

Síndrome de DiGeorge: Aspectos clínico-imunológicos e manejo

DiGeorge Syndrome: Clinical - immunologic aspects and management

Karina M. de Melo¹, Beatriz T. Costa Carvalho²

Resumo

Objetivo: revisar a literatura sobre a Síndrome de DiGeorge (SDG) com ênfase para as principais manifestações clínicas e abordagens diagnóstica e terapêutica.

Fonte de dados: Literatura médica publicada sobre o assunto nos últimos dez anos utilizando PubMed, MEDLINE e livros médicos especializados. Palavras chave usadas na pesquisa: Síndrome de DiGeorge, FISH, síndrome Velo-cárdio-facial, imunodeficiência primária, infecções recorrentes.

Síntese de dados: A SDG é distúrbio congênito resultante da migração anormal das células embrionárias da terceira e quarta bolsas faríngeas, levando a hipo ou aplasia do timo, defeitos da paratireóide, arco aórtico e imunodeficiência celular. Além de hipocalcemia neonatal e dismorfismos faciais típicos, as alterações observadas ocorrem principalmente nos sistemas imunológico e cardiovascular. Os principais defeitos cardíacos relatados são: Anomalia conotruncal, interrupção do arco aórtico e Tetralogia de Fallot. Quanto às anormalidades do sistema imunológico, os pacientes podem ser assintomáticos ou cursar com defeitos graves de células T, dependendo do grau de comprometimento tímico.

Conclusões: O diagnóstico, após suspeição clínica deve ser confirmado pelo teste FISH. O manejo destes pacientes visa principalmente o controle das infecções de repetição, correção dos distúrbios cardíacos e controle de co-morbidades. O tratamento definitivo nos casos mais graves é o transplante tímico, com resultados promissores.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):47-50 imunodeficiência primária, imunodeficiência celular, tetralogia de Fallot, dismorfismos faciais, síndrome velo-cárdio-facial.

Abstract

Objective: To review literature about DiGeorge Syndrome (DGS) emphasizing on main clinical manifestations, diagnostic, and therapeutic boarding.

Data sources: Medical literature published on the last 10 years, identified using PubMed, Medline and specialized medical books. Keywords used: DiGeorge syndrome, FISH, Velo-cardio-facial-syndrome, primary immunodeficiency, recurrent infections.

Summary of the findings: DGS is a congenital disturb resultant of abnormal migration of embryonic cells into the third and fourth pharyngeal pouches, taking to hipo or aplasy of the thymus, defects of the parathyroid glands, aortic arch and cellular immunodeficiency. Apart from neonatal hypocalcemia and typical face dysmorphism, the observed alterations occur mainly in the immunologic and cardiac system. The main cardiac defects are: conotruncal anomaly, interrupted aortic arch and tetralogy of Fallot. Concerning to the abnormalities of the immunologic system, the patients can be asymptomatic or present serious defects of T cells, depending on the degree of the injury of the thymus.

Conclusions: The diagnosis, after clinical suspicion must be confirmed by the FISH. The management of these patients mainly aims the control of the recurrent infections, correction of the cardiac defects and control of co-morbidities. The definitive treatment in the most serious cases is thymus transplantation, with promising results.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):47-50 primary immunodeficiency, cellular immunodeficiency, Fallot's tetralogy, facial dysmorphisms, velo-cardio-facial syndrome.

1. Pós-graduanda da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
2. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Artigo submetido em 06.02.2007, aceito em 24.04.2007.

Introdução

A Síndrome de DiGeorge (SDG) é um distúrbio congênito resultante de defeito embrionário das células da crista neural das terceira e quarta bolsas faríngeas que vão dar origem ao timo, glândulas paratireóides e parte do arco aórtico^{1,2}. A primeira descrição foi feita por Ângelo DiGeorge em 1965 ao relatar quatro pacientes com hipoparatiroidismo, aplasia tímica e imunodeficiência celular^{3,4}.

A SDG está entre as imunodeficiências primárias do grupo intitulado: **Outras síndromes bem definidas**, com defeito predominante de células T. O espectro clínico da síndrome depende do grau de comprometimento tímico. A

SDG é classificada em total ou completa e parcial. Na SDG completa, que representa menos que 1% dos casos, há diminuição importante de células T, os pacientes cursam com infecções generalizadas, por germes oportunistas, e altos índices de mortalidade. Na SDG parcial, a contagem de células T é normal, com resposta linfoproliferativa variável⁴⁻⁸.

