engatinhar e andar (Swillen *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Hay, 2007). Crianças mais velhas e adultos comumente apresentam dificuldades na coordenação motora e equilíbrio (Cuneo, 2001). Atraso de linguagem é quase uma constante nestes indivíduos, seja este resultante de alterações anatômicas, funcionais, cognitivas ou mesmo da interação de todos estes fatores (McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). A linguagem expressiva é usualmente mais atrasada do que a linguagem receptiva e as habilidades expressivas são, em geral, discrepantes em relação ao esperado para o desempenho cognitivo (Scambler, 2000; Kobrynski and Sullivan, 2007). Em adultos, a maior dificuldade parece estar relacionada à habilidade de processar e integrar

as informações provenientes da comunicação verbal (Kobrynski and Sullivan, 2007).

Dificuldade de aprendizagem têm alta frequência nesta população e deficiência intelectual pode ocorrer em torno 45% dos pacientes, em geral leve e, raramente, moderada a grave. (Swillen *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007). Mais da metade dos pacientes apresenta inteligência normal a limítrofe, sendo o QI total médio dos indivíduos com deleção 22q11.2 em torno de 70 (Swillen *et al.*, 1997; Swillen *et al.*, 2000; Kobrynski and Sullivan, 2007). Estudos apontam para uma diferença estatisticamente significativa entre o QI total médio de pacientes com deleção “*de novo*” e aqueles com deleção herdada de um dos genitores, ocorrendo maior frequência de deficiência intelectual no último grupo (Swillen *et al.*, 1997; Swillen *et al.*, 2000)

Estudos recentes apontam para um padrão de deficiência de aprendizagem não-verbal com QI verbal se sobressaindo sobre o QI de performance (Moss *et al.*, 1995; Swillen *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Hay, 2007). O desempenho cognitivo é afetado de forma desigual, usualmente apresentando comprometimento mais acentuado nas áreas de pensamento abstrato e conceitual, planejamento, habilidade visuopercepto-espacial, raciocínio não-verbal e performance matemática, enquanto a capacidade de compreensão e a adequação social parecem estar melhor preservadas (Moss *et al.*, 1995; Swillen *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.2.11 – Padrão comportamental: diversos estudos demonstram uma maior incidência de distúrbios de comportamento como hiperatividade, déficit de atenção, impulsividade, timidez ou desinibição excessivas, ansiedade e tendência ao isolamento social. Distúrbios psiquiátricos, notadamente esquizofrenia, distúrbios psicóticos, transtorno afetivo bipolar, síndrome do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e autismo estão também documentados (Shprintzen *et al.*, 1992; Goldberg *et al.*, 1993; Swillen *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). Estima-se que a prevalência geral de distúrbios esquizoafetivos possa chegar a 30% nesta população (Cuneo, 2001; Kobrynski and Sullivan, 2007). Inversamente, a prevalência da deleção em indivíduos diagnosticados com esquizofrenia é relatada em torno de 1% (Horowitz *et al.*, 2005; Basset and Chow, 2008). Em pacientes esquizofrênicos de início na infância, esta frequência parece ser consideravelmente maior, chegando a quase 6% (Usiskin *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Sporn *et al.*, 2004).

Apesar de pacientes esquizofrênicos positivos para a deleção 22q11.2 apresentarem gravidade, sintomas psicóticos e resposta terapêutica semelhantes aos esquizofrênicos não-portadores da deleção, o primeiro grupo tem maior frequência e maior gravidade de distúrbios do comportamento associados como impulsividade e agressividade, bem como QI médio menor (Basset and Chow, 2008; Swillen *et al.*, 2000).

Em crianças com deleção 22q11.2, déficit de atenção é o distúrbio mais prevalente, porém transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), ansiedade e distúrbios de humor também são frequentes (Swillen *et al.*, 2000; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). A incidência de transtornos do espectro autista pode chegar a 20% nos afetados (Hay, 2007).

2.2.12 – Padrão cognitivo e comportamental relacionados à alterações anatômicas e/ou funcionais de sistema nervoso central (SNC): alguns estudos têm sido realizados visando correlacionar estes achados (Mitnick *et al.*, 1994; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Shprintzen *et al.*, 2005). Uma enorme gama de alterações de SNC já foram relatadas associadas às 22q11.2DS, dentre as quais persistência do cavo do septo pelúcido, sinais hiperintensos em substância branca, hipoplasia do vérmis cerebelar, cistos periventriculares, hipoplasia da fossa posterior, atrofia cerebral e cerebelar, alterações volumétricas de substância branca e cinzenta, disgenesia de corpo caloso, ventriculomegalia, polimicrogiria, paquigiria, entre outras (Mitnick *et al.*, 1994; Ryan *et al.*, 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007).

Estudos de neuroimagem quantitativa demonstram redução do volume cerebral total, além de redução de substância cinzenta em cerebelo e giro do cíngulo posterior e ainda substância branca desproporcionalmente diminuída principalmente em lobos frontal, parietal e temporal (McDonald-McGinn DM, 1999; Eliez *et al.*, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Hay, 2007). Contrariamente, ocorre aumento relativo de substância cinzenta em putâmen esquerdo e lobos frontal e temporal e de substância branca em corpo caloso (Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007). Alguns destes achados são também encontrados em pacientes esquizofrênicos não portadores de 22q11.2DS (Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Shprintzen *et al.*, 2005). Microcefalia é outro achado frequente nesta população e está presente em até 50% dos afetados (Kobrynski and Sullivan, 2007). Convulsões não são comuns, mas podem ocorrer em cerca de 7% dos pacientes (McDonald-McGinn DM, 1999; Perez and Sullivan, 2002; Kao *et al.*, 2004).

2.3 Diagnóstico das 22q11.2DS

O diagnóstico das 22q11.2DS é realizado pela detecção da deleção no braço longo do cromossomo 22. Em aproximadamente 20% dos indivíduos afetados são encontradas deleções detectáveis à citogenética com bandamento de alta resolução e, em menos de 1% destes, detectam-se rearranjos cromossômicos envolvendo o cromossomo 22 (Driscoll *et al.*, 1992; McDonald-McGinn DM, 1999; Tobias *et al.*, 1999; Oh *et al.*, 2007).

A técnica de FISH (Hibridação *in situ* com Fluorescência) utilizando sondas comerciais para cromossomo 22 é o método mais difundido para detecção da microdeleção 22q11.2 e detecta tanto deleções típicas de 3Mb quanto deleções proximais de 1,5Mb em 94% dos indivíduos com fenótipo Síndrome de DiGeorge e 83% dos casos diagnosticados como Síndrome Velocardiofacial (DiGeorge, 1968; Driscoll *et al.*, 1993; Matsuoka *et al.*, 1994; Carlson *et al.*, 1997; Funke *et al.*, 1998; McDonald-McGinn DM, 1999; Tobias *et al.*, 1999; Cuneo, 2001; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

Em 1996, em pequena porcentagem dos indivíduos nos quais não é encontrada alteração no cromossomo 22, foram detectadas microdeleções na região 10p13 - p14, demonstrando a heterogeneidade genética desta condição (Van Esch *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Bartsch *et al.*, 2003; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007). O fenótipo associado à deleções desta região parece ser de certa forma mais grave, resultando em retardo mental mais acentuado e maior frequência de malformações renais e déficit de crescimento, contudo menor frequência de cardiopatia congênita (Van Esch *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001). Fenótipo semelhante ao das 22q11.2DS pode ainda ser encontrado em filhos de mães diabéticas ou mesmo secundário à teratogênese por

retinóides ou álcool (Driscoll *et al.*, 1993; Carlson *et al.*, 1997; Cuneo, 2001; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Recentemente, foi demonstrado que a técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) mostrou-se um método eficaz, rápido, sensível e com melhor relação custo-benefício, detectando tanto microdeleções quanto microduplicações desta região (Fernandez *et al.*, 2005; Oh *et al.*, 2007; Jalali *et al.*, 2008). No entanto, os *kits* comercialmente disponíveis são categorizados como de pesquisa, não tendo aprovação para uso diagnóstico (MRC-Holland Website – FAQ). Além disso, estes não detectam certas variações de número de cópias (Copy number variations - CNVs) presentes nesta região; novos *kits* de MLPA de alta densidade (MLPA-HD) ainda estão em desenvolvimento (Jalali *et al.*, 2008).

A técnica de Hibridação genômica em “*arrays*” (Array Genomic Hybridization- aGH) tem sido proposta por grupos americanos, por permitir uma avaliação mais completa do genoma (Tokuyasu *et al.*, 2007)

2.4 A investigação das 22q11.2DS em grupos específicos: revisão da literatura

Em vista dos diferentes métodos de investigação laboratorial que foram desenvolvidos nas últimas décadas e da grande variabilidade clínica das 22q11.2DS, foram realizadas abordagens variadas de investigação clínico-laboratorial, com diferentes critérios de inclusão visando diagnóstico e (ou) determinação de critérios para indicação de exames. Para este estudo, a revisão de literatura é focada nas características clínicas investigadas no presente estudo: alterações palatais, suspeita clínica de 22q11.2DS, cardiopatias congênitas e esquizofrenia.

2.4.1. Alterações Palatais

Anomalias palatais anatômicas e/ou funcionais são consistentemente encontradas em pacientes portadores da deleção 22q11.2. Por este motivo, muitos autores procuraram definir critérios para a indicação da pesquisa da microdeleção em pacientes portadores destas alterações.

Reish *et al* (2003) testaram pela técnica de FISH, 38 pacientes com insuficiência velofaríngea secundária a alterações anatômicas isoladas (após avaliação por otorrinolaringologista, pediatra e geneticista, além da realização de exames pertinentes para excluir qualquer possibilidade de outra alteração associada às 22q11.2DS), sendo nove com FP, sete com FLP, dez com FSM detectável, 11 com FSM oculta e um com nasofaringe profunda, não encontrando deleção em nenhum destes. Os autores comentam que os resultados estão de acordo com Mingarelli *et al* (1996) que também avaliaram 38 pacientes, todos com fenda palatal isolada, não encontrando nenhum positivo para a deleção (Mingarelli *et al.*, 1996; Reish *et al.*, 2003).

Os autores finalizam concluindo que, após avaliação cuidadosa, na ausência de qualquer outro dismorfismo ou manifestação clínica que sugira 22q11.2DS, a pesquisa da deleção não se justificaria, com a ressalva de que alguns sinais são evolutivos e portanto, em crianças menores reavaliação periódica para a presença destes deve ser realizada (Reish *et al.*, 2003).

Por outro lado, Zori *et al* (1998) avaliaram 23 pacientes com insuficiência velofaríngea primária e/ou secundária a fenda palatal e encontraram deleção em sete pacientes (30,4%). Entretanto, neste estudo o grupo de indivíduos avaliados era heterogêneo e muitos pacientes possuíam achados adicionais, segundo referem Reish *et al* (2003) (Zori *et al.*, 1998; Reish *et al.*, 2003).

Ruiter *et al* (2003) testaram por FISH para a deleção 22q11.2, 58 crianças com fenda palatal aberta, 55 das quais com menos de um ano de vida e todas as quais foram avaliadas por médicos geneticistas previamente ao exame e encontraram a deleção em apenas um recém-nascido do sexo feminino que, apesar de não ter sido considerada como apresentando fenótipo característico das 22q11.2DS, já apresentava à época da avaliação alguns distúrbios associados a esta. Os autores concluem que, como muitos indivíduos positivos para a deleção irão apresentar outros sinais sugestivos desta em algum momento da vida e que indivíduos com fendas palatais frequentemente serão acompanhados em serviços médicos por longo período de tempo, em pacientes com fenda palatal isolada a triagem da deleção, logo ao nascimento, não é justificada e que a pesquisa só deve ser realizada se, durante a evolução, houver suspeita clínica de 22q11.2DS. Os autores citam ainda como exemplo o estudo de Boorman *et al* (2001), os quais triaram entre 144 pacientes com insuficiência velofaríngea (IVF), 50 que apresentavam duas ou mais características associadas às 22q11.2DS, encontrando a deleção em 18 destes (36%). Contudo, Boorman *et al* (2001), apesar de terem realizado seleção prévia dos pacientes a serem investigados, concluem que, como este grupo representa 12,5% (18/144) do total, a triagem da deleção estaria justificada para todos os pacientes com IVF (Boorman *et al.*, 2001; Ruiter *et al.*, 2003).

Oh *et al* (2007) testaram 115 pacientes com anomalias palatais e outras manifestações associadas, para a deleção 22q11.2, na tentativa de definir neste grupo de pacientes quais seriam as principais outras características que prediriam a presença da deleção. Dos pacientes testados, 16 resultaram positivos para a deleção - todos estes apresentavam IVF e 14 possuíam FP ou FSM. Além das anomalias palatais, os autores referem que todos apresentavam baixa estatura, 13 (81%) foram descritos como

possuindo face característica das 22q11.2DS e 13 (81%) apresentaram retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Apenas baixa estatura e dismorfismos faciais característicos apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença de deleção (Oh *et al.*, 2007) .

Sandrin-Garcia *et al* (2007b) testaram 16 indivíduos com suspeita clínica de deleção 22q11.2 e sem malformações cardíacas e encontraram dez positivos para a deleção (62%). Todos os pacientes incluídos no estudo possuíam IVF, distúrbios comportamentais e face considerada característica. Baseado nos resultados, os autores sugerem que possa haver uma frequência considerável de indivíduos positivos para a deleção que não possuam malformações cardíacas e que a pesquisa da mesma é recomendável em pacientes com duas ou mais alterações associadas ao espectro das 22q11.2DS, particularmente na combinação de anomalia palatal com face característica (Sandrin-Garcia *et al.*, 2007b).

Sivertsen *et al* (2007) testaram 174 casos de fenda palatal aberta para a deleção 22q11.2 pela técnica de MLPA. Em 170 destes foi possível obter resultado definitivo, sendo que em apenas três destes a deleção foi encontrada (1,8%). Os três pacientes afetados apresentavam, também, malformações cardíacas. Os autores referem ainda que, quando combinados cardiopatia congênita com fenda palatal na população estudada, a sensibilidade para a deleção 22q11.2 seria alta – 30% dos pacientes com esta combinação (Sivertsen *et al.*, 2007).

Bashir *et al* (2008) analisaram retrospectivamente 134 crianças com fendas orais nas quais a pesquisa da deleção 22q11.2 havia sido realizada, sendo em nove destas positiva (6,7%) – seis com FSM, dois com FP e um com FLP. Em oposição à maioria dos estudos anteriores, os autores concluíram que, mesmo em pacientes cuja alteração palatal é supostamente isolada, a pesquisa da deleção é desajável, pois sua

presença teria implicações do ponto de vista terapêutico e cirúrgico (Bashir *et al.*, 2008).

2.4.2 - Suspeita clínica de 22q11.2DS

Em 1993, pouco após a descoberta da deleção 22q11.2 como etiologia comum para as síndromes de DiGeorge e Velocardiofacial, Dirscoll *et al* (1993) avaliaram um total de 76 pacientes, sendo 36 com diagnóstico clínico de Síndrome de DiGeorge (DGS) e 40 com o de síndrome Velocardiofacial (VCFS), e encontraram a deleção em 30/36 (83%) e 27/40 (68%) respectivamente, ou seja em 75% do total de avaliados. Não são especificados os critérios utilizados para os respectivos diagnósticos, contudo os autores citam que todos os pacientes foram encaminhados após o diagnóstico clínico suspeitado por médicos geneticistas (Driscoll *et al.*, 1993).

Tobias *et al* (1999), com o objetivo de delinear critérios para a pesquisa da deleção em determinados pacientes e também possíveis diagnósticos diferenciais, testaram 551 indivíduos durante um período de sete anos, encaminhados por suspeita clínica de 22q11.2DS por médicos de diferentes especialidades (principalmente geneticistas - 66% e pediatras – 30%), e encontraram 67 positivos para a mesma (12,2%). A justificativa da suspeita e a frequência da deleção variou de acordo com o grupo etário, sendo encontrada em 6% dos pacientes encaminhados ainda no período pré-natal (por retardo do crescimento intrauterino, cardiopatia e/ou polidrâmnio), em 39% dos pacientes até dois anos, em 41% das crianças acima de dois anos e em 14% dos adultos. Em relação às manifestações clínicas dos indivíduos positivos para a deleção, 69% possuíam cardiopatia (25% destes, defeitos conotruncais), 75% face dismórfica, 36% alterações palatais, 24% hipoplasia ou aplasia tímica e 48% retardo do desenvolvimento

neuropsicomotor e/ou dificuldade de aprendizagem. Os autores concluem propondo os critérios para pesquisa da deleção, demonstrados no **Anexo 1**.

Bartsch *et al* (2003) utilizaram a técnica de FISH para pesquisar as deleções 22q11.2 e 10p14, ambas associadas ao fenótipo das 22q11.2DS em 295 indivíduos com suspeita clínica do mesmo e encontraram 58 pacientes (19,7%) com a deleção no cromossomo 22 e nenhum com a deleção 10p (Bartsch *et al.*, 2003).

Em 2004, Kitsiou-Tzeli *et al*, investigaram a deleção em 139 indivíduos, encaminhados por diferentes especialistas (pediatras, cardiologistas e neurologistas) com distintas manifestações da deleção, incluindo cardiopatias congênitas, dismorfismos faciais, dificuldade de aprendizagem, anomalias congênitas múltiplas, hipocalcemia, alterações imunológicas, alterações neurológicas e alterações palatais. A deleção foi detectada em 17 pacientes (12,2%), clinicamente caracterizados por malformações cardíacas em 11 (65%), hipocalcemia em oito (46%) e alterações velofaríngeas em quatro (23%). Face característica e/ou dismorfismos faciais sugestivos foram observados em 14 dos 17 positivos para a deleção (82%). As malformações cardíacas mais frequentes nesta população de pacientes com a deleção foram o DSIV em 35% e a TOF em 17,5%. Os autores referem que, em 64% dos afetados, mais de uma anomalia congênita estava presente, em diferentes combinações. Citam ainda que grande parte dos pacientes não foram previamente avaliados por geneticistas e que, a avaliação posterior dos pacientes negativos para a deleção por estes especialistas resultou em diferentes diagnósticos em 39 pacientes. Por fim, pontuam as diferentes frequências da deleção encontradas de acordo com o motivo do encaminhamento para os indivíduos em que foi fornecida informação clínica detalhada (56 dos 139 indivíduos testados); 100% dos avaliados por hipocalcemia, 50% dos

encaminhados por fenda palatal, 38% dos indivíduos com dismorfismos faciais sugestivos e 25% dos cardiopatas (Kitsiou-Tzeli *et al.*, 2004).

Brunet *et al* (2006) testaram 295 pacientes com suspeita clínica de DGS/VCFS para microdeleções e/ou microduplicações em 22q11.2 e encontraram deleção em 12 destes (4%) e nenhuma microduplicação. Os critérios para a seleção dos pacientes foram bastante variáveis e incluíam anomalias conotruncais, alterações palatais, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações imunológicas e dismorfismos faciais. Malformações cardíacas estavam presentes em nove dos 12 positivos para a deleção e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldade de aprendizagem em oito de nove. É referido ainda que, durante o acompanhamento dos pacientes afetados, todos apresentaram algum tipo de alteração imunológica. Os autores supõe que, a baixa frequência da deleção encontrada pode estar relacionada ao fato de ainda existir extenso debate em relação aos critérios mínimos para a indicação de exame confirmatório e, por esta razão, muitos dos pacientes inclusos possuíam poucas manifestações sugestivas das 22q11.2DS (Brunet *et al.*, 2006).

Adachi *et al* (1998) testaram 14 pacientes com hipocalcemia secundária a hipoparatiroidismo primário e encontraram dez positivos para a deleção (71,4%), enquanto Taylor *et al* (2003) relataram que 30% dos 27 indivíduos sabidamente positivos para a deleção e em que a investigação bioquímica foi realizada incluídos em seu estudo possuíam evidência de hipoparatiroidismo primário (Adachi *et al*, 1998; Taylor *et al.*, 2003). Com isso os autores concluem pela indicação de triagem para a deleção 22q11.2 em todos os indivíduos com hipocalcemia secundária a hipoparatiroidismo idiopático e reforçam a necessidade de acompanhamento bioquímico dos pacientes positivos para a deleção, visto que em alguns casos este pode manifestar-se para além do período neonatal.

2.4.3. Malformações cardíacas

Por serem as anomalias conotruncais as mais prevalentes nas 22q11.2DS, muitos investigadores optaram por restringir seu escopo às mesmas. Abordagem ampla, incluindo grupos de pacientes com cardiopatias não-selecionadas, e malformações específicas como a tetralogia de Fallot, bem como as anomalias de arco aórtico, foram outras abordagens realizadas. O objetivo de cada estudo também diferiu, dividindo-se essencialmente entre a determinação da prevalência da deleção nas diferentes cardiopatias ou na determinação das manifestações extra-cardíacas que direcionassem a decisão pela pesquisa da mesma.

➤ 2.4.3.1 Cardiopatias não-selecionadas

Fokstuen *et al* (1998) avaliaram 110 pacientes com cardiopatias não-selecionadas, categorizando-os em síndrômicos e não-síndrômicos após revisão dos dados de cada paciente por geneticistas e avaliação clínica por pediatras experientes, encontrando nove positivos (8,1%) para a deleção, todos previamente caracterizados como síndrômicos, correspondendo a 17,6% deste grupo. Em nenhum dos 59 pacientes do grupo não-sindrômico foi encontrada a deleção. Sete dos nove pacientes afetados possuíam anomalia conotruncal (TOF, TA, IAo, DSIV com atresia pulmonar) e dois apresentavam DSIV com manifestações extracardíacas adicionais. Os autores comentam os resultados de Momma *et al* (1996a) que demonstram que tetralogia de Fallot com atresia pulmonar (TOF – AP) em associação a outras anomalias de arco aórtico ou de artérias pulmonares é mais frequente em pacientes com a deleção do que em casos nos quais esta não foi identificada. Discutem, ainda, a questão da idade da avaliação do paciente em relação ao encontro de manifestações extra-cardíacas e a importância da reavaliação dos casos considerados como “não-síndrômicos” em idade muito jovem. Os autores terminam por sugerir

pesquisa da deleção em todos os pacientes com defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (DSIV - AP), TOF com alterações cardiovasculares adicionais, TA, IAO e ainda com DSIV quando associado a distúrbios ou outros achados extra-cardíacos (Fokstuen *et al.*, 1998).

Em linha de raciocínio semelhante, Goodship *et al* (1998) testaram todos os recém-nascidos encaminhados para o serviço no período de um ano com malformação cardíaca significativa. De 69.129 nascidos vivos no período, 478 apresentavam cardiopatia congênita, dos quais 207 foram elegíveis para o estudo e 170 foram efetivamente analisados por FISH. A deleção foi detectada em cinco pacientes (2,9%), quatro dos quais já havia suspeita prévia ao exame (4/5 – 80%), fosse pelo tipo de malformação cardíaca ou por manifestações clínicas adicionais. Nesta população de pacientes, dois em quatro (50%) com IAO, dois em dez (20%) com DSIV – AP e dois em 31 (6,5%) com DSIV possuíam a deleção, a qual não foi detectada em nenhum dos 26 pacientes com TOF ou nos cinco com TA. Considerando os resultados, concluem por indicações bastante semelhantes às de Fokstuen *et al* (1998), contudo sugerem ainda que, em crianças que não se encaixem nestes critérios, porém apresentem voz anasalada ao iniciarem a linguagem, a pesquisa deve ser realizada (Goodship *et al.*, 1998).

No ano seguinte, Yong *et al* (1999), testaram 87 pacientes com cardiopatias não-selecionadas dos quais apenas um apresentou a deleção (1,1%). Este paciente já possuía diagnóstico clínico prévio de Síndrome de DiGeorge e apresentava DSIV – AP e presença de artérias colaterais aorto-pulmonares maiores (MAPCA), bem como hipocalcemia e distúrbios faciais. Dentre os pacientes negativos para a deleção, 16 apresentavam três ou mais manifestações extra-cardíacas e 19 não apresentavam nenhuma. É concluído no estudo que, em uma população de indivíduos com cardiopatias não-selecionadas, a deleção é pouco prevalente e que a presença de manifestações extra-cardíacas deve ser considerada no

momento da decisão pela requisição de exame confirmatório (Yong *et al.*, 1999).

Halder *et al* (2010) analisaram por FISH 146 pacientes, encontrando a deleção em nove (6,16%). Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados por médicos geneticistas previamente ao exame, o qual foi baseado nas diretrizes sugeridas por Tobias *et al* (1999). Do total de indivíduos avaliados, 59 foram considerados como portadores de cardiopatias isoladas e 87 apresentaram dismorfismos e/ou manifestações extra-cardíacas associadas. Todos os pacientes positivos para a deleção possuíam dismorfismos faciais e ao menos uma manifestação extra-cardíaca adicional. Do ponto de vista cardíaco, todos os pacientes afetados apresentavam TOF. Os autores concluem que, baseado nos resultados obtidos, a triagem por FISH para pacientes com cardiopatias isoladas não é recomendável, mas sim em casos de anomalias conotruncais associadas a achados extra-cardíacos (Halder *et al.*, 2010).

➤ 2.4.3.2 Anomalias Conotruncais

Alguns pesquisadores optaram por focar seus estudos no grupo dos defeitos conotruncais e concluíram que, em pacientes sem quaisquer outras manifestações ou dismorfismos associados, a prevalência da deleção 22q11.2 é baixa, em torno de 1%. No entanto, quando associadas a dismorfismos, ainda que não típicos a frequência é consideravelmente mais elevada (Goodship *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Borgman *et al.*, 1999; Perez and Sullivan, 2002; Rauch *et al.*, 2004; Khositseth *et al.*, 2005; Brunet *et al.*, 2006; Kobrynski and Sullivan, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007b).

Um dos primeiros trabalhos realizados foi de Iserin *et al* (1998), que testaram 104 pacientes com defeitos conotruncais selecionados e encontraram 50 com hemizigose para a deleção 22q11.2 (48%). A prevalência da deleção variou de acordo com o tipo de malformação

apresentada, de 26% (8/31) nos pacientes com TOF com estenose pulmonar (TOF “clássica”) chegando a 89% em indivíduos com IAO (16/18). Todos os incluídos foram avaliados previamente por geneticistas clínicos e os autores referem que os dismorfismos mais significativos em relação à presença da deleção foram raiz nasal proeminente, fendas palpebrais estreitas, conformação da orelha e boca pequena. A associação de dismorfismos faciais, hipocalcemia e alterações tímicas, juntamente ao defeito cardíaco, apresentou valor preditivo positivo de 100%, ao passo que a presença de duas entre as três manifestações já mencionadas, neste grupo, foi preditiva da deleção em 95% dos casos e com a presença de apenas uma o valor preditivo já é reduzido para menos de 50%. Apesar disto, os autores referem que, em dois pacientes positivos para a deleção, a cardiopatia fora considerada isolada, ambos com TOF. Pela alta prevalência da microdeleção encontrada neste estudo, os autores propõe que a triagem para a deleção deve ser realizada em indivíduos com anomalias conotruncais e ao menos uma das manifestações descritas nas 22q11.2DS (Iserin *et al.*, 1998).

No mesmo ano, Goldmuntz *et al* (1998), visando determinar a frequência da deleção em pacientes com anomalias conotruncais com e sem a presença de alterações cardiovasculares adicionais, analisaram 251 indivíduos, encontrando positividade para a deleção em 50% dos pacientes com IAO (12/24), 34,5% daqueles com TA (10/29), 15,9% dos indivíduos com TOF (20/126) e ainda em 33,3% dos indivíduos com DSIV com mal alinhamento posterior (2/6). Dos 20 pacientes com DSVD, apenas um apresentou a deleção e esta não foi encontrada em nenhum dos indivíduos com TGA. A prevalência da deleção no grupo total estudado foi de 17,9% (45/251). O estudo ainda demonstrou que indivíduos com ao menos uma alteração cardiovascular adicional (alterações de arco aórtico e/ou de arborização arterial pulmonar), associada a cardiopatia primária, possuem risco significativamente maior de serem portadores da deleção e indicam

que, tanto o diagnóstico primário (tipo de malformação cardíaca apresentada) quanto o secundário (malformações de arco aórtico ou de arborização arterial pulmonar) são independentemente relacionadas a presença da deleção. Os autores discutem que a avaliação clínica cuidadosa em busca de outras manifestações extracardíacas que possam auxiliar na identificação dos pacientes de maior probabilidade de portarem a deleção é de extrema importância, contudo os resultados obtidos demonstram que a anatomia cardiovascular isoladamente já pode ser utilizada para predizer indivíduos com maior risco de resultarem positivos, especialmente nos casos em que a idade muito precoce dificulta a detecção de outras manifestações (Goldmuntz *et al.*, 1998).

Derbent *et al* (2003) testaram 30 pacientes turcos para a deleção e encontraram nove positivos para a mesma (30%). Todos os pacientes foram examinados por um pediatra e por geneticista clínico. Os autores referem que 20 dos indivíduos testados apresentavam dismorfismos, no entanto dois dos nove pacientes positivos não apresentaram qualquer sinal dismórfico à exceção de fóvea coccígea. Os achados cardíacos dos indivíduos afetados foram assim distribuídos: quatro indivíduos com TOF (um destes com atresia pulmonar e arco aórtico direito e outro com MAPCA), dois com TGA em associação a estenose pulmonar, dois com dupla via de saída de ventrículo direito (um associado a estenose pulmonar e outro a MAPCA) e um DSIV - AP. Os investigadores propõe que, em casos nos quais as manifestações extracardíacas não podem ser excluídas com boa margem de certeza, como em pacientes muito jovens, seria prudente investigar a deleção sempre que houver anomalia conotruncal, contudo os próprios autores reforçam que esta abordagem é muito mais apropriada nos casos onde existe alteração de arco aórtico ou de arborização pulmonar associada (Derbent *et al.*, 2003).

Khosiseth *et al* (2005) analisaram 61 pacientes com malformações conotrunciais objetivando determinar não só a prevalência da deleção, mas

também as características fenotípicas associadas nos pacientes com a deleção, encontrando nove positivos para a mesma (14,8%). Quanto às malformações cardíacas, 100% (1/1) dos indivíduos com IAo, 50% (2/4) dos pacientes com TA, 33,3% (1/3) dos pacientes com DSIV subpulmonar, 33,3% (4/12) dos com DSIV – AP e 3,1% (1/32) dos com TOF foram positivos para a deleção. Em todos os pacientes cuja deleção foi detectada foram observados um ou mais sinais dismórficos ou outras manifestações extracardíacas. O estudo também avaliou se haveria associação entre a posição do arco aórtico e o status da deleção, porém não foi encontrada associação estatisticamente significativa (Khositseth *et al.*, 2005). Os autores referem que esta diferença em relação os resultados obtidos por Goldmuntz *et al* (1998), poderia se justificar pela reduzida casuística em comparação ao outro estudo (Goldmuntz *et al.*, 1998; Khositseth *et al.*, 2005). Os autores, por fim, sugerem a pesquisa da deleção em todos os pacientes com IAo, TA, DSIV – AP e DSIV subpulmonar (Khositseth *et al.*, 2005).

Ainda na mesma linha, Beauchesne *et al* (2005) testaram 103 adultos com anomalias conotruncais selecionadas e detectaram seis positivos para a deleção (5,8%). A prevalência da deleção em relação ao tipo de cardiopatia foi de 3,8% (3/77) para TOF, 8,7% (2/23) para DSIV – AP e 33,3% (1/3) para TA. Neste estudo, todos os pacientes foram entrevistados por clínicos e suas fotografias analisadas por geneticistas, sendo que ambos deveriam predizer a deleção baseados em suas respectivas avaliações. O clínico conseguiu sugerir a deleção em quatro pacientes positivos para a mesma, porém nos dois restantes, também afetados, supôs a ausência da mesma, além de predizê-la em nove pacientes cujo FISH resultou negativo. O geneticista, por sua vez, baseando-se apenas nas fotografias, sugeriu a deleção em três dos seis pacientes nos quais foi detectada. Os autores comentam que a capacidade de predizer a deleção baseado nos achados clínicos característicos mostrou-se falha tanto no

sentido de não diagnosticar portadores da deleção quanto de diagnosticá-la em excesso, contudo pontuam que considerando que os avaliadores não haviam recebido qualquer treinamento específico para o estudo, talvez uma maior difusão do conhecimento sobre as características clínicas típicas das 22q11.2DS elevasse a acurácia da previsão (Beauchesne *et al.*, 2005).

