**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

STÉFANY LOPES LUCAS EMPKE

**Caracterização fenotípica em indivíduos com microarranjos na
região cromossômica 22q11**

**BAURU
2015**

STÉFANY LOPES LUCAS EMPKE

**Caracterização fenotípica em indivíduos com microarranjos na
região cromossômica 22q11**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Dra. Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo
Co-Orientador: Dr. Antonio Richieri Costa

**BAURU
2015**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

Rua Silvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 - Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antônio Zago – Reitor da USP

Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Stéfany Lopes Lucas Empke

Bauru, ____ de _____ de _____.

E55c

Empke, Stéfany Lopes Lucas

Caracterização fenotípica em indivíduos com microarranjos na região cromossômica 22q11 / Stéfany Lopes Lucas Empke. Bauru, 2015. 103p. : il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Dra. Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo
Co-Orientador: Dr. Antonio Richieri Costa

1. Deleção. 2. Aberrações cromossômicas.
3. Síndrome Velocardiofacial, 22q11.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Stéfany Lopes Lucas Empke

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto a SPG: ____/____/____

DEDICATÓRIA

A Deus por ser a fonte de tudo o que sou e de tudo o que tenho.

Aos meus pais Cíntia e Lucas, pelo amor e por me ensinarem desde cedo à importância do conhecimento.

Ao meu marido Fernando, por todo carinho, apoio incondicional e constante incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pela sua infinita bondade e misericórdia que me seguem todos os dias da minha vida, e por me dar a força necessária para continuar e concluir esse trabalho.

À minha querida orientadora **Profa. Dra. Lucilene Arillho Ribeiro Bicudo**, por toda confiança depositada em mim. Agradeço pelo seu desempenho e dedicação durante todo esse tempo. Suas palavras me fizeram ter uma enorme admiração pela pessoa que você é, e nunca serão esquecidas por toda a minha jornada.

Ao meu co-orientador **Dr. Antonio Richieri-Costa**, por todo ensinamento, paciência, incentivo e por sempre ter sido um modelo a ser seguido.

Aos amigos do laboratório de citogenética **Rubens Matias Rodrigues, Tereza Cristina Marques da Silva e Cibele Nazré Alves Pereira Pires**, pela amizade, momentos de alegrias e colaboração.

Aos meus amigos **Bruno Faulin Gamba e Luisa Thomazini de Freitas**, que compartilharam seus conhecimentos e experiências, além da amizade durante toda nossa convivência.

À professora **Dra. Jeniffer de Cássia Rillo Dutka**, pelas valorosas sugestões na elaboração desse trabalho.

Aos **funcionários da Seção de Arquivo de Prontuários** pela atenção e colaboração.

A **todos os colegas do Centrinho**, que contribuíram de alguma forma, com este trabalho.

Agradeço aos meus pais, **Cintia e Lucas** por serem responsáveis por cada degrau avançado. Vocês foram, exemplo de força e perseverança, me ensinaram a não desistir de meus sonhos, e me ensinaram o caminho certo a seguir. Obrigada por estarem comigo, e participarem de cada conquista.

À minha irmã **Caroline** pela amizade, carinho e força nos momentos mais difíceis.

Ao meu marido **Fernando** por acreditar nos meus sonhos, pelo carinho e incentivo, e compreensão demonstrada nesse período e por sempre caminhar ao meu lado.

À minha querida amiga **Marina Bichusky**, por sempre estar ao meu lado me ajudando, com cada palavra de apoio e amor.

Agradeço a **todos os meus familiares e amigos** que de alguma forma contribuíram para que me tornasse a pessoa que hoje sou.

Enfim, agradeço a todos que estiveram presentes nesta etapa, e de alguma forma contribuíram para que desse certo.

A todos vocês, muito obrigada.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e
os seus planos serão bem-sucedidos.”*
Provérbios 16:3

"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."

Galileu Galilei

RESUMO

Empke SLL. Caracterização fenotípica em indivíduos com microarranjos na região cromossômica 22q11 [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Objetivo: Descrever as manifestações clínicas de indivíduos com hipótese diagnóstica da Síndrome de deleção 22q11 (SD22q11) confirmados por testes genéticos, na primeira avaliação e durante o acompanhamento dos mesmos em avaliações subsequentes para uma melhor definição do curso natural da doença. Local: Laboratório de Genética e Citogenética Humana do HRAC-USP – Bauru/SP. **Casuística e metodologia:** O presente trabalho é retrospectivo e analisou os dados de prontuários de 72 indivíduos cadastrados no HRAC-USP, os quais receberam hipótese diagnóstica da SD22q11 e foram confirmadas por teste genético (MLPA ou FISH). A avaliação envolveu a análise dos dados relatados por todos os setores do HRAC-USP. **Resultados e discussão:** Foram analisados 72 prontuários de indivíduos com a SD22q11. Constatamos que a idade média dos indivíduos quando do cadastro no HRAC-USP foi de seis anos. Também constatamos que houve um longo período de tempo entre os retornos ao hospital e que, nesses retornos, nem todas as especialidades foram contempladas. Esses fatos prejudicaram a análise da história natural da anomalia em questão. Com relação às características fenotípicas, observamos a presença de sinais clínicos típicos, como por exemplo: face alongada, lábios finos, hipoplasia alar, anormalidades menores na orelha, dígitos longos e fendas palpebrais, fissuras labiopalatinas, cardiopatias congênitas, dificuldade de aprendizagem, atraso de linguagem e distúrbios comportamentais. A fissura oral foi a manifestação otorrinolaringológica mais frequente, presente em 75% dos pacientes, onde as fissuras submucosas foram as mais frequentes (43%). As características cognitivas como, atraso de fala (87%), dificuldades de aprendizagem (95%) e distúrbios comportamentais (81%), tiveram um resultado significativo, descritas em quase todos os indivíduos. As cardiopatias congênitas estavam presentes em 47,2% dos prontuários analisados. De um modo geral, comparando a frequência dos sinais clínicos encontrados neste trabalho com dados da literatura, constatamos que as frequências encontram-se dentro do esperado. **Conclusão:** A maioria dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP, pertencentes ao grupo de estudo, apresentou idade superior a 06 anos. Portanto, a observação do curso natural da história da SD22q11 para avaliar características fenotípicas que surgissem ao longo da evolução clínica do indivíduo e que pudessem ajudar no diagnóstico, ficou prejudicada. Mesmo nos casos onde o indivíduo foi cadastrado no HRAC-USP com idade inferior a dois anos, o diagnóstico foi tardio devido a falta de uma ação multidisciplinar e interdisciplinar no hospital. Mesmo não sendo possível avaliar as características fenotípicas surgidas durante a história natural da doença, constatamos que as manifestações clínicas relatadas nos prontuários cursam com as características da SD22q11 e em frequências que corroboram com as da literatura.