A deleção no braço longo do cromossomo 22 (del 22q11) na banda 1 da região 1, tem sido apontada como a principal causa da SDG. Cerca de 90% dos portadores apresentam uma mutação nova, entretanto, em aproximadamente 8% dos casos há um padrão de herança familiar⁷. Com o emprego da técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) tem se demonstrado que 90% a 95% dos pacientes apresentam a deleção do cromossomo 22, cuja ocorrência estimada é de 1: 3000 nascidos vivos^{1,5}.

Alguns estudos demonstram que outros fatores teratogênicos podem estar envolvidos na ocorrência dessa síndrome, como o alcoolismo materno e o Diabetes gestacional¹.

Os genes possivelmente relacionados ou candidatos ao defeito são: *Tbx1*, *Crkl* e *UFD1L*. O gene *Tbx1*, que codifica uma família de fatores de transcrição (T-box), tem sido o mais estudado. Em experimentos que utilizaram camundongos com mutações neste gene houve alta incidência de defeitos de arco aórtico, além de alterações faciais e palatinas^{6,7}.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas dos pacientes com SDG podem ser observadas ainda no período neonatal, sejam os distúrbios faciais, a tetania hipocalcêmica, ou mesmo em decorrência dos distúrbios cardíacos. Nos lactentes e crianças maiores os defeitos do sistema imunológico tornam-se evidentes.

1- Dismorfismos crânio faciais:

Os pacientes com Síndrome de DiGeorge possuem algumas características faciais que permitem reconhecê-los como: hipertelorismo, inclinação antimongolóide dos olhos, orelhas chanfradas e de implantação baixa e micrognatia⁴. Além disso, têm-se a associação de deformidades de cavidade oral como as fendas palatinas, totais ou parciais¹.

2- Malformações de vias aéreas

A insuficiência velofaringeana, que é definida como o fechamento incompleto da válvula velofaringeana durante a fala, ocorre em até 80% dos casos. Os distúrbios de vias aéreas incluem fístula traqueoesofágica, redução de anéis traqueais, tornando-a assim mais curta, laringomalácia, traqueomalácia e broncomalácia^{1,7}.

3- Cardiopatias

Quanto aos defeitos cardíacos, sabe-se que aproximadamente 75-80% dos pacientes com deleção 22q11 têm algum tipo de doença cardíaca ao nascimento. Dentre as cardiopatias congênitas, citam-se as malformações conotruncais, Tetralogia de Fallot, interrupção de arco aórtico, *truncus arteriosus* e defeitos do septo ventricular^{1,9,10}. O mecanismo dessa associação é a presença de defeitos na migração e interação das células da crista neural durante a formação embrionária da árvore aorticopulmonar¹¹.

Nos pacientes com Síndrome de DiGeorge, os defeitos do arco aórtico e a Tetralogia de Fallot são os mais relatados, numa frequência de 41% e 29%, respectivamente. As alterações do arco aórtico incluem: arco aórtico cervical, duplicado, dextroposto ou com origem na artéria subclávia. A ressonância magnética tem sido fundamental para o diagnóstico destas alterações^{1,9}.

Diversos especialistas têm sugerido que todos os pacientes com Tetralogia de Fallot, *truncus arteriosus* e Interrupção de arco aórtico tipo B devam ser submetidos a triagem para microdeleção cromossômica 22q11. Alguns trabalhos relatam ainda a pesquisa de SDG ou del22q11 ainda intra-útero, naqueles pacientes com defeitos cardíacos, associados ou não a defeitos urológicos¹.

4- Malformações renais

As alterações renais podem ocorrer em aproximadamente 30% dos casos. Hidronefrose, agenesia renal e displasia renal multicística são algumas das anomalias descritas. Desta forma a investigação de malformações de trato urinário deve ser realizada como parte da investigação diagnóstica¹⁰.

5- Endocrinopatias e alterações metabólicas

As principais disfunções endocrinológicas são decorrentes de hipo ou aplasia de paratireóides, como a hipocalcemia, hipomagnesemia e a elevação dos níveis de fósforo. A hipocalcemia chega a ocorrer em 17% a 60% dos recém-

-nascidos e é um forte preditor da deleção 22q11. Trabalhos recentes têm mostrado que os baixos níveis séricos de cálcio causando tetania e convulsões também podem ocorrer em pacientes adultos sem doença prévia. Desta forma sugere-se que a hipocalcemia primária em qualquer idade pode ser considerada como fator de risco para a deleção⁵.