➤ 2.4.3.3 Tetralogia de Fallot

Por tratar-se da mais prevalente cardiopatia associada às 22q11.2DS, alguns estudos foram focados na determinação de diferenças entre a frequência da deleção nas diferentes variantes da TOF.

Destes, um dos principais, foi realizado por Maeda *et al* no ano de 2000. Foram avaliados e testados para a deleção por FISH, 212 pacientes japoneses com diagnóstico de TOF, dos quais 28 (13%) foram positivos. Porém, os pacientes foram subdivididos nos três tipos clinicamente distinguíveis desta cardiopatia e a distribuição da deleção foi como se segue: 15 em 173 casos de TOF com estenose pulmonar (TOF – EP ou TOF clássica) (9%), quatro em 22 de TOF – AP e persistência de ducto arterioso (18%) e nove em 17 pacientes com TOF – AP e MAPCA (53%). Os resultados demonstram uma prevalência significativamente maior no último grupo, frequência esta similar a encontrada em pacientes com IAo. Os indivíduos testados foram ainda previamente divididos em duas categorias: síndrômicos e não-síndrômicos. Todos os indivíduos portadores da deleção foram incluídos no 1º grupo e além de muitos possuírem manifestações extracardíacas os autores referem que todos possuíam dismorfismos faciais característicos das 22q11.2DS. Por fim, o estudo identificou uma possível associação entre positividade para a deleção e presença de broncomalácea em pacientes com TOF – AP e MAPCA (Maeda *et al.*, 2000).

Anteriormente outros estudos já haviam investigado a possibilidade de diferenças na prevalência da deleção em pacientes com TOF - AP. Momma *et al* (1996a) analisaram as características anatômicas cardíacas e distúrbios faciais de 23 indivíduos com TOF – AP positivos para a deleção e os compararam com 26 pacientes portadores da mesma cardiopatia porém negativos para a deleção. Entre os pacientes cuja deleção foi detectada, o ducto arterioso estava presente em apenas 17% dos casos e em 91% foram observadas MAPCA, ao passo que dentre os indivíduos negativos para a deleção, 54% apresentavam o ducto arterioso e 50% MAPCA. Anomalias de arco aórtico foram adicionalmente encontradas em 70% dos pacientes positivos para a deleção. Os autores ressaltam que os 23 pacientes portadores da deleção possuíam características da CTAFS, e estas características estavam ausentes em todos os pacientes sem a deleção. Pelos resultados obtidos, concluem que a associação de TOF – AP e ausência do ducto arterioso, arco aórtico à direita, MAPCA, arco aórtico cervical, artéria subclávia anômala ou ausência de artérias pulmonares centrais é sugestiva da deleção 22q11.2 (Momma *et al*, 1996).

A mesma linha de estudo foi utilizada por Chessa *et al* (1998), que avaliaram 54 pacientes com TOF clássica e outros 40 com TOF – AP e identificaram 17% (9/54) com a deleção no 1º grupo e 40% (16/40) com a mesma no segundo, dos quais dez possuíam MAPCA contra apenas três nos indivíduos sem a deleção. Os resultados, assim como os obtidos por Momma *et al* (1996a), indicam que, em indivíduos com TOF – AP e MAPCA é mais frequente a positividade para a deleção do que a sua ausência (Momma *et al.*, 1996; Chessa *et al.*, 1998).

Também no ano de 1998, Hofbeck *et al* examinaram 44 indivíduos com DSIV – AP e encontraram dez portadores da deleção (23%), todos apresentando MAPCA. Todos os 21 pacientes com ducto arterioso presente e ainda 13 com MAPCA foram negativos para a deleção. Os incluídos no estudo foram ainda avaliados para a presença de distúrbios faciais e

alterações imunológicas. Dismorfismos faciais sugestivos da deleção foram observados em todos os pacientes positivos para a mesma e em nenhum daqueles sem a deleção. Alterações imunológicas leves foram detectadas em seis dos 10 pacientes com deleção (60%) e em apenas um dos negativos para a deleção. Além destes, a presença de arco aórtico direito foi mais frequente nos indivíduos com a deleção do que naqueles sem a mesma e arco aórtico cervical só foi observado em pacientes afetados. Os autores discutem que os resultados estão em acordo com o encontrado em outros estudos, cuja a prevalência da deleção não é elevada em pacientes com DSIV – AP e perfusão através de ducto arterioso. Ainda ressaltam que, devido a maior incidência de anomalias de artérias pulmonares nesta população, é necessária uma abordagem terapêutica distinta para a correção cirúrgica neste grupo (Hofbeck *et al.*, 1998).

Gioli-Pereira *et al* (2008), avaliaram 123 pacientes com TOF considerada isolada, dentre os quais 105 com estenose pulmonar e 18 com atresia pulmonar, e detectaram a deleção em oito indivíduos (6,5%), três destes com atresia pulmonar (3/8 - 37,5%). Pelos resultados, os autores sugerem uma tendência a maior prevalência de TOF – AP na população de pacientes com as 22q11.2DS (Gioli-Pereira *et al.*, 2008).

➤ 2.4.3.4 Defeito de septo interventricular

Poucos estudos foram voltados para a prevalência da deleção especificamente em pacientes com DSIV, ainda que este seja a mais comum forma de cardiopatia congênita e uma das mais frequentes cardiopatias em indivíduos com as 22q11.2DS (McElhinney *et al.*, 2003). Com este objetivo, McElhinney *et al* (2003) testaram 125 pacientes com diferentes formas de DSIV – conoventricular, mal alinhamento posterior e hipoplasia conoseptal (subarterial) – e encontraram 12 pacientes com a deleção (10%). A frequência da deleção não apresentou diferença estatisticamente significativa nos diferentes tipos de DSIV, contudo os autores pontuam que

o encontro de quatro pacientes positivos para a deleção entre 15 com DSIV subarterial (26,7%) é digno de nota, considerando a relativa raridade desta forma anatômica. Os resultados demonstraram ainda a associação significativa entre alterações de arco aórtico ou artérias pulmonares descontínuas e a presença da deleção, sendo que de 20 indivíduos nos quais estas estavam presentes, 45% eram portadores da deleção enquanto esta foi detectada em apenas 3% dos pacientes cujo arco aórtico e/ou ramos pulmonares possuíam anatomia usual. O estudo propõe a triagem para a deleção em, no mínimo, indivíduos com DSIV e alterações de arco aórtico e/ou de arborização arterial pulmonar e enfatizam que, neste sentido, é de suma importância a documentação da posição do arco aórtico e padrão de ramificação do mesmo em todos os pacientes com DSIV (McElhinney *et al.*, 2003).

➤ 2.4.3.5 Anomalias de arco aórtico

Momma *et al* (1999) revisaram as alterações de arco aórtico isoladas e associadas a outras anomalias conotruncais e a prevalência das 22q11.2DS nas mesmas. Cinco pacientes em 100 positivos para a deleção possuíam alterações do arco aórtico e/ou de suas ramificações em estudo descrito por Momma *et al* (1996b) (Momma *et al.*, 1996b; Momma *et al.*, 1999). Arco aórtico direito isolado foi encontrado em 9% de 54 pacientes e 12% de 24 indivíduos afetados em dois diferentes estudos. Em outro estudo, dois pacientes positivos para a deleção apresentavam outras anomalias de arco aórtico em adição ao arco aórtico direito, demonstrando segundo Momma *et al* (1999) a importância de estudar mais detalhadamente a anatomia em pacientes com arco aórtico direito e positivos para a deleção (Lindsay *et al.*, 1995a; Lindsay *et al.*, 1995b; Momma *et al.*, 1999).

Arco aórtico cervical, anéis vasculares e alterações das artérias subclávias também são descritos como anomalias isoladas em pacientes com

as 22q11.2DS, com frequências chegando a 9%, e em indivíduos com estas forma de anomalias cardiovasculares, a prevalência da deleção pode atingir cerca de 24% (Momma *et al.*, 1999; McElhinney *et al.*, 2001; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010).

Carotti *et al* (2008) revisaram as malformações cardíacas e alterações cardiovasculares mais prevalentes em pacientes com as 22q11.2DS e os resultados pós-cirúrgicos nos mesmos concluindo que, nestes indivíduos, tanto os cuidados pré-operatórios quanto a técnica cirúrgica em si requerem abordagem mais específica e individualizada, focados tanto na prevenção de hipocalcemia e possíveis complicações secundárias à depressão imunológica quanto no fenótipo cardíaco complexo que, em geral, estes pacientes apresentam (Carotti *et al.*, 2008).

➤ 2.4.3.6 Avaliação clínica *versus* triagem de malformações cardíacas

Agergaard *et al* (2011) revisaram 14 estudos nos quais pacientes com malformações cardíacas foram examinados previamente para a presença de características sugestivas das 22q11.2DS, com o objetivo de averiguar a validade da avaliação clínica como forma de prever a deleção em pacientes com cardiopatias congênitas e calcular a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da mesma. Dentre os 14 estudos, nove focaram-se em anomalias conotruncais e cinco em cardiopatias não-selecionadas. Ao todo, 1458 indivíduos foram testados para a deleção 22q11.2 e em 159 (11%) esta foi detectada. A avaliação clínica previu a deleção em 110 destes pacientes (69%) e em 31% a deleção não teria sido diagnosticada caso o teste não fosse realizado independentemente da avaliação clínica. A sensibilidade variou de 0% a 100%, especificidade de 43% a 100%, valor preditivo positivo de 7% a 100% e valor preditivo negativo de 79% a 100% nos diferentes estudos. Apesar de os autores referirem que mais de um quarto dos pacientes teria ficado

sem diagnóstico se a indicação do teste fosse baseada apenas na avaliação clínica, estes pontuam que houveram diferenças consideráveis entre os estudos revisados com relação ao desenho de cada estudo, população avaliada e tipo de médico que realizou a avaliação. Baseados nos resultados, os autores concluem que a avaliação clínica isoladamente não é adequada para detectar quais indivíduos devem ser testados para a deleção, contudo referem que algumas abordagens sistematizadas utilizadas em alguns destes estudos podem melhorar a acurácia diagnóstica ainda que a variação inter-observador na interpretação das características fenotípicas não possa ser desconsiderada (Agergaard *et al.*, 2011).

2.4.4. Esquizofrenia

O reconhecimento, há aproximadamente 15 anos, da forte associação entre a deleção 22q11.2 e o desenvolvimento de esquizofrenia, bem como de outros transtornos psicóticos, fez com que esta fosse considerada o principal fator de risco genético isolado, além de despertar o interesse médico-científico como um modelo para o estudo dos possíveis mecanismos genéticos e moleculares da esquizofrenia como um todo (Bassett *et al.*, 1998; Bassett *et al.*, 2003; Karayiorgou and Gogos, 2004; Gothelf *et al.*, 2007; Meyer-Lindenberg, 2010; Drew *et al.*, 2011). Enquanto alguns autores optaram por triar grandes populações de pacientes esquizofrênicos, outros utilizaram abordagem mais direcionada, selecionando subgrupos de pacientes esquizofrênicos com manifestações adicionais do espectro das 22q11.2DS.

Karayiorgou *et al* (1995) pesquisaram a deleção em uma amostra de 100 pacientes esquizofrênicos e encontraram dois positivos para a mesma (2%) (Karayiorgou *et al.*, 1995; Scambler, 2000; Wiehahn *et al.*, 2004).

Arinami *et al* (2001) testaram aleatoriamente, por marcadores de microssatélites, 300 pacientes esquizofrênicos japoneses e encontraram

apenas um positivo para a deleção (0,33%), confirmada após por FISH (Arinami *et al.*, 2001).

Horowitz *et al* (2005) avaliaram uma amostra de 634 pacientes esquizofrênicos de hospitais israelenses, utilizando sete marcadores de microssatélites altamente polimórficos e detectaram cinco com deleção de 3Mb e um com deleção de 1,5Mb (6/634), correspondendo a aproximadamente 1% da amostra (Horowitz *et al.*, 2005).

Já outros estudos avaliaram a prevalência da deleção em um subgrupo de pacientes com esquizofrenia de início infantil (até os 13 anos) (Usiskin *et al.*, 1999; Scambler, 2000; Sporn *et al.*, 2004; Wiehahn *et al.*, 2004). Usiskin *et al* (1999) avaliaram 47 pacientes e detectaram três com a deleção, correspondendo a uma frequência de 6% neste subgrupo (Usiskin *et al.*, 1999; Scambler, 2000; Wiehahn *et al.*, 2004). Em linha de raciocínio semelhante, Sporn *et al* (2004), encontraram quatro pacientes positivos para a deleção entre 75 indivíduos com esquizofrenia infantil (5,3%) (Sporn *et al.*, 2004).

Outros investigadores utilizaram diferente abordagem, realizando triagem prévia à realização da pesquisa da deleção. Gothelf *et al* (1997) identificaram e selecionaram pacientes de hospitais israelenses com cardiopatias, fendas orais e atresia de coanas que fossem também acompanhados em serviços psiquiátricos e ainda pacientes de um centro psiquiátrico os quais em aplicação de escala clínica para VCFS desenvolvida pelos próprios autores (**Anexo 2**), obtivessem 18 ou mais pontos. Ao todo, 15 pacientes esquizofrênicos foram incluídos após a triagem e testados para a deleção, dos quais três resultaram positivos (20%). Os autores concluem que a realização de triagem de rotina da deleção em todos os esquizofrênicos não é custo-efetiva considerando a prevalência de aproximadamente 2% encontrada por Karayiorgou *et al* (1995) e que uma alternativa mais prática e econômica seria investigar apenas aqueles com

alguma manifestação adicional das 22q11.2DS (Karayiorgou *et al.*, 1995; Gothelf *et al.*, 2007).

Basset *et al* (1998), objetivando melhor investigar a associação entre distúrbios esquizoafetivos e as 22q11.2DS, recrutaram pacientes com esquizofrenia e ao menos duas características sindrômicas, sendo inclusos 15 pacientes que preenchiam estes requisitos, e detectaram oito com a deleção pela técnica de FISH (53,3%) (Basset *et al.*, 1998).

Sugama *et al* (1999) realizaram a pesquisa da deleção em um grupo de indivíduos esquizofrênicos após triagem clínica prévia. Entre 326 pacientes iniciais, dos quais 208 possuíam diagnóstico de esquizofrenia, 12 foram inicialmente selecionados como possíveis portadores da deleção. Estes foram reexaminados com atenção especial para história clínica e distorções sugestivas das 22q11.2DS e suas fotografias foram revisadas por geneticistas clínicos, resultando em seis indivíduos encaminhados para a realização de FISH. Dos seis pacientes, um foi positivo para a deleção (16,7%).

Em 2004, Wiehahn *et al*, examinaram 85 esquizofrênicos e, mediante critérios sugeridos por Basset and Chow (1999) (**Anexo 3**), selecionaram inicialmente 27 com ao menos uma anomalia física associada às 22q11.2DS. Destes, apenas seis possuíam mais de dois critérios de triagem positivos e foram encaminhados para realização de FISH, dos quais dois (33%) resultaram positivos (Basset and Chow, 1999; Wiehahn *et al.*, 2004). Os autores ainda pontuam que, em estudos independentes descritos por Liu *et al* (2002a,b), a mesma amostra de 85 pacientes foi genotipada usando painel de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) para o locus 22q11 e apenas os dois indivíduos positivos para deleção no estudo de Wiehahn *et al* (2004), resultaram homozigotos para todos os marcadores testados, reforçando a eficácia da triagem clínica (Liu *et al.*, 2002a,b; Wiehahn *et al.*, 2004).

2.5 Tratamento das 22q11.2DS

A identificação e o diagnóstico correto deste grupo de indivíduos é de suma importância para que se institua o tratamento talhado da maneira mais adequada às necessidades particulares desta condição e de cada indivíduo, bem como para realização de aconselhamento genético aos familiares (McDonald-McGinn DM, 1999; Cuneo, 2001; Perez and Sullivan, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008).

O tratamento ideal só pode ser fornecido por equipe multidisciplinar composta por profissionais médicos como cardiologista, otorrinolaringologista, imunologista, pediatra, neurologista, psiquiatra, geneticista, cirurgião, entre outros; e profissionais não-médicos como fonoaudiólogo, fisioterapeuta, nutricionista, psicopedagogo, terapeuta ocupacional, etc. (McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005).

Em linhas gerais, o tratamento visa investigação e manejo de malformações associadas às 22q11.2DS, assim como o monitoramento e prevenção de complicações secundárias, a realização de terapias de suporte e o acompanhamento psicopedagógico.

No momento do diagnóstico, uma série de avaliações devem ser realizadas e estas irão depender da idade em que este é firmado (McDonald-McGinn DM, 1999; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

No **período neonatal**, o foco principal recai sobre a investigação de cardiopatias e malformações de trato geniturinário, a dosagem do cálcio sérico, a avaliação imunológica pela determinação da contagem absoluta de linfócitos e da resposta humoral e o manejo da dificuldade alimentar e fendas orais, quando presentes (McDonald-McGinn DM, 1999; Taylor *et al.*, 2003; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Nos **primeiros anos de vida**, a avaliação de alterações funcionais do trato gastrointestinal, como refluxo gastroesofágico, constipação intestinal, aversão à textura dos alimentos, é de grande importância, e o início do acompanhamento fonoaudiológico e psicopedagógico é essencial (McDonald-McGinn DM, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Bashir *et al.*, 2008). Após os quatro anos de idade, deve ser solicitada radiografia de coluna para avaliação de possíveis malformações vertebrais, bem como repeti-la periodicamente, para monitoramento de escoliose (McDonald-McGinn DM, 1999; Hay, 2007). Encaminhamentos para especialistas variam, de acordo com a necessidade de cada paciente (McDonald-McGinn DM, 1999; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Independente da idade de diagnóstico, no momento deste, avaliação cardíaca e de trato geniturinário deve ser realizadas, mesmo na ausência de sintomas (McDonald-McGinn DM, 1999; Hay, 2007). Recomenda-se, ainda, avaliação neuropsiquiátrica para todos os afetados a partir da pré-adolescência (Swillen *et al.*, 2000; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

2.6 Justificativa

Em vista da significativa prevalência das 22q11.2DS, da dificuldade de suspeita clínica em diferentes faixas etárias, da variabilidade de manifestações clínicas que pode retardar o diagnóstico e da reconhecida dificuldade de estabelecimento de critérios para investigação laboratorial, a indicação de exames confirmatórios visando melhor custo-efetividade, até o presente, é controversa (Tobias *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Agergaard *et al.*, 2011).

Considerando a multidisciplinaridade de especialistas que lidam com indivíduos com as 22q11.2DS, muitos estudos utilizando distintas abordagens e sob diferentes pontos de vista foram realizados visando estratégias de investigação clínico-diagnósticas. Este estudo pretende contribuir com a visão do médico geneticista para o delineamento de aspectos clínicos relevantes que indiquem a realização de exames confirmatórios das 22q11.2DS em grupos de indivíduos com manifestações frequentes desta condição clínica, no escopo da realidade da atenção à saúde no Brasil.

3.Objetivos

3.1 Geral

Contribuir para a caracterização clínico-laboratorial das Síndromes de deleção 22q11.2.

3.2 Específicos:

- a) avaliar os achados clínico-dismorfológicos de indivíduos com deleção 22q11.2 e alterações palatais
- b) avaliar os achados clínico-dismorfológicos de indivíduos com deleção 22q11.2 com suspeita clínica prévia e sem alterações palatais
- c) investigar a deleção 22q11.2 e os achados clínico-dismorfológicos e da anatomia cardíaca em indivíduos com principais malformações cardíacas associadas as 22q11.2DS
- d) investigar a deleção 22q11.2 e os achados clínico-dismorfológicos em um grupo de pacientes com esquizofrenia de início infanto-juvenil
- e) identificar os principais sinais clínicos que sugiram a suspeita da deleção 22q11.2 e indiquem a necessidade de triagem da deleção

4. Casuística e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP sob número N° 433/2010.

4.1 Casuística

Foram incluídos quatro grupos de indivíduos.

- Grupo I: 101 indivíduos com suspeita clínica de 22q11.2DS e alteração palatal anatômica e/ou funcional.
- Grupo II: 18 indivíduos com suspeita clínica de 22q11.2DS sem alterações palatais anatômicas e/ou funcionais.
- Grupo III: 52 indivíduos com cardiopatias pertencentes ao espectro das 22q11.2DS.
- Grupo IV: 23 indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, com início dos sintomas antes dos 20 anos de idade.

Os pacientes dos Grupos I e II foram incluídos após avaliação genético-clínica por médicos geneticistas do Departamento de Genética Médica da FCM/UNICAMP ou médicos geneticistas dos serviços participantes do Projeto Crânio-Face Brasil, a saber: Centro de Atendimento Integral ao Fissurado labiopalatal - CAIF (Curitiba-PR), Centrinho Prefeito Luiz Gomes (Joinville - SC), Centro de Atenção aos Defeitos da Face - CADEFI (Recife-PE), Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA (Porto Alegre-RS), Serviço de Genética do Hospital Geral César Cals – HIAS (Fortaleza-CE), Serviço de Genética Clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – HC-Unicamp (Campinas-SP), Serviço de Genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – HB/SJRP (São José do Rio Preto-SP), Serviço de Genética Médica do Hospital

Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC (Florianópolis – SC), Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes - HUPAA/UFAL (Maceió-AL). Também foram encaminhados pacientes do Serviço de Genética Médica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – ICr/FMUSP (São Paulo – SP) e da APAE de São Paulo – APAESP (São Paulo – SP).

O critério de inclusão para o Grupo I foi suspeita clínica prévia de deleção 22q11.2 por médico geneticista e a presença de uma ou mais das seguintes alterações palatais funcionais e/ou anatômicas: Insuficiência velofaríngea, fenda palatal aberta ou submucosa, fenda labiopalatal, fenda labial e úvula bífida.

O critério de inclusão para o Grupo II, foi a suspeita clínica prévia de deleção 22q11.2 por geneticista clínico, a qual foi em geral baseada na presença das seguintes manifestações: malformações cardíacas sugestivas, antecedente de hipocalcemia neonatal, alterações imunológicas e/ou dismorfismos faciais. Foram excluídos pacientes que apresentassem alteração palatal anatômica ou funcional visível ou diagnosticada.

Todos os pacientes dos Grupos I e II (ou seu responsáveis) assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente existente **(Apêndice 1)**.

O critério de inclusão para o Grupo III foi diagnóstico de cardiopatia, pertencente ao espectro das 22q11.2DS, firmado por cardiologista e comprovado por exame de imagem (ecocardiografia). As malformações cardíacas consideradas foram: Tetralogia de Fallot e variantes; Interrupção de arco aórtico tipo B; Truncus arteriosus; Defeitos de septo interventricular quando apicais/subpulmonares, associados a estenose e/ou atresia pulmonar e/ou a alterações anatômicas da vasculatura

pulmonar; Arco aórtico à direita ou cervical; A. Subclávia anômala e anéis vasculares.

A inclusão dos pacientes do Grupo IV foi realizada após avaliação prévia por pesquisadores do Departamento de Psiquiatria da FCM-Unicamp vinculados ao projeto e tiveram como critérios de inclusão: diagnóstico de esquizofrenia firmado por psiquiatra com adoção dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Texto Revisado DSM-IV-TR (APA, 2002), início dos sintomas até os 20 anos de idade e estudo de ressonância magnética de crânio.

Todos os pacientes dos grupos III e IV incluídos (ou seus responsáveis) assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) específico (**Apêndice 2**) e, quando necessário, tiveram suas fotos tomadas para realização do estudo dismorfológico.

4.2 Métodos

As figuras 4, 5 e 6 indicam os fluxogramas de investigação dos diferentes grupos de indivíduos estudados.

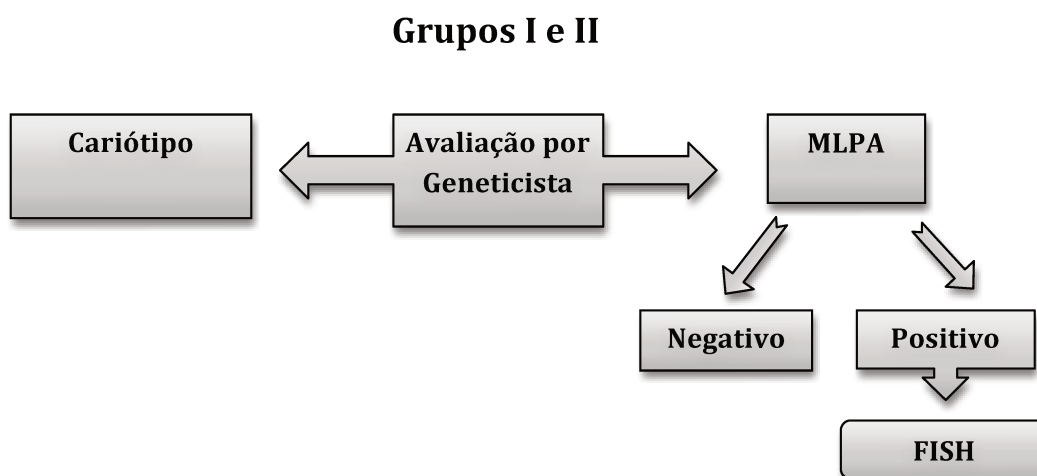


Figura 4. Fluxograma de investigação para os Grupos I e II

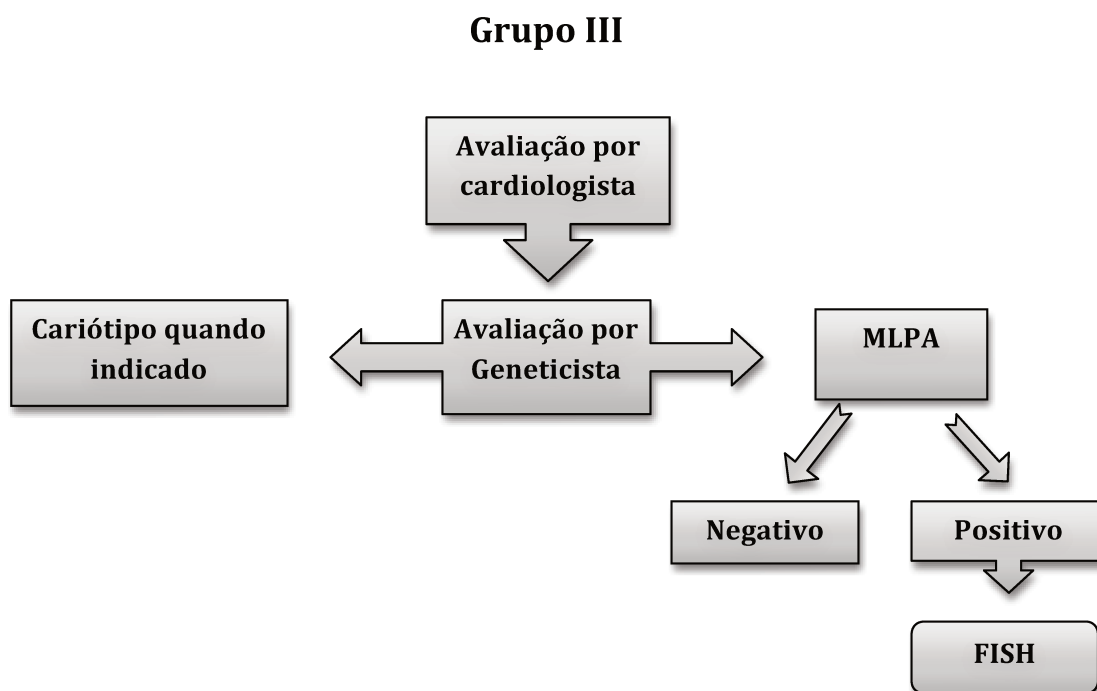


Figura 5. Fluxograma de investigação para o Grupo III

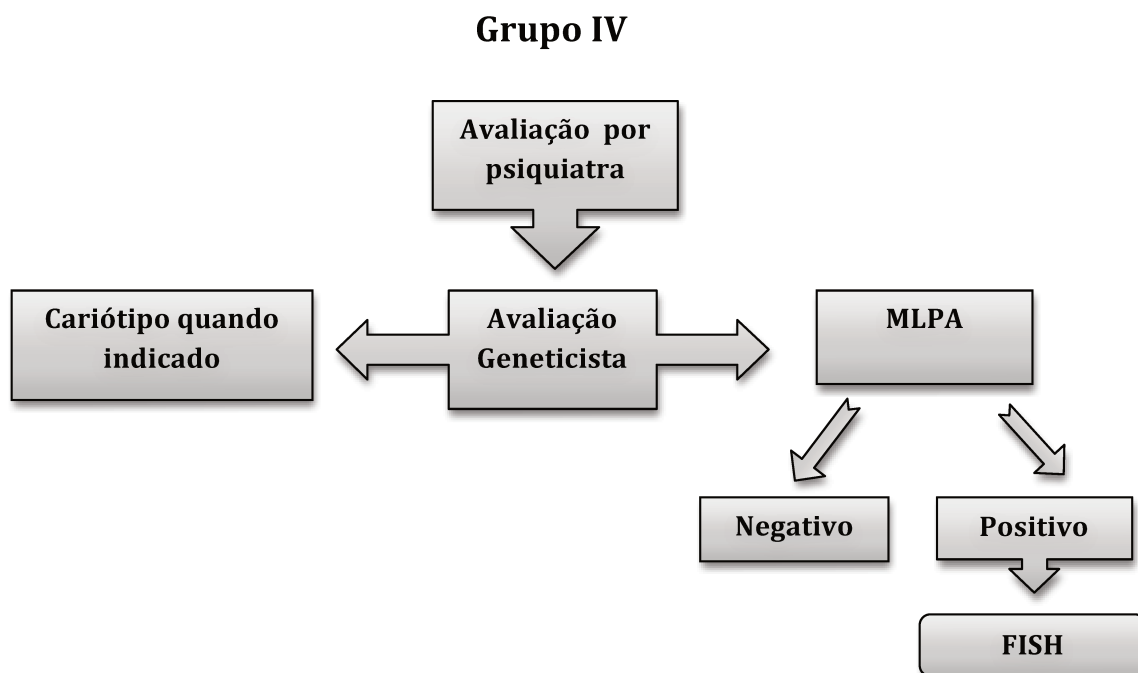


Figura 6. Fluxograma de investigação para o Grupo IV

A avaliação genético-clínica dos Grupo I e II foi realizada por médicos geneticistas experientes, mediante *checklist* padronizado previamente desenvolvido e discutido presencialmente, abrangendo as principais características clínicas e dismorfológicas associadas as 22q11.2DS (**Apêndice 3**). Embora controversa na literatura, costumeiramente, a “face característica” está associada a face alongada, fendas palpebrais estreitas, nariz proeminente. Outros achados faciais dismórficos, também descritos na síndrome podem ser observados.

Todos os pacientes do Grupo III tiveram sua avaliação genético-clínica e heredograma realizados pessoalmente pela autora deste estudo. Esta desenvolveu e aplicou *checklist* específico, voltado para as alterações cardiológicas (**Apêndice 4**).

A avaliação genético-clínica do Grupo IV, voltada para presença de sinais dismórficos, foi realizada independentemente por dois médicos geneticistas (Fabíola Paoli Monteiro e Vera Lúcia Gil da Silva Lopes) e contou, ainda, com história familiar (heredograma) e *checklist* especificamente desenvolvido, voltado para as alterações neuropsiquiátricas e comportamentais (**Apêndice 5**).