Palavras-chave: Deleção. Aberrações cromossômicas. Síndrome Velocardiofacial, 22q11.

ABSTRACT

Empke SLL. Phenotypic characterization in individuals with microarrays in the 22q11 chromosomal region [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2015.

Purpose: To describe clinical manifestations observed in medical records of individuals registered in the hospital with a diagnostic hypothesis of 22q11.2DS confirmed by genetic tests (MLPA OR FISH), since the first assessment in the HRAC-USP and during the follow up of these individuals in subsequent assessments, in order to achieve a better definition to the natural courses of the disease. **Local:** Laboratory of Human Genetics and Cytogenetics (HRAC-USP – Bauru/SP). **Methods:** This retrospective study analyzed 72 medical records of individuals registered at the HRAC-USP, who were diagnosed with 22q11DS and who had this diagnosis confirmed by a genetic test (MLPA OR FISH). The assessment concerned the analysis of reported data in all sectors of the HRAC-USP. **Results and Discussion:** 72 medical records of individuals with 22q11DS were analyzed. It was verified that the average age of individuals when registering at the HRAC-USP was six years old. It was also verified that it took a long period of time for these individuals to return to the hospital and, when they did, not all specialties were contemplated. These facts harmed the analysis of the natural history of the anomaly. About the phenotypic characteristics, some typical clinical signs were observed, such as: long face, thin lips, hypoplasia nasal alar, minor abnormalities in the ear, long digits and narrow palpebral fissures, palatal abnormalities, congenital heart defects, learning disabilities, delay speech and behavioral disorders. An oral cleft was the most frequent otorhinolaryngology manifestation, present in 75% of the patients; among which submucous cleft palate were the most frequent (43%). Cognitive features such as, delay speech (87%), learning disabilities (95%) and behavioral disorders (81%) had a significant result, described in almost all individuals. Congenital heart defects were observed at 4% to 48% of individuals with 22q11.2DS, in this study it was observed in 47.2%. In general, comparing the frequency of some clinical signs observed in this study with the literature data, it was verified that the frequencies were within expectations. **Conclusion:** Most of the individuals registered at the HRAC belonging to the study group were over 6 years old. Therefore, the observation of natural course of the history of 22q11DS to evaluate the phenotypic characteristics that would arise during the clinical evolution of the individual and that could help in the diagnosis was harmed. Even in cases when the individual was registered at the HRAC-USP under the age of two, the diagnosis was delayed due to lack of a multidisciplinary and interdisciplinary action in the hospital. Even not being possible to measure the phenotypic characteristics that emerged during the natural history of the disease, it was verified that the clinical manifestations reported in the records occur with the 22q11DS characteristics and in frequencies that corroborate with the literature.

Keywords: Deletion. Chromosome aberrations. Velocardiofacial Syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Mapa mostrando os pontos de quebra das deleções somáticas e germinativas, duplicações e translocações descritas na região 22q11	20
Figura 2 -	Aspectos faciais de indivíduos com SD22q11.2.....	25
Figura 3 -	Exemplo de anomalia esquelética em indivíduos com SD22q11 ..	33
Figura 4 -	Regiões de deleção.....	35
Figura 5 -	A- Metáfase de um paciente portador de deleção 22q11.2 submetida à técnica FISH. O sinal vermelho indica a região 22q11.2 e o sinal verde a região controle terminal do cromossomo 22, usada como controle. A seta indica o cromossomo 22 deletado, mostrando a presença apenas da região controle. B- Esquema do cromossomo 22 mostrando a região comumente deletada de 3Mb, os marcadores polimórficos de DNA e as sondas de FISH	37
Figura 6 -	Técnica do MLPA. Os passos da técnica envolvendo desnaturação e das sequências alvos, ligação das sondas, PCR com os primers universais e análise dos fragmentos, o que pode ser visualizado nos graficos como deleção ou duplicação.....	38
Figura 7 -	Representação esquemática da posição relativa das regiões de repetição de pequeno número de cópias (Low Copy Repeats – LCRs)	39
Figura 8 -	Esquema longitudinal evidenciando os principais problemas relacionados à SD 22q11.2 e profissionais envolvidos no tratamento	42
Figura 9 -	Caracterização de acordo com a faixa etária	57
Figura 10 -	Principais características fenotípicas	60

Figura 11 - Tipos de fissuras observadas nos indivíduos analisados.....	60
--	-----------

Figura 12 - Manifestações neuropsicológicas	61
--	-----------

- QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão na investigação da SD22q11.2	41
--	-----------