O hipoparatiroidismo tem manifestações tardias e atinge aproximadamente 50% dos pacientes. As outras alterações descritas são as deficiências de hormônio de crescimento e os distúrbios de tireóide, estes últimos frequentemente associados a um componente auto-imune¹.

6- Alterações neurológicas e comportamentais

Várias anormalidades no sistema nervoso central têm sido descritas, porém há dificuldade de se relacionar os achados das alterações estruturais com o quadro clínico.

Ao se analisar a atividade cerebral por ressonância magnética em oito pacientes, demonstrou-se que estes apresentavam aumento da atividade no giro supramarginal esquerdo em relação ao grupo controle. O raciocínio abstrato e conceitual, além de cálculos matemáticos, frequentemente é afetado, sugerindo que possa haver também um defeito nas sinapses nervosas⁵.

A esquizofrenia é um exemplo citado entre os distúrbios psiquiátricos, que também podem acometer os pacientes com SDG, especialmente nos adolescentes e adultos jovens⁵.

7- Distúrbios de linguagem

Os pacientes com SDG comumente têm atraso no desenvolvimento da linguagem, decorrente de alterações neurológicas ou defeitos anatômicos, como a fenda palatina ou insuficiência velofaringeana¹.

Após a aquisição da fala, alguns pacientes com SDG podem apresentar dificuldade de articulação das palavras ou disfunções vocais, como voz anasalada e rouquidão⁵.

8- Doença auto-imune e neoplasia

As imunodeficiências celulares de um modo geral são comumente relacionadas a maior risco para o desenvolvimento de doenças auto-imunes e neoplasias. Na SDG, os linfomas de células B são as neoplasias mais comumente descritas, principalmente em pacientes com defeito grave de célula T^{4,12}.

Quanto às doenças auto-imunes, citopenias auto-imunes e artrite reumatóide juvenil (ARJ) podem ocorrer em 20 a 100 vezes mais que na população geral⁴. É comum o comprometimento de várias articulações o que pode tornar mais difícil o manejo destes pacientes. Outro fator de relevância é que a ARJ parece ser mais freqüente nos indivíduos com deficiência de IgA⁵.

Anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), psoríase, vitiligo e enteropatia auto-imune são descritas em várias faixas etárias, com predomínio de PTI e artrite reumatóide (AR) em pacientes adultos⁹.

9- Sistema Imunológico:

Disfunções do sistema imunológico são descritas em até 80% dos pacientes e embora haja variabilidade na apresentação clínica, a Síndrome de DiGeorge é classicamente definida como uma imunodeficiência mediada por células. Caracterizada por baixo número de linfócito T, baixa resposta a mitógenos e incapacidade de reagir a enxerto alógeno de pele, além de maior suscetibilidade a infecções por vírus e fungos⁴.

Os pacientes são classificados de acordo com a gravidade das alterações imunológicas em: SDG completa e parcial. Na forma completa de SDG o número de linfócitos T é inferior a 1% a 2% dos leucócitos totais e na SDG parcial o número de células T é normal, com resposta adequada a linfoproliferação por mitógenos^{8,13}.

Em pacientes com disfunção importante do sistema imunológico podem ocorrer infecções graves por adenovírus, rotavírus e parainfluenzae, assim como citomegalovirose disseminada, reação enxerto *versus* hospedeiro e linfoma de células B⁴. As infecções de trato respiratório sejam virais e prolongadas ou secundárias a bactérias, têm correlação com os defeitos de células T. Em muitos casos pode haver infecções de repetição, sem comprometimento celular, mas decorrente de defeitos anatômicos regionais, principalmente de vias aéreas⁵.

Felizmente trabalhos recentes demonstram que os distúrbios celulares são na maioria das vezes de intensidade leve a moderada, e que grande parte dos pacientes tem função tímica normal. Ao nascimento os pacientes podem ter número reduzido de células, mas com resposta significativa à estimulação com mitógenos e antígenos, além de produção normal de anticorpos a antígenos vacinais⁴.

Os estudos realizados para avaliar a resposta à imunização com vírus vivo inativado (sarampo, caxumba e rubéola) em pacientes com SDG parcial, não mostraram aumento de efeitos adversos, com bons resultados quanto à eficácia e segurança da vacinação, possibilitando assim, certo controle quanto às infecções virais^{4,14}. Entretanto, estes pacientes comumente têm baixa produção de anticorpos após imunização contra antígenos polissacarídicos⁴.