Para investigação laboratorial, foram colhidos de oito a 16 ml de sangue dos pacientes, em tubos a vácuo contendo EDTA, e estes foram encaminhados ao Departamento de Genética Médica da FCM/Unicamp, juntamente com os dados clínicos e os resultados de exames complementares. Para a extração de DNA, foi utilizado o método do fenol-clorofórmio (Araújo *et al* 1996).

Para todos os pacientes dos Grupos I e II, por tratarem-se de indivíduos com múltiplas manifestações clínicas, foi realizado cariótipo para definição de possíveis diagnósticos diferenciais naqueles em que a pesquisa da deleção resultasse negativa. Já para os pacientes dos Grupos III e IV, cujo

critério de inclusão não dependia de manifestações adicionais além das previstas, o cariótipo foi realizado nos casos em que houve indicação pela avaliação genético-clínico.

Nos pacientes em que a avaliação genético-clínica indicou necessidade do exame de cariótipo ou para confirmação de achados moleculares positivos por FISH, também foi colhido material (sangue) para a cultura celular.

Todas as técnicas laboratoriais (MLPA, cariótipo e FISH) são realizadas rotineiramente nos Laboratórios de Citogenética e Genética Molecular do Departamento de Genética Médica da FCM/ Unicamp. Os procedimentos foram executados por alunos de pós-graduação vinculados a este estudo (Tarsis Antônio Paiva Vieira, Ilaria Cristina Sgardioli e Miriam Coelho Molck).

As técnicas utilizadas encontram-se individualmente descritas abaixo.

4.2.1 A técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)

A técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) foi realizada com o kit P250-A1 (MRC – Holland), que contém 32 sondas para o cromossomo 22 (sendo 14 localizadas na região mais comumente deletada e outras em regiões de deleções atípicas ou utilizadas como controle) e 16 sondas para outros *loci* em diferentes cromossomos. Esta foi realizada segundo o protocolo original descrito por Schouten *et al* (2002) com pequenas modificações, como descrito a seguir:

a) Desnaturação do DNA e hibridação das sondas: As amostras de DNA foram diluídas (para obter-se uma concentração de 50 a 200 ng de DNA) em 5 µL de TE. Os DNAs diluídos foram submetidos a uma temperatura de 95°C por cinco minutos e, em seguida, a 25°C antes de serem retiradas do

termociclador. Após a desnaturação, foram acrescentados 1,5 µL do SALSA *Probemix* e 1,5 µL do MLPA *buffer* a cada tubo. O *mix* foi incubado a 95°C por um minuto e, em seguida, permaneceu a 60°C por 16 horas.

b) Reação de ligação: No termociclador, em uma temperatura de 54°C, foram adicionados 32 µL de *mix* ligase-65 às amostras, que foram incubadas a 54°C por 15 minutos e, em seguida, a 98°C por cinco minutos.

c) Reação em Cadeia da Polimerase (PCR): Em um novo tubo, foi adicionados 4 µL de SALSA PCR *buffer*, 26 µL de água estéril e 10 µL do produto da reação de ligação. A uma temperatura de 60°C, foi adicionada a enzima (Polymerase *mix*) e, imediatamente, iniciou-se a reação de PCR nas seguintes condições: 35 ciclos por 30 segundos a 95°C; 30 segundos a 60°C; 60 segundos a 72°C. Ao final dos ciclos por 20 minutos a 72°C.

d) Separação dos produtos amplificados: Em uma placa de sequenciamento foram adicionados de 0,6 a 1,0 µL do produto da PCR, 0,25 µL de ET-550R (*sizer*) e 7 µL de *Tween*-20 0,1%. A leitura dos produtos amplificados foi no sequenciador automático ABI- 3500 (Applied Biosystems®).

e) Visualização e análise dos resultados: A visualização dos resultados foi realizada com o software Gene Mapper v.4.1. e a análise dos dados foi realizada com o programa Excel (Microsoft®) em planilhas fornecidas online pelo fabricante do kit de MLPA (MRC-Holland®).

Nos casos positivos para a deleção 22q11.2, este achado foi confirmado pela técnica de FISH, visto que havia a intenção diagnóstica e de aconselhamento genético das famílias e a técnica de MLPA, como já mencionada anteriormente, tem recomendação de utilização exclusivamente para pesquisa.

4.2.2 Cultura celular para cariótipo e FISH

Para a análise cromossômica dos indivíduos, a fim de identificar aberrações cromossômicas, quando indicado, e para preparação de lâminas para FISH, foi utilizada de cultura de linfócitos obtida pela técnica descrita por Moorhead *et al* (1960), com modificações.

Coleta da amostra – Foram coletados de dois a cinco mL de sangue por punção venosa com seringa previamente heparinizada (0,2 – 0,4 mL de heparina sódica), ou em tubos de coleta a vácuo contendo heparina sódica, após assepsia local com álcool 70%.

Preparo da Cultura – Foram adicionados de 0,5mL a 1mL de sangue total heparinizado a frascos de cultura contendo 5mL de meio de cultura RPMI contendo 15% de soro fetal bovino e 0,2mL de fitohemaglutinina. Os frascos de cultura foram incubados a 37°C por 72 horas. Duas horas antes do fim desse período, foram acrescentados 0,02mL de brometo de etídio 1mg/mL e 40 minutos antes do término da cultura foi adicionado 0,04mL de colquicina $4 \times 10^{-5} \text{M}$ à cultura. Após o final do período de incubação foi realizada a hipotonia direta utilizando-se 06mL de solução hipotônica de cloreto de potássio (KCl) 0,075M a 37°C por 30 minutos. Após a hipotonia foi realizada a fixação utilizando-se como fixador metanol + ácido acético (3:1).

Preparação das lâminas – para a confecção das lâminas, as mesmas foram colocadas em etanol a 70% por alguns minutos, após colocadas em água deionizada, escorridas e em seguida foram pingadas, com pipetas Pasteur de duas a três gotas do material, após fixação, sobre as lâminas. As lâminas foram colocadas em uma estufa na temperatura de aproximadamente 55°C durante alguns minutos e observadas em microscópio de contraste de fase.

Nos casos positivos para deleção 22q11.2 por meio de MLPA, o material de cultura foi armazenado em tubos tipo *Eppendorf* contendo solução fixadora, à temperatura de -20°C, para confirmação do achado deleção 22q11.2 por meio de *FISH*.

Análise Cromossômica

Para análise cromossômica, utilizou-se Bandamento G, de acordo com a técnica descrita por Sanchez *et al* (1973), com pequenas modificações. As lâminas foram deixadas em estufa a 60°C por aproximadamente 24 horas e, em seguida, incubadas em tampão fosfato 0,06M pH 6,8 em banho-maria a 37°C por um período de 15 minutos. Após a incubação, as lâminas foram coradas com eosina azul de metileno segundo Wright diluído em tampão fosfato na proporção de 1:3 por cinco minutos.

Foram analisadas 20 metáfases de cada indivíduo em microscópio óptico comum da *Olympus*[®] e as imagens foram capturadas utilizando o *software FISHView* da *Applied Spectral Imaging*[®]. A resolução obtida foi de 400 a 550 bandas.

FISH (Hibridação *in situ* com Fluorescência)

A técnica de FISH (Hibridação *in situ* com Fluorescência) foi utilizada para confirmar os resultados obtidos por MLPA. Para tanto, foram utilizadas suspensões celulares obtidas a partir de cultura de linfócitos. O método utilizado é o descrito por Pinkel *et al* (1986) com modificações.

Na investigação da amostra utilizou-se sondas do tipo *lócus-específica* para região 22q11.2 – DiGeorge/VCFS, na banda 22q11.2 (que compreende o gene *TUPLE1* com espectro *red*) e uma sonda controle telomérica na banda 22q13 (que compreende os genes *ARSA* e *SHANK3* com espectro *green*) da *Kreatech Diagnostics*[®].

Na preparação das lâminas foram utilizadas suspensões de linfócitos de sangue periférico, estocadas em solução de metanol e ácido acético (3:1) a

-20°C. Antes do procedimento, as lâminas permaneceram a 37°C em média por 24 horas. Em seguida, foram incubadas a 37°C de 20 minutos a uma hora em solução de 2XSSC (pH 7,0). Em sequência, as lâminas passaram por uma série de banhos em etanol (70%, 85% e 100%), por um minuto em cada concentração e foram secadas naturalmente em temperatura ambiente.

Após essa etapa, a sonda foi aplicada em uma área previamente selecionada e marcada com caneta diamante. Em seguida, a área de hibridação foi coberta com uma lamínula e selada com cola especial. Em sequência, as lâminas foram aquecidas a 75 °C por sete minutos para a desnaturação dos cromossomos e do DNA da sonda. A hibridação ocorreu em caixa umedecida a 37°C por aproximadamente 16 horas.

Após a hibridação, removeu-se a lamínula e iniciou-se um processo de lavagem rápida da lâmina mantendo-as sem agitação por dois minutos na solução 2X SSC/0,1% *Tween 20*, por um minuto na solução 0,4XSSC/0,3% *Tween 20* a 73 °C e por 30 segundos 2X SSC/0,1% *Tween 20* em temperatura ambiente. Deixou-se secar em temperatura ambiente e, em seguida, foi aplicado o contracorante *DAPI*.

Foram analisadas 20 metáfases por amostra, em microscópio de fluorescência *BX51-BF-II/BX2 da Olympus®* com filtros de fluorescência adequados e as imagens foram capturadas utilizando o *software FISHView da Applied Spectral Imaging®*.

4.2.3 Análise estatística

Foi realizada análise estatística para os grupos I, II e III.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas (com

medidas de posição e dispersão – média, desvio-padrão, valores mínimo, máximo, mediana e quartis) das variáveis contínuas.

Para comparação das variáveis categóricas entre os subgrupos com e sem deleção em cada grupo (suspeita clínica com alterações de palato, suspeita clínica sem alterações de palato e cardiopatas) foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher, na presença de valores esperados menores que 5.

Para comparação das variáveis numéricas entre dois subgrupos (com deleção e sem deleção) para cada grupo foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0.05$).

5. Resultados

Foram avaliados, ao todo, 194 pacientes sendo detectada a deleção 22q11.2 em 45/194 pacientes (23,2%), distribuídos como demonstra a Tabela 1.

Tabela 1. Resultados da pesquisa da deleção 22q11.2 pelas técnicas de MLPA e FISH, por grupo.

Grupo	No. Casos avaliados	No. Casos positivos	%
I- Suspeita clínica de 22q11.2DS e anomalia palatal	101	35	34,7%,
II- Suspeita clínica de 22q11.2DS sem anomalia palatal	18	4	22,2%
III- Malformações cardíacas descritas no espectro das 22q11.2DS	52	6	11,5%
IV- Esquizofrenia de início juvenil	23	0	0%

Além da deleção 22q11.2, outras alterações cromossômicas foram detectadas por diferentes técnicas, em alguns pacientes dos Grupos I e III e estão demonstrados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Outras alterações cromossômicas detectadas

Aberração cromossômica	Técnica de detecção	Nº de casos
Grupo I		
47,XX,+mar	Cariótipo	01
46,XY,der(9)ins(9;15)(q33;q21.1-q22.31)	Cariótipo	01
47,XX,+mar Deleção 22q11.2 – 3Mb	Cariótipo MLPA	01
46,XY,del(22)(q11;q11) Deleção 22q11.2 – 3Mb	Cariótipo MLPA	01
46,XY,der(11)ins(11;15)(p13;q24q26) Duplicação 8p23	Cariótipo MLPA	01
Duplicação 22q11 Deleção 22q11.2 – 3 Mb	MLPA MLPA	01
Grupo III		
Duplicação 22q11.22 (TOP3B) Deleção 22q11.2 – 3 Mb	MLPA MLPA	01
Duplicação 22q11.23 (SNRPD3)	MLPA	01

A realização de cariótipo e/ou informação sobre o resultado do mesmo não foi possível (por material insuficiente, contaminação, ausência de crescimento da cultura celular, etc.), para sete pacientes (quatro negativos para a deleção e três positivos) do Grupo I e para dois pacientes do Grupo II (ambos negativos para a deleção).

Para todos os pacientes do Grupo III nos quais a deleção ou duplicação 22q11.2 foi detectada, foi ainda realizado cariótipo, tendo estes resultado normais. Ainda, para 12 pacientes negativos para a deleção deste grupo foi indicado cariótipo por possuírem dismorfismos, deficiência intelectual e/ou outras malformações congênicas, porém não foi encontrada qualquer alteração à citogenética convencional.

Os sinais clínicos e manifestações nos diferentes órgãos e sistemas avaliados de todos indivíduos positivos para a deleção estão resumidos nos **Quadros 2A a 2C**.

As **Tabelas 2A a 2E** comparam, para cada um dos grupos, do total de indivíduos com e sem a deleção, quantos apresentaram cada manifestação clínica específica e suas frequências absolutas.

Já as **Tabelas 3A a 3E** demonstram para cada manifestação clínica específica, quantos pacientes foram positivos e quantos resultaram negativos para a deleção 22q11.2, bem como a porcentagem relativa de cada.

Os resultados na análise estatística estão demonstrados na **Tabela 4A** (Grupo I), **Tabela 4B** (Grupo II), **Tabela 4C** (Grupo III) e **Tabela 4D** (Amostra total dos grupos I, II e III), na sequência.

Quadros 2A a 2C: Sinais clínicos e manifestações nos diferentes órgãos e sistemas avaliados de indivíduos positivos para a deleção e indivíduos com outras alterações detectadas pela técnica de MLPA, por grupo clínico.

Quadro 2A: Grupo I

Grupo I												
Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
1	M	8 anos	Del 3Mb	+	UB, VA, IVF	CIA	RDNPM	Infecções de repetição	Perseveração	Hipotireoidismo Escoliose Hipoacusia	NE	Sim - 3 + nariz típico
2	F	10 anos	Del 3Mb	NR	IVF	Não	DA	Não	TDAH	Escoliose	NE	Sim - 2 + nariz típico
3	M	14 anos	Del 3Mb	NR	FP	Não	DA	Infecções de repetição	Sim - NE	Coloboma Catarata Alteração de íris Displasia cortical	NE	Sim - 1 + nariz típico
4	F	11 anos	Del 1,5 Mb	+	IVF leve, VA	Não	DA	?	Não	?	Não	Não
5	M	13 anos	Del 1,5 Mb	+	IVF, VA	Não	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	TDAH Impulsividade	?	NE	Sim - 4 + nariz típico
6	M	10 anos	Del 1,5 Mb	+	IVF, VA	Não	DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	TDAH Impulsividade	?	NE	Sim - 3 + nariz típico

Grupo I

Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
7	M	12 anos	Del 3Mb (CLTCL1 e HIC2)	NR	IVF, VA	DSIV com EP, Estenose infundibular do VD	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	?	TDAH	Ectasia piélica E Hipoacusia	NE	Sim - 1 + nariz típico
8	M	8 anos	Del 3Mb	+	FP, VA	Displasia de valva mitral, Espessamento aórtico e tricúspide	DA, Atraso de linguagem	Não	TDAH	Hipoacusia	NE	Sim - 2
9	M	12 anos	Del 3Mb	+	FP, UB	Não	RDNPM, Atraso de linguagem	Não	Não	Hipoacusia	NE	Sim - 2 + nariz típico
10	M	3 anos	Del 3Mb	+	FP, VA	Não	RDNPM, Atraso de linguagem	?	Não	?	NE	Sim - 2 + nariz típico
11	F	8 anos	Del 3Mb	+	IVF	Não	DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	Não	Hipoacusia	NE	Sim - 3
12	M	15 anos	Del 3Mb	+	FSM	DSIV subaórtico, Valva aortica bicuspidé displásica	DA	Infecções de repetição	Não	Hipoacusia Megacisterna magna	NE	Sim - 1

Grupo I

Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
13	F	16 anos	Del 3Mb	+	IVF, VA	Anomalia conotruncal NE	DA	?	Não	Hipoacusia	NE	Sim - 3
14	F	32 anos	Del 3Mb	+	IVF	Não	DA	Infecções de repetição	Sim - NE	Hipoacusia	NE	Sim - 2 + nariz típico
15	F	14 anos	Del 3Mb	+	IVF, VA	DSIV	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	TDAH Impulsividade	Baixa estatura	Sim	Sim - 4 + nariz típico
16	F	14 anos	Del 3Mb	+	IVF, VA	DSIV	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	TDAH Impulsividade	Baixa estatura	Sim	Sim - 3 + nariz típico
17	M	9 anos	Del 3Mb	+	UB, VA, disfagia	CIA tipo ostio secundum	DA	Não	TDAH	Baixa estatura Hipoacusia	Sim	Sim - 4 + nariz típico
18	F	13 anos	Del 3Mb	+	FP	Não	RDNPM	Infecções de repetição	Não	Hipoacusia	NE	Sim - 3
19	F	10 anos	Del 3Mb	+	IVF, VA, palato alto	CIA	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Não	Não	Baixa estatura	NE	Sim - 2
20	F	5 anos	Del 3Mb	+	FP	Não	RDNPM	Não	Não	Hipoacusia	Sim	Sim - 3 + nariz típico
21	M	16 anos	Del 3Mb	+	FLP	Não	RDNPM, DA	Não	Não	Baixa estatura	NE	Sim - 1 + nariz típico
22	F	4 anos	NR	+	FSM	DSIV, PCA	RDNPM, Atraso de linguagem	Pneumonias de repetição	TDAH	Hipoacusia	Sim	Sim - 2 + nariz típico

Grupo I

Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
23	F	33 anos	Del 3Mb	+	FSM, UB, VA	Não	DA	Infecções de repetição	Esquizofrenia	Pés tortos Alterações costovertebrais Espinha bífida oculta Escoliose	Sim	Sim - 6 + nariz típico
24	M	15 anos	Del 3Mb	+	FP	Não	RDNPM, DA	Não	Não	Hipoacusia	Sim	Sim - 2
25	M	4 anos	Del 3Mb	+	IVF	DSIV	RDNPM	Infecções de repetição	Não	Hérnia umbilical	Sim	Sim - ?
26	F	16 anos	Del 3Mb	+	FSM	DSIV	DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	Não	Hipoacusia	NE	Sim - 2 + nariz típico
27	F	10 anos	Del 3Mb	+	FSM	?	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição	Não	Hipoacusia	Sim	Sim - 2 + nariz típico
28	F	2 anos	Del 3Mb	NR	FSM	?	RDNPM	Imunodeficiência	Não	Não	Sim	Sim - 2 + nariz típico
29	F	18 anos	Del 3Mb	NR	FP	Não	RDNPM, Atraso de linguagem	?	Não	Escoliose	NE	Sim - 1 + nariz típico
30	F	11 anos	Del 3Mb	NR	IVF, VA	Não	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Infecções de repetição Pancitopenia intermitente	Não	Escoliose	NE	Sim - 3 + nariz típico

Grupo I

Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
31	F	1 ano	Del 3Mb	+	FSM	ToF	Atraso de linguagem	?	NA	Não	Não	Sim - 1
32	M	9 anos	Del 3Mb+ Dup22q11	NR	IVF, VA	Não	DA, Atraso de linguagem	Não	Não	Não	NE	Sim - 1 + nariz típico
33	M	10 anos	Del 3Mb	+	IVF	DSIV	RDNPM, DA	Não	Não	Hipoacusia	Sim	Sim - 3
34	F	10 anos	Del 3Mb	+	IVF, VA	CIA	RDNPM, DA, Atraso de linguagem	Não	TDAH	Baixa estatura	Sim	Sim - 4 + nariz típico
35	F	28 anos	Del 3Mb	NR	IVF	?	DA	Infecções de repetição	Não	Não	Sim	Sim - 2 + nariz típico
36	M	1 ano	Dup 8p23*	-	FSM	DSIV	RDNPM	Não		Baixa estatura Hidronefrose à E Anidria bilateral	Sim	Sim - 4 + nariz típico

*Também cariótipo 46,XY,der(11)ins(11;15)(p13;q24q26)

Legenda: AP – Atresia pulmonar; CIA – Comunicação interatrial; D – direita; DA – Dificuldade de aprendizagem; DSIV – Defeito de septo interventricular; E – esquerda; EP – Estenose pulmonar; FLP – Fenda labiopalatal; FO – Forame oval; FP – Fenda palatal; FSM – Fenda submucosa; IAo – Interrupção de arco aórtico; IVF – Insuficiência velofaríngea; NA – Não avaliado; NE – Não especificado; NP – Não procede; NR – Não realizado; PCA – Persistência de canal arterial; RDNPM – Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor; TA – Truncus arteriosus; TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; ToF – Tetralogia de Fallot; UB – Úvula bífida; VA – Voz anasalada; VD – Ventrículo direito; VE – Ventrículo esquerdo; + - Positivo; - - Negativo; ? – Não informado/avaliado

Quadro 2B: Grupo II

Grupo II												
Caso	Sexo	Idade	MLPA	FISH	Alterações Palatais	Cardiopatias	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios Comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
37	F	3 anos	Del 3Mb	NR	Não	FO pérvio	Atraso de linguagem	Não	Não	Baixa estatura	Não	Não
38	F	10 dias	Del 3Mb	+	?	IAo, Arco aórtico D	NP	NP	NP	Hipocalcemia	Sim	Sim - 1 + nariz típico
39	M	2 meses	Del 3Mb	+	Não	DSIV com AP	NP	Não	NP	Hipocalcemia	Não	Não
40	F	11 meses	Del 3Mb	+	?	IAo	RDNPM	Imunodeficiência, Infecções de repetição, Agenesia tímica	NP	Hipocalcemia	Sim	Sim - 2 + nariz típico

Legenda: AP – Atresia pulmonar; D – direito; DA – Dificuldade de aprendizagem; DSIV – Defeito de septo interventricular; FO – Forame oval; IAo – Interrupção de arco aórtico; RDNPM – Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor; NP – Não procede; NR – Não realizado; + - Positivo; - - Negativo; ? – Não informado/avaliado

Quadro 2C: Grupo III

Grupo III											
Caso	Sexo	Idade	Resultado MLPA	Cardiopatia	Alterações Palatais	DNPM/DA	Alterações Imunológicas	Distúrbios comportamentais	Outros	Face característica	Dismorfismos faciais (n)
41	M	18 anos	Del 3Mb	ToF com EP	VA, IVF	RDNPM, DA	Não	Não	Epilepsia/ Hipotireoidismo	Sim	Sim
42	M	6 anos	Del 3Mb	DSIV com AP+ Arco aórtico D	Sem sintomas	RDNPM, DA	Pneumonias de repetição	Não	Hipotireoidismo subclínico	Sim	Sim
43	M	5 meses	Del 3Mb	ToF com EP	Sem sintomas	Normal	Não	NP	Não	Não	Sim
44	F	2 meses	Del 3Mb	IAo tipo B + DSIV + CIA + PCA	NA	NP	Linfopenia, imunodeficiência combinada grave	NP	?	Não	Sim
45	M	8 anos	Del 3 Mb/ dupl22q11.22 (TOP3B)	ToF com EP	VA	RDNPM	Não	Não	Não	Não	Sim
46	F	2 anos	Del 3Mb	IAo+ DISV + CIA	Palato assimétrico, VA	RDNPM	Não	Não	Hipotireoidismo congênito	Sim	Sim
47	F	11 anos	Dupl 22q11.23 (SNRPD3)	DSIV + Estenose A. Pulmonar E+ estenose de ramo pulmonar D+ persistência de V. Cava Superior E	Sem sintomas	Normal	Não	Não	Não	Não	Sim

Legenda: IVF - A. – Artéria; AP – Atresia pulmonar; CIA – Comunicação interatrial; D – direito; DA – Dificuldade de aprendizagem; DSIV – Defeito de septo interventricular; E – esquerda; EP – Estenose pulmonar; IAo – Interrupção de arco aórtico; IVF - Insuficiência velofaríngea; NA – Não avaliado; NE – Não especificado; NP – Não procede; NR – Não realizado; PCA – Persistência de canal arterial; RDNPM – Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor; ToF – Tetralogia de Fallot; V. – Veia; VA – Voz anasalada; + - Positivo; - - Negativo; ? – Não informado/avaliado

Tabelas 2A a 2E: Total de pacientes de cada subgrupo (com e sem deleção) que apresentam cada manifestação clínica e frequências absolutas das mesmas em cada subgrupo, por Grupo clínico.

Tabela 2A: Malformações Cardíacas

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
Malformações Cardíacas	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)			
Sim	15 (42,9%)	23 (35,4%)	4 (100%)	6 (42,9%)	6 (100%)	45 (100%)		+	+
Não	17 (48,6%)	35 (53,8%)	0 (0%)	4 (28,6%)	0	0		-	-
Não avaliado	3 (8,6%)	7 (10,8%)	0	4 (28,6%)	0	0		-	-
Tetralogia de Fallot	1 (2,9%)	1 (1,5%)	0	0	3 (50%)	31 (68,9%)		-	-
- Com estenose pulmonar	?	?	/	/	3 (50%)	24 (53,3%)		/	/
- Não especificado	1	1	/	/	0	7		/	/
Anomalia Conotruncal NE	1 (2,9%)	4 (6,2%)	0	2 (14,3%)	0	0		-	-
Truncus arteriosus	0	0	0	1 (7,1%)	0	0		-	-
DSIV	8 (22,9%)	7 (10,8%)	1 (25%)	1 (7,1%)	3 (50%)	9 (20%)		+	+
- Apical/Subpulmonar	?	?	0	0	0	2		?	-
- Com estenose pulmonar	1	1	0	0	0	7	Não avaliado	?	+
- Com atresia pulmonar	?	?	1	0	1	1		?	-
- Sem EP/AP	?	?	0	1	2	1		?	-
Estenose pulmonar	1 (2,9%)	2 (3,1%)	0	0	2 (33,3%)	30 (66,7%)		-	+
Interrupção arco aórtico	0	0	2 (50%)	0	2 (33,3%)	1 (2,2%)		-	-
Arco aórtico à D	0	0	1 (25%)	0	1 (16,6%)	2 (4,4%)		-	-
A. Subclávia anômala	0	0	0	0	0	2 (4,4%)		-	-
Anel vascular	0	0	0	1 (7,1%)	0	2 (4,4%)		-	-
Anomalias vasc. pulmonares	?	?	?	?	0	6 (13,3%)		-	+
DSIA/CIA	4 (11,4%)	8 (12,3%)	1 (25%)	0	3 (50%)	5 (11,1%)		-	+
DSVD	0	0	0	0	0	1 (2,4%)		-	-
TGA	0	0	0	0	0	1 (2,2%)		-	-
Outros	3 (8,6%)	12 (18,5%)	0	2 (14,3%)	1 (16,6%)	12 (26,7%)		-	+

Tabela 2B: Alterações Palatais

Alteração Palatal	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)			
Sim	35 (100%)	65 (100%)	0 (0%)	5 (35,7%)	3 (50%)	7 (15,6%)	Não avaliado	+	/
Não	0	0	2 (50%)	6 (42,9%)	1 (16,7%)	?		-	+
Não avaliado	0	0	2 (50%)	8 (57,1%)	4 (66,7%)	38 (84,4%)		-	+
Voz anasalada	16 (45,7%)	22 (33,8%)	0	5 (35,7%)	3 (50%)	3 (6,7%)		-	-
Disfagia	1 (2,9%)	10 (15,4%)	0	0	0	3 (6,7%)		-	-
Insuficiência Velofaríngea	18 (51,4%)	25 (38,5%)	?	?	1 (16,7%)	?		-	?
Fenda labial	0 (0%)	1 (1,5%)	0	0	0	0		-	-
Fenda lábio-palatal	1 (2,9%)	12 (18,5%)	0	0	0	0		-	-
Fenda palatal aberta	8 (22,9%)	14 (21,5%)	0	0	0	1 (2,2%)		-	-
Fenda submucosa	7 (20%)	15 (23,1%)	?	?	?	?		+	?
Úvula bífida	4 (11,4%)	11 (16,9%)	?	?	0	0		-	-
Úvula curta/alongada	0 (0%)	1 (1,5%)	?	?	0	0		-	-

Tabela 2C: Alterações Imunológicas e endocrinológicas

Alterações imunológicas/ Endocrinológicas	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)			
Sim	18 (51,4%)	26 (40%)	3 (75%)	6 (42,9%)	4 (66,7%)	19 (42,2%)	Não avaliado	-	/
Não	11 (31,4%)	29 (44,6%)	1 (25%)	7 (50%)	2 (33,3%)	26 (57,8%)		+	+
Não avaliado	6 (17,1%)	10 (15,4%)	0	1 (7,1%)	0	0		-	/
Infecções de repetição	17 (48,6%)	24 (36,9%)	1 (25%)	5 (35,7%)	1 (16,7%)	16 (35,5%)		-	-
Alterações hematológicas	1 (2,9%)	0	0	1 (7,1%)	1 (16,7%)	0		-	-
Doenças auto-imunes	1 (2,9%)	6 (9,2%)	0	1 (7,1%)	3 (50%)	0		-	-
Imunodeficiência	2 (5,7%)	2 (3,1%)	1 (25%)	2 (14,3%)	1 (16,7%)	1 (2,2%)		?	?
Neoplasias	0	0	0	0	0	1 (2,2%)		-	-
Hipocalcemia neonatal	0	1 (1,5%)	3 (75%)	2 (14,3%)	0	1 (2,2%)		-	-

Tabela 2D: Alterações neurocognitivas, comportamentais e psiquiátricas

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)	Sem Deleção (n=23)		
Alterações Neurocognitivas									
Sim	35 (100%)	53 (81,5%)	2 (50%)	10 (71,4%)	4 (66,6%)	21 (46,7%)	8 (34,8%)	+	-
Não	0	10 (15,4%)	0	2 (14,3%)	1 (16,7%)	23 (51,1%)	15 (65,2%)	-	+
Não procede	0	2 (3,1%)	2 (50%)	2 (14,3%)	1 (16,7%)	1 (2,2%)	0	-	-
RDNPM	19 (54,3%)	34 (52,3%)	1 (25%)	10 (71,4%)	4 (66,6%)	15 (33,3%)	3 (13%)	+	/
Dificuldade de aprendizagem	26 (74,3%)	33 (50,8%)	0	6 (42,9%)	3 (50%)	10 (22,2%)	7 (30,4%)	NP	/
Deficiência intelectual	?	?	?	?	0	1 (2,2%)	1 (4,3%)	NP	/
Atraso/distúrbio de linguagem	20 (57,1%)	23 (35,4%)	1 (25%)	7 (50%)	4 (66,6%)	11 (24,4%)	0	NP	/
Alterações comportamentais/psiquiátricas									
Sim	14 (40%)	19 (29,2%)	0	4 (28,6%)	0	0	23 (100%)	-	-
Não	20 (57,1%)	41 (63,1%)	1 (25%)	4 (28,6%)	4 (66,7%)	40 (89,9%)	0	-	+
Não procede	1 (2,9%)	5 (7,7%)	3 (75%)	6 (42,9%)	2 (33,3%)	5 (11,1%)	0	+	-
TDAH	10 (28,6%)	8 (12,3%)	0	2 (14,3%)	0	0	0	/	/
Introspecção excessiva	?	?	?	?	?	?	15 (65,2%)	/	/
Desinibição excessiva	?	?	?	?	?	?	1 (4,3%)	/	/
TOC	?	?	?	?	?	?	2 (8,7%)	/	/
TAB	0	0	0	0	0	0	1 (4,3%)	/	/
Impulsividade	4 (11,4%)	6 (9,2%)	0	2 (14,3%)	0	0	5 (21,7%)	/	/
Perseveração	1 (2,9%)	6 (9,2%)	0	2 (14,3%)	0	0	1 (4,3%)	/	/
Autismo/Traços autísticos	0	3 (4,6%)	0	2 (14,3%)	0	0	2 (8,7%)	/	/
Depressão	0	0	0	0	0	0	8 (34,8%)	/	/
Ansiedade	0	0	0	0	0	0	11 (47,8%)	/	/
Esquizofrenia	1 (2,9%)	3 (4,6%)	0	1 (7,2%)	0	0	23 (100%)	/	/

Tabela 2E: Dismorfismos faciais e em membros

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)	Sem Deleção (n=23)		
Fascies Característico									
Sim	13 (37,1%)	18 (27,7%)	2 (50%)	5 (35,7%)	3 (50%)	1 (2,2%)	0	+	-
Não	2 (5,7%)	12 (18,5%)	2 (50%)	5 (35,7%)	3 (50%)	44 (97,8%)	23 (100%)	-	+
Não especificado	20 (57,1%)	35 (53,8%)	0 (0%)	4 (28,6%)	0	0	0	-	-
Microcefalia	8 (22,9%)	9 (13,8%)	1 (25%)	5 (35,7%)	1 (16,7%)	8 (17,8%)	0	-	-
Face									
Alongada	27 (77,1%)	32 (42,9%)	0	6 (42,9%)	3 (50%)	7 (15,6%)	9 (39,1%)	+	-
Assimétrica	2 (5,7%)	1 (1,5%)	0	0	0	3 (6,7%)	0	-	-
Orelhas									
Baixa implantação	18 (51,4%)	26 (40%)	1 (25%)	7 (50%)	3 (50%)	11 (24,4%)	2 (8,7%)	+	+
Dismorficas	17 (48,6%)	27 (41,5%)	1 (25%)	6 (42,9%)	4 (66,7%)	16 (35,6%)	2 (8,7%)	+	+
Olhos									
Hipertelorismo	5 (14,3%)	12 (18,5%)	0	7 (50%)	4 (66,7%)	12 (26,7%)	4 (17,4%)	+	-
Pálpebras "hooded"	19 (54,3%)	16 (24,6%)	1 (25%)	6 (42,9%)	4 (66,7%)	20 (44,4%)	13 (56,5%)	+	+
Fendas palpebrais estreitas	2 (5,7%)	4 (6,2%)	0	2 (14,3%)	1 (16,7%)	5 (11,1%)	2 (8,7%)	-	-

Tabela 2E: Dismorfismos faciais e em membros (cont.)