Quadro 2 - Dados dos indivíduos com idade inferior a 2 anos quando cadastrados no HRAC-USP	63-64
---	--------------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais de todos os pacientes analisados	51-53
Tabela 2 -	Características presentes nos 72 pacientes analisados.....	58-59

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	ASPECTOS GERAIS.....	19
2.2	REGIÃO CROMOSSÔMICA 22q11.....	20
2.3	A SÍNDROME DE DELEÇÃO 22q11 (SD22q11).....	21
2.4	ASPECTOS CLÍNICOS DA SD22q11	23
2.4.1	Aspectos faciais	24
2.4.2	Anomalias palatinas e da cavidade oral	25
2.4.3	Insuficiência velofaríngea.....	27
2.4.4	Defeitos cardíacos.....	27
2.4.5	Aspectos cognitivos e psicológicos.....	28
2.4.6	Problemas de aprendizagem	30
2.4.7	Deficiências imunológicas.....	30
2.4.8	Alterações oculares.....	32
2.4.9	Anomalias esqueléticas	32
2.4.10	Dificuldades alimentares	33
2.5	GENES DA REGIÃO 22Q11.2	33
2.6	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	35
2.7	DIAGNÓSTICO CLÍNICO E TRATAMENTO DA SD22q11.2	40
3	OBJETIVO	43
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	47
5	RESULTADOS	55
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÃO.....	75
	REFERÊNCIAS	79
	ANEXO	97

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O termo “desordem genética” refere-se a doenças que são causadas por rearranjos cromossômicos envolvendo grandes regiões (LUPSKI, 1998). Rearranjos cromossômicos podem resultar em deleções ou duplicações intersticiais ou terminais, bem como translocações não balanceadas e todos eles, subsequentemente, podem resultar em um desbalanço da dosagem gênica. Eventos de não disjunção meiótica em portadores normais de translocações balanceadas podem, também, levar a um distúrbio da dosagem gênica na prole.

Embora cada desordem individual seja rara na população, quando combinadas, elas são responsáveis por uma proporção substancial dos defeitos congênitos (BORGONKAR, 1989). Muitos dos rearranjos estão associados com malformação congênita e retardo mental. Assim, desordens genéticas têm um grande impacto na saúde humana.

Embora o cromossomo 22 represente apenas 2% do genoma humano, rearranjos recorrentes nesse cromossomo estão associados a múltiplas doenças e anormalidades do desenvolvimento. A maioria desses rearranjos ocorre na região 22q11.2, sugerindo instabilidade genômica relacionada à estrutura dessa região (SHAIKH et al., 2000; GUO et al., 2011).

A síndrome de deleção 22q11 (SD22q11) se caracteriza por um espectro fenotípico bastante amplo, com efeitos pleiotrópicos que resultam no acometimento de praticamente todos os órgãos e/ou sistemas, altamente variável com mais de 180 sinais clínicos descritos, tanto físicos como comportamentais (CUNEO, 2001; HAY, 2007; STACHON et al., 2007; ROSA et al., 2009).

A maioria dos pacientes apresenta uma deleção pequena em 22q11.2, detectável pela *Hibridação in situ com Fluorescência* (FISH), uma técnica que integra a utilização da citogenética clássica com a genética molecular, por meio do uso de sondas de DNA marcadas com material fluorescente que identificam regiões específicas do genoma. Atualmente, outras técnicas de análise molecular são utilizadas para detectar microdeleções 22q11.2, como o ensaio pela Hibridização Genômica Comparativa (*Comparative Genomic Hybridization, CGH*) e a *Multiplex*

Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). A avaliação molecular de polimorfismos de microssatélite também é um possível método para o diagnóstico dessa síndrome, com várias consequências práticas (ROSA et al., 2009; CANCRINI et al., 2014).

A detecção e análise destas alterações de números de cópias genômicas no 22q11.2 é importante, pois, até o momento, pouca informação está disponível relativa à sua prevalência e diferenças fenotípicas consistentemente associadas. A identificação desses casos variantes é particularmente interessante, pois pode indicar genes ou regiões genômicas que são cruciais para manifestações fenotípicas específicas (JALALI et al., 2008).

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS GERAIS

As doenças causadas por rearranjos cromossômicos devido à arquitetura de regiões cromossômicas instáveis são referidas como doenças genéticas (LUPSKI, 2007). As regiões envolvidas nesses arranjos genéticos são flanqueadas por regiões de repetição de pequeno número de cópias (*low copy repeats* - LCRs), as quais, devido ao alto grau de homologia entre suas sequências duplicadas (>95%), atuam como substrato para a recombinação homóloga não alélica (non-allelic homologous recombination - NAHR) (STANKIEWICZ; LUPSKI, 2002).

Dependendo da orientação das LCRs e número e do tipo das cromátides envolvidas, diferentes rearranjos, no intervalo do segmento cromossômico, são formados: deleções e duplicações complementares (NAHR inter-cromatídica ou inter-cromossômica entre LCRs diretamente orientadas), deleções e fragmento em anel acêntrico (NAHR inter-cromatídica entre LCRs diretamente orientadas) e inversões (NAHR inter-cromatídica entre LCRs indiretamente orientadas) (VERGÉS et al., 2014).

Portanto, rearranjos cromossômicos podem resultar em deleções ou duplicações intersticiais ou terminais, bem como translocações não balanceadas e todos eles, subsequentemente, podem resultar em um desbalanço da dosagem gênica. Eventos de não disjunção meiótica em portadores normais de translocações balanceadas podem, também, levar a um distúrbio da dosagem gênica na prole. Cada um desses rearranjos ocorre esporadicamente na população e, dessa forma, representa o produto de uma nova mutação. Muitos desses rearranjos ocorrem em regiões específicas do genoma, sugerindo mecanismos particulares. Embora cada desordem individual seja rara na população, quando reunidas, elas são responsáveis por uma proporção substancial dos defeitos de nascimento (BORGAKAR, 1989).