Os critérios definidos para a administração segura de vacinas com vírus vivo inativado são: contagem de células T CD4+ igual ou acima de 500 cels/mm³ e resposta adequada a mitógenos; embora não haja relato de reações adversas graves nos indivíduos com baixo número de células T¹¹. A produção de anticorpos geralmente é normal, no entanto a deficiência de IgA é freqüente nesses pacientes, sendo relatada em até 10% dos casos¹.

Cerca de 25% dos pacientes adultos com SDG cursam com infecções de repetição. Em estudo recente com 22 pacientes com SDG, todos apresentavam infecções sugestivas de defeitos de resposta humoral como otites, sinusites e pneumonias; e apesar da contagem diminuída de linfócitos T CD3+ total e CD4+, a função estava normal em 86% dos casos^{3, 5}.

As taxas de mortalidades são altas quando há defeito grave de célula T, principalmente nos casos de aplasia do timo, sendo indicado nestes casos o transplante de células tímicas, com sobrevida em torno de 50%, consideravelmente superior aos pacientes sem tratamento que é de apenas 27%¹⁵. O transplante tímico é considerado um tratamento eficaz e bem tolerado nos pacientes com SDG completa^{4,15}. No trabalho de Markett et al, em que doze pacientes foram submetidos a transplante de timo, os principais efeitos adversos ocorreram três meses após, e os mais importantes foram: trombocitopenia, hipotireoidismo e alopecia¹⁵.

Diagnóstico e manejo dos pacientes

Identificação de casos suspeitos de del22q11

A importância da identificação precoce dos pacientes com del22q11 deve-se às inúmeras co-morbidades associadas. Desta forma pode-se intervir mais precocemente nos casos com alteração de desenvolvimento e da fala. Possibilitar o aconselhamento genético, pois alguns estudos relatam que 6% a 10% dos casos são de caráter familiar⁷. Nos casos de SDG completa, avaliar a indicação do transplante tímico em tempo adequado.

Embora mais difícil, pode-se suspeitar de um recém-nascido com a deleção por alguns sinais clínicos, como características faciais; ocorrência de hipocalcemia, às vezes manifestada com convulsões de difícil controle; ausência de timo na radiografia de tórax e cardiopatias congênitas.

Em virtude da grande associação de cardiopatia congênita e deleção 22q11, foram estabelecidos alguns critérios

para a realização do teste FISH, de acordo com as recomendações abaixo¹.

Recomendações atuais para realização de teste FISH para del22q11:

- 1- Feto, Recém nascido ou lactente com:
 - - Tetralogia de Fallot
 - - *Truncus arteriosus*
 - - Interrupção de arco aórtico
 - - Anomalia isolada de arco aórtico
 - - Defeito de septo ventricular perimembranoso com anomalia de arco aórtico.
- 2- Considerar o teste em criança com defeito de septo ventricular perimembranoso associado a qualquer outra característica clínica de del22q11;
- 3- Realizar o teste em feto, recém-nascido, lactente ou criança maior com outros tipos de cardiopatia congênita e fenótipo de del22q11;
- 4- Realizar o teste em qualquer criança ou adulto com uma das lesões cardíacas de alto risco e fenótipo de del22q11.

Avaliação do sistema imunológico

Deve ser realizada da seguinte maneira: a) Hemograma: Contagem do número absoluto de linfócitos; b) Quantificação da população e subpopulações de células T (CD3+, CD4+ e CD8+); c) Avaliação funcional de linfócitos T *in vitro* pela estimulação com mitógenos como a fitohe-maglutinina e a Conavalina ou antígenos como Candida, tétano, difteria; d) Dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG). É normal na maioria dos pacientes.

Avaliação do sistema cardiovascular

Nos casos suspeitos de del22q11 é essencial a avaliação do sistema cardiovascular com radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma. Naqueles pacientes com quadro sugestivo de defeito do arco aórtico está indicada a realização de ressonância magnética¹.

Acompanhamento dos pacientes

Nas crianças que apresentam sintomas no período neonatal, a reposição de cálcio e a correção dos defeitos cardíacos são as medidas iniciais. Deve-se estar atento também para o exame do palato, em busca de possíveis fendas.

Quanto às alterações cardíacas, a gravidade varia de acordo com o defeito e o manejo destes pacientes requer profissionais habilitados. As variações de temperatura, taquipnéia, os distúrbios hidro-eletrolíticos e metabólicos contribuem para maior instabilidade cardíaca. De modo geral o tratamento definitivo é cirúrgico devendo ser realizado nos primeiros dias de vida, após estabilização clínica e hemodinâmica. O tratamento medicamentoso dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva inclui restrição hídrica, digoxina e diuréticos¹⁶.