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Dup 8p23	Dup22 q11.23
	Com Deleção (n=35)	Sem Deleção (n=65)	Com Deleção (n=4)	Sem Deleção (n=14)	Com Deleção (n=6)	Sem Deleção (n=45)	Sem Deleção (n=23)		
Nariz									
Típico	24 (68,6%)	39 (60%%)	2 (50%)	5 (35,7%)	1 (16,7%)	7 (15,6%)	4 (17,4%)	+	-
Raíz proeminente	Não especificado		Não especificado		1 (16,7%)	13 (28,9%)	8 (34,8%)	Não especi ficado	-
Ponte alta					1 (16,7%)	15 (33,3%)	10 (43,5%)		-
Ponte tubular					3 (50%)	4 (8,9%)	2 (8,7%)		-
Ponta bulbosa					4 (66,7%)	22 (48,9%)	5 (21,7%)		+
Ponta bifida					1 (16,7%)	3 (6,7%)	0		-
Hipoplasia alar					5 (83,3%)	8 (17,8%)	2 (8,7%)		-
Membros									
Dedos alongados	?	?	?	?	4 (66,7%)	10 (22,2%)	3 (13%)	?	+
Artelhos alongados	?	?	?	?	3 (50%)	10 (22,2%)	5 (21,7%)	?	+
Polidactilia pós-axial	0	1 (1,5%)	0	0	0	0	0	?	-
Polidactilia pré-axial	0	1 (1,5%)	0	0	0	1 (2,2%)	0	?	-
Outros									
Epicanto	0	4 (6,2%)	0	1 (7,1%)	2 (33,3%)	5 (11,1%)	1 (4,3%)	+	+
Microtia	1 (2,9%)	1 (1,5%)	0	0	0	1 (2,2%)	0	-	-

Tabelas 3A a 3E: Número de pacientes de cada subgrupo que apresentam determinada manifestação clínica em relação ao total de pacientes com aquela manifestação e as respectivas frequências, por Grupo clínico e na amostra total.

Tabela 3A: Malformações Cardíacas

	<u>Grupo I</u>		<u>Grupo II</u>		<u>Grupo III</u>		<u>Grupo IV</u>	<u>Total</u>	
Malformações Cardíacas	Com Deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção		Com deleção	Sem deleção
Sim	15/38 (39,5%)	23/38 (60,,5%)	4/10 (40%)	6/10 (60%)	6/51 (11,8%)	45/51 (88,2%)		25/99 (25,3%)	74/99 (74,7%)
Não	17/52 (32,7%)	35/52 (67,3%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)	-	-		17/56 (30,4%)	39/56 (69,6%)
Não avaliado	3/10 (30%)	7/10 (70%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)	-	-		3/14 (21,4%)	11/14 (78,6%)
Tetralogia de Fallot	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0	0	3/34 (8,8%)	31/34 (91,2%)		4/36 (11,1%)	32/36 (88,9%)
- Com EP	?	?	/	/	3/27 (11,1%)	24/27 (88,9%)		3/27 (11,1%)	24/27 (88,9%)
- Não especificado	-	-	/	/	0/7 (0%)	7/7 (100%)		0/7 (0%)	7/7 (100%)
Anomalia Conotruncal NE	1/5 (20%)	4/5 (80%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	-	-		1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)
Truncus arteriosus	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)	-	-		0/1 (0%)	1/1 (100%)
DSIV	8/15 (53,3%)	7/15 (46,7%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	3/12 (25%)	9/12 (75%)		12/29 (41,4%)	17/29 (58,6%)
- Apical/Subpulmonar	?	?	/	/	0/2 (0%)	2/2 (100%)		0/2 (0%)	2/2 (100%)
- Com EP	?	?	/	/	0/7 (0%)	7/7 (100%)		0/7 (0%)	7/7 (100%)
- Com AP	?	?	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	Não avaliado	2/3 (75%)	1/3 (25%)
- Sem EP/AP	?	?	0/1 (0%)	1/1 (100%)	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)		2/4 (50%)	2/4 (50%)
Estenose pulmonar	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	0	0	3/33 (9,1%)	30/33 (90,9%)		4/36 (11,1%)	32/36 (88,9%)
Interrupção arco aórtico	0	0	2/2 (100%)	0/2 (0%)	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)		4/5 (80%)	1/5 (20%)
Arco aórtico à D	0	0	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)		2/4 (50%)	2/4 (50%)
A. Subclávia anômala	0	0	0	0	0/2 (0%)	2/2 (100%)		0/2 (0%)	2/2 (100%)
Anel vascular	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)		0/3 (0%)	3/3 (100%)
Anomalias vasc. pulmonares	?	?	?	?	0/6 (0%)	6/6 (100%)		0/6 (0%)	6/6 (100%)
DSIA/CIA	4/12 (33,3%)	8/12 (66,7%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	3/8 (37,5%)	5/8 (62,5%)		8/21 (38,1%)	13/21 (61,9%)
DVSVD	0	0	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)
TGA	0	0	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)
Outros	3/15 (20%)	12/15 (80%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	1/13 (7,7%)	12/13 (92,3%)		4/30 (13,3%)	26/30 (86,7%)

Tabela 3B: Alterações palatais

	<u>Grupo I</u>		<u>Grupo II</u>		<u>Grupo III</u>		<u>Grupo IV</u>	<u>Total</u>	
Alteração Palatal	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção		Com deleção	Sem deleção
Sim	35/100 (35%)	65/100 (65%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	3/10 (30%)	7/10 (70%)		38/115 (33%)	77/115 (67%)
Não	0	0	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)	?	?		/	/
Sem nasofibroscopia	0	0	3/11 (27,3%)	8/11 (72,7%)	4/42 (9,5%)	38/42 (90,5%)		7/53 (13,2%)	46/53 (86,8%)
Voz anasalada	16/38 (42,1%)	22/38 (57,9%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)		19/49 (38,8%)	30/49 (61,2%)
Disfagia	1/11 (9,1%)	10/11 (90,9%)	0	0	0/3 (0%)	3/3 (100%)		1/14 (7,1%)	13/14 (92,9%)
Insuficiência Velofaríngea	18/43 (41,9%)	25/43 (58,1%)	?	?	?	?	Não avaliado	/	/
Fenda labial	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	0	0	0		0/1 (0%)	1/1 (100%)
Fenda lábio-palatal	1/13 (7,7%)	12/13 (92,3%)	0	0	0	0		1/13 (7,7%)	12/13 (92,3%)
Fenda palatal aberta	8/22 (36,4%)	14/22 (63,6%)	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)		8/23 (34,8%)	15/23 (65,2%)
Fenda submucosa	7/22 (31,8%)	15/22 (68,2%)	?	?	?	?		/	/
Úvula bífida	4/15 (26,7%)	11/15 (73,3%)	?	?	0	0		/	/
Úvula curta/alongada	0/1 (0%)	1/1 (100%)	?	?	0	0		/	/

Tabela 3C: Alterações imunológicas e endocrinológicas

	<u>Grupo I</u>		<u>Grupo II</u>		<u>Grupo III</u>		<u>Grupo IV</u>	<u>Total</u>	
Alterações imunológicas/ Endocrinológicas	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção		Com deleção	Sem deleção
Sim	18/44 (40,9%)	26/44 (59,1%)	3/9 (33,3%)	6/9 (66,7%)	4/23 (17,4%)	19/23 (82,6%)		25/76 (32,9%)	51/76 (67,1%)
Não	11/40 (27,5%)	29/40 (72,5%)	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)	2/28 (7,1%)	26/28 (92,9%)		14/76 (18,4%)	62/76 (81,6%)
Não avaliado	6/16 (37,5%)	10/16 (62,5%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	0		6/17 (35,3%)	11/17 (64,7%)
Infecções de repetição	17/41 (41,5%)	24/41 (58,5%)	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	1/17 (5,9%)	16/17 (94,1%)	Não avaliado	19/64 (29,7%)	45/64 (70,3%)
Alterações hematológicas	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)		2/3 (66,%)	1/3 (33,3%)
Doenças auto-imunes	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	0/3 (0%)		4/11 (36,4%)	7/11 (63,6%)
Imunodeficiência	2/4 (50%)	2/4 (50%)	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)		4/9 (44,4%)	5/9 (55,6%)
Neoplasias	0	0	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)		0/1 (0%)	1/1 (100%)
Hipocalcemia neonatal	0/1 (0%)	1/1 (100%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)		3/7 (42,9%)	4/7 (57,1%)

Tabela 3D: Distúrbios neurocognitivos, comportamentais e psiquiátricos

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Total	
	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção
Alterações Neurocognitivas									
Sim	35/88 (39,8%)	53/88 (60,2%)	2/12 (16,7%)	10/12 (83,3%)	4/25 (16%)	21/25 (84%)	8/8 (100%)	41/133 (30,8%)	92/133 (69,2%)
Não	0/10 (0%)	10/10 (100%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	1/24 (4,2%)	23/24 (95,8%)	15/15 (100%)	1/51 (2%)	50/51 (98%)
Não procede	0/2 (0%)	2/2 (100%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/0	3/8 (37,5%)	5/8 (62,5%)
RDNPM	19/53 (35,8%)	34/53 (64,2%)	1/11 (9,1%)	10/11 (90,9%)	4/19 (21,1%)	15/19 (78,9%)	3/3 (100%)	24/86 (27,9%)	62/86 (72,1%)
Dificuldade de aprendizagem	26/59 (44,1%)	33/59 (55,9%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)	3/13 (23,1%)	10/13 (76,9%)	7/7 (100%)	29/85 (34,1%)	56/85 (65,9%)
Deficiência intelectual	?	?	?	?	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	/	/
Atraso/distúrbio de linguagem	20/43 (46,5%)	23/43 (53,5%)	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)	4/15 (26,7%)	11/15 (73,3%)	0/0	25/66 (37,9%)	41/66 (62,1%)
Alterações comportamentais/psiquiátricas									
Sim	14/33 (42,4%)	19/33 (57,6%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)	0	0	23/23 (100%)	14/60 (23,3%)	46/60 (76,7%)
Não	20/61 (32,8%)	41/61 (67,2%)	1/5 (20%)	4/5 (80%)	4/44 (9,1%)	40/44 (90,9%)	0	26/115 (22,6%)	89/115 (77,4%)
Não procede	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	3/9 (33,3%)	6/9 (66,7%)	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	0	6/22 (27,3%)	16/22 (72,7%)
TDAH	10/18 (55,6%)	8/18 (44,4%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0	0	0	10/20 (50%)	10/20 (50%)
Introspecção excessiva	?	?	?	?	?	?	15/15 (100%)	/	/
Desinibição excessiva	?	?	?	?	?	?	1/1 (100%)	/	/
TOC	?	?	?	?	?	?	2/2 (100%)	/	/
TAB	0	0	0	0	0	0	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)
Impulsividade	4/10 (40%)	6/10 (60%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0	0	5/5 (100%)	6/17 (35,3%)	11/17 (64,7%)
Perseveração	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0	0	1/1 (100%)	1/10 (10%)	9/10 (90%)
Autismo/Traços autísticos	0/3 (0%)	3/3 (100%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	0	0	2/2 (100%)	0/7 (0%)	7/7 (100%)
Depressão	0	0	0	0	0	0	8/8 (100%)	0/8 (0%)	8/8 (100%)
Ansiedade	0	0	0	0	0	0	11/11 (100%)	0/11 (0%)	11/11 (100%)
Esquizofrenia	1/4 (20%)	3/4 (80%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	0	23/23 (100%)	1/28 (3,6%)	27/28 (96,4%)

Tabela 3E: Dismorfismos faciais e em membros

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	Total	
	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção
<i>Facies Característico</i>									
Sim	13/31 (41,9%)	18/31 (58,1%)	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0/0	18/42 (42,9%)	24/42 (57,1%)
Não	2/14 (14,3%)	12/14 (85,7%)	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	3/47 (6,4%)	44/47 (93,6%)	23/23 (100%)	7/91 (7,7%)	84/91 (92,3%)
Não especificado	20/55 (36,4%)	35/55 (63,6%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)	-	-	0/0	20/59 (33,9%)	39/59 (66,1%)
Microcefalia	8/17 (47,1%)	9/17 (57,9%)	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	1/9 (11,1%)	8/9 (88,9%)	0/0	10/32 (31,2%)	22/32 (68,8%)
<i>Face</i>									
Alongada	27/59 (45,8%)	32/59 (54,2%)	0/6 (0%)	6/6 (100%)	3/10 (30%)	7/10 (70%)	9/9 (100%)	30/84 (35,7%)	54/84 (64,3%)
Assimétrica	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)	0	0	0/3 (0%)	3/3 (100%)	0/0	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)
<i>Orelhas</i>									
Baixa implantação	18/44 (40,9%)	26/44 (59,1%)	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)	3/14 (21,4%)	11/14 (78,6%)	2/2 (100%)	22/68 (32,4%)	46/68 (67,6%)
Dismorficas	17/44 (38,6%)	27/44 (61,4%)	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)	4/20 (20%)	16/20 (80%)	2/2 (100%)	22/73 (30,1%)	51/73 (69,9%)
<i>Olhos</i>									
Hipertelorismo	5/17 (29,4%)	12/17 (70,6%)	0/7 (0%)	7/7 (100%)	4/16 (25%)	12/16 (75%)	4/4 (100%)	9/44 (20,5%)	35/44 (79,5%)
Pálpebras "hooded"	19/35 (54,3%)	16/35 (45,7%)	1/7 (14,3%)	6/7 (85,7%)	4/24 (16,7%)	20/24 (83,3%)	13/13 (100%)	24/79 (30,4%)	55/79 (69,6%)
Fendas palpebrais estreitas	2/6 (33,3%)	4/6 (66,7%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	2/2 (100%)	3/16 (18,8%)	13/16 (81,2%)

Tabela 3E: Dismorfismos faciais e em membros (cont.)

Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV		Total	
	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção	Sem deleção	Com deleção	Sem deleção
Nariz									
Típico	24/63 (38,1%)	39/63 (61,9%)	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	1/8 (12,5%)	7/8 (87,5%)	4/4 (100%)	27/82 (32,9%)	55/82 (67,1%)
Raíz proeminente	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Não especificado	1/14 (7,1%)	13/14 (92,9%)	8/8 (100%)	1/22 (4,5%)	21/22 (95,5%)
Ponte alta					1/16 (6,3%)	15/16 (93,8%)	10/10 (100%)	1/26 (3,8%)	25/26 (96,2%)
Ponte tubular					3/7 (42,9%)	4/7 (57,1%)	2/2 (100%)	3/9 (33,3%)	6/9 (66,7%)
Ponta bulbosa					4/26 (15,4%)	22/26 (84,6%)	5/5 (100%)	4/31 (12,9%)	27/31 (87,1%)
Ponta bífida					1/4 (25%)	3/4 (75%)	0/0	1/4 (25%)	3/4 (75%)
Hipoplasia alar					5/13 (38,5%)	8/13 (61,5%)	2/2 (100%)	5/15 (33,3%)	10/15 (66,7%)
Membros									
Dedos alongados	?	?	?	?	4/14 (28,6%)	10/14 (71,4%)	3/3 (100%)	4/17 (23,5%)	13/17 (79,5%)
Artelhos alongados	?	?	?	?	3/13 (23,1%)	10/13 (76,9%)	5/5 (100%)	3/18 (16,7%)	15/18 (83,3%)
Polidactilia pós-axial	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	0	0	0	0/0	0/1 (0%)	1/1 (100%)
Polidactilia pré-axial	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/0	0/2 (0%)	2/2 (100%)
Outros									
Epicanto	0/4 (0%)	4/4 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	2/7 (28,6%)	5/7 (71,4%)	1/1 (100%)	2/13 (15,4%)	11/13 (84,6%)
Microtia	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0	0	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)

Tabela 4A: Resultados da análise estatística do Grupo I

Grupo I	
	Análise Estatística
Sexo	p=0,305
Idade	p=0.442
Alteração Palatal	
Voz anasalada	p=0.302
Disfagia	p=0.091 (-)
Insuficiência Velofaríngea	p=0.299
Fenda labial	/
Fenda lábio-palatal	p=0.029 (-)
Fenda palatal aberta	p=0.943
Fenda submucosa	p=0.406
Úvula bífida	p=0.427
Malformações Cardíacas	
Sim	p=0.447
Defeitos Conotruncais	p=1.000
Alterações imunológicas/ Endocrinológicas	
Sim	p=0.197
Imunodeficiência	p=0.565
Hipocalcemia neonatal	/
Alterações Neurocognitivas	
Sim	p=0.012
RDNPM	p=0.891
Dificuldade de aprendizagem	p=0.008
Atraso/distúrbio de linguagem	p=0.088
Alterações comportamentais/psiquiátricas	
Sim	p=0.417
TDAH	p=0.058
Esquizofrenia	p=1.000
Fascies Característico	
Sim	p=0.164
Microcefalia	p=0.299
Face	
Alongada	p=0.013
Assimétrica	/
Orelhas	
Baixa implantação	p=0.290
Dismórficas	p=0.528
Olhos	
Hipertelorismo	p=0.528
Pálpebras "hooded"	p=0.005
Fendas palpebrais estreitas	p=1.000
Nariz	
Típico	p=0.574
Outros	
Epicanto	p=0.293
Microtia	/

Tabela 4B: Resultados da análise estatística do Grupo II

Grupo II	
	Análise Estatística
Sexo	p=0.588
Idade	p=0.069
Malformações Cardíacas	
Sim	p=0.251
Anomalia Conotruncal NE	/
Truncus arteriosus	/
DSIV	/
Interrupção arco aórtico	/
Arco aórtico à D	/
Anel vascular	/
Defeitos Conotruncais	p=0.245
Alterações imunológicas/ Endocrinológicas	
Sim	p=1.000
Imunodeficiência	/
Hipocalcemia neonatal	p=0.077
Alterações comportamentais/psiquiátricas	
Sim	p=1.000
Fascies Característico	
Sim	p=1.000
Microcefalia	p=1.000
Face	
Alongada	p=0.245
Orelhas	
Baixa implantação	p=0.588
Dismórficas	p=1.000
Olhos	
Hipertelorismo	p=0.119
Pálpebras "hooded"	p=1.000
Fendas palpebrais estreitas	/
Nariz	
Típico	p=1.000

Tabela 4C: Resultados da análise estatística do Grupo III

Grupo III	
	Análise Estatística
Sexo	p=0.390
Idade	p=0.079
Alteração Palatal	
Sim	/
Voz anasalada	p=0,004
Disfagia	/
Insuficiência Velofaríngea	/
Fenda palatal aberta	/
Alterações imunológicas/ Endocrinológicas	
Sim	p=0.390
Doenças auto-imunes	/
Imunodeficiência	/
Hipocalcemia neonatal	/
Alterações Neurocognitivas	
Sim	p=0.349
RDNPM	p=0.067
Dificuldade de aprendizagem	p=0.048
Deficiência intelectual	/
Atraso/distúrbio de linguagem	p=0.009
Malformações Cardíacas	
Sim	/
Tetralogia de Fallot	p=0.387
- <i>Com estenose pulmonar</i>	/
- <i>Não especificado</i>	/
Truncus arteriosus	/
DSIV	p=0.134
- <i>Apical/Subpulmonar</i>	/
- <i>Com estenose pulmonar</i>	p=0.046 (-)
- <i>Com atresia pulmonar</i>	/
- <i>Sem EP/AP</i>	/
Estenose pulmonar	p=0.127
Interrupção arco aórtico	p=0.033
Arco aórtico à D	/
A. Subclávia anômala	/
Anel vascular	/
DSIA/CIA	P=0.063
DSVD	/
TGA	/
Defeitos Conotruncais	p=1.000

Grupo III	
	Análise Estatística
Fascies Característico	
Sim	p=0.004
Microcefalia	p=1.000
Face	
Alongada	p=0.081
Assimétrica	/
Orelhas	
Baixa implantação	p=0.327
Dismórficas	p=0.195
Olhos	
Hipertelorismo	p=0.069
Pálpebras "hooded"	p=0.099
Fendas palpebrais estreitas	p=0.548
Nariz	
Típico	p=1.000
Raíz proeminente	p=1.000
Ponte alta	p=0.651
Ponte tubular	p=0.028
Ponta bulbosa	p=0.668
Ponta bífida	/
Hipoplasia alar	p=0.003
Membros	
Dedos alongados	p=0.041
Artelhos alongados	p=0.165
Polidactilia pré-axial	/
Outros	
Epicanto	p=0.186
Microtia	/

Tabela 4D: Resultados da análise estatística da amostra total dos Grupos I, II e III

Manifestações Clínicas	Análise Estatística
Malformações cardíacas	p=0,516
Defeitos conotruncais	p=0,086 (-)
TOF clássica	p=0,011 (-)
Interrupção de arco aórtico	p=0,021
DSIV	p=0,059
Truncus arteriosus	/
DSIV+AP	/
Alterações palatais	p<0,001
Voz anasalada	p=0,011
Disfagia	p=0,187
Fenda labiopalatal	p=0,189
Insuficiência velofaríngea	p=0,201
Fenda palatal	p=0,362
Fenda submucosa	p=0,434
Úvula bífida	p=1
Alterações imuno/Endócrinológicas	p=0,099
Infecções de repetição	p=0,258
Doenças auto-imunes	p=0,457
Imunodeficiência	p=0,206
Hipocalcemia neonatal	p=0,381
Alterações neurocognitivas	p<0,001
Dificuldade de aprendizagem	p<0,001
Atraso/Dist. de linguagem	p=0,006
RDNPM	p=0,455
Dist. Comportamentais/psiquiátricos	p=0,082
TDAH	p=0,009
Esquizofrenia	p=1

Manifestações Clínicas	Análise Estatística
Face característica	p<0,001
Microcefalia	p=0,514
Face assimétrica	p=0,663
Orelhas baixas	p=0,117
Orelhas dismórficas	p=0,285
Fendas palpebrais estreitas	p=1
Raiz nasal proeminente	p=1
Ponte nasal alta	p=1
Ponta nasal bulbosa	p=0,428
Ponta nasal bífida	p=0,555
Epicanto	p=0,515
Dedos alongados	p=0,094
Face alongada	p<0,001
Pálpebras “hooded”	p=0,015
Nariz típico	p=0,041
Nariz tubular	p=0,046
Hipoplasia alar	p=0,012

Grupo I

Dos 35 pacientes nos quais foi detectada a deleção, 20 eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino e suas idades variaram de um a 33 anos, havendo apenas dois indivíduos com idade até 2 anos.

A deleção compreendeu um intervalo de 3Mb em 32 destes e 1,5Mb nos três restantes. Dentre os pacientes positivos para a deleção, 18 apresentaram IVF, sete FP, oito FSM, quatro UB (sendo uma associada a IVF, uma a FP e outra a FSM) e um FLP. Voz anasalada foi descrita em 16 pacientes e disfagia em apenas um.

Cardiopatia congênita foi relatada em 15 pacientes (42,9%) e três não foram avaliados do ponto de vista cardiológico. Anomalias conotruncais, no entanto, estavam presentes em apenas três dos pacientes investigados (8,6%).

Para os pacientes em que havia informação sobre a presença ou ausência de face característica, apenas dois foram descritos como não a possuindo, porém em apenas um destes nenhum dismorfismo facial foi relatado. Dos 35 pacientes positivos para a deleção, 34 possuíam um ou mais dismorfismos faciais sugestivos da deleção (97,1%).

Todos os pacientes positivos para a deleção apresentaram alguma forma atraso neurocognitivo, seja retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, de linguagem ou dificuldade de aprendizagem. Distúrbios comportamentais e/ou psiquiátricos foram relatados em 14 pacientes afetados (40%).

Alterações imunológicas foram relatadas em 51,4% dos pacientes afetados, mais frequentemente infecções de repetição, porém a maioria dos pacientes foi avaliada apenas clinicamente e investigação laboratorial mais detalhada só foi realizada para alguns pacientes com manifestações clínicas mais significativas. Hipocalcemia neonatal não foi relatada em qualquer dos indivíduos portadores da deleção.

Grupo II

Dos quatro pacientes nos quais foi detectada a deleção, três eram do sexo feminino e um do sexo masculino. O paciente mais jovem tinha apenas 10 dias à época da avaliação e o mais velho, três anos e foi o único positivo para a deleção neste grupo acima de dois anos. Todos apresentaram a deleção de 3 Mb.

Nenhum paciente positivo para a deleção desse grupo possuía alterações palatais visíveis ou qualquer sinal indireto das mesmas até o momento da avaliação. Todos os afetados deste grupo possuíam cardiopatia congênita, sendo em três destes anomalias conotruncais - duas LAo e um DSIV - AP, e um destes apresentava, ainda, arco aórtico direito.

A face foi considerada característica pelo examinador em dois indivíduos e não-característica nos dois restantes. Dois pacientes foram descritos como não possuindo quaisquer dismorfismos, contudo um destes tinha apenas dois meses de idade.

Hipocalcemia foi relatada em três pacientes positivos para a deleção deste grupo. Um dos afetados apresentava imunodeficiência de maior gravidade, secundária a agenesia tímica.

Pela idade muito jovem dos indivíduos afetados deste grupo, apenas em dois foi possível avaliação do desenvolvimento neurocognitivo, o qual estava alterado em ambos.

Grupo III

De 52 indivíduos portadores de cardiopatia incluídos neste grupo, seis resultaram positivos para deleção (11,5%). Em um paciente afetado, foi encontrada além de deleção 22q11.2, duplicação da região na sonda TOP3B. Quatro dos pacientes portadores da deleção eram do sexo masculino e dois do sexo feminino. A faixa etária destes pacientes variou

de dois meses a 18 anos, com três indivíduos com idade até dois anos. Em todos os afetados a deleção compreendeu um intervalo de 3 Mb.

Ainda, em um paciente do sexo feminino foi detectada duplicação 22q11.23 na região da sonda SNRPD3.

Quanto à cardiopatia apresentada, três afetados possuíam TOF com estenose pulmonar, dois apresentavam IAO associado a DSIV e um DSIV - AP e ainda arco aórtico a direita.

IVF foi confirmada em um paciente, o qual também apresentava voz anasalada. Além deste, dois outros afetados apresentaram voz anasalada, um dos quais possuía ainda palato assimétrico, contudo IVF foi descartada no mesmo após avaliação otorrinolaringológica.

Em quatro pacientes foi relatado atraso neurocognitivo e os dois restantes apresentavam idade muito jovem para avaliação mais adequada quanto ao desenvolvimento (dois meses e cinco meses).

Dois pacientes afetados desse grupo apresentavam alterações imunológicas sendo, em um destes, imunodeficiência significativa manifestada por linfopenia mantida e imunodeficiência combinada grave. Os pacientes restantes não apresentavam sinais e/ou sintomas que sugerissem avaliação laboratorial. Já hipotireoidismo foi detectado em três dos seis afetados. Não houve relato de hipocalcemia neonatal para esses pacientes.

Distúrbios comportamentais não foram relatados nos indivíduos afetados desse grupo.

A face foi considerada característica em três portadores da deleção e não característica nos três restantes (dois destes menores de dois anos).

Todos os pacientes positivos para a deleção possuíam dois ou mais distormorfismos sugestivos da deleção.

Grupo IV

Todos os 23 pacientes deste grupo resultaram negativos para a deleção. Nenhum indivíduo deste grupo foi avaliado por exames para a presença de malformações cardíacas, palatais ou alterações imunológicas, porém durante a avaliação clínica dos mesmos não foi identificada qualquer queixa ou manifestação que justificasse tal investigação.

Face característica não foi observada em nenhum dos avaliados por quaisquer dos dois observadores, ainda que alguns dismorfismos sugestivos das 22q11.2DS estivessem presentes em parte destes indivíduos, justificando a indicação pela pesquisa da deleção em seis pacientes pelo observador 1 e em quatro pelo observador 2. O índice de concordância da indicação da deleção entre os dois observadores foi de 91,3% (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados da avaliação clínico-dismorfológica referente ao Grupo IV e concordância entre os dois observadores

	Com Deleção (0)	Sem Deleção (23)
<i>Facies Característico</i>		
Observador 1		
Sim	/	0 (0%)
Não	/	23 (100%)
Observador 2		
Sim	/	0
Não	/	23 (100%)
Concordância O1/O2	/	23 (100%)
<i>Indicaria pesquisa?</i>		
Observador 1		
Sim	/	6 (26,1%)
Não	/	17 (73,9%)
Observador 2		
Sim	/	4 (17,4%)
Não	/	19 (82,6%)
Concordância O1/O2	/	21 (91,3%)

As tabelas 6 a 9, a seguir, demonstram os resultados descritos na literatura em comparação aos obtidos no presente estudo, por Grupo clínico.