2.2 REGIÃO CROMOSSÔMICA 22q11

Embora o cromossomo 22 represente apenas 2% do genoma humano, rearranjos recorrentes nesse cromossomo estão associados a múltiplas doenças e anormalidades do desenvolvimento. A maioria desses rearranjos ocorre na região 22q11.2, sugerindo instabilidade genômica relacionada à estrutura dessa região (SHAIKH et al., 2000; GUO et al., 2011).

A área pericentromérica do cromossomo 22 contém oito LCRs distintas altamente homologas, denominadas LCR22, que compreendem aproximadamente 11% da região 22q11. De acordo com a sua posição em relação ao centrômero, as regiões LCR22 são designadas como LCR22-2, LCR22-3a, LCR22-3b, LCR22-4, LCR22-5, LCR22-6, LCR22-7 e LCR22-8 (Figura 1) (BABCOCK et al., 2007). Dentre essas LCR22, quatro delas estão localizadas nas regiões mais frequentemente deletadas: LCR22-2 (ou LCR22-A), LCR22-3a (ou LCR22-B), LCR22-3b (ou LCR22-C) e LCR22-4 (ou LCR22-D) (TORRES-JUAN et al., 2007).

Fonte: Adaptado de TORRES-JUAN et al., 2007.

Figura 1 - Mapa mostrando os pontos de quebra das deleções somáticas e germinativas, duplicações e translocações descritas na região 22q11

Microdeleções e duplicações recorrentes na região 22q11 ocorrem por meio ou recombinação homóloga não alélica (NAHR), inter ou intra cromossômica,

causada por desalinhamento de duplicações segmentares ou devido à presença de várias regiões de repetições de pequeno número de cópias (BLENNOW et al., 2008). As LCRs compõem cerca de 5% do genoma humano e têm homologia de 95-99%, o que as tornam propensas a interagir e facilitar a RHNA levando ao ganho, perda ou inversão da sequência de DNA, dando origem a uma série de síndromes, os assim chamados distúrbios genômicos. Para a maioria das regiões de microdeleção, a duplicação recíproca tem sido identificada com uma frequência menor em comparação a deleção (BLENNOW et al., 2008; GUO et al., 2011).

2.3 A SÍNDROME DE DELEÇÃO 22q11 (SD22q11)

A susceptibilidade da banda 22q11 a rearranjos cromossômicos leva a diferentes síndromes com anomalias congênitas: Síndrome Velocardiofacial (SVCF; OMIM#192430) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014d) e Síndrome DiGeorge (SDG; OMIM#188400) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014c), Síndrome do olho de gato (CES; OMIM#115470) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014a) e der (22) (ZACKAI; EMANUEL, 1980; EDELMANN et al., 1999; MCDERMID; MORROW, 2002; EMANUEL, 2008; DRAAKEN et al., 2010). As síndromes da deleção 22q11 (SD22q11) são um grupo de condições que apresentam uma deleção no braço longo do cromossomo 22. Elas compartilham um espectro característico com diversas anomalias congênitas como defeitos cardíacos congênitos, deficiências imunológicas secundárias, aplasia ou hipoplasia do timo, hipocalcemia, devido a glândulas paratireóides pequenas ou ausentes, anomalias palatinas, anormalidades da fala, dificuldade cognitiva e transtornos psiquiátricos (ZIOLKOWSKA et al., 2008; FOMIN et al., 2010).

Segundo a Fundação Educacional da SVCF (Velo-Cardio-Facial Syndrome Foundation), a prevalência desta síndrome é de 1:2000. No entanto, sua prevalência pode ser maior, visto que alguns casos vão a óbito nos primeiros dias de vida devido à cardiopatias graves ou a outras malformações incompatíveis com a vida (SHPRINTZEN, 2005, 2008). No entanto, outros estudos revelam que a frequência da deleção 22q11.2 é de aproximadamente 1:4000 nascidos vivos (LINDSAY, 2001; ÓSKARSDÓTTIR; VUIJC; FASTH, 2004; MCDONALD-MCGINN; SULLIVAN, 2011;

RUMP et al., 2014). A deleção 22q11 é esporádica em aproximadamente 90% dos casos e herdada de um dos pais em 10% deles (MCDONALD-MCGINN et al., 2001). A identificação de uma deleção esporádica implica em baixo risco de recorrência (1 a 3%), enquanto que em uma deleção herdada, há um risco de 50% de transmissão da deleção (NORA; NORA, 1983; MCDONALD-MCGINN et al., 1999).

Para unificar esse grande número de distúrbios relacionados à deleção 22q11, Wilson et al. (1993) propôs o acrônimo CATCH22 (*Conotruncal heart defect, Abnormal face, T-cell deficiency, Clefting and Hypocalcemia*), decorrentes de uma anormalidade no cromossomo 22, mas foi rejeitado por muitos geneticistas clínicos devido à conotação negativa associada ao termo “catch-22” (traduzido para o português como “ardil-22”), do romance de Heller (1962), que significa uma situação de perdedor (ROBIN; SHPRINTZEN, 2005; SHPRINTZEN, 2008; ROSA et al., 2009).

Assim, optou-se inicialmente pelo uso do termo síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial, mas Bassett et al. (1998) sugeriram o termo síndrome de deleção 22q11 (SD22q11), um termo que unifica etiológicamente as nomenclaturas Velocardiofacial (VCF), Síndrome DiGeorge (SDG) e da síndrome de anomalia facial conotruncal, designação utilizada até hoje (HAY, 2007; ROSA et al., 2009; SORENSEN et al., 2010; TAN et al., 2010).