O uso de vacinas de vírus vivo deve se possível, ser postergado até avaliação da resposta a anticorpos vacinais, resposta normal a linfoproliferação a antígenos e contagem de células T CD8+ igual ou maior de 300 cels/mm³ nas crianças com um ano de idade⁴.

A avaliação de audição e da linguagem deve ser feita a partir de um a dois anos de idade, com intervenção precoce nas crianças com atraso da fala. Posteriormente, avaliações anuais para se investigar a presença de insuficiência velofaringeana, caracterizada por refluxo de líquidos pelo nariz. Nos casos suspeitos está indicada a naso-endoscopia ou vídeo-fluoroscopia para confirmar o diagnóstico, e o tratamento é eminentemente cirúrgico. A realização de tomo-

grafia computadorizada de crânio deve ser considerada nas crianças com atraso de desenvolvimento⁶.

Em pacientes com deficiência de IgA e infecções de repetição, o uso de antibióticos por longo prazo pode ser necessário. Os pacientes com diminuição de células T CD4+ podem receber sulfametoxazol- trimetoprim, e o uso de gamaglobulina intravenosa está indicada nos casos de hipogamaglobulinemia grave ou função defeituosa de anticorpos⁴.

O tratamento para pacientes com alterações importantes do sistema imunológico consiste no transplante de timo ou medula óssea, com resultados promissores.

Referências

1. Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New Insights. *Clin Perinatol* 2005; 32:963-978.
2. Zuliani A. Outras síndromes bem definidas. In: Grumach AS (ed) *Alergia e Imunologia na infância e adolescência*. São Paulo, Editora Atheneu, 2001, p.468-469.
3. Kornfeld SJ, Zeffren B, Christodoulou CS, Day NK, Cawkwell C, 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; 105: 983-7.
4. Ochs HA, Nelson DL, Stihem ER. Other well-defined Immunodeficiency Syndromes. In: Ochs HD, Stihem ER (ed) *Immunologic disorders in infants and children*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2004, p 523-530.
5. Perez E, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndrome). *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:678-683.
6. Zhang L, Zhong T, Wang Y, Jiang Q, Song H, Gui Y. TBX1, a DiGeorge syndrome candidate gene is inhibited by retinoic acid. *Int J Dev Biol* 2006; 50: 55-61.
7. Souza CF, Canabarro CB, Lammerhirt EM, Passaglia JP. Síndrome de DiGeorge: Uma revisão bibliográfica in: <http://genetica.fffcmipa.tche.br/> acesso em 30/08/2006
8. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, Shearer WT, Noroski LM. Long term assessment of T cell population in DiGeorge Syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:573-9.
9. Earing M, Ackerman MJ, Driscoll DJ. Cardiac phenotype in the chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 2002; 15:119-123.
10. Minier F, Carles D, Pelluard F, Alberti EM, Stern L, Saura R. Síndrome de DiGeorge, étude rétrospective de 52 cas. *Arch de Pediatr*. 2005;12:254-257.
11. Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency disease. *J Allergy Clin Immunol*; 2006 17: S435-41.
12. Sato T, Tatsuozawa O, Koike Y, Wada Y, Nagata M, Kobayashi S, et al. B cell lymphoma associated with DiGeorge syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;158:609-15
13. Sedivá A, Bartunková J, Zachová R, Polucková A, Hrusák O. Early development of immunity in DiGeorge syndrome. *Méd Sci Monit* 2005;11:182-187.
14. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of Live Viral Vaccines in Patients With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome (DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome) *Curr Opin Pediatr*.2002; 14:678-683.
15. Markett ML, Sarzotti M, Ozaki DA, Sempowski GD. Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003; 102:1121-1130.
16. Pagotto LT, Hawkins JA, Tani LY, Pollard H, Minisch LL Management of cardiac anomalies associated with velocardiofacial syndrome. *Prog Pediatric Cardiol* 2002;15: 135-144.

Correspondência:
 Beatriz T Costa Carvalho
 Rua dos Otonis 725 - Vila Mariana
 04025-000 - São Paulo - SP
 Fone: 0XX-11-5574.0548
 Fax: 0XX-11-5579.1590
 e-mail: alerggia.reumato@terra.com.br