Tabela 6. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com anomalias palatais e os presentes resultados

Deleção 22q11.2											
Estudo	Anomalias Palatais	Grupo Específico	Pacientes Avaliados (n)	Triagem prévia	Pacientes Testados (n)	Total	Por anomalia palatal	Malfor mações cardíacas	Outras manifes tações	Dismorfismos característicos (um ou +)	
										Sim	Não
Mingarelli <i>et al.</i> , 1996	FP	Isolado	38	Não procede	38	0 (0%)	-	-	-	-	-
Reish <i>et al.</i> , 2003	IVF secundária (FP, FLP, FSM)	Isolado	38	Não procede	38	0 (0%)	-	-	-	-	-
Zori <i>et al.</i> , 1998	IVF primária ou secundária a FP	Não	23	Não	23	7 (30,4%)	6/16 IVF (37,5%) 1/7 FP+IVF (14,3%)	4	>=6	7	0
Boorman <i>et al.</i> , 2001	IVF primária ou secundária a FSM	Não	144	Sim	50	18 (36%)	17/40 IVF (42,5%) 1/10 FSM+IVF (10%)	5	>=16	>=15	?
Ruiter <i>et al.</i> , 2003	FP	Não	58	Não	58	1 (1,7%)	1/58 FP (1,7%)	Não	?	Sim	-
Oh <i>et al.</i> , 2007	FP, FSM, IVF	Não	475	Sim	115	16 (13,9%)	2 IVF 14 FP/FSM+IVF	7	16	>=13	?
Sivertsen <i>et al.</i> , 2007	FP	Não	174	Não	170	3 (1,8%)	3/170 FP (1,8%)	3	2	?	?
Sandrin-Garcia <i>et al.</i> , 2007b	IVF, FP	Suspeita clínica de del 22q11.2	16	Sim	16	10 (62%)	10/16 IVF (62%) 6 /10 FP (60%)	0	10	10	0
Bashir <i>et al.</i> , 2008	FL, FLP, FP, FSM	Não	191	Não	134	9 (6,7%)	6 FSM 2 FP 1 FLP	?	?	?	?
Presente estudo	IVF, FL, FLP, FP, FSM, UB	Suspeita clínica de del22q11.2	101	Sim	101	35 (34,7%)	18/43 IVF (41,9%) 1/13 FLP (7,7%) 8/22 FP (36,4%) 7/22 FSM (31,8%) 4/15 UB (26,7%)	15	35	34	1

Tabela 7. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com suspeita clínica da mesma e os presentes resultados

Estudo	Grupo Específico	Manifestações principais	Pacientes Testados (n)	Total	Deleção 22q11.2					
					Cardiopatias congênitas	Alterações palatais	Hipocalcemia	Outras manifestações	Dismorfismos característicos (um ou +)	
									Sim	Não
Driscoll <i>et al.</i> , 1993	Diagnóstico clínico de VCFS/DGS	Não especificado	76	57 (75%)	?	?	?	?	?	?
Tobias <i>et al.</i> , 1999	Suspeita clínica de 22q11.2DS	Cardiopatias, alterações palatais, imunológicas, hipocalcemia, dismorfismos, DI	551	67 (12,2%)	46 pacientes 7 IAo 10 TOF 26 DSIV 8 CIA	24	21	>=32	>=50	?
Bartsch <i>et al.</i> , 2003	Suspeita clínica de 22q11.2DS	Não especificado	295	58 (19,7%)	?	?	?	?	?	?
Kitsiou-Tzeli <i>et al.</i> , 2004	Suspeita clínica de 22q11.2DS	Cardiopatias, dismorfismos, hipocalcemia, alterações imunológicas, neurocognitivas e palatais, ACM	139	17 (12,2%)	11 pacientes 3 TOF 6 DSIV 2 EP 1 Arco Ao D	4 pacientes 2 IVF 2 FP 3 Laringo malácea	8	?	14	3
Brunet <i>et al.</i> , 2006	Suspeita clínica de 22q11.2DS	Alterações conotruncais, palatais, imunológicas, RDNPM, dismorfismos	295	12 (4%)	9 pacientes 1 DSIV-AP 3 DSIV 1 EP 3 Arco Ao D 2 A. subclv. anom.	12 IVF	?	12	12	0
Presente estudo	Suspeita clínica de 22q11.2DS sem anom. palato	Cardiopatias, alterações imunológicas, hipocalcemia, dismorfismos	18	4 (22,2%)	4 pacientes 2 IAo 1 DSIV-AP 1 Arco Ao D 1 CIA	0	3	2	2	2

Tabela 8. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com malformações cardíacas e os presentes resultados

Estudo	Grupo Específico	Cardiopatias	Pacientes Testados (n)	Total	Deleção 22q11.2					
					Por cardiopatia	Alterações CV adicionais	Anomalias palatais	Outras manifestações	Dismorfismos característicos (um ou +)	
									Sim	Não
Fokstuen <i>et al.</i> , 1998	Não-selecionadas 1 dia - 17a	Todas	110	9 (8,1%)	1/2 IAo 2/5 TA 1/16 TOF 3/8 DSIV-AP 2/21 DSIV	4 Arco Ao D	0	9	6	3 **
Goodship <i>et al.</i> , 1998	Não-selecionadas Neonatos	Cardiopatias significativas	170	5 (2,9%)	1/3 IAo 2/10 DSIV-AP 2/31 DSIV	2 A. Subclv. Anom.	?	5	?	?
Yong <i>et al.</i> , 1999	Não-selecionadas Pediátricos	Todas	87	1 (1,1%)	DSIV-AP	MAPCA	Não	Sim	+	-
Halder <i>et al.</i> , 2010	Não-selecionadas Todas as idades	Todas	146	9 (6,16%)	9/67 TOF	?	1 IVF	9	9	0
Iserin <i>et al.</i> , 1998	Conotruncais Neonatos	IAo, TA, TOF c/ EP/AP ou ausência valvas pulm., DSIV mal alinhamento	104	50 (48%)	16/18 IAo 7/17 TA 8/31 TOF 11/24 TOF AP 2/5 TOF s/ v. pulm 6/9 DSIV malal.	?	3	32	43	7 **
Goldmuntz <i>et al.</i> , 1998	Conotruncais Todas as idades	IAo, TA, TOF, TGA, DSVD, DSIV mal alinhamento	251	45 (17,9%)	12/24 IAo 10/29 TA 20/126 TOF 2/6 DSIV malal. 1/20 DSVD *	30	?	?	?	?
Derbent <i>et al.</i> , 2003	Conotruncais 1 mês – 9a	TA, TOF, TGA, DSVD, DSIV em associação	30	9 (30%)	4/7 TOF 1/2 DSIV-AP 2/8 DSVD * 2/8 TGA *	1 Arco Ao D 2 MAPCA	0	?	7	2 **

Tabela 8. (cont.)

Deleção 22q11.2										
Estudo	Grupo Específico	Cardiopatias	Pacientes Testados (n)	Total	Por cardiopatia	Alterações CV adicionais	Anomalias palatais	Outras manifestações	Dismorfismos característicos (um ou +)	
Khositseth <i>et al.</i> , 2005	Conotruncais 3m - 7a	IAo, TA, TOF, DSIV-AP, DSIV subpulmonar, TGA, DSVD	61	9 (14,8%)	1/1 IAo 2/4 TA 1/32 TOF 4/12 DSIV-AP 1/3 DSIV subpulm.	5 Arco Ao. D	1	8	6	3 **
Beauchesne <i>et al.</i> , 2005	Conotruncais Adultos	TA, TOF, DSIV-AP	103	6 (5,8%)	1/3 TA 3/77 TOF 2/23 DSIV+AP	2 Arco Ao D 1 MAPCA 1 MAPCA + A. subclv. Anom.	1	4	>=4	?
Chessa <i>et al.</i> , 1998	TOF Até 6 meses	TOF DSIV-AP	94	25 (26,6%)	9/54 TOF 16/40 DSIV-AP	3 A. Subv. Anom. 8 anom. Arco Ao. 10 MAPCA	?	?	?	?
Hofbeck <i>et al.</i> , 1998	TOF Todas as idades	DSIV-AP	44	10 (23%)	10 DSIV-AP	10 MAPCA 6 Arco Ao D 3 A. subclv. Anom.	?	>=6	10	0
Maeda <i>et al.</i> , 2000	TOF Todas as idades	TOF EP TOF AP+PDA TOF AP + MAPCA	212	28 (13,2%)	15/173 TOF EP 4/22 TOF AP +PDA 9/17 TOF AP + MAPCA	12 Alt. Arco Ao 9 MAPCA	9	>=15	28	0
Gioli-Pereira <i>et al.</i> , 2008	TOF isolada Todas as idades	TOF EP TOF AP	123	8 (6,5%)	5/105 TOF EP 3/18 TOF AP	1 MAPCA	?	?	?	?
McElhinney <i>et al.</i> , 2003	DSIV	DSIV mal al. DSIV perimem DSIV subarter.	125	12 (10%)	9/100 DSIV perimb 1/11 DSIV subart 2/14 DSIV malal.	8 Alt Arco Ao	?	?	?	?
Presente estudo	Conotruncais e Alt. arco Ao Todas as idades	IAo, TA, TOF, DSIV-AP, DSIV-EP, DSIV subpulm.,	52	6 (11,5%) 1 Dup22q	2/3 IAo 3/34 TOF 1/2 DSIV-AP	1 Arco Ao D	2	5	6	0

* Todos possuíam manifestações cardiovasculares adicionais

** Todos abaixo de dois anos de idade

Tabela 9. Comparação entre os estudos relativos à pesquisa da deleção 22q11.2 em indivíduos com esquizofrenia e os presentes resultados

Estudo	Grupo Específico	Pacientes Avaliados (n)	Triagem prévia	Pacientes Testados (n)	Total	Deleção 22q11.2				
						Anomalias Palatais anatômicas	Malformações cardíacas	Outras manifestações	Dismorfismos característicos (um ou +)	
									Sim	Não
Karayorgou <i>et al.</i> , 1995	Não	100	Não	100	2 (2%)	0	0	2	2	0
Arinami <i>et al.</i> , 2001	Não	300	Não	300	1 (0,33%)	0	0	Sim	-	+
Horowitz <i>et al.</i> , 2005	Não	634	Não	634	6 (0,94%)	?	?	?	?	?
Gothelf <i>et al.</i> , 1997	Não	15	Sim	15	3 (20%)	0	2	3	2	1
Basset <i>et al.</i> , 1998	Não	15	Sim	15	8 (53,3%)	2	4	8	8	0
Sugama <i>et al.</i> , 1999	Não	208	Sim	6	1 (16,7%)	0	0	Sim	+	-
Wiehahn <i>et al.</i> , 2004	Não	85	Sim	6	2 (33%)	0	1	2	2	0
Usiskin <i>et al.</i> , 1999	Infantil	47	Não	47	3 (6%)	?	?	?	?	?
Sporn <i>et al.</i> , 2004	Infantil	75	Não	75	4 (5,3%)	?	?	?	4	0
Presente estudo	Infantil/Juvenil	23	Não	23	0	/	/	/	/	/

6. Discussão

A descoberta, na década de 90, de uma deleção na região 22q11.2 do cromossomo 22 como responsável por fenótipos antes considerados distintos como a Síndrome Velocardiofacial, a Síndrome de DiGeorge, a Síndrome cardiofacial de Cayler, entre outros, e seu reconhecimento como a deleção intersticial mais frequente na espécie humana, despertou enorme interesse científico e deu início a inúmeros estudos objetivando um melhor entendimento sobre todos os aspectos relacionados a esta (DiGeorge, 1968; Cayler, 1969; Shprintzen *et al.*, 1978; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Bartsch *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007).

Nos anos mais recentes, os principais enfoques tem sido nas manifestações neuropsiquiátricas e comportamentais das 22q11.2DS, na tentativa de definição de uma correlação genótipo-fenótipo e, ainda, na delineação das principais indicações clínicas que norteariam a decisão pela pesquisa da deleção 22q11.2 (Carlson *et al.*, 1997; Tobias *et al.*, 1999; Scambler, 2000; Swillen *et al.*, 2000; Perez and Sullivan, 2002; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Shprintzen *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007; Oh *et al.*, 2007).

Se, por um lado, a enorme gama de manifestações clínicas e a grande variabilidade fenotípica das 22q11.2DS tornam um desafio definir em quais pacientes esta deve ser pesquisada, muitas vezes retardando o diagnóstico e o manejo adequado, por outro lado, em alguns centros ocorre o inverso e, em função da ausência de critérios mais claros e específicos para indicação da pesquisa da deleção 22q11.2, o exame é solicitado de forma sem discriminação, aumentando o custo geral do serviço (Tobias *et al.*, 1999; Cuneo, 2001; Botto *et al.*, 2003; Reish *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*,

2005; Brunet *et al.*, 2006; Kobrynski and Sullivan, 2007; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007a).

Estudos populacionais foram iniciados com esta intenção, em crianças e adultos com diferentes tipos de malformações e/ou manifestações relatadas nas 22q11.2DS, notadamente malformações cardíacas, anomalias palatais ou distúrbios psiquiátricos.

Dois estudos retrospectivos analisaram as manifestações clínicas apresentadas por um grupo de indivíduos com deleção 22q11.2 confirmada, visando a sugestão de critérios clínicos que indicariam a necessidade de pesquisá-la em um paciente. Tobias *et al* (1999) avaliaram 67 pacientes com deleção confirmada pela técnica de FISH e propuseram uma tabela que, segundo os autores serviria de guia para a indicação desse exame (Tobias *et al.*, 1999). Em análise semelhante, Oskarsdottir *et al* (2005) analisaram as características clínicas de 100 portadores da deleção e propuseram critérios para indicação de sua pesquisa de acordo com a idade do paciente (Oskarsdóttir *et al.*, 2005). Ambas as tabelas encontram-se demonstradas nos **Anexos 1 e 4**.

Outros investigadores pesquisaram a deleção em pacientes com dismorfismos considerados “típicos” ou sugestivos desta e encontraram frequências extremamente variáveis, de acordo com o conhecimento e experiência do avaliador em relação às 22q11.2DS, demonstrando que médicos que receberam treinamento para reconhecer o fenótipo facial ou que tivessem conhecimento prévio melhor sobre esta condição tem chance muito maior de diagnosticá-la corretamente (Kitsiou-Tzeli *et al.*, 2004; Shprintzen *et al.*, 2005; Brunet *et al.*, 2006; Kobrynski and Sullivan, 2007).

A revisão desses estudos já foi apresentada anteriormente e, para facilidade de compreensão, a discussão dos resultados do presente trabalho em comparação aos mesmos será efetuada por grupos clínicos.

■ 6.1 Grupo I

As anomalias palatais compreendem uma ampla gama de alterações desde anatômico-funcionais, como a insuficiência velofaríngea, até as fendas orais. As fendas orais mais frequentes são as labiopalatais (FLP), que apresentam prevalência variável nas diferentes etnias, de 0.41/1000 em negros a 2.1/1000 em asiáticos. Já as fendas palatais (FP) abertas possuem prevalência relativamente constante em torno de 0.45-0.5/1000 nascimentos, independente da etnia. Fenda submucosa (FSM) ocorre em 1/1200-2000 nascimentos. Úvula bífida é a forma mais frequente de fenda oral, ocorrendo mais comumente de maneira isolada e em aproximadamente 2% da população (Christensen, 1999; Reish *et al*, 2003; Patel, 2012).

Aproximadamente 7-13% dos indivíduos com fenda labial isolada (FL) e 11-14% dos pacientes com FLP/FP, possuem outra malformação congênita associada, sendo que a deleção 22q11.2 é a mais frequente causa de fendas orais sindrômicas (Reish *et al*, 2003; Ruiter *et al*, 2003; Oh *et al*., 2007; Bashir *et al*., 2008; Patel, 2012),

Anomalias palatais anatômicas e/ou funcionais são encontradas em pacientes portadores da deleção 22q11.2, em frequências que variam de 49% até 100% dos afetados (McDonald-McGinn *et al*., 1997; Ryan *et al*., 1997; McDonald-McGinn DM, 1999; Boorman *et al*., 2001; Oskarsdóttir *et al*., 2005; Hay, 2007; Kobrynski and Sullivan, 2007; Oh *et al*., 2007; Sandrin-Garcia *et al*., 2007a; Sandrin-Garcia *et al*., 2007b; Bashir *et al*., 2008).

No presente estudo foram testados, pela técnica de MLPA, 101 pacientes com suspeita clínica de síndrome de deleção 22q11.2 e alterações palatais, todos encaminhados após avaliação prévia por médico geneticista. A deleção foi detectada em 35 pacientes (34,7%).

Dos 35 pacientes nos quais foi detectada a deleção, 20 eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino. Em relação ao sexo, não houve diferença

estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção 22q11.2 ($p=0,305$), o que já era esperado visto que a deleção tem prevalência semelhante em ambos os sexos.

A faixa etária em pacientes negativos para a deleção, variou de um mês a 25 anos, com média de 10,8 anos e mediana de 10 anos. Nos pacientes positivos para a deleção, a idade mínima foi de um ano e a máxima de 33 anos, com média de 12,1 anos e mediana de 11 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Como anteriormente pontuado, em pacientes com as 22q11.2DS, o diagnóstico é ocasionalmente retardado pela paucidade de dismorfismos característicos em pacientes muito jovens (menores de dois anos).

No presente estudo, ainda que não tenha sido encontrada diferença quanto à idade, um dos critérios de inclusão foi a suspeita clínica prévia de 22q11.2DS e é interessante notar que apenas 6% (6/101) do total de pacientes deste grupo apresentava idade menor do que dois anos, sugerindo que, em indivíduos abaixo desta idade é pouco frequente a suspeita da deleção, mesmo em um grupo de pacientes com manifestação importante desta condição, como alterações palatais. Este fato reforça ainda, a necessidade de seguimento de indivíduos com alterações palatais aparentemente isoladas menores de dois anos.

Quanto às alterações palatais, em acordo com o observado por Oh *et al* (2007), fenda palatal aberta ($p=0,943$) ou submucosa ($p=0,406$) e IVF ($p=0,299$) não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção. Contudo, 36,4% dos pacientes com FP, 31,8% dos com FSM e ainda quase metade daqueles com IVF (41,9%) incluídos neste estudo resultaram positivos para a deleção, corroborando o recomendado por Oh *et al* (2007) e também por Zori *et al* (1998), Boorman *et al* (2001) e Sandrin-Garcia *et al* (2007b), quanto a indicação de triagem

para a deleção de pacientes com estas formas de alteração palatal quando associadas a manifestações adicionais das 22q11.2DS.

Além destes, voz anasalada ($p=0,302$) e úvula bífida ($p=0,427$) também não apresentaram diferenças do ponto de vista estatístico entre pacientes portadores e não-portadores da deleção. Úvula bífida, ainda que encontrada em 11,4% (4/35) dos pacientes afetados, em todos estes estava associada a outras anomalias palatais.

FLP, por sua vez, mostrou-se negativamente associada à presença da deleção ($p=0,029$). Entretanto, um dos indivíduos com FLP deste estudo resultou positivo para a deleção, sugerindo que, ainda que haja menor probabilidade de positividade para a deleção, é importante pesquisá-la quando indicado pela avaliação genético-clínica.

Comumente, médicos que têm conhecimento sobre a existência das 22q11.2DS e sobre suas manifestações acreditam que as alterações palatais nestes pacientes frequentemente cursem com disfagia. O presente estudo demonstrou, de forma interessante, uma tendência a associação negativa entre a presença de disfagia e positividade para a deleção ($p=0,091$), neste grupo de pacientes. Estudos com um maior número de pacientes, comparando indivíduos com alteração palatal sabidamente com e sem deleção, poderiam elucidar a veracidade desse achado.

Em relação à presença de malformações cardíacas, quando considerados os pacientes deste grupo que possuíam também anomalia conotruncal associada, a deleção estava presente em 33,3% (3/9), frequência semelhante a encontrada por Sivertsen *et al* (2007).

Ainda assim, não houve correlação estatisticamente significativa entre positividade para a deleção e a presença de malformações cardíacas como um grupo ($p=0,447$), bem como em relação aos diferentes tipos de cardiopatia congênita descritos: DSIV ($p=0,125$), CIA ($p=1$) ou o grupo de

anomalias conotruncais não especificadas ($p=0,650$). O restante das cardiopatias ocorreu em casos isolados, não sendo possível sua inclusão na análise estatística.

No estudo colaborativo conduzido por Ryan *et al* (1997), no qual uma grande amostra de pacientes com as 22q11.2DS foi avaliada (558 pacientes), 75% apresentaram alguma forma de cardiopatia congênita e 50% do total possuíam defeitos conotruncais. No presente trabalho, apenas 46,9% (15/32) dos pacientes positivos para a deleção do Grupo I avaliados do ponto de vista cardiológico, possuíam algum tipo de malformação cardíaca, número esse bem abaixo do usualmente descrito nas 22q11.2DS e muito semelhante a frequência de 44% de cardiopatas detectada por Oh *et al* (2007) em seu grupo de pacientes com alteração palatal. Além disto, apenas 9,4% (3/32) apresentavam anomalia conotruncal. Esses achados sugerem que pacientes afetados e com alterações palatais possuem menor frequência de malformações cardíacas e, quando presentes, estas seriam formas de menor gravidade. No entanto, não é possível excluir totalmente a possibilidade da faixa etária observada neste grupo como um fator para a gênese deste achado, pois, como anteriormente mencionado, a mediana de idade dos pacientes positivos para a deleção foi de 11 anos e as cardiopatias de maior especificidade para a deleção 22q11.2 são também aquelas que apresentam maior gravidade e, como pontuado por Beauchesne *et al* (2005), confeririam um pior prognóstico aos seus portadores (Beauchesne *et al.*, 2005).

Sandrin-Garcia *et al* (2007b) encontraram uma alta prevalência da deleção (62%) em um grupo de indivíduos com IVF e sem malformações cardíacas. Estes resultados, em conjunto com o observado no presente estudo, parecem indicar que, ainda que a associação de anomalia palatal e defeito conotruncal seja bastante indicativa da deleção 22q11.2, como anteriormente observado por Sivertsen *et al* (2007) e corroborado por este

estudo, a ausência de cardiopatia em pacientes com anomalias palatais de forma alguma exclui a necessidade da pesquisa da deleção 22q11.2 quando associadas a outras manifestações do espectro das 22q11.2DS. Em vista desses achados, a realização de estudos comparando pacientes afetados, com e sem alterações palatais, do ponto de vista cardiológico, seria interessante.

Do ponto de vista imunológico, não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção 22q11.2, ainda que alterações imunológicas tenham sido observadas em alta frequência nos afetados (51,4%). A presença de infecções de repetição ($p=0,160$), doenças auto-imunes ($p=0,416$) ou mesmo imunodeficiência ($p=0,565$) não diferiu significativamente. Contudo, imunodeficiência foi relatada em apenas quatro pacientes deste grupo, dois dos quais positivos para a deleção (50%).

Todos os pacientes (100%) deste grupo nos quais a deleção estava presente apresentaram alguma forma de alteração neurocognitiva, seja na forma de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou então manifestando-se como dificuldade de aprendizagem, assim como a alta frequência também encontrada por Oh *et al* (2007).

As alterações neurocognitivas como um grupo, apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois subgrupos ($p=0,012$). Dificuldade de aprendizagem, de forma independente, também foi estatisticamente relevante ($p=0,008$) e atraso ou distúrbio de linguagem apontou tendência estatística, ambos em relação aos positivos para a deleção ($p=0,088$). Da mesma forma que o observado por Oh *et al* (2007), retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, ainda que relatado em mais da metade dos afetados, não diferiu do ponto de vista estatístico entre os dois subgrupos. Alterações neurocognitivas estão presentes em uma ampla gama de condições genéticas e não-genéticas sendo, desta forma, bastante

inespecíficas. Os resultados da análise estatística em conjunto às frequência absolutas observadas, entretanto, demonstram que, ainda que a combinação de alterações palatais e cognitivas não seja isoladamente indicação de exame confirmatório, a ausência desta última torna extremamente improvável o encontro da deleção.

As alterações comportamentais e distúrbios psiquiátricos como um grupo não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção ($p=0,417$). A presença de autismo/traços autísticos ($p=0,298$) e mesmo de esquizofrenia ($p=1$) também não diferiu estatisticamente entre os dois subgrupos. Já a presença de TDAH apontou tendência estatística em relação aos portadores da deleção ($p=0,058$).

Todos os pacientes positivos para a deleção desse grupo, à exceção de um (2,9%), apresentaram ao menos um dismorfismo facial sugestivo da deleção (34/35 – 97,1%) e ainda 32/35 (91,4%) foram referidos como tendo dois ou mais.

É interessante notar que, no único paciente positivo para a deleção em que nenhum dismorfismo facial foi relatado, além de não apresentar qualquer anomalia *major* à exceção de IVF leve, a deleção detectada foi de 1,5Mb, contrariando de certa forma a ausência de relação genótipo-fenótipo relatada em grande parte dos estudos.

Em relação à caracterização dismorfológica dos pacientes, é importante ressaltar que a mesma foi realizada por diferentes observadores e ainda que todos fossem geneticistas experientes e houvesse *checklist* padronizado discutido presencialmente com todos os participantes, o exame dismorfológico é observador-dependente e portanto sempre possui um componente subjetivo, o qual pode trazer certo viés à análise.

A informação sobre a presença ou ausência de face característica foi fornecida apenas para 45 pacientes, prejudicando em parte a análise dos

dados e, em oposição ao observado por Oh *et al* (2007), sua presença não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem deleção neste grupo ($p=0,164$). Esta diferença entre os dois estudos poderia ser atribuída a dois fatores: à ausência desta informação para todos os pacientes deste grupo e, talvez mais importante, ao fato de que o fenótipo facial das 22q11.2DS, ainda que muitas vezes descrito como "característico" é, na realidade, extremamente variável.

Ainda assim, se forem consideradas as frequências absolutas, a deleção foi detectada em quase 45% dos casos em que este achado foi mencionado, reforçando os achados de Sandrin-Garcia *et al* (2007b) que encontraram frequência de 62% da deleção em pacientes com IVF, face característica e distúrbio comportamental, concluindo que, em particular a combinação de face característica com anomalia palatal é bastante sugestiva da deleção.

Dentre os pacientes considerados como não possuindo face característica, apenas 2/14 (14,3%) possuíam a deleção. No entanto, um destes pacientes tinha idade de apenas um ano, o que pode ter dificultado a detecção dos sinais característicos, uma vez que o fenótipo facial das 22q11.2DS é, em geral, evolutivo (Figura 7). Esse achado reforça, mais uma vez, a importância de reavaliação periódica em pacientes muito jovens, como pontuado por Reish *et al* (2003) e Ruiter *et al* (2003).



Figura 7. Evolução fenotípica – Paciente aos um ano e dois meses e aos dois anos e 10 meses

Estatisticamente não houve diferença entre os portadores e não-portadores da deleção em relação a microcefalia ($p=0,299$), orelhas baixas ($p=0,290$) ou dismórficas ($p=0,528$), hipertelorismo ($p=0,528$), fendas palpebrais estreitas ($p=1$), epicanto ($p=0,293$) ou nariz típico ($p=0,574$), no presente grupo.

Quanto ao nariz, em um primeiro momento, quando o *checklist* clínico para este grupo foi elaborado para outro projeto, o objetivo diferia do presente e a caracterização dismorfológica não necessitava de detalhamento tão refinado. Por este motivo, para os Grupos I e II em particular, as variações anatômicas das diferentes regiões do nariz não foram descritas de forma independente como realizado posteriormente para os grupos III e IV e que se mostrou de importante relevância como será discutido em momento oportuno.

Os dismorfismos faciais apresentados pelos portadores da deleção foram bastante variáveis e estavam presentes em diferentes combinações, ainda assim, dois em particular – face alongada ($p=0,013$) e pálpebras “hooded” ($p=0,005$), mostraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção 22q11.2, sugerindo que estas características devem ser mais valorizadas quando da decisão pela indicação de exame confirmatório em pacientes com alterações palatais.

Em um indivíduo portador de deleção de 3Mb foi encontrado ponto de quebra distal atípico, entre as sondas CLTCL1 e HIC2, e este dado pode contribuir futuramente para novos estudos de correlação genótipo-fenótipo. A deleção de 3 Mb foi detectada, ainda, em um par de gêmeos monozigóticos, cujas manifestações clínicas e dismorfismos foram descritos como muito semelhantes, levantando a questão de que fatores ambientais poderiam influenciar o fenótipo das 22q11.2DS em proporção um tanto inferior aos fatores genéticos. Esse achado encontra-se em oposição ao relatado por Vincent *et al* (1999), que revisou casos de gêmeos monozigóticos portadores de deleção 22q11.2 discordantes para a presença de cardiopatia (Vincent *et al.*, 1999; Swillen *et al.*, 2000).

Em um paciente com algumas manifestações sugestivas da deleção 22q11.2 foi encontrada, ao invés desta, duplicação da região 8p23 do cromossomo 8. A sonda para esta região contida no kit utilizado é, na realidade, uma sonda controle e alterações nesta região não foram previamente associadas ao fenótipo das 22q11.2DS. Estudos realizados por outros pesquisadores deste grupo demonstraram vantagens da realização de cariótipo e FISH em relação ao MLPA, contudo esta alteração não seria detectada pela técnica de FISH com sondas para o cromossomo 22 (Vieira, 2012). No mesmo indivíduo foi detectada ainda aberração cromossômica ao cariótipo convencional – inserção de parte do braço longo do cromossomo 15 em braço curto do cromossomo 11, sendo que parte das manifestações apresentadas podem, na realidade, serem decorrentes desta

alteração. Todas as alterações detectadas neste indivíduo, ocorreram “de novo” e foram investigadas por técnicas complementares de biologia molecular e citogenômica, como previamente discutido por Simioni *et al* [in press].

Além dessa, foram encontrados ainda outras aberrações cromossômicas. Em um indivíduo com diversas manifestações do espectro da 22q11.2DS – IVF, baixa estatura, cardiopatia e dismorfismos faciais, foi detectada ao invés da deleção, inserção parcial do cromossomo 9 em braço longo de cromossomo 15. Durante ampliação da investigação, detectou-se herança materna da referida alteração e outros familiares foram diagnosticados (Sgardioli *et al.*, 2011). Foram ainda detectados dois indivíduos com presença de cromossomo marcador à citogenética convencional, um dos quais também portador da deleção 22q11.2.

Esses achados demonstram a importância de realização do cariótipo quando indicado pela avaliação genético-clínica. Demonstram, ainda, que a avaliação genético-clínica é imprescindível não apenas para a decisão da indicação do exame confirmatório para as 22q11.2DS, mas também na determinação de possíveis diagnósticos diferenciais.

A prevalência da deleção encontrada neste grupo é bastante próxima a descrita por Boorman *et al* (2001), em cujos pacientes nos quais a pesquisa da deleção foi realizada estavam presentes ao menos duas características associadas às 22q11.2DS e, também, à encontrada por Zori *et al* (1998), cujos pacientes em sua grande parte apresentavam outros achados.

Os resultados também estão de acordo com os achados de Oh *et al* (2007), cujos pacientes positivos para a deleção apresentavam outras manifestações da mesma e são ainda compatíveis com Mingarelli *et al* (1996), Reish *et al* (2003), Rutter *et al* (2003) e Sivertsen *et al* (2007), que encontraram frequências muito baixas da deleção, menores que 2%, em pacientes com alterações palatais isoladas. Já o grupo avaliado por Bashir

et al 2008, que encontraram frequência de 6,7% da deleção e contrariamente à grande parte dos estudos, defende a pesquisa da deleção para todos os indivíduos com alterações palatais ainda que aparentemente isoladas, era possivelmente heterogêneo e os próprios autores referem que parte dos pacientes testados fora encaminhada para avaliação genética por apresentar características consideradas sindrômicas.

Os resultados obtidos no presente trabalho, em acordo com os achados da literatura, demonstram que a seleção de pacientes com anomalias palatais e manifestações adicionais dos espectro da deleção 22q11.2, processo este no qual a avaliação-genético clínica é imprescindível, otimizam a decisão pela realização de exames confirmatórios.

▪ 6.2 Grupo II

A determinação da frequência da deleção em grupos de pacientes com suspeita e/ou diagnóstico clínico de 22q11.2DS foi realizada por diferentes autores (Driscoll *et al.*, 1993; Tobias *et al.*, 1999; Bartsch *et al.*, 2003; Kitsiou-Tzeli *et al.*, 2004; Brunet *et al.*, 2006; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007b). Estas são extremamente variáveis, de 4% a 75%, possivelmente refletindo a grande heterogeneidade e os diferentes critérios de inclusão dos referidos estudos. Alguns investigadores optaram por testarem indivíduos com suspeita de 22q11.2DS baseada essencialmente nos dismorfismos apresentados, outros utilizaram como critério de inclusão as diferentes manifestações orgânicas e/ou malformações associadas à deleção (Driscoll *et al.*, 1993; Tobias *et al.*, 1999; Bartsch *et al.*, 2003; Kitsiou-Tzeli *et al.*, 2004; Brunet *et al.*, 2006; Sandrin-Garcia *et al.*, 2007b).