O primeiro relato da microdeleção 22q11 foi descrito por Scambler et al. (1991) e outros estudos subsequentes definiram a região crítica e a deleção típica utilizando-se cariótipo de alta resolução e a técnica de hibridização *in situ* com fluorescência (FISH) (FOMIN et al., 2010).

Para determinar as bases moleculares das deleções na região 22q11, desenvolveu-se um mapa físico com análise de haplótipos em indivíduos com as síndromes DG/VCF. Três classes de deleções foram identificadas: 3 Mb em 90% dos indivíduos com síndrome VCF, conhecida como a região tipicamente deletada (*typically deleted region*, TDR); 1,5 Mb em 7% a 8% dos indivíduos, identificada como região crítica DiGeorge (DGRC); rearranjos menores dentro da região crítica de 3 Mb, presentes em 2 a 3% dos casos (AUGUSSEAU et al., 1986; LINDSAY et al., 1995; CARLSON et al., 1997; EDELMANN et al., 1999; REISH et al., 2003; RUITER et al., 2003; D'ANTONI et al., 2004; SHAIKH et al., 2007; STACHON et al.,

2007; BASHIR et al., 2008; BLENNOW et al., 2008; EMANUEL, 2008; ROSA et al., 2009; DRAAKEN et al., 2010).

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS DA SD22q11

A SD22q11 se caracteriza por um espectro fenotípico bastante amplo, com efeitos pleiotrópicos que resultam no acometimento de praticamente todos os órgãos e/ou sistemas, altamente variável com mais de 180 sinais clínicos descritos, tanto físicos como comportamentais (Anexo A) (CUNEO, 2001; HAY, 2007; STACHON et al., 2007; ROSA et al., 2009).

Nenhuma dessas características, contudo, ocorre com 100% de frequência, indicando a inexistência de manifestações patognomônicas ou obrigatórias para a síndrome, o que dificulta o seu diagnóstico clínico (SHPRINTZEN, 2005; SHPRINTZEN et al., 2005; HAY, 2007; SHPRINTZEN, 2008; ROSA et al., 2009; BRANDÃO, 2010). Entretanto, algumas delas são cardinais e deveriam levar a um alto índice de suspeita, como a presença de fissura palatina e a sequência de Pierre-Robin (SHPRINTZEN, 2005; ROSA et al., 2009).

Distinta de outras síndromes de microdeleção cromossômica, em que aspectos do fenótipo parecem estar relacionados com o tamanho da deleção, na SD22q11 a maioria dos estudos não mostra correlação entre o tamanho da deleção e a gravidade do fenótipo (BERTI et al., 2001; STACHON et al., 2007; MAYNARD et al., 2008; SIMIONI, 2008; ROSA et al., 2009; VITHEESAMRANTHAM; SNABBOON, 2014).

A grande variabilidade clínica, tanto intra como interfamiliar (THOMAS; GRAHAM JUNIOR, 1997; DIGILIO et al., 2003), tem feito com que as correlações genótipo-fenótipo sejam difíceis. Como mostrado em vários relatos de membros da mesma família, diferenças fenotípicas são observadas, mesmo entre gêmeos monozigóticos com deleções idênticas (D'ANTONI et al., 2004; ROSA et al., 2009; DRAAKEN et al., 2010).

Uma vez que as principais características destas síndromes envolvem tecidos e órgãos derivados da crista neural, sugeriu-se que a SD22q11 é

patologicamente relacionada ao desenvolvimento anormal das células da crista neural durante a embriogênese (YAMAGISHI et al., 2000)

A microdeleção 22q11 provoca migração e a interação inadequada das células da crista neural, causando defeitos cardíacos e anormalidades extra cardíacas observadas, pois a microdeleção 22q11.2 afeta o desenvolvimento do conotrunko, dos arcos branquiais, e da face (AGGARWAL; MORROW, 2008; ZIOLKOWSKA et al., 2008; MOMMA, 2010).

Em virtude da grande variabilidade clínica, inclusive intrafamiliar, pela qual a SD22q11 pode manifestar-se, o diagnóstico muitas vezes demora a ser considerado (SWILLEN et al., 2000; BOTTO et al., 2003; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; AGERGAARD et al., 2011).

2.4.1 Aspectos faciais

Entre os achados craniofaciais destacam-se características faciais dismórficas, como hipotonia facial, fendas palpebrais estreitas, base nasal larga, hipoplasia alar, hipoplasia de face média, fissura palatina e retrognatia (SHPRINTZEN et al., 1978, 1981; CUNEO, 2001, ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; SHPRINTZEN; GOLDING-KUSHNER, 2008; BUTTS, 2009; BRANDÃO, 2010).

Há relativamente poucas pesquisas sobre a relação entre a microdeleção 22q11 e deformidades faciais, entretanto, alguns trabalhos mostram que quando as características faciais são consideradas como achados no diagnóstico clínico da síndrome aumenta a especificidade e a precisão do diagnóstico, e que as taxas de prevalência da deleção 22q11 em fetos com deformidades faciais é relativamente alta (LIU et al., 2010).

Os pacientes com SD22q11 podem apresentar uma face distinta (Figura 2). A manifestação facial comum é o aumento do comprimento vertical da face, que pode estar presente precocemente. Este aumento é decorrente do aumento vertical maxilar, que ocasiona um aumento do comprimento do terço inferior da face. O comprimento do nariz também está aumentado. A base e as narinas são pequenas, porém, há um preenchimento sobre a ponte nasal, caracterizando um nariz em

forma cilíndrica ou tubular. Retrognatia é encontrada em cerca de um terço dos pacientes (ARVYSTAS; SHPRINTZEN, 1984).