No presente trabalho foram avaliados 18 pacientes com suspeita clínica de 22q11.2DS e sem alterações palatais e foram encontrados quatro positivos (22,2%) para a deleção. De um modo geral, a suspeita clínica foi

baseada na presença de malformações cardíacas sugestivas, antecedente de hipocalcemia neonatal, alterações imunológicas e/ou dismorfismos faciais.

Dentre quatro pacientes nos quais foi detectada a deleção, três eram do sexo feminino e um do sexo masculino. Como já era previsto, assim como no grupo I, não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre portadores e não portadores da deleção, quanto ao sexo ($p=0,588$).

A faixa etária dos pacientes variou de dois meses a 36 anos, com média de 9,3 anos e mediana de 3 anos para os negativos para a deleção e de 10 dias a três anos, com média de 1 ano e mediana de 0,5 ano para os positivos para a mesma. A análise deste grupo demonstrou tendência estatística para idade mais jovem entre os pacientes com deleção, e uma possível explicação para este achado seria que, como previamente mencionado, hipocalcemia neonatal e o tipo de malformação cardíaca apresentado foram as principais manifestações que resultaram na suspeita clínica de 22q11.2DS para estes pacientes cuja deleção foi posteriormente confirmada, sendo manifestações que, além de bastante específicas para a deleção, já estão presentes ao nascimento.

Todos os pacientes positivos para a deleção no presente estudo possuíam cardiopatia, sendo em três destes (75%), defeitos conotruncais.

Por tratar-se de um grupo com número reduzido de pacientes, muitas das manifestações avaliadas do ponto de vista clínico e descritivo, não puderam ser analisadas estatisticamente. Dentre as que foram analisadas, malformações cardíacas como um grupo ($p=0,251$), voz anasalada ($p=0,487$), alterações imunológicas em conjunto ($p=1$) e infecções de repetição ($p=1$), não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre indivíduos positivos e negativos para a deleção. Os defeitos conotruncais em conjunto também não apresentaram diferença significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,245$), contudo 50% (3/6) dos

indivíduos deste grupo que as possuíam, resultaram positivos para a deleção.

Como observado por Taylor *et al* (2003), hipocalcemia, principalmente no período neonatal, secundária a hipoparatiroidismo primário, é manifestação frequente das 22q11.2DS e Adachi *et al* (1998) demonstraram que o contrário também é verdadeiro, ou seja, que em recém-nascidos e crianças com hipoparatiroidismo primário a deleção 22q11.2 apresenta alta prevalência (Adachi *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2003).

Dentre cinco pacientes com antecedente de hipocalcemia neonatal, 60% (3/5) foram positivos para a deleção e de três pacientes nos quais imunodeficiência foi relatada, um era portador da deleção (33,3%).

Hipocalcemia neonatal, ainda que não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, apontou tendência estatística em relação aos pacientes com deleção ($p=0,077$). É possível que, em uma amostra com maior número de pacientes com esta manifestação, como a avaliada por Adachi *et al* (1998), esse achado pudesse ser melhor definido.

Assim como no Grupo I, a informação sobre a presença ou ausência da face característica não foi obtida para todos os pacientes avaliados. Do ponto de vista estatístico, a presença de face característica não diferiu significativamente entre os portadores e não-portadores da deleção ($p=1$).

Esta foi considerada presente em 50% dos afetados e ausente na outra metade. Contudo, em um destes pacientes, a idade de apenas dois meses poderia justificar a ausência de dismorfismos sugestivos, visto que, como já pontuado anteriormente, o fenótipo facial das 22q11.2DS é, muitas vezes, evolutivo e, novamente, reforçando a necessidade de seguimento periódico nesta faixa etária. O outro paciente, ainda que referido como não apresentando dismorfismos, possuía outras características que

justificaram a suspeita clínica de 22q11.2DS e não ficaria sem diagnóstico após exame criterioso por especialista.

Quanto à caracterização dismorfológica, assim como no Grupo I, microcefalia ($p=1$), orelhas de baixa implantação ($p=0,588$) ou dismórficas ($p=1$), hipertelorismo ($p=0,119$) e nariz típico ($p=1$) não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes portadores e não-portadores da deleção. Distintamente do observado no grupo I, face alongada ($p=0,245$) e pálpebras “hooded” ($p=1$) não apresentaram diferença significativa entre positivos e negativos para a deleção. A idade muito jovem dos pacientes portadores da deleção no presente grupo, em contraste com a faixa etária média mais avançada do Grupo I, possivelmente justifica essa diferença e, além disso, reforça mais uma vez que pacientes menores que dois anos positivos para a deleção podem apresentar-se com poucos ou nenhum dismorfismo facial.

Driscoll *et al* (1993) encontraram frequência de 75% da deleção entre 76 pacientes avaliados por geneticistas. Esta frequência encontra-se bastante acima da encontrada no presente trabalho e poderia ser explicada pelo fato de que todos os pacientes testados já possuíam diagnóstico clínico de 22q11.2DS, podendo-se concluir que apresentavam quadro bastante típico das 22q11.2 DS.

Bartsch *et al* (2003) detectaram frequência de 19,7% da deleção em um grupo de pacientes com suspeita clínica da mesma, muito semelhante à detectada no presente estudo. Tobias *et al* (1999) e Kitsiou-Tzeli *et al* (2004) encontraram 12,2% de positividade para a deleção em pacientes encaminhados por suspeita clínica de 22q11.2DS, em seus respectivos estudos. Essa prevalência é próxima, ainda que um pouco abaixo, da detectada neste trabalho e os resultados encontrados pelos quatro grupos em relação aos de Driscoll *et al* (1993) possivelmente justificam-se pela inclusão de pacientes com uma gama de manifestações mais amplas. Da

mesma forma, a frequência de positividade para a deleção de apenas 4% detectada por Brunet *et al* (2006) em sua amostra, como os próprios pesquisadores referem, supõe-se relacionada à inclusão de pacientes com poucas manifestações sugestivas das 22q11.2DS.

De uma maneira mais ampla podemos, ainda, considerar os pacientes do grupo I na análise, visto que os mesmo, além das alterações palatais, também foram incluídos como suspeita clínica de 22q11.2DS. Dessa forma, a frequência da deleção após avaliação genético-clínica prévia seria de 32,8% (39/119), sendo que 92,3% (36/39) desses possuíam ao menos um dismorfismo sugestivo da deleção e 87,2% (34/39) apresentavam dois ou mais.

Estes resultados, em acordo com a literatura, indicam que, em pacientes acima dos dois anos de idade sem qualquer dismorfismo sugestivo das 22q11.2DS após avaliação criteriosa por especialista, a frequência da mesma é muito baixa e sua pesquisa só se justificaria na presença de alguma anomalia maior fortemente característica da deleção ou de um conjunto de manifestações clínicas associadas a esta.

▪ 6.3 Grupo III

Os defeitos estruturais cardíacos são a anomalia *major* mais frequente entre os recém-nascidos, ocorrendo em cerca de 6/1000 nativos e sua etiologia pode ser multifatorial ou ainda puramente genética (Iserin *et al.*, 1998; Yong *et al.*, 1999; Khositseth *et al.*, 2005). Entre as causas genéticas, a deleção 22q11.2 é importante causa de malformações cardíacas, notadamente defeitos conotrunciais, sendo reconhecida como a segunda principal alteração cromossômica associada a cardiopatia congênita, após apenas a trissomia 21 (Goodship *et al.*, 1998; Yong *et al.*, 1999; Derbent *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008).

As cardiopatias congênitas estão presentes em torno de 75% dos pacientes portadores da deleção e constituem o principal fator de morbimortalidade nesta população (Ryan *et al.*, 1997; Scambler, 2000; McDonald-McGinn *et al.*, 2001; Botto *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005). Em vista disto, inúmeros estudos focaram-se neste grupo de malformações e sua associação com a deleção 22q11.2.

Os estudos focados em cardiopatias não-selecionadas encontraram frequências da deleção variando de 1,1% a 8,1%, dependendo do formato do estudo, faixa etária da população investigada e critérios de inclusão utilizados (Fokstuen *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Yong *et al.*, 1999; Halder *et al.*, 2010). Todos os pacientes detectados como portadores da deleção nos diferentes estudos possuíam anomalia conotruncal e/ou ao menos uma manifestação extracardíaca adicional pertencente ao espectro das 22q11.2DS, levando os pesquisadores a sugerirem a triagem da deleção apenas nesses subgrupos de pacientes cardiopatas.

Diferentemente, estudos nos quais foram incluídos exclusivamente pacientes com anomalias conotruncais, a prevalência encontrada da deleção foi significativamente maior, de 5,8% encontrada no estudo de Beauchesne *et al* (2005), no qual foram incluídos apenas adultos, e atingindo 48% na população avaliada por Iserin *et al* (1998), onde apenas neonatos foram avaliados (Goldmuntz *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Derbent *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005). A alta prevalência da deleção encontrada por diferentes investigadores em indivíduos com defeitos conotruncais, fez com que muitos indicassem triagem da mesma para todos os pacientes com esse grupo de malformações cardíacas, enquanto outros sugeriram testar apenas aqueles com defeitos conotruncais específicos – IAO tipo B, TA, DSIV – AP/TOF - AP, nos quais a deleção é encontrada em frequências ainda mais elevadas (Goldmuntz *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Derbent *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005).

No presente estudo, foram incluídos 52 pacientes sem qualquer restrição de faixa etária, portadores de diferentes cardiopatias descritas no espectro das 22q11.2DS. Essas abrangeram essencialmente os defeitos conotrunciais e as anomalias de arco aórtico, sendo a maioria pertencente ao primeiro grupo (46 indivíduos), cinco ao segundo grupo e ainda uma paciente com malformação cardíaca complexa. Seis pacientes resultaram positivos para a deleção, representando 11,5% da amostra total (6/52). Quatro dos pacientes portadores da deleção eram do sexo masculino e dois do sexo feminino e, assim como nos Grupos I e II, também não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo entre positivos e negativos para a deleção.

A faixa etária dos pacientes negativos para a deleção foi de quatro meses a 42 anos, com média de 12,8 anos e mediana de 11 anos. A idade dos pacientes portadores da deleção variou de dois meses a 18 anos, com média de 5,8 anos e mediana de 4 anos, sendo detectada uma tendência estatística ($p=0,079$) a idade mais jovem nos indivíduos positivos para a deleção neste grupo. É possível que o observado seja decorrente do fato que cardiopatias mais graves como a IAO tipo B ou o DSIV - AP, que apresentam maior especificidade para a deleção, são usualmente detectadas já ao nascimento.

Todos os afetados apresentaram alguma forma de anomalia conotruncal e não houve diferença estatisticamente significativa quanto a esse grupo de malformações ($p=1$) em relação a presença ou ausência de deleção, resultado este que já era previsto considerando que grande parte dos pacientes incluídos neste grupo (46/52 - 88,5%) possuíam defeito conotruncal.

Se considerarmos apenas os indivíduos com anomalias conotrunciais, a prevalência da deleção encontrada nesse subgrupo foi de 13% (6/46). Essa frequência, além de idêntica à referida por Agergaard *et al* (2010) em sua revisão de nove estudos isolados sobre a prevalência da deleção 22q11.2

em indivíduos com diferentes cardiopatias, é próxima à observada por Goldmuntz *et al* (1998) e similar à encontrada por Khositseth *et al* (2005), cujo tamanho da amostra foi inclusive semelhante ao do presente estudo.

Nesses dois últimos estudos, não houve um critério de idade restrito, ainda que o grupo estudado por Khositseth *et al* (2005) fosse inteiramente da faixa pediátrica. Já a frequência de 5,8% encontrada por Beauchesne *et al* (2005) encontra-se bem abaixo de grande parte dos outros trabalhos e também do presente estudo, sendo que o próprio autor atribui este fato a faixa etária avaliada, pois cardiopatias com alta letalidade mas com alta especificidade para a deleção e ainda a anatomia cardiovascular mais complexa em pacientes com a deleção seriam fatores que influenciariam negativamente o prognóstico cirúrgico desse grupo (Beauchesne *et al.*, 2005; Carotti *et al.*, 2008). O contrário ocorreria na população estudada por Iserin *et al* (1998), onde tanto a idade precoce quanto os tipos da malformações conotruncais selecionados justificariam a alta prevalência detectada (Iserin *et al.*, 1998).

Em relação a prevalência da deleção quanto ao tipo de malformação cardíaca avaliada, 8,8% (3/34) dos pacientes com TOF, 66,7% (2/3) dos portadores de LAo tipo B e 50% (1/2) dos pacientes com DSIV - AP, foram positivos para a deleção. Este último possuía ainda arco aórtico direito associado.

Considerando o alto valor preditivo positivo para a deleção 22q11.2 da LAo tipo B, a pesquisa da deleção para todos os indivíduos portadores desta cardiopatia, independente da presença de manifestações adicionais das 22q11.2DS, é consenso entre os diversos pesquisadores (Fokstuen *et al.*, 1998; Goldmuntz *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Tobias *et al.*, 1999; Derbent *et al.*, 2003; Khositseth *et al.*, 2005; Oskarsdóttir *et al.*, 2005). A frequência encontrada no presente trabalho (66,7%) está um pouco acima da prevalência média de 50% descrita (Fokstuen *et al.*, 1998;

Goldmuntz *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010), mas abaixo da encontrada por Iserin *et al* (1998).

Novamente, a alta prevalência da deleção em pacientes com IAO encontrada no estudo de Iserin *et al* (1998) pode estar relacionada a faixa etária neonatal, considerando que tanto a própria IAO quanto o fato de os pacientes afetados ocasionalmente apresentarem outras manifestações, como hipocalcemia e imunodeficiência, neste período e nos primeiros anos de vida, poderiam cursar com um pior prognóstico (Iserin *et al.*, 1998; Carotti *et al.*, 2008).

Como já esperado, IAO tipo B demonstrou correlação positiva com a presença da deleção ($p=0,033$). Este achado, juntamente a alta prevalência (66,7%) da deleção entre os pacientes com esta cardiopatia, pontua ainda mais a indicação absoluta de pesquisa da deleção nestes casos, independente da presença de manifestações adicionais.

Assim como a IAO, o TA é também invariavelmente apontado como indicação de triagem da deleção, ainda que supostamente isolado (Fokstuen *et al.*, 1998; Goldmuntz *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Tobias *et al.*, 1999; Oskarsdóttir *et al.*, 2005). No presente estudo, não foi possível a inclusão de nenhum paciente com truncus arteriosus neste grupo, ainda que estivesse previsto nos critérios de seleção.

A TOF, por ser a mais frequente cardiopatia encontrada nas 22q11.2DS, é também a mais exaustivamente investigada e, ainda, possivelmente, a mais controversa. Ao passo que alguns pesquisadores utilizam a considerável prevalência da deleção nessa malformação cardíaca, que chega a 20% em alguns estudos, para justificar a triagem para todos os que a possuem, outros defendem uma avaliação mais criteriosa antes da indicação pelo exame, em vista da baixa incidência da deleção em pacientes com TOF isolada demonstrada em grande parte dos estudos (Marino *et al.*, 1996; Fokstuen *et al.*, 1998; Iserin *et al.*, 1998; Borgman *et al.*, 1999; Momma *et al.*, 1999; Maeda *et al.*, 2000; Swillen *et al.*, 2000;

Cuneo, 2001; Botto *et al.*, 2003; Beauchesne *et al.*, 2005; Khositseth *et al.*, 2005; Kobrynski and Sullivan, 2007; Carotti *et al.*, 2008; Gioli-Pereira *et al.*, 2008; Halder *et al.*, 2010).

Outros autores, ainda, sugerem a realização do exame apenas para os casos de TOF “clássica” associados a malformações cardiovasculares de arco aórtico e/ou de arborização pulmonar adicionais, em vista destas muito comumente se associarem às anomalias conotruncais em pacientes portadores da deleção (Fokstuen *et al.*, 1998; Goodship *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Derbent *et al.*, 2003).

Neste trabalho, 8,8% (3/34) dos indivíduos com TOF “clássica” resultaram positivos para a deleção 22q11.2. Nenhum destes possuía alterações de arco aórtico associadas, contudo não foi possível a obtenção da informação sobre a presença de alterações da vasculatura pulmonar nestes pacientes.

TOF “clássica” ($p=0,387$) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção. A seleção de pacientes para este grupo dependia exclusivamente da forma de cardiopatia, sendo incluídos tanto pacientes com TOF isolada quanto com manifestações adicionais. O observado possivelmente reflete o demonstrado por Borgman *et al* (1999) e Amati *et al* (1995), entre outros, que a frequência da deleção em cardiopatias congênitas, ou mesmo TOF “clássica”, isoladas é baixa.

Em acordo com a situação mais frequentemente relatada na literatura, todos os pacientes com TOF “clássica” afetados possuíam dismorfismos faciais e ao menos dois dos três apresentavam outras manifestações extra-cardíacas do espectro. Da mesma forma, em todos os pacientes cuja TOF foi considerada isolada após avaliação genético-clínica, a pesquisa da deleção resultou negativa.

Gioli-Pereira *et al* (2008) relataram frequência de 6,5% em pacientes portadores de TOF não-sindrômica, contudo a prevalência aumentada em

relação à encontrada em pacientes não-sindrômicos com TOF em outros estudos, poderia se justificar pela inclusão de pacientes com as três diferentes formas anatômicas de TOF e, ainda, como os próprios autores referem, pelo fato de que a classificação em “não-sindrômicos” foi realizada por cardiologistas pediátricos e poderia ser melhor realizada por médico geneticista (Gioli-Pereira *et al.*, 2008).

Como anteriormente exposto, estudos comparando a incidência da deleção nas diferentes formas encontraram prevalência significativamente maior em pacientes com TOF – AP (ou DSIV - AP) e presença de MAPCA em relação aos indivíduos cuja perfusão pulmonar colateral se dava através ducto arterioso persistente (Momma *et al.*, 1996; Chessa *et al.*, 1998; Hofbeck *et al.*, 1998; Maeda *et al.*, 2000; Carotti *et al.*, 2008).

No presente estudo, dois pacientes com DSIV – AP foram testados e um destes foi positivo para a deleção (50%), em acordo com os resultados de Chessa *et al* (1998), Maeda *et al* (2000) e Gioli-Pereira *et al* (2008). Para ambos, não foi possível obter informações quanto ao tipo de perfusão pulmonar colateral. Considerando que outros pesquisadores não encontraram diferença entre a prevalência da deleção nessas duas formas anatômicas, até que mais estudos sejam realizados e resultados mais consistentes sejam encontrados, parece prudente a triagem da deleção em todos os pacientes com defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (Goldmuntz *et al.*, 1998; Gioli-Pereira *et al.*, 2008). Em função do pequeno número de pacientes com esta cardiopatia no presente estudo, não foi possível realizar a análise estatística da mesma.

Os DSIV são causados por anomalias cromossômicas em cerca de 5% dos casos, notadamente a trissomia 21 e a deleção 22q11.2 (Morales and Fraser, 2006). Em pacientes portadores da deleção 22q11.2, estes estão frequentemente associados a outras malformações cardíacas. Ainda, estudos realizados encontraram prevalência aumentada da deleção associadas a algumas formas anatômicas específicas de DSIV ou ainda

quando associados a anomalias de arco aórtico ou da vascularização pulmonar (Iserin *et al.*, 1998; Goldmuntz *et al.*, 1998; Derbent *et al.*, 2003; Khositseth *et al.*, 2005; McElhinney *et al.*, 2003).

Neste estudo, nenhum paciente com DSIV resultou positivo para a deleção, ainda que subpulmonar/apical e, inclusive, DSIV com estenose pulmonar apresentou-se negativamente associada a presença da deleção neste grupo de pacientes ($p=0.046$).

Contudo, em uma paciente portadora de DSIV com estenose de artéria pulmonar esquerda foi detectada duplicação 22q11.23 na região da sonda SNRPD3.

A microduplicação 22q11.2 foi reportada em aproximadamente 50 casos independentes até o presente e acredita-se que sua prevalência na população seja em torno de metade a encontrada da deleção (Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). É ainda observada uma alta frequência de casos familiares da microduplicação (Ensenauer *et al.*, 2003; Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). O fenótipo dos pacientes descritos é extremamente variável, sendo encontrados desde indivíduos sem qualquer tipo de manifestação clínica ou mesmo déficit congênito até pacientes com anomalias congênitas múltiplas (Ensenauer *et al.*, 2003; Ou, *et al.*, 2008; Firth, 2009; Portnoï, 2009). Mais comumente, esta é detectada em pacientes com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, deficiência intelectual e déficit de crescimento somático (Firth, 2009; Portnoï, 2009). Ocasionalmente também é encontrada em pacientes com fenótipo semelhante ao da deleção 22q11.2, inclusive portadores de anomalias conotruncais e alterações palatais, além de alguns dismorfismos faciais. (Ensenauer *et al.*, 2003; Ou, *et al.*, 2008; Portnoï, 2009). A paciente com microduplicação detectada no presente estudo apresentava, além da cardiopatia, apenas alguns dismorfismos discretos em face e em membros e perfil cognitivo aparentemente normal.

Alterações de arco aórtico são consistentemente observadas em pacientes portadores da deleção 22q11.2, em geral associadas à malformações cardíacas primárias, mas ocasionalmente também como única alteração cardiovascular (Ryan *et al.*, 1997; Goldmuntz *et al.*, 1998; Momma *et al.*, 1999; Carotti *et al.*, 2008; Momma, 2010). Não foi detectada microdeleção em pacientes com anomalia de arco aórtico isolada, do ponto de vista cardiovascular, no presente trabalho. Em um paciente portador da deleção, o qual apresentava DSIV – AP como cardiopatia primária havia arco aórtico direito associado. As alterações de arco aórtico não puderam ser avaliadas do ponto de vista estatístico, em função da reduzida casuística.

A TGA e a DSVD são muito raramente encontradas nas 22q11.2DS e, quando presentes, quase sempre estão associadas a outras cardiopatias ou alterações cardiovasculares dentro do espectro da deleção, como ocorreu nos pacientes descritos por Goldmuntz *et al* (1998) e Derbent *et al* (2003) (Takahashi *et al.*, 1995; Ryan *et al.*, 1997; Goldmuntz *et al.*, 1998; Derbent *et al.*, 2003; Oskarsdóttir *et al.*, 2005; Momma, 2010). No grupo de pacientes avaliados neste estudo, dois indivíduos, um portador de TGA e outro com DSVD, foram incluídos por possuírem anomalias cardiovasculares adicionais previstas nos critérios de inclusão para este grupo, ambos resultando negativos para a deleção.

Comunicação interatrial apontou tendência estatística em relação aos pacientes positivos para a deleção, contudo esta cardiopatia é altamente prevalente na população geral e extremamente inespecífica, não podendo ser utilizada como critério para seleção de pacientes para realização do exame confirmatório.

Quanto às manifestações extracardíacas, quatro dos seis afetados (66,7%) apresentaram algum comprometimento cognitivo (retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e/ou dificuldade de aprendizagem). Dentre os dois restantes, uma paciente de apenas dois meses de idade,

internada desde o nascimento, cuja avaliação do desenvolvimento foi prejudicada por esta razão, e o outro paciente, de apenas cinco meses, apresentava desenvolvimento adequado no momento da avaliação.

Assim como ocorreu no Grupo I, neste grupo também houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem a deleção quanto à presença de dificuldade de aprendizagem ($p=0,048$) e ainda a atraso/distúrbio de linguagem ($p=0,009$). Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor demonstrou, ainda, tendência estatística ($p=0,067$) em relação aos afetados. Novamente podemos supor que, assim como em indivíduos com alteração palatal, a ausência de qualquer comprometimento neurocognitivo torna muito improvável a detecção da deleção.

Três pacientes afetados apresentavam voz anasalada, dos quais um possuía diagnóstico de insuficiência velofaríngea e em outra esta foi descartada por otorrinolaringologista. Não foi realizada avaliação otorrinolaringológica do terceiro paciente. Foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os dois subgrupos de pacientes em relação a presença de voz anasalada ($p=0,004$), demonstrando a importância deste sinal em um grupo de pacientes com cardiopatias do espectro das 22q11.2DS, como previamente observado por Goodship *et al* (1998).

É interessante notar a elevada frequência de hipotireoidismo encontrada nos afetados deste grupo em particular, que atingiu 50% (3/6), e que não foi observado de forma tão significativa nos outros grupos avaliados.

Já as alterações imunológicas como um grupo ($p=0,390$), e ainda infecções de vias aéreas superiores de repetição ($p=0,304$) e pneumonias de repetição ($p=1$) não apresentaram diferença estatisticamente relevante.

Por ter sido realizada por um observador único, a caracterização dismorfológica deste grupo, ainda que não desprovida de componente

subjetivo, gera dados mais refinados e padronizados para análise estatística.

Face característica foi relatada em três pacientes positivos para a deleção (50%) e os três restantes foram considerados como não a possuindo. Dois dos afetados cuja face não foi considerada característica estavam na faixa etária abaixo de dois anos de idade (dois e cinco meses). O terceiro afetado que não a apresentava, apesar da idade de oito anos, possuía além da deleção 22q11.2, também duplicação 22q11.22 na região da sonda TOP3B, o que pode eventualmente justificar o fato de que alguns dismorfismos fossem distintos dos usualmente encontrados nas 22q11.2DS. Após realização de MLPA dos genitores deste paciente em que foi detectada microdeleção/microduplicação da região, descobriu-se ser a duplicação herdada materna, o que pode ter favorecido a ocorrência da deleção.

Ainda assim, houve diferença estatisticamente significante entre pacientes afetados e não-afetados nesse grupo quanto à presença de face característica ($p=0,004$), demonstrando o papel central da avaliação genético-clínica na decisão pela realização de exame confirmatório para as 22q11.2DS.

Todos os pacientes positivos para a deleção nesse grupo apresentaram quatro ou mais dismorfismos faciais e em membros sugestivos da mesma. Dentre os estudos em que foi realizada e/ou descrita a avaliação dismorfológica, Yong *et al* (1999), Halder *et al* (2010), Hofbeck *et al* (1998) e Maeda *et al* (2000) relatam presença de dismorfismos característicos em todos os pacientes detectados como portadores da deleção, assim como no presente trabalho.

Todos os pacientes afetados descritos por Fokstuen *et al* (1998) possuíam manifestações extracardíacas das 22q11.2DS, contudo três aparentemente não apresentavam dismorfismos, todos com idade abaixo de dois anos (dois com um mês e um com cinco meses). Iserin *et al* (1998)

referem que sete dos 43 positivos para a deleção não possuíam dismorfismos faciais característicos, entretanto é importante lembrar que a população avaliada no estudo foi composta inteiramente de neonatos. Derbent *et al* (2003) referem que dois pacientes positivos para a deleção em seu estudo não apresentavam qualquer sinal dismórfico, à exceção de fóvea coccígea em um destes. Novamente, ambos eram menores de um ano. Khositseth *et al.*, 2005 relataram três pacientes aparentemente sem dismorfismos significativos, todos menores de dois anos.

Quanto à caracterização dismorfológica, como o checklist para este grupo foi desenvolvido especificamente para este projeto, para o qual a descrição minuciosa dos dismorfismos usualmente presentes nas 22q11.2DS era de suma importância, as diferentes regiões anatômicas do nariz foram descritas de forma independente, o que resultou em achados interessantes, como demonstrado abaixo.

Contrariamente ao observado por Iserin *et al* (1998), orelhas baixas ($p=0,327$) ou dismórficas ($p=0,195$), fendas palpebrais estreitas ($p=0,548$) e raiz nasal proeminente ($p=1$) não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes positivos e negativos para a deleção. Além destes, microcefalia ($p=1$), nariz típico ($p=1$), ponte nasal alta ($p=0,651$), ponta nasal bulbosa ($p=0,668$) e epicanto ($p=0,186$) também não foram estatisticamente relevantes.

Inversamente, conformação tubular do nariz ($p=0,028$), hipoplasia alar ($p=0,003$) e dedos alongados ($p=0,041$) foram estatisticamente significativos para a presença da deleção e face alongada ($p=0,081$), hipertelorismo ($p=0,069$) e pálpebras “hooded” ($p=0,099$) demonstraram tendência estatística em relação aos pacientes afetados, mais uma vez demonstrando que, alguns dismorfismos têm maior relevância em relação a outros na avaliação de pacientes com manifestações da deleção 22q11.2.

A revisão da literatura em conjunto aos resultados obtidos no presente estudo sugerem a indicação de investigação da deleção 22q11.2

para pacientes portadores de cardiopatias congênitas reconhecidamente de alto risco para a deleção (IAo tipo B, TOF-PA, TA) e que, à exceção destes, a avaliação genético-clínica prévia em pacientes com outras malformações cardíacas otimiza a decisão pela mesma, resultando em melhor custo-efetividade.

▪ 6.4 Análise estatística da amostra total dos grupos I, II e III (n=167)

Na amostra total dos Grupos I, II e III também não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo entre pacientes com e sem deleção ($p=0,541$), resultado este já previsto considerando tratar-se de anomalia cromossômica e sem predileção por sexo, como anteriormente discutido.

A faixa etária da amostra conjunta dos Grupos I, II e III variou de um mês a 42 anos, com média de 11,4 entre os pacientes negativos para a deleção e de 10 dias a 33 anos, com média de 10,3 anos, nos portadores da deleção. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa quanto à idade nos dois subgrupos ($p=0,488$).

Malformações cardíacas, como um grupo, não demonstraram diferença relevante do ponto de vista estatístico entre pacientes com e sem a deleção ($p=0,516$), possivelmente porque mais da metade dos indivíduos cardiopatas incluídos neste estudo pertenciam ao Grupo III, no qual a própria cardiopatia fora o único critério de inclusão.

Já os defeitos conotrunciais como grupo demonstraram tendência estatística negativa em relação aos portadores da deleção ($p=0,086$). Como observado em diferentes estudos e corroborado pelo presente, apenas cerca de 13% dos indivíduos portadores de anomalias conotrunciais possuem a deleção 22q11.2 e estes usualmente apresentam manifestações adicionais do espectro da mesma. Portanto, esse resultado provavelmente reflete dois fatos: a baixa frequência de anomalias conotrunciais

encontrada nos pacientes afetados com alterações palatais neste estudo, previamente discutida, e o grande número de pacientes com anomalias conotruncais isoladas incluídos no grupo III.

A TOF “clássica” demonstrou-se correlação negativa com a presença da deleção do ponto de vista estatístico ($p=0,011$) e os possíveis motivos são semelhantes aos anteriores. Em mais da metade (65,4%) dos indivíduos do Grupo III, a TOF foi utilizada como critério de inclusão, e em muitos destes, apresentou-se de forma isolada. Como anteriormente pontuado, em pacientes com TOF não-sindrômica raramente a deleção é detectada. Além disso, apenas um paciente positivo para a deleção do Grupo I (com alteração palatal) possuía essa forma de cardiopatia.

Esses resultados, em conjunto com o amplamente observado na literatura, sugerem que a seleção prévia de pacientes com defeitos conotruncais ou mesmo TOF “clássica” que apresentem outras manifestações da deleção para indicação de exame confirmatório resulta em maior custo-efetividade.

Contudo, algumas formas de anomalia conotruncal, como mencionado, seriam exceções. A LAo tipo B não só demonstrou diferença estatisticamente significativa nos pacientes do Grupo III, mas também quando considerados os três grupos em conjunto ($p=0,021$), mais uma vez reforçando seu *status* de indicação absoluta para pesquisa da deleção. Infelizmente o DSIV – AP (TOF - AP) e o TA não puderam ser analisados estatisticamente no presente estudo em função do número reduzido de pacientes com tais cardiopatias.