Em indivíduos mais velhos, as manifestações faciais se tornam mais óbvias porque a maioria das anomalias desenvolve-se e instala-se no decorrer do tempo. (FOMIN, 2010).

Fonte: RAUCH et al., 2005; SHPRINTZEN, 2008.

Figura 2 - Aspectos faciais de indivíduos com SD22q11.2

2.4.2 Anomalias palatinas e da cavidade oral

Indivíduos com a SD22q11 apresentam uma série de malformações estruturais do palato, incluindo fenda de lábio, fenda palatina, fenda palatina submucosa e úvula bífida. Além disso, podem apresentar insuficiência velofaríngea, com ou sem malformação estrutural de palato associada (DRISCOLL et al., 2006). Anomalias de palato e consequentes distúrbios da fala são muito comuns em SVCF

e são as anomalias que primeiro chamam a atenção para a síndrome (SHPRINTZEN et al., 1978).

Fendas palatinas abertas ou fendas labiopalatinas uni ou bilaterais são encontradas em cerca de 9 a 15% dos indivíduos, ao passo que fenda labial isolada encontra-se raramente presente em portadores da deleção 22q11.2, ocorrendo em torno de 3% destes (MCDONALD-MCGINN et al., 1997; RYAN et al., 1997; MCDONALD-MCGINN et al., 1999; CUNEO, 2001; REISH et al., 2003; RUITER et al., 2003; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; HAY, 2007; BASHIR et al., 2008; HABEL et al., 2014; VIEIRA et al., 2014).

A fenda submucosa de palato (FPSM), é um subgrupo de fendas labiopalatinas, que apresenta uma prevalência de 1:1250 - 1:6000 (GOSAIN et al., 1996). É caracterizada por falta de união na linha média entre as estruturas musculares do palato mole e ósseas do palato duro, havendo fusão da mucosa (pele) nos planos oral e nasal. No entanto, mais de 55% dos pacientes com fenda submucosa não apresentam sintomas (REITER; HAASE; BROSCHE, 2010). As estimativas da prevalência de fendas submucosa em crianças com 22q11.2SD varia de 21% a 90% (GOLDING-KUSHNER; WELLER; SPRINTZEN, 1985; SHPRINTZEN, 2008). A condição é altamente idiopática, embora os factores de risco que têm sido associados ao tabagismo materno e anormalidades dos genes *TBX22*, *GFB3* e *MN1* (PAUWS; MOORE; STANIER, 2009; REITER et al., 2012). O principal sintoma associado com a fenda submucosa é a hipernasalidade secundária e a insuficiência velofaríngea (IVF) (MCWILLIAMS, 1991). Calnan (1954), descreveu os três sinais clássicos da FPSM: úvula bífida, diástase muscular e entalhe ósseo.

Alguns outros problemas crônicos presentes são os de ouvido, como resultado da disfunção da trompa de Eustáquio (GOUDY et al., 2006; REITER; HAASE; BROSCHE, 2009) e fala hipernasal presente em 53% dos casos (GARCÍA VELASCO et al., 1988). A investigação auditiva deve ser realizada com triagem auditiva neonatal e com uma segunda triagem por volta dos cinco anos de idade (HABEL et al., 2014).

Outras manifestações observadas na cavidade oral são: atraso de erupção dentária, hipoplasia ou hipomielinização do esmalte, alterações da morfologia dentária, cáries e hipodontia, relatada em 9 a 15% dos pacientes (BURT, 2013; KULAN; PEKINER; AKYÜZ, 2013).

2.4.3 Insuficiência velofaríngea

Entre as alterações estruturais e funcionais descritas na SVCF, a de maior ocorrência é a insuficiência velofaríngea (IVF) definida como uma alteração estrutural do mecanismo velofaríngeo, cujo sintoma mais característico é a hipernasalidade, associado à emissão nasal de ar e a fraca pressão intra-oral e os distúrbios articulatorios compensatórios (FUKUSHIRO, 2007).

A IVF é diagnosticada em 12,5% a 30% dos casos de síndrome de deleção 22q11 e 32% a 90% dos indivíduos com deleção em 22q11 apresentam IVF, que pode ser de natureza estrutural ou funcional. Estes distúrbios de fala e linguagem geralmente podem não ser detectados na infância, levando ao diagnóstico em idades posteriores (SHPRINTZEN et al., 1981, RUOTOLO et al., 2006; HAY, 2007; ROUILLON et al., 2009; BRANDÃO, 2010). A IVF na ausência de uma fenda (sem fissura) têm muitas causas diferentes. Estes podem ser pós-Adenoamigdalectomia devido à disfunção neurológica ou associada com uma síndrome genética (OCKELOEN et al., 2014). Às vezes, a etiologia é desconhecida (DYCE et al., 2002; WILLGING, 2003).

2.4.4 Defeitos cardíacos

As anomalias cardiovasculares são características chave da SD22q11 e são encontradas em 75 a 80% dos indivíduos (BALES; ZALESKI; MCPHERSON, 2010).

A deleção do cromossomo 22q11 parece ser a segunda causa mais comum de doença cardíaca congênita depois da síndrome de Down (JIANG et al., 2005) e as manifestações cardiovasculares decorrentes da deleção 22q11.2 são altamente variáveis (GOLDMUNTZ et al., 2009).

As cardiopatias congênitas são compostas por alterações estruturais e funcionais do coração presentes ao nascer, independentemente do momento do diagnóstico. São um grupo heterogêneo de lesões com consequências hemodinâmicas variadas, necessitando de diferentes seguimentos e intervenções (VAN DER BOM et al., 2011).