A presença de DSIV demonstrou tendência estatística em relação aos pacientes positivos para a deleção ($p=0,059$). Entretanto, é importante pontuar que, além de forma bastante frequente de cardiopatia na população geral, em 50% dos portadores da deleção em que foi detectada, na realidade estava presente em conjunto com outras malformações cardíacas e nos 50% restantes, onde fora observada como achado

cardiológico único, estava associada a alteração palatal. Portanto, em nenhum paciente com deleção detectada o defeito de septo interventricular apresentava-se como achado isolado.

A estenose pulmonar demonstrou-se negativamente associada a presença da deleção ($p=0,003$) e, em todos os pacientes afetados estava presente como parte da TOF, sugerindo que a estenose pulmonar isolada é muito raramente encontrada nas 22q11.2DS.

As alterações palatais como um grupo se mostraram fortemente associadas ao encontro da deleção do ponto de vista estatístico ($p<0,001$), contudo é essencial lembrar que, em todos os pacientes deste estudo, estavam associadas a outras manifestações da deleção 22q11.2, demonstrando que em pacientes com alterações de palato e manifestações adicionais das 22q11.2DS a pesquisa da deleção é justificada. Voz anasalada, independente de associada ou não à alteração palatal anatômica e/ou funcional, também apresentou diferença estatisticamente significativa nos positivos para a deleção ($p=0,011$), demonstrando a relevância desse sinal na avaliação de pacientes com diferentes manifestações das 22q11.2DS, confirmando objetivamente o previamente observado por Goodship *et al* (1998). Disfagia ($p=0,187$) e FLP ($p=0,189$), distintamente do que ocorreu na análise do Grupo I, não demonstraram diferença estatisticamente significativa quando considerada a amostra total. Nenhum paciente dos Grupos II e III nos quais a deleção foi detectada, entretanto, manifestava essas alterações.

Além destes, IVF ($p=0,201$), FP ($p=0,362$), FSM ($p=0,434$) e úvula bífida ($p=1$) também não mostraram-se significativos do ponto de vista estatístico, não apenas no Grupo I, mas também na amostra total.

Contrariamente ao ocorrido na análise isolada de cada grupo, quando analisada a amostra total, as alterações imunológicas demonstraram tendência estatística em relação a presença da deleção ($p=0,099$). Em realidade, poucos pacientes incluídos nesse estudo foram avaliados

laboratorialmente e, em sua maioria, apenas sinais clínicos foram considerados. Por essa razão, seria necessário investigação laboratorial aprofundada de toda a amostra para que conclusões mais definitivas pudessem ser definidas.

A presença de infecções de repetição ($p=0,258$), doenças autoimunes ($p=0,457$) ou imunodeficiência ($p=0,206$) não demonstraram diferença estatisticamente significativa. Ainda assim, quase metade (44,4%) dos pacientes sabidamente com imunodeficiência grave resultaram positivos para a deleção, sugerindo que a associação desta a outras manifestações clínicas da deleção 22q11.2 seria indicação de realização de exame confirmatório.

Hipocalcemia neonatal, quando analisada a amostra total, não diferiu significativamente entre pacientes com e sem a deleção ($p=0,381$), contudo se considerarmos as frequências absolutas, 42,9% dos indivíduos com esta manifestação eram portadores da deleção. Além disto, como esse achado na maioria dos pacientes dependia de informação retrospectiva, não é possível excluir que alguns pacientes tenham manifestado hipocalcemia no período neonatal sem que esta tenha sido detectada ou que sua ocorrência fosse desconhecida pelo informante. Em adição, como não havia informação sobre a realização de investigação quanto à etiologia da hipocalcemia, nos casos em que pacientes não-portadores da deleção foram relatados com hipocalcemia, é possível que esta fosse secundária a outras causas que não a hipoplasia de glândulas paratireóides.

Em acordo com o observado em cada grupo isoladamente, as alterações neurocognitivas, em conjunto, também foram estatisticamente relevantes para presença da deleção quando analisada a amostra total ($p<0,001$). Dificuldade de aprendizagem ($p<0,001$) e atraso/distúrbio de linguagem ($p=0,006$) independentemente também mostraram-se significativos. Por sua vez, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ($p=0,455$) não demonstrou diferença entre os dois subgrupos, possivelmente pelos grupos

I e II serem compostos de indivíduos com suspeita prévia de 22q11.2DS, o que implica que muitos pacientes incluídos já teriam algum atraso no desenvolvimento e, ainda, o Grupo III constituído por pacientes cardiopatas, os quais usualmente apresentam atraso pela própria presença de cardiopatia.

De qualquer forma, esses resultados demonstram que, independente do motivo primário (alteração palatal, suspeita clínica ou malformação cardíaca) que leve a considerar o diagnóstico da deleção 22q11.2DS, a ausência de qualquer forma de alteração neurocognitiva, torna este diagnóstico extremamente improvável.

Diferente do observado no grupo I, na amostra conjunta os distúrbios comportamentais e psiquiátricos como um todo apresentaram tendência estatística em relação a deleção ($p=0,082$). Quando analisada a amostra total dos grupos I, II e III, detectou-se diferença estatisticamente significativa quanto à presença da deleção em pacientes com TDAH ($p=0,009$). Este dado é bastante interessante do ponto de vista clínico pois, quando presente em um paciente com manifestações adicionais do espectro das 22q11.2DS, pode auxiliar no momento da decisão pela indicação da pesquisa da deleção.

Contrariamente ao observado por Gothelf *et al* (1997), Basset *et al* (1998) e Wiehahn *et al* (2004), esquizofrenia, mesmo quando associada a manifestações adicionais das 22q11.2DS, como nos grupos I e II, não demonstrou-se estatisticamente relevante para a presença da deleção ($p=1$) no presente estudo. Entretanto a reduzida casuística de pacientes esquizofrênicos nos três grupos não permite a realização de conclusões definitivas.

Assim como relatado por Oh *et al* (2007) e em oposição ao observado na análise independente dos grupos I e II, a presença de face característica, quando considerada a amostra total mostrou-se fortemente significativa do ponto de vista estatístico para a deleção ($p<0,001$), sugerindo que a

avaliação genético-clínica de pacientes com diferentes manifestações do espectro das 22q11.2DS é importante instrumento e tem papel crucial na decisão pela indicação de triagem para a deleção.

O fenótipo facial da deleção 22q11.2 é, em realidade, bastante variável e os distúrfismos considerados característicos podem ser observados em diferentes combinações. Nos diversos estudos realizados, os autores constantemente descrevem a presença de face característica ou distúrfismos faciais sugestivos nos pacientes em que a deleção foi confirmada, sugerindo dessa forma a triagem para a deleção em indivíduos com essas características associadas a outras manifestações das 22q11.2DS. Entretanto é interessante notar que, até o nosso presente conhecimento, nenhum trabalho investigou quais dessas características são objetivamente mais relevantes e portanto devem ser preferencialmente consideradas no momento da avaliação distúrfológica do paciente.

Com este objetivo, foi realizada análise estatística comparando independentemente os diferentes distúrfismos frequentemente associados às 22q11.2DS em indivíduos com alterações palatais, suspeita clínica de 22q11.2DS e malformações cardíacas com e sem a deleção 22q11.2.

Microcefalia ($p=0,514$), face assimétrica ($p=0,663$), orelhas de baixa implantação ($p=0,117$) ou distúrficas ($p=0,285$), fendas palpebrais estreitas ($p=1$), raiz nasal proeminente ($p=1$), ponte nasal alta ($p=1$), ponta nasal bulbosa ($p=0,428$) ou bífida ($p=0,555$) e epicanto ($p=0,515$) não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes portadores e não-portadores da deleção. Dedos alongados, por sua vez, apontaram tendência estatística em relação à presença da deleção ($p=0.094$).

Por outro lado, face alongada ($p<0,001$), pálpebras “hooded” ($p=0,015$), nariz típico ($p=0,041$), conformação tubular do nariz ($p=0,046$) e hipoplasia

alar ($p=0,012$), diferiram significativamente do ponto de vista estatístico em pacientes positivos para a deleção.

Esses resultados podem lançar uma nova luz à avaliação genético-clínica destes pacientes e ainda que a ausência destas características não exclua a possibilidade da deleção, sua presença em indivíduos com manifestações adicionais das 22q11.2DS deve servir de alerta para uma maior probabilidade diagnóstica.

▪ 6.5 Grupo IV

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial, tratando-se de doença crônica e debilitante, e em alguns pacientes seu curso pode ser progressivo (Gothelf *et al.*, 1997; Arinami *et al.*, 2001; Karayiorgou and Gogos, 2004; Insel, 2010). Na ausência de marcadores biológicos específicos, seu diagnóstico é essencialmente clínico, baseado em critérios estabelecidos e sua etiologia é, na grande maioria dos casos, desconhecida (Karayiorgou and Gogos, 2004; Insel, 2010).

Reconhece-se, no entanto, que a esquizofrenia possui forte componente genético e o risco para familiares de indivíduos esquizofrênicos de também desenvolverem a doença aumenta exponencialmente de acordo com o grau de parentesco, possuindo contudo um modo de herança complexo e possivelmente envolvendo não só a interação de múltiplos genes, mas também desses com o ambiente (Gothelf *et al.*, 1997; Karayiorgou and Gogos, 2004; Wiehahn *et al.*, 2004).

A incidência de esquizofrenia e outros distúrbios esquizoafetivos em pacientes com as 22q11.2DS varia de 10% a 30% em diferentes estudos, conferindo a esses indivíduos um risco aproximadamente 29 vezes maior que o da população geral (Ryan *et al.*, 1997; Swillen *et al.*, 2000; Cuneo, 2001; Karayiorgou and Gogos, 2004; Wiehahn *et al.*, 2004; Horowitz *et al.*, 2005; Gothelf *et al.*, 2007; Drew *et al.*, 2011).

A importante associação entre os distúrbios esquizoafetivos e as 22q11.2DS levou alguns autores a pesquisarem a deleção em populações de pacientes esquizofrênicos, encontrado uma prevalência dessa em torno de 0,33% a 2% (Karayiorgou *et al.*, 1995; Sugama *et al.*, 1999; Arinami *et al.*, 2001; Karayiorgou and Gogos, 2004; Wiehahn *et al.*, 2004; Horowitz *et al.*, 2005; Drew *et al.*, 2011). Usiskin *et al* (1999) e Sporn *et al* (2004), encontraram incidência maior da deleção em grupos independentes de pacientes com esquizofrenia de início infantil (Usiskin *et al.*, 1999; Sporn *et al.*, 2004)

No presente estudo um grupo de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, firmado por psiquiatra, com início até os 19 anos, foi independentemente avaliado por dois geneticistas clínicos para a presença de distúrbios sugestivos da deleção 22q11.2, que ao final deveriam decidir pela indicação ou não do exame confirmatório. Independente da indicação, todos os indivíduos foram testados pela técnica de MLPA. Objetivava-se inicialmente, para esse grupo, uma casuística em torno de 40 pacientes, contudo devido aos rígidos critérios de inclusão e à pouca receptividade desses pacientes, foi possível a inclusão de 23 pacientes ao final do período.

Nenhum paciente desse grupo foi considerado como possuindo face característica por quaisquer dos dois observadores, ainda assim houve indicação do exame por ao menos um observador para seis pacientes e apenas para quatro ambos optaram pela pesquisa da deleção. Portanto, o índice de concordância entre os dois examinadores foi acima de 90% (21/23 - 91,3%).

Não foi detectada deleção em qualquer paciente desse grupo. Em função da reduzida casuística, seria importante que outros estudos com amostras em faixa etária semelhante fossem desenvolvidos. No entanto, considerando a baixa prevalência da deleção encontrada nos estudos realizados em pacientes esquizofrênicos selecionados aleatoriamente,

como os realizados por Karayiorgou *et al* (1995), Arinami *et al* (2001) e Horowitz *et al* (2005), assim como os resultados obtidos no presente trabalho, e em acordo com o proposto por Gothelf *et al* (1997) e Wiehahn *et al* (2004), a triagem de pacientes com manifestações adicionais do espectro das 22q11.2Ds aliada à avaliação genético-clínica prévia à decisão pela realização de exame confirmatório parece ser eficaz e certamente apresentar melhor relação custo-efetividade quando comparada à triagem de toda a população de pacientes esquizofrênicos (Karayiorgou *et al.*, 1995; Gothelf *et al.*, 2007; Arinami *et al.*, 2001; Karayiorgou and Gogos, 2004; Wiehahn *et al.*, 2004; Horowitz *et al.*, 2005).

Os resultados apresentados contribuem com a perspectiva do médico geneticista sobre uma condição prevalente em sua prática clínica, mas que também está presente, com frequência, na rotina de outros profissionais da saúde. Tendo em vista o número limitado de especialistas em genética médica no Brasil e, portanto, a dificuldade de acesso a esta especialidade, o presente estudo também colabora para divulgação das manifestações e suspeição das 22q11.2DS por diferentes especialidades clínicas (CFM/AMB/CNRM, 2011). Ainda que não previsto nos objetivos iniciais, foi possível a elaboração de uma sugestão de um conjunto de critérios clínicos para indicação da pesquisa da deleção 22q11.2 em diferentes contextos de atenção à saúde (**Quadro 3**).

Quadro 3. Critérios sugeridos para indicação de triagem para as 22q11.2DS

Coluna 1 - Indicações absolutas para a pesquisa da deleção	Coluna 2 – Manifestações centrais das 22q11.2DS	Coluna 3 – Manifestações associadas as 22q11.2DS
Qualquer item desta coluna	Presença de dois ou mais itens da Coluna 2 OU um item da Coluna 2 e ao menos dois da Coluna 3	Presença de dois ou mais itens da Coluna 3 e ao menos um da Coluna 2 OU quatro ou mais itens da coluna 3 *
A. Cardiopatia congênita de alto valor preditivo positivo para a deleção: Interrupção de arco aórtico tipo B, Truncus arteriosus e/ou Defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar) B. Hipocalcemia neonatal secundária a hipoparatiroidismo idiopático	C. Outros Defeitos Conotruncais: Tetralogia de Fallot clássica, Defeito de septo interventricular com malalinhamento posterior, Defeito de septo interventricular com estenose pulmonar, Defeito de septo interventricular subarterial/subpulmonar e/ou Coarctação aórtica D. Alterações Palatais: Insuficiência Velofaríngea, fenda palatal aberta ou submucosa e/ou fenda labiopalatal E. Imunodeficiência comprovada laboratorialmente ou alterações tímicas – hipoplasia/aplasia tímica F. Face característica com quatro ou mais distúrbios característicos, sendo ao menos três dentre os seguintes: Face alongada, pálpebras “hooded”, nariz tubular ou outra forma de nariz típico, hipoplasia alar. G. Esquizofrenia	H. Alterações neurocognitivas: Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem e/ou dificuldade de aprendizagem I. Alterações cardiovasculares: Alterações de arco aórtico e/ou alterações de vasculatura arterial pulmonar J. Dois ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≥ 2 anos) <u>OU</u> um ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≤ 2 anos) K. Voz anasalada L. Outras cardiopatias: outros defeitos de septo interventricular, Dupla saída de ventrículo direito, Transposição de grandes artérias, Comunicação interatrial e/ou Forame oval pérvio M. Outras alterações palatais: Úvula bífida isolada e/ou fenda labial N. Malformações de Trato genitourinário

* Em pacientes abaixo de um ano de idade: Presença de um ou mais itens da Coluna 3 e ao menos um da coluna 2 OU quatro ou mais itens da Coluna 3

7. Conclusões

Os achados do presente estudo e a análise crítica da literatura permitem concluir que:

- Até o presente momento, não existe um consenso em relação a diretrizes quanto às indicações para a pesquisa da deleção 22q11.2.
- A descrição minuciosa dos achados anatômicos cardíacos primários e secundários é de suma importância e contribui de forma significativa para a decisão pela indicação de exame confirmatório.
- Os resultados corroboram a indicação descrita na literatura para triagem da deleção 22q11.2 em interrupção de arco aórtico tipo B e defeito de septo interventricular com atresia pulmonar (ou Tetralogia de Fallot com atresia pulmonar). O mesmo não ocorreu para *Truncus arteriosus*, possivelmente em função do tamanho amostral. Entretanto por tratarem-se de cardiopatias de alto valor preditivo positivo para a deleção 22q11.2, configuram indicações de investigação, independente da presença de malformações adicionais.
- Considerando os achados da literatura e ainda a frequência de 42,9% da deleção em pacientes com hipocalcemia neonatal encontrada no presente estudo, até que mais trabalhos especificamente nesta área sejam realizados, é prudente a triagem da deleção para todos os pacientes com hipocalcemia neonatal secundária a hipoparatiroidismo idiopático.

- A deleção é raramente encontrada em pacientes sem qualquer forma de alteração neurocognitiva (retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso de linguagem e/ou dificuldade de aprendizagem) e esse fato deve ser considerado no momento da decisão pela indicação de exame confirmatório.
- Durante o exame dismorfológico de indivíduos com diferentes manifestações do espectro da deleção 22q11.2, o geneticista clínico deve atentar para alguns dismorfismos em especial, que apresentam uma maior probabilidade de estarem associados a positividade para a mesma, sendo esses a presença de face alongada, pálpebras “hooded”, nariz tubular ou outras formas de nariz que em um contexto sejam consideradas típicas, hipoplasia alar e , em menor grau, a presença de dedos alongados.
- Considerando que o fenótipo facial das 22q11.2DS é, muitas vezes, evolutivo, em indivíduos menores de dois anos de idade com manifestações maiores aparentemente isoladas do espectro, é de suma importância a atenção do pediatra e principais especialistas com maior probabilidade de receberem estes pacientes (otorrinolaringologistas, cardiopediatras, imunologistas, entre outros) para estes sinais, bem como imprescindível a reavaliação periódica por médico geneticista.
- Em indivíduos com manifestações centrais do espectro da deleção 22q11.2 (alterações palatais, malformações cardíacas, alterações imunológicas e esquizofrenia) é de suma importância a investigação de outras alterações associadas a esse, processo que engloba tanto a

realização de exames complementares quando indicados, quanto a avaliação genético-clínico, a qual tem papel fundamental.

- A baixa prevalência da deleção 22q11.2 em pacientes com cardiopatias congênitas (à exceção das previamente citadas) e esquizofrenia isoladas observada no presente estudo não justifica a triagem desta para todos estes indivíduos. Considerando os dados de literatura, o mesmo parece ser válido também para pacientes com alterações palatais isoladas.
- Além disto, a realidade nacional aliada ao alto custo associado a este tipo de abordagem a tornam inviável neste contexto, gerando a necessidade de uma abordagem mais sistemática e que vise uma melhor relação custo-efetividade.

A revisão da literatura e os resultados e conclusões do presente estudo permitiram a elaboração de uma sugestão de abordagem sistemática para a indicação da pesquisa da deleção 22q11.2, descrita no **Quadro 3**.

Referências

Adachi M, Tachibana K, Masuno M, Makita Y, Maesaka H, Okada T *et al.* Clinical characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion. *Eur J Pediatr.* 1998 Jan;157(1):34-8.

Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, Østergaard JR, Olesen C. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet.* 2011 Jan-Feb;54(1):3-8.

Amanti F, Conti E, Novelli A *et al.*: Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet* 1999, 7:903–903.

Amati F, Mari A, Digilio MC, Mingarelli R, Marino B, Giannotti A *et al.* 22q11 deletions in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Hum Genet.* 1995 May;95(5):479-82.

Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of tetralogy of fallot. *Cardiol Young.* 2005 Feb;15 Suppl 1:38-47.

Aggarwal VS, Liao J, Bondarev A, Schimmang T, Lewandoski M, Locker J *et al.* Dissection of Tbx1 and Fgf interactions in mouse models of 22q11DS suggests functional redundancy. *Hum Mol Genet.* 2006 Nov 1;15(21):3219-28.

Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H *et al.* Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res.* 2001 Dec 1;52(3):167-70.

Bartsch O, Nemecková M, Kocárek E, Wagner A, Puchmajerová A, Poppe M *et al.* DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *Am J Med Genet A.* 2003 Feb 15;117A(1):1-5.

Bashir MA, Hodgkinson PD, Montgomery T, Splitt M. 22q11 Deletion in children with cleft lip and palate--is routine screening justified? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(2):130-2.

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.

- Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Oct 1;46(7):882-91.
- Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1580-6.
- Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, et al. Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:1135–1140.
- Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Apr;10(2):148-57.
- Baumer A, Dutly F, Balmer D, Riegel M, Tükel T, Krajewska-Walasek M *et al*. High level of unequal meiotic crossovers at the origin of the 22q11. 2 and 7q11.23 deletions. *Hum Mol Genet*. 1998 May;7(5):887-94.
- 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 Feb 15;45(4):595-8.
- Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):774.
- Borgman S, Luhmer I, Arslan-Kirchner M, *et al*. A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: no evidence for deletions in non-syndromic patients. *Eur J Pediatr* 1999, 158:958–963.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA *et al*. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):101-7.
- Brunet A, Gabau E, Perich RM, Valdesoiro L, Brun C, Caballín MR *et al*. Microdeletion and microduplication 22q11.2 screening in 295 patients with clinical features of DiGeorge/Velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Nov 15;140(22):2426-32.

Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R *et al*. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1997 Sep;61(3):620-9.

Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):35-42.

Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul;167(7):751-5.

Cayler GG. Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 69–75.

CFM/AMB/CNRM. Pesquisa: Demografia Médica no Brasil, 2011.

<http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=NoticiasC&id=2323> (Acessado em 01/04/2012).

Chen HY, Yeh JI, Hong CJ, Chen CH. Mutation analysis of ARVCF gene on chromosome 22q11 as a candidate for a schizophrenia gene. *Schizophr Res*. 2005 Jan 1;72(2-3):275-7.

Chessa M, Butera G, Bonhoeffer P, Iserin L, Kachaner J, Lyonnet S *et al*. Relation of genotype 22q11 deletion to phenotype of pulmonary vessels in tetralogy of Fallot and pulmonary atresia-ventricular septal defect. *Heart*. 1998 Feb;79(2):186-90.

Chieffo C, Garvey N, Gong W, Roe B, Zhang G, Silver L *et al*. Isolation and characterization of a gene from the DiGeorge chromosomal region homologous to the mouse Tbx1 gene. *Genomics*. 1997 Aug 1;43(3):267-77.

Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population--epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofac J*. Mar 1999;36(2):96-104.

Chin, AJ. Interrupted Aortic Arch. Updated 2011 Nov 7. In: Neish, SR, chief editor. Medscape Reference from WebMD [Internet]. Acessado em 23 Mai 2012. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/896979>.

Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;13(5):465-72.

- 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 A*. 2003 Jan 15;116A(2):129-35
- Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, Proesmans W, Gewillig M. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet*. 1996; 33: 349.
- Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. 1998. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 35:789–790.
- DiGeorge, AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* IV(1): 116-121, 1968.
- 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 May;29(3):259-81
- Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, et al. Deletions and microdeletions of 22ql 1.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:261-8.
- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH *et al*. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*. 1993 Oct;30(10):813-7.
- Du Montcel ST, Mendizabal H, Ayme´ S, Le´vy A, Philip N. 1996. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet* 33:719.
- Dunham I, Collins J, Wadey R, Scambler P. Possible role for COMT in psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 1992 Nov 28;340(8831):1361-2.
- Edelmann L, Pandita RK, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N *et al*. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet*. 1999 Jul;8(7):1157-67.
- Eicher PS, McDonald-McGinn DM, Fox CA, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr*. 2000; 137: 158–64.

Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL. Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):409-15.

Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB *et al*. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet*. 2003 Nov;73(5):1027-40.

Fernandez L, Lapunzina P, Arjona D, Lopez Pajares I, Garcia-Guereta L, Elorza D *et al*. Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet*. 2005; 68: 373–8.

Firth HV. 22q11.2 Duplication. 2009 Feb 17. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, *et al.*, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Acessado em 2 Jul 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3823/>

Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L *et al*. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet*. 1998 Jan;53(1):63-9.

Funke B, Puech A, Saint-Jore B, Pandita R, Skoultchi A, Morrow B. Isolation and characterization of a human gene containing a nuclear localization signal from the critical region for velo-cardio-facial syndrome on 22q11. *Genomics*. 1998 Oct 15;53(2):146-54.

Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet*. 1994; 53: 303–4.

Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11.2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 6;126(3):374-8.

Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet*. 1993 Feb 1;45(3):313-9.

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 Aug;32(2):492-8.

- 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.
- Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Aviram A, Mozes T *et al*. Velocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am J Med Genet*. 1997 Nov 12;72(4):455-61.
- Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E *et al*. Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007 Apr;164(4):663-9.
- Guo C, Sun Y, Zhou B, Adam RM, Li X, Pu WT *et al*. A Tbx1-Six1/Eya1-Fgf8 genetic pathway controls mammalian cardiovascular and craniofacial morphogenesis. *J Clin Invest*. 2011 Apr;121(4):1585-95.
- Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):293-8.
- Halder A, Jain M, Chaudhary I, Kabra M. Prevalence of 22q11.2 microdeletion in 146 patients with cardiac malformation in a referral hospital of North India. *BMC Med Genet*. 2010 Jun 23;11:101.
- Hay BN. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2007 Sep;14(3):136-9.
- Hofbeck M, Rauch A, Buheitel G, Leipold G, von der Emde J, Pfeiffer R *et al*. Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Heart*. 1998 Feb;79(2):180-5.
- Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisanté A, Darvasi A. A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2005 Mar 1;73(2-3):263-7.
- Hu T, Yamagishi H, Maeda J, McAnally J, Yamagishi C, Srivastava D. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Development*. 2004 Nov;131(21):5491-502.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187-93.

- Iserin L, de 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 Nov;157(11):881-4.
- Jalali GR, Vorstman JA, Errami A, Vijzelaar R, Biegel J, Shaikh T *et al*. Detailed analysis of 22q11.2 with a high density MLPA probe set. *Hum Mutat*. 2008 Mar;29(3):433-40.
- Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet*. 2001 Mar;27(3):286-91.
- Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, Maisenbacher MK, Brooks-Kayal AR, Zackai EH *et al*. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A*. 2004; 129: 29–34.
- Karayorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J *et al*. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Aug 15;92(17):7612-6.
- Karayorgou M, Gogos JA. The molecular genetics of the 22q11-associated schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Dec 20;132(2):95-104.
- Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2005 Sep-Oct;26(5):570-3.
- Kirby ML, Waldo KL. Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ Res*. 1995 Aug;77(2):211-5.
- Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Fryssira H, Galla-Voumvouraki A, Salavoura K, Kanariou M *et al*. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/Velocardiofacial syndrome features. *In Vivo*. 2004 Sep-Oct;18(5):603-8.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007;370:1443-52.
- Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS, Day NK, Cawkwell G, Good RA. DiGeorge anomaly: a comparative study of the clinical and immunologic characteristics of patients positive and negative by fluorescence in situ hybridization. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 May;105(5):983-7.

Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G *et al.* Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Sep 20;67(5):468-72.

Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS *et al.* Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions. *Am J Med Genet.* 1995a Jul 3;57(3):514-22.

Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG *et al.* Submicroscopic deletions at 22q11.2: variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am J Med Genet.* 1995b 56: 191–197.

Liu H, Abecasis GR, Heath SC, Knowles A, Demars S, Chen YJ *et al.* Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002a Dec 24;99(26):16859-64.

Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML *et al.* Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Mar 19;99(6):3717-22.

Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H *et al.* Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 5;92(4):269-72.

Marino B, Digilio MC, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A *et al.* Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1996 Mar 1;77(7):505-8.

Marino B, Digilio MC, Persiani M. Deletion 22q11 in patients with interrupted aortic arch. *Am J Cardiol.* Aug 1 1999;84(3):360-1, A9.

Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K *et al.* Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet.* 1994; 53: 285–9.

McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K *et al.* Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1995; 59: 103–13.

McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M *et al.* The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. *Genet Test*. 1997; 1: 99–108.

McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2005 Dec 16]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Acessado em 23 de Maio, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E *et al.* Craniosynostosis: another feature of the 22q11.2 deletion syndrome. Platform presentation. In: 56th Annual Cleft Palate-Craniofacial Association Meeting, 1999a. Craniosynostosis.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M *et al.* The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999b; 10: 11–24.

McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS *et al.* Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med*. 2001; 3: 23–9.

McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA *et al.* Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2114-9.

McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):e472.

McElhinney DB. Truncus Arteriosus. Updated in Mai 18 2012. In: Berger, S, Chief editor. Medscape Reference from WebMD [Internet]. Acessado em 25 Mai 2012. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/892489>

McQuade L, Christodoulou J, Budarf M, Sachdev R, Wilson M, Emanuel B *et al.* Patient with a 22q11.2 deletion with no overlap of the minimal DiGeorge syndrome critical region (MDGCR). *Am J Med Genet*. 1999 Sep 3;86(1):27-33.

Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM *et al.* TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):619-29.

Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):194-202.

Minette MS, Sahn DJ. Ventricular septal defects. *Circulation*. 2006 Nov 14;114(20):2190-7.

Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, Driscoll DA, Elias ER, Russell BM *et al.* Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1997; 72: 210–5.

Mingarelli R, Digilio MC, Mari A, Amati F, Standoli L, Giannotti A *et al.* The search for hemizyosity at 22q11 in patients with isolated cleft palate. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1996 Apr-Jun;16(2):118-21.

Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1994 Jun 15;54(2):100-6.

Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol*. 1996a Jan;27(1):198-202.

Momma K, Kondo C, Matsuoka R, Takao A. Cardiac anomalies associated with a chromosome 22q11 deletion in patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Am J Cardiol*. 1996b Sep 1;78(5):591-4.

Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol*. 1999 Mar-Apr;20(2):97-102.

Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 1;105(11):1617-24.

Moon AM, Guris DL, Seo JH, Li L, Hammond J, Talbot A *et al.* Crkl deficiency disrupts Fgf8 signaling in a mouse model of 22q11 deletion syndromes. *Dev Cell*. 2006 Jan;10(1):71-80.

MOORHEAD PS, NOWELL PC, MELLMAN WJ, BATTIPS DM, HUNGERFORD DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res.* 1960 Sep;20:613-6.

Morales DS, Fraser CD. Chapter 57: Ventricular Septal Defects . In: Yuh D, Vricella L, Baumgartner W. *The Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery* –The McGraw-Hill Companies, Inc., 2006.

Moss E, Wang PP, McDonald-McGinn DM *et al.* Characteristic cognitive profile in patients with a 22q11 deletion: verbal IQ exceeds nonverbal IQ. *Am J Hum Genet.* 1995; 57: A42.

MRC-Holland Website [Internet] – Frequently asked questions (FAQ): General Questions on MLPA. Acessado em 02 de Julho,2012 – disponível em <http://www.mlpa.com/WebForms/WebFormMain.aspx>

Newbern J, Zhong J, Wickramasinghe RS, Li X, Wu Y, Samuels I *et al.* Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 4;105(44):17115-20.

Oh AK, Workman LA, Wong GB. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007 Jan;44(1):62-6.

Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 2005 Mar;¹⁶4(3):146-53.

Ou Z, Berg JS, Yonath H, Enciso VB, Miller DT, Picker J *et al.* Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Genet Med.* 2008 Apr;10(4):267-77.

Patel, PK. Cleft Palate Repair. Updated in Feb 01 2012. In: dela Torre, JI, Chief Editor. *Medscape Reference from WebMD* [Internet]. Acessado em 10 Jun 2012. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1279283>.

Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr.* 2002 Dec;14(6):678-83.

- Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83(9):2934-8.
- Portnoï MF. Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009 Mar-Jun;52(2-3):88-93.
- Ramaswamy, P. Ventricular Septal Defects. Updated in Nov 01 2011. In: Berger, S, Chief Editor. Medscape Reference from WebMD [Internet]. Acessado em 25 Mai 2012. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/892980>.
- Rauch A, Hofbeck M, Cesnjevar R, Koch A, Rauch R, Buheitel G *et al*. Search for somatic 22q11.2 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 15;124A(2):165-9.
- Reish O, Finkelstein Y, Mesterman R, Nachmani A, Wolach B, Fejgin M *et al*. Is isolated palatal anomaly an indication to screen for 22q11 region deletion? *Cleft Palate Craniofac J*. 2003 Mar;40(2):176-9.
- Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velo-cardio-facial syndrome. *Genet Couns*. 1999;10(1):71-8.
- Ruiter EM, Bongers EM, Smeets DF, Kuijpers-Jagtman AM, Hamel BC. No justification of routine screening for 22q11 deletions in patients with overt cleft palate. *Clin Genet* 2003;64(3):216-9.
- 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 Oct;34(10):798-804.
- Sanchez O, Escobar JJ, Yunis JJ. A simple G-banding technique. *Lancet*. 1973 Aug 4;2(7823):269.
- Sandrin-Garcia P, Abramides DV, Martelli LR, Ramos ES, Richieri-Costa A, Passos GA. Typical phenotypic spectrum of velocardiofacial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11.2. *Mol Cell Biochem*. 2007a Sep;303(1-2):9-17.

Sandrin-Garcia, Paula *et al.* Fluorescence in situ hybridization (FISH) screening for the 22q11.2 deletion in patients with clinical features of velocardiofacial syndrome but without cardiac anomalies. *Genet. Mol. Biol.*, 2007b, vol.30, no.1, p.21-24.

Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M *et al.* Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*. 1991 May;10(1):201-6.

Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet*. 2000 Oct;9(16):2421-6.

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002 Jun 15;30(12):e57.

Sgardioli IC, Vieira TP, Simioni M, Campos NLV, Prota JRM, Monteiro FP, Gil-da-Silva-Lopes VL. Familial segregation of an interchromosomal insertion (9;15)(q33;q21.1-q22.31) with three individuals carrying an unbalanced karyotype characterized by high resolution array. In: European Human Genetics Conference, 2011. Amsterdam/Holanda, 2011. *Annals of the European Human Genetics Conference*, Vol. 19, pp.144-144. Amsterdam/Holanda.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV *et al.* A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate* 1978; 15:56–62.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 42: 141–2.

Shprintzen RJ, Higgins AM, Antshel K, Fremont W, Roizen N, Kates W. Velo-cardio-facial syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2005 Dec;17(6):725-30.

Simioni M, Vieira TP, Sgardioli IC, Freitas EL, Rosenberg C, Maurer-Morelli CV *et al.* Insertional translocation of 15q25-q26 into 11p13 and duplication at 8p23.1 characterized by high resolution arrays in a boy with congenital malformations and aniridia. *Am J Med Genet Part A* 2012; 9999:1–6. [*in press*]

Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI *et al.* Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate. *Am J Med Genet A* 2007;143(2):129-34.

Smith CA, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998; 5: 415–7.

Sporn A, Addington A, Reiss AL, *et al.* 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry.* 2004; 9:225–226.

Sugama S, Namihira T, Matsuoka R, Taira N, Eto Y, Maekawa K. Psychiatric inpatients and chromosome deletions within 22q11.2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Dec;67(6):803-6.

Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Zmijewski CM, Ellabban AS, Reed L *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: 430–6.

Sullivan KE, Jawad AF, Randall P, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn DM *et al.* Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998; 86: 141–6.

Sullivan KE, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Jawad AF. Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6: 906–11.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M *et al.* Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet.* 1997 Jun;34(6):453-8.

Swillen A, Vogels A, Devriendt K, Fryns JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet.* 2000 Summer;97(2):128-35.

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 Nov;154(11):878-81.

Taylor SC, Morris G, Wilson D, Davies SJ, Gregory JW. Hypoparathyroidism and 22q11 deletion syndrome. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):520-2.

Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child.* 1999 Dec;81(6):513-4.

Tokuyasu TA, Cotter PD, Segraves R, Harris J, Elder ME, Gonzales M *et al.* Detection of single clone deletions using array CGH: identification of submicroscopic deletions in the 22q11.2 deletion syndrome as a model system. *Am J Med Genet A.* 2007 May 1;143A(9):925-32.

Toscano A, Anaclerio S, Digilio MC, Giannotti A, Fariello G, Dallapiccola B *et al.* Ventricular septal defect and deletion of chromosome 22q11: anatomical types and aortic arch anomalies. *Eur J Pediatr.* 2002 Feb;161(2):116-7.

Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M *et al.* Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Dec;38(12):1536-43.

Van Esch H, Groenen P, Fryns JP, Van de Ven W, Devriendt K. The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns.* 1999;10(1):59-65.

Van Praagh R, Geva T, Kreutzer J. Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them?. *J Am Coll Cardiol.* Nov 1 1989;14(5):1298-9.

Vantrappen G, Rommel N, Devriendt K, Cremers CW, Feenstra L, Fryns JP. Clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55(1):43-8.

Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation (VCFS EF) [Internet]. Specialist Fact Sheet, 2007. Acessado em 25 de Agosto, 2011. Disponível em :
<http://vcfsef.org/articles/en/pdf/factsheet.PDF>

Vieira TA: Contribuições para o estabelecimento de estratégias laboratoriais para saúde pública no Brasil utilizando a Síndrome de Deleção 22q11.2 como modelo. [Tese Doutorado] Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas, 2012.

Vincent MC, Heitz F, Tricoire J, Bourrouillou G, Kuhlein E, Rolland M *et al.* 22q11 deletion in DGS/VCFS monozygotic twins with discordant phenotypes. *Genet Couns.* 1999;10(1):43-9.

Vitelli F, Morishima M, Taddei I, Lindsay EA, Baldini A. Tbx1 mutation causes multiple cardiovascular defects and disrupts neural crest and cranial nerve migratory pathways. *Hum Mol Genet.* 2002a Apr 15;11(8):915-22.

Vitelli F, Taddei I, Morishima M, Meyers EN, Lindsay EA, Baldini A. A genetic link between Tbx1 and fibroblast growth factor signaling. *Development.* 2002b Oct;129(19):4605-11.

Vogels A, Fryns JP. The velocardiofacial syndrome: a review. *Genet Couns.* 2002;13(2):105-13.

Wiehahn GJ, Bosch GP, du Preez RR, Pretorius HW, Karayiorgou M, Roos JL. Assessment of the frequency of the 22q11 deletion in Afrikaner schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Aug 15;129B(1):20-2.

Wilson DI, Cross IE, Wren C. *et al.* Minimum prevalence of chromosome 22q11 deletions. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A169.

Wu HY, Rusnack SL, Bellah RD, Plachter N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH *et al.* Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *J Urol.* 2002; 168: 2564–5.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S *et al.* Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003 Oct 25;362(9393):1366-73.

Yong DE, Booth P, Baruni J, Massie D, Stephen G, Couzin D *et al.* Chromosome 22q11 microdeletion and congenital heart disease--a survey in a paediatric population. *Eur J Pediatr.* 1999 Jul;158(7):566-70.

Zori RT, Boyar FZ, Williams WN, Gray BA, Bent-Williams A, Stalker HJ *et al.* Prevalence of 22q11 region deletions in patients with velopharyngeal insufficiency. *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):8-11.

Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagül I, Campbell CE, Rauch A. Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet.* 2007 Mar;80(3):510-7.

Anexos

Anexo 1

Tabela com sugestões para indicação da pesquisa de deleção 22q11.2 proposta por Tobias *et al* 99

Table 2 Combinations of clinical features that should lead to consideration of FISH analysis for a possible 22q11 deletion

<i>Column A</i>	<i>Column B</i>	<i>Column C</i>
<i>The presence of one of the following</i> Conotruncal cardiac anomaly (such as Fallot's tetralogy, interrupted aortic arch, truncus arteriosus, or major aorto-pulmonary collateral arteries) Parent of an affected child	<i>Two or more of the following core features</i> Characteristic facial abnormalities (see text) (86%) Non-conotruncal congenital cardiac defect Learning difficulties/developmental delay (74%) Cleft palate, velopharyngeal insufficiency, or swallowing difficulty (59%) Hypocalcaemia (54%) Immunodeficiency or thymic hypoplasia (47%)	<i>One core feature plus one of these associated features</i> Long slender fingers and hands Short stature Hypotonia Renal abnormalities or Potter sequence Psychiatric (especially bipolar) disorders Family history of congenital cardiac defects

Figures indicated in column B are frequencies of individual features ascertained in our series of affected cases.
FISH, fluorescent in situ hybridisation.

Anexo 2

Gothelf *et al.*, 1997

TABLE I. The Velocardiofacial Syndrome (VCFS) Clinical Scale

Criterion	Score
1. Cleft lip/palate ^a	10
or hypernasal speech	8
2. Cardiac anomaly (including aberrant vessels)	8
3. Typical face: 1—possible; 2—definite	(12)
3.1 Long face	2
3.2 Malar flatness	2
3.3 Narrow orbital fissures	2
3.4 "Square" nasal root and narrow alar base	2
3.5 Small mouth	2
3.6 Retrognathia	2
4. Minor ear anomalies	2
5. Mental retardation (definite only)	5
or learning disability ^b	3
6. Hypocalcemia (episodic)	6
7. Lymphopenia (<1,000)	6
8. Short stature	3
9. Microcephaly	2
10. Slender hands and digits	2
11. Miscellaneous:	
11.1 Obstructive sleep apnea	3
11.2 Inguinal hernia	2
11.3 Umbilical hernia	2
11.4 Scoliosis	2
11.5 Hypospadias or cryptorchidism	2
12. Major psychiatric morbidity	6
Maximal score	73

^aCleft lip is not a manifestation of VCFS. It was included to match the ICD-9 codes we used for patient ascertainment in the computerized cross-match.

^bAs pointed out by an anonymous reviewer, we underestimated the relative importance of learning disabilities as a cardinal feature of VCFS.

Anexo 3

Basset and Chow, 1999

Table 1

Screening Criteria to Identify Patients with Schizophrenia at Increased Risk for 22q Deletion Syndrome

Two or more of the following features^a

- 1 Hypernasal speech, history of speech therapy, velopharyngeal incompetence, cleft palate (usually submucosal)
- 2 Characteristic facial features: e.g., long, narrow face, narrow palpebral fissures, flat cheeks, prominent nose, small ears, small mouth, retruded chin
- 3 Learning difficulties, history of special education, mental retardation (borderline to mild)
- 4 Congenital heart defect: e.g., ventricular septal defect, tetralogy of Fallot, right aortic arch, double aortic arch
- 5 Other significant congenital anomaly: e.g., talipes (club foot), polydactyly (extra finger or toe), kyphosis/scoliosis, renal anomaly, hypospadias
- 6 History of hypocalcemia (neonatal, childhood, adolescence or adult onset) and/or hypoparathyroidism
- 7 History of athymia (absent thymus gland) or severe immune deficiency in infancy

^aThe 22qDS phenotype is variable. Examples are provided of features reported in adults with schizophrenia; specific features listed may not be present or others may be identified in an individual patient.

Anexo 4

Tabela com sugestões para indicação da pesquisa de deleção 22q11.2 proposta por Oskarsdottir *et al* 2005

Table 3 Diagnostic guidelines for consideration of genetic testing for a possible 22q11 deletion. (*IAA* interrupted aortic arch, *PA* pulmonary atresia, *TA* truncus arteriosus, *TF* tetralogy of Fallot)

Two or more of the following eight feature domains		
Age-periods		
Infants	Preschool	Childhood-adolescence
1. Cardiac defect (TF, IAA, TA, PA + VSD, VSD + arch anomaly) ^a	→	→
2. Non-visible/hypoplastic thymus	Infection problems (respiratory tract infections, middle ear infections)	Infection problems
Immunodeficiency		Autoimmune phenomena
3. Hypocalcaemia	Hypoparathyroidism	Hypoparathyroidism
4. Feeding problems	Speech-language impairment	Velopharyngeal insufficiency
5. Cleft palate	Velopharyngeal insufficiency	
6.	Developmental delay	Learning difficulties
	Behavioural abnormalities	Behavioural abnormalities
7. Other malformations and deformities (e.g. skeletal, urinary tract, clubfoot, anal atresia, polymicrogyria, inguinal or abdominal hernia, retentio testis)	→	→ (+ scoliosis)
8. Characteristic pattern of subtle dysmorphic features (this feature may be an aid in making a diagnosis in a child with at least one of the other domains)		

^aIf a typical cardiac defect is found in an infant, this is sufficient for genetic testing for a 22q11 deletion

Apêndices

Apêndice 1



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Projeto: **Investigação laboratorial da Síndrome Velocardiofacial e possíveis fenocópias**

Coordenadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Responsável local/ Hospital participante:

Qual o objetivo desse estudo?

Este estudo tem como objetivo identificar anormalidades em cromossomos ou genes de indivíduos com suspeita de Síndrome Velocardiofacial.

Como esse estudo será feito?

Todos os pacientes são primeiramente avaliados por um médico geneticista que realiza avaliação clínica, registro fotográfico e história familiar. Além da avaliação médica serão realizados exames complementares, que poderão ser todos ou alguns dos seguintes, dependendo da necessidade: nasofibroscopia, ecocardiografia, ressonância magnética ou tomografia computadorizada, ultra-som abdominal e de vias urinárias, avaliação oftalmológica e auditiva. Após a avaliação médica será realizada coleta de sangue por punção venosa. O sangue do paciente será utilizado para extração do DNA ou para cultivo celular, a partir dos quais serão investigadas perdas ou ganhos de pequenos fragmentos dos cromossomos.

Se houver algum achado no exame que necessite mais investigação, poderá ser necessária nova coleta, para confirmação dos resultados. Todas as amostras de sangue coletadas serão processadas e guardadas nos Laboratórios de Genética Molecular e Citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM/UNICAMP.

Para todos os pacientes está previsto o armazenamento de DNA para estudos futuros, no entanto, o responsável pelo paciente poderá escolher entre autorizar ou não o armazenamento do DNA. De todo modo, antes de se realizar qualquer estudo futuro, será solicitada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para tal.

Existe risco ou desconforto?

Para as avaliações pelo médico geneticista, não haverá riscos ou desconfortos para os pacientes e suas famílias.

Os exames complementares serão realizados por profissionais habilitados, sendo que para a realização da Ressonância Magnética, as crianças menores de cinco anos e aquelas de difícil controle necessitarão receber um calmante. Normalmente, isso já é realizado. A anestesia pode, em alguns casos, fazer o coração bater mais rápido, dificuldade para respirar, aumento de saliva na boca e agitação. Todos esses são sintomas temporários.

A coleta de sangue será realizada por profissional habilitado e com material adequado, com risco apenas de dor leve durante a coleta e a possibilidade de formação de manchas rochas no local onde for realizada a coleta.

Quais as vantagens em participar deste estudo?

A avaliação do médico geneticista, juntamente com a realização dos exames complementares, pode contribuir para identificação de outras alterações associadas à anomalia palatal, possibilitando orientações quanto a condutas antecipatórias mais específicas.

Os exames realizados no DNA e nos cromossomos podem mostrar se existe ou não alterações pequenas em um dos cromossomos do paciente, podendo ajudar o geneticista a realizar uma orientação mais específica sobre risco de acontecer novamente na família. Por outro lado, os conhecimentos obtidos com esta pesquisa poderão ajudar a entender as causas desses defeitos congênitos.

Não haverá qualquer forma de pagamento ou remuneração aos indivíduos que participarem deste estudo.

A participação é obrigatória?

NÃO! Só participarão os interessados. Mesmo assim, se durante o estudo não houver mais interesse, a participação poderá ser interrompida. Se a participação nesse estudo for interrompida, os cuidados médicos rotineiros **não** serão interrompidos ou modificados, atualmente ou no futuro.

Quem terá acesso aos resultados?

Todos os resultados dos exames serão transmitidos ao responsável pelo paciente pelo médico geneticista em consulta médica previamente agendada. Se os resultados e informações forem utilizados para fins de publicação em congressos ou revistas científicas, nenhuma identificação do paciente será utilizada.

Com quem posso esclarecer minhas dúvidas?

As dúvidas poderão ser esclarecidas, em qualquer fase do estudo, com o médico assistente que o convidou para o estudo, com os biomédicos Társis P. Vieira e Ilária Sgardoli, ou com a Dra. Vera Lopes Gil da Silva Lopes. O esclarecimento deverá ser feito durante as consultas ou pelo telefone da UNICAMP (19) 35218908.

A secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, também poderá ser contatada, em caso de informação ou reclamações, pelo telefone (19) 35217232.

AUTORIZAÇÃO

Sua autorização significa que você permite a inclusão do paciente pelo qual é responsável no estudo. Portanto, autoriza a utilização dos dados para a pesquisa. Fica claro, também, que os resultados dos exames deste paciente serão entregues aos responsáveis pelo médico geneticista responsável pelo atendimento.

Assinando este documento, confirmo que o (a) Dr. (a): _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos, os riscos, desconforto e possíveis vantagens em participar desse estudo. Eu li, foi explicado e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo.

Nome do paciente:

Nome do responsável:

Idade: _____ Parentesco: _____ R.G.: _____

Endereço e telefone para contato:

Assinatura do participante ou responsável

Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a

_____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens em participar desse estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado:

Assinatura do pesquisador ou associado

Data

AUTORIZAÇÃO PARA ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA

Eu concordo que o DNA de minha família seja estocado ☐

Eu não concordo que o DNA de minha família seja estocado ☐

Assinatura: _____

Projeto Crânio-Face Brasil
Departamento de Genética Médica-UNICAMP/ Email: cranface@fcm.unicamp.br
Rua: Tessália Vieira de Camargo 126. Caixa Postal 6111. CEP: 13081-970. Campinas-SP



Apêndice 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Investigação clínico-dismorfológica em indivíduos com anomalia palatal, defeitos cardíacos e esquizofrenia associados às deleções 22q11.2

Aluna: Fabíola Paoli Monteiro.

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil-da-Silva Lopes.

Departamento de Genética Médica / FCM-Unicamp

Universidade Estadual de Campinas.

Qual o objetivo desse estudo?

Contribuir para o reconhecimento de quais são os sinais clínicos que devem indicar a investigação laboratorial da alteração genética deleção 22q11.2 ou quadros parecidos (anomalias cromossômicas e fenocópias), em indivíduos com 3 quadros clínicos diferentes: anomalias do céu da boca (palato), defeitos cardíacos e esquizofrenia de início na adolescência.

Como esse estudo será feito?

Todos os pacientes encaminhados por geneticista, cardiologista ou psiquiatra serão examinados por geneticista, que fará avaliação clínica, fotografia e perguntará sobre a história familiar. Após isso, será realizada coleta de sangue por punção venosa. O sangue do paciente será utilizado para extração do DNA ou para cultivo celular (cariótipo), a partir dos quais serão investigadas perdas ou ganhos de pequenos fragmentos dos cromossomos.

Se houver algum achado no exame que necessite mais investigação, poderá ser necessária nova coleta, para confirmação dos resultados. Todas as amostras de sangue coletadas serão processadas e guardadas nos Laboratórios de Genética Molecular e Citogenética do Departamento de Genética Médica da FCM/UNICAMP.

Para todos os pacientes está previsto o armazenamento de DNA para estudos futuros, no entanto, o responsável pelo paciente poderá escolher entre autorizar ou não o armazenamento do DNA. De todo modo, antes de se realizar qualquer estudo futuro, será solicitada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para tal.

Existe risco ou desconforto?

Para as avaliações pelo médico geneticista, não haverá riscos ou desconfortos para os pacientes e suas famílias.

A coleta de sangue será realizada por profissional habilitado e com material adequado, com risco apenas de dor leve durante a coleta e a possibilidade de formação de manchas rochas no local onde for realizada a coleta.

Quais as vantagens em participar deste estudo?

A avaliação do médico geneticista, juntamente com a realização dos exames complementares, pode identificar a causa do problema. Com isso, pode-se orientar a prevenção de complicações mais específicas.

Os exames realizados no DNA e nos cromossomos podem mostrar se existe ou não alterações pequenas em um dos cromossomos do paciente, podendo ajudar o geneticista a orientar sobre risco de acontecer novamente o problema n

Os conhecimentos que vierem desta pesquisa poderão ajudar a entender as causas de problemas genéticos.

A participação é obrigatória?

Não. Só participarão os interessados. Mesmo assim, se durante o estudo não houver mais interesse, a participação poderá ser interrompida. Se a participação nesse estudo for interrompida, os cuidados médicos normais **não** serão interrompidos ou modificados, atualmente ou no futuro.

Não haverá qualquer forma de pagamento ou remuneração aos indivíduos que participarem deste estudo.

Quem terá acesso aos resultados?

Todos os resultados dos exames serão transmitidos ao paciente ou seu responsável pelo médico assistente. Se ele achar conveniente, será agendada consulta com o geneticista para explicar o resultado.

Se os resultados e informações forem utilizados para fins de publicação em congressos ou revistas científicas, nenhuma identificação do paciente será utilizada.

Com quem posso esclarecer minhas dúvidas?

As dúvidas poderão ser esclarecidas, de preferência, com as médicas geneticistas Fabíola Paoli Monteiro e Vera Lopes Gil da Silva Lopes. Para contato, pode-se agendar horário pelo telefone da UNICAMP (19) 35218904.

A secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, também poderá ser contatada, em caso de informação ou reclamações, pelo telefone (19) 35217232

AUTORIZAÇÃO

Sua autorização significa que você permite a inclusão do paciente pelo qual é responsável no estudo. Portanto, autoriza a utilização dos dados para a pesquisa. Fica claro, também, que os resultados dos exames deste paciente serão entregues aos responsáveis pelo médico responsável pelo atendimento.

Assinando este documento, confirmo que o (a) Dr. (a): _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos, os riscos, desconforto e possíveis vantagens em participar desse estudo. Eu li, foi explicado e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo.

Nome do paciente:

Nome do responsável:

Idade: _____ Parentesco: _____ R.G.: _____

Endereço e telefone para contato:

Assinatura do participante ou responsável

Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens em participar desse estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado:

Assinatura do pesquisador ou associado

Data

AUTORIZAÇÃO PARA ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA

Eu concordo que o DNA de minha família seja estocado ☐

Eu não concordo que o DNA de minha família seja estocado ☐

Assinatura: _____

Apêndice 3

Investigação laboratorial da Síndrome Velocardiofacial

e possíveis fenocópias

Coordenadora: Prof^a. Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Nome do paciente: _____

Número de registro: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F

Hospital Participante: _____

Médico Responsável Local: _____ Data: ____/____/____

Critérios de inclusão

Indivíduos com suspeita clínica de Síndrome Velocardiofacial e:

- Ecocardiografia
- Nasofibroscopia (casos sem fenda palatal)

Outros exames desejáveis: avaliação oftalmológica, avaliação auditiva; ultra-som abdominal e de vias urinárias; ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio.

Dados antropométricos						
Ao nascimento	Peso : Kg	pt	Compriment o: cm	pt	PC : cm	Pt
Atual	Peso : Kg	pt	Estatura: cm	pt	PC : cm	Pt
DICE: cm			DICI : cm		Dedo médio/Mão %	Pt

Sinais clínicos
1 – Cardiopatia congênita Realizou ecocardiografia? () Sim () Não () Aguarda resultado () Normal () Anomalias Conotruncais (Tetralogia de Fallot, interrupção de arco aórtico) () Defeito de septo interventricular () <i>Truncus arteriosus</i> () Anel vascular () Outras: -
2 – Anomalias palatais Realizou nasofibroscopia? () Sim () Não () Aguarda resultado () Normal () Insuficiência velo-faríngea () Fenda palatal ou () fenda palatal submucosa () Fenda labial com ou sem fenda palatal: () FL, () FLP () Úvula bífida () Voz anasalada () Disfagia () Outras:
3 – Fácies característica () Sim () Não () Orelhas baixas/dismórficas () Face alongada () Hipertelorismo () Queda palpebral () Nariz típico (raiz proeminente, hipoplasia alar, ponta bulbosa/bífida) () Microcefalia () Outras:
4 – Alterações imunológicas () Sem sinais e sintomas () Não avaliado () Imunodeficiência: () diminuição de linfócitos T, () deficiência de IgA, ()

deficiência humoral, () infecções de repetição () Doenças auto-imunes: () Artrite reumatóide juvenil, () PTI (Púrpura trombocitopênica idiopática), () hipo/hipertireoidismo () Hipocalcemia secundária a hipoparatiroidismo
5 – Desenvolvimento neuro-cognitivo e comportamental
() Normal () RDNPM () Atraso/ distúrbio de linguagem () Dificuldade de aprendizagem () Distúrbio comportamental/psiquiátrico: () TDAH (Transtorno de déficit de atenção/ Hiperatividade), () traços autísticos, () esquizofrenia, () impulsividade, () perseveração
6 – Desenvolvimento somático
() Normal () Dificuldade alimentar () Baixa estatura () Alterado – descrever: _____
7 – Hipoacusia
() Sem sinais e sintomas () Não avaliado () Avaliado: () normal () Neurosensorial () Condutiva () Outros: _____
8 – Alterações oftalmológicas
() Sem sinais e sintomas () Não avaliado () Avaliado: () normal () <i>Embriotoxon</i> posterior () Tortuosidade de vasos retinianos () Estrabismo () Outros – coloboma, hipoplasia de nervo óptico, catarata, alterações de íris
9 – Alterações neurológicas
() Não avaliado () Avaliado por tomografia computadorizada Descrever: _____ () Avaliado por ressonância magnética: () Atrofia cerebral () Anomalias de corpo caloso () Hipoplasia cerebelar () Alterações de substância branca () Polimicrogiria () Outros – descrever: _____

Apêndice 4

Investigação clínico-dismorfológica em indivíduos com fenda palatal, defeitos cardíacos e esquizofrenia associados ao espectro das deleções 22q11.2

Aluna: Fabíola Paoli Monteiro.

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil-da-Silva Lopes.

Checklist Cardiológico

Nome do paciente: _____

Número de registro: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F

Sinais clínicos

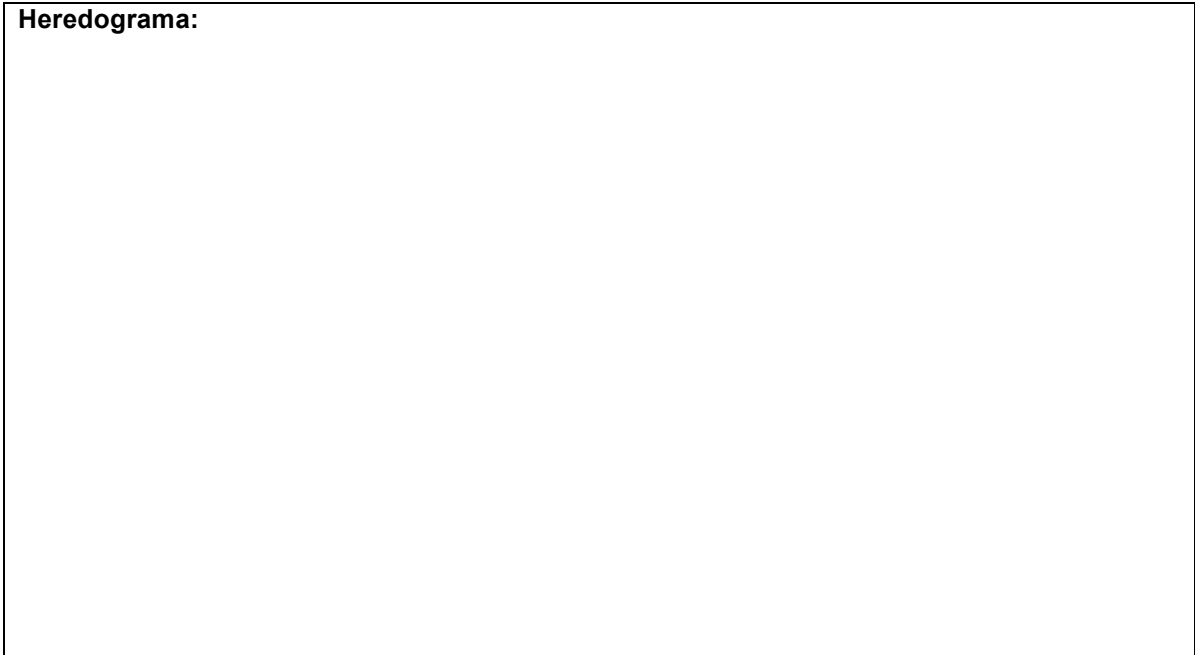
1 – Cardiopatia congênita

- () Tetralogia de Fallot
- () *Truncus arteriosus*
- () Defeito de septo interventricular
 - Apical/Subpulmonar ()
 - Com Estenose Pulmonar ()
 - Com Atresia Pulmonar ()
 - Sem atresia/estenose pulmonar ()
- () Estenose Pulmonar
- () Interrupção de arco aórtico
 - Tipo B ()
 - Distal à A. Subclávia
- () Arco aórtico à D
- () A. Subclávia de origem anômala
- () Anel vascular
- () Anomalias vasculares pulmonares
- () Defeito septo interatrial/CIA
- () Dupla via de saída de VD
- () Transposição de Grandes Vasos
- () Outras: _____

2 – Anomalias palatais
() Sim () Não () Não informado
Qual?: _____
3 – Alterações imunológicas/Infecções de repetição
() Sim () Não () Não informado
Qual?: _____
4 – Alterações endocrinológicas/Hipocalcemia
() Sim () Não () Não informado
Qual?: _____
5 – Alterações neurocognitivas e comportamentais
() Sim () Não () Não informado
Qual?: _____
6 – Alterações de trato urinário
() Sim () Não () Não informado
Qual?: _____

7 – Exame dismorfológico							
Dados antropométricos							
Atual	Peso:	Kg	pt	Estatura:	cm	pt	PC:
							cm
DICE:		DICI:		Dedo médio/Mão	Pt		
cm		cm		%			
Face característica () Sim () Não () Face alongada () Orelhas -- Baixas () -- Dismórficas () Descrever: () Hipertelorismo () Queda palpebral () Nariz típico ■ Raiz proeminente () ■ Ponte alta/tubular () ■ Hipoplasia alar () ■ Ponta bulbosa/bífida () () Microcefalia () Descrever outros dismorfismos:							

Heredograma:





Apêndice 5

Investigação clínico-dismorfológica em indivíduos com fenda palatal, defeitos cardíacos e esquizofrenia associados ao espectro das deleções 22q11.2

Aluna: Fabíola Paoli Monteiro.

Orientador: Profa. Dra. Vera Lúcia Gil-da-Silva Lopes.

Checklist Psiquiátrico

Departamento de Genética Médica / FCM / UNICAMP

Nome do paciente: _____

Número de registro: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F

Sinais clínicos

1 – Distúrbios neuropsiquiátricos e comportamentais

- () Retardo do desenvolvimento neuropsicomotor
- () Déficit intelectual
- () Atraso/ distúrbio de linguagem
- () Dificuldade de aprendizagem
- () TDAH (Transtorno de déficit de atenção/ Hiperatividade)
- () Transtorno afetivo bipolar
- () Depressão
- () Ansiedade
- () Personalidade excessivamente introspectiva
- () Desinibição excessiva
- () Autismo/Traços autísticos,
- () Impulsividade
- () Perseveração

2 – Perfil Neurocognitivo

3 – Alterações estruturais de SNC

- () Atrofia cerebral
() Anomalias de corpo caloso
() Hipoplasia cerebelar
() Alterações de substância branca
() Polimicrogiria
() Outros: _____

Descrever RNM crânio:

4 – Estudo Neurofuncional

Heredograma:

6 – Exame dismorfológico

Dados antropométricos						
Atual	Peso:		Estatura:		PC:	
	Kg	pt	cm	pt	cm	Pt
DICE:			DICI:		Dedo médio/Mão	Pt
cm			cm		%	

Face característica () Sim () Não

() Face alongada

() Orelhas

-- Baixas ()

-- Dismórficas ()

Descrever:

() Hipertelorismo

() Queda palpebral

() Nariz típico

■ Raiz proeminente ()

■ Ponte alta/tubular ()

■ Hipoplasia alar ()

■ Ponta bulbosa/bífida ()

() Microcefalia

() Descrever outros dismorfismos:

Indicaria pesquisa de deleção 22q11.2? () Sim () Não