A deleção 22q11 possui grande associação com defeitos que envolvem as vias de saída do coração (conotruncais), como a interrupção do arco aórtico do tipo B, o *truncus arteriosus*, tetralogia de Fallot, atresia pulmonar, estenose pulmonar e arco aórtico à direita (MARINO; DIGILIO, 2000; HARRIS et al., 2003; ROSA et al., 2008; ROSA et al., 2011; FAHED et al., 2013; TREVISAN et al., 2014).

Dados da literatura mostram que a frequência da SD22q11 em crianças com truncus arteriosos é de aproximadamente 20% a 40%, e em indivíduos com Tetralogia de Fallot/ atresia pulmonar-defeito do septo ventricular é de 17,6% a 40% (ZIOLKOWSKA et al., 2008; MOMMA, 2010). A frequência da deleção 22q11 entre os indivíduos com cardiopatia conotruncal isolada é de aproximadamente 29%, bem menos do que a frequência de deleção entre indivíduos com cardiopatia associada a outros sinais clínicos (75%-90%) (BELANGERO et al., 2009; ROSA et al., 2011).

A avaliação cardiológica com eletrocardiograma e ecocardiograma é mandatória. Ao ser realizado o diagnóstico, caso não tenha sido realizado previamente, o tratamento é individualizado de acordo com a lesão (HABEL et al., 2014).

2.4.5 Aspectos cognitivos e psicológicos

Além de apresentarem malformações físicas, muitos indivíduos afetados apresentam deficiência intelectual leve a moderada, dificuldade de aprendizagem, problemas de linguagem, cognição e habilidades motoras; atraso no desenvolvimento, distúrbio de comportamento, problemas psiquiátricos como depressão e imaturidade social (SHPRINTZEN et al., 1978, 1981; SWILLEN et al., 2000; CUNEO, 2001; D'ANTONIO et al., 2001; MCDERMID; MORROW, 2002; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; SHPRINTZEN; GOLDING-KUSHNER, 2008; BRANDÃO, 2010; CAMPBELL et al., 2010; DRAAKEN et al., 2010).

O perfil psicopatológico parece estar relacionado com defeitos cognitivos específicos, prejudicando, particularmente, a capacidade visual e perceptiva, além de ocorrer uma diminuição da compreensão do abstrato e da linguagem simbólica. Os déficits psicossociais podem tornar-se mais evidentes na vida adulta, quando se

espera que os indivíduos tenham funções mais independentes na vida diária (HOOPER et al., 2013). Dificuldades sociais são frequentemente observadas entre pessoas com deficiência intelectual. Crianças e adultos com SD22q11, muitas vezes têm mais problemas de competência social, tal como um pior desempenho em medidas de execução e habilidades sócio-cognitivas em comparação com o desenvolvimento de outros jovens (CAMPBELL et al., 2015).

Os problemas sociais podem ser causados ou estarem associados a uma série de fatores biopsicossociais, incluindo, problemas de fala, ansiedade e assédio moral (SHASHI et al., 2012); no entanto, eles também podem ser causados pelo déficits em "cognição social"; isto é, o conjunto de processos mentais que determinam como as pessoas pensam sobre si mesmos, sobre os outros, e sobre situações sociais (GREEN; LEITMAN, 2008).

Na última década, os estudos se voltaram para o conhecimento sobre o fenótipo comportamental, em particular, dos transtornos psiquiátricos de indivíduos com a SD22q11, o qual está associado a o aumento do risco de transtornos psiquiátricos, pois vários genes de susceptibilidade estão localizados na região deletada (FERRO, 2011). Dos vários genes associados a genes de susceptibilidade em indivíduos com esquizofrenia, três são da região 22q11.2: *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)*, *desidrogenase prolina (PRODH)* e *GNB1L*. Por sua vez, o gene *COMT* é fortemente associado ao fenótipo psiquiátrico. Sua haploinsuficiência resulta em inabilidade de degradar dopaminas e níveis elevados dessas substâncias têm sido implicados em uma variedade de transtornos comportamentais, como o espectro obsessivo-compulsivo, a psicose e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), frequentes em pacientes com a SD22q11 (SHPRINTZEN, 2005; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007).

Futuros estudos em indivíduos com SD22q11 devem continuar a analisar a contribuição de genes, como *TBX1* e *GNB1L* e a interação entre estes e outros genes candidatos na região deletada. No entanto, estudos ainda são necessários para caracterizar o fenótipo psiquiátrico (PRASAD et al., 2000; PRASAD; HOWLEY; MURPHY, 2008).

2.4.6 Problemas de aprendizagem

Estudos neuropsicolingüísticos com crianças com SD22q11 têm demonstrado prejuízos específicos na memória de trabalho, atenção seletiva e atenção executiva visual, e no funcionamento sensório motor (SCHEUER, 2004; SOBIN; KILEY-BRABECK; KARAYIORGOU, 2005; MAJERUS et al., 2006). As precárias habilidades para a lógica abstrata com redução no nível de vocabulário bem como a persistência da dificuldade de coordenação motora fina, refletem no desempenho cognitivo de linguagem e desempenho escolar (GOLDING-KUSHNER; WELLER; SPRINTZEN, 1985).

Capellini et al. (2000) descreveram dificuldades na habilidade fonêmica e silábica, erros na leitura oral e na escrita, sob ditado de palavras regulares, irregulares e inventadas em indivíduos com SVCF. Em situação de escrita espontânea, os autores observaram falta de coerência sintática em produção textual.

Vorstman et al. (2015) estudaram 411 pacientes, e entre eles 55 apresentavam desordens psicológicas. Em média, as crianças com SD22q11 mostraram um declínio leve no QI (escala de QI, 7,04 pontos) com o aumento da idade, particularmente no domínio do QI verbal (9,02 pontos). Em aqueles que desenvolveram doença psicótica, este declínio foi significativamente mais acentuado ($p < 0,001$).

Comportamentos como ansiedade, desatenção e hiperatividade colaboram com a presença de dificuldades nos processos de aprendizagem (MURPHY, 2005; CAMPBELL et al., 2006; SIEBERER et al., 2006). O desempenho escolar prejudicado é evidenciado pela dificuldade da criança para enfrentar demandas cognitivas e lingüísticas no ambiente social e acadêmico (FERREIRA et al., 2007).

2.4.7 Deficiências imunológicas

As alterações imunológicas são classicamente relacionadas ao fenótipo conhecido como Síndrome de DiGeorge, mas podem manifestar-se em qualquer

um dos quadros decorrentes da deleção 22q11 e são encontradas em até 80% dos portadores (DIGEORGE, 1968; PEREZ; SULLIVAN, 2002; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). Apesar de grande parte dos pacientes apresentarem timo hipoplásico ou ausente, a maioria apresenta imunodeficiência leve à moderada, independe de outras características clínicas (SULLIVAN, 2002; PATEL et al., 2012).

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 destes com a idade. Também foi observado aumento na proporção de células B CD19+ e células NK nos afetados (SULLIVAN et al., 1999; KORNFELD et al., 2000; KOBRYNSKI; 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; SULLIVAN, 2002; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007).

A aplasia tímica completa, com linfopenia T completa ou grave e com fenótipo de imunodeficiência severa combinada, corresponde à forma mais grave de imunodeficiência associada à SD22q11, porém é extremamente rara, sendo encontrada em menos de 1,5% dos pacientes (RYAN et al., 1997).

Infecções de repetição têm frequência bastante elevada principalmente na infância precoce, e tendem a melhorar com o avanço da idade (CUNEO, 2001; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). Estas não apresentam relação direta com as alterações laboratoriais, podendo ocorrer em pacientes com sistema imune comprovadamente normal, demonstrando a influencia de outros fatores em sua ocorrência (MCDONALD-MCGINN et al., 1999; PEREZ; SULLIVAN, 2002; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). Em geral, as infecções acometem o trato respiratório e podem ser virais ou bacterianas (CUNEO, 2001; PEREZ; SULLIVAN, 2002; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; HAY, 2007).

2.4.8 Alterações oculares

São usualmente encontradas nos indivíduos com SD22q11, porém raramente manifestam-se com comprometimento visual clinicamente relevante (KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; CASTEELS et al., 2008). As manifestações mais frequentes são o embriotoxon posterior (que é o espessamento da linha formada pela membrana de Descemet e o ângulo da câmara anterior do olho, evidente por lâmpada de fenda ou através de gonioscopia), 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 et al., 1999; CUNEO, 2001; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007; CASTEELS et al., 2008). Vícios de refração são encontrados em frequência semelhante à população geral (MCDONALD-MCGINN et al., 1999; CASTEELS et al., 2008) e na maioria delas pode ser explicada por defeito na migração das células da crista neural, mas relatos na literatura sobre envolvimento ocular grave são raros (CASTEELS et al., 2008).

2.4.9 Anomalias esqueléticas

Anomalias esqueléticas ocorrem com certa frequência na SD22q11, das quais a mais comum é a escoliose presente em 24% dos pacientes e com necessidade de intervenção cirúrgica em 6% destes (HABEL et al., 2014). A baixa estatura é relatada em 35% a 40% dos indivíduos com a síndrome. Outras alterações incluem anomalias vertebrais, costelas ausentes e supranumerárias, polidactilia, sindactilia e pé torto congênito (HAY, 2007; THOMAS; GRAHAM JUNIOR, 1997).

Classicamente, os dedos e artelhos de indivíduos com SD22q11.2 são descritos como alongados e afilados (Figura 3) (TOBIAS et al., 1999; SWILLEN et al., 2000; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005).

Fonte: Adaptado de McCandless, Scott e Robin (1998).

Figura 3 - Exemplo de anomalia esquelética em indivíduos com SD22q11

2.4.10 Dificuldades alimentares

Dificuldades alimentares são comuns principalmente no primeiro ano de vida, ocorrendo em 30 a 74% dos indivíduos com SD22q11 e acredita-se serem decorrentes de múltiplos fatores como as anomalias palatais, 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; SULLIVAN, 2007).

Avaliação especializada, mamadeiras apropriadas, espessantes alimentares, sonda nasogástrica e gastrostomia podem ser necessários (EICHER et al., 2000; HABEL et al., 2014).

2.5 GENES DA REGIÃO 22Q11.2

Acredita-se que a região deletada em 22q11 pode conter mais de 40 genes e, a maioria que se expressa nesta região, atua do desenvolvimento até a maturação do cérebro; portanto, a disruptura do funcionamento adequado dos mesmos pode comprometer a diferenciação ou manutenção de circuitos cerebrais importantes (MAYNARD et al., 2003).

Entre os genes, incluem-se o *UFD1L* (*Ubiquitin Fusion Degradation 1-Like*), o *TBX1* (*T-BOX 1*) e o *TUPLE1* (*TUP-Like Enhancer of split gene-1* ou *HIRA*), expressos nas células derivadas da crista neural e possíveis responsáveis pelos achados clínicos observados na SD22q11 (Figura 4) (SRIVASTAVA, 2001; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007). Essas células têm grande importância no desenvolvimento do septo conotruncal do coração (HARRIS et al., 2003) e as malformações dessa região são frequentes em pacientes com a SD22q11.

Yamagishi et al. (1999), sugeriram que o gene responsável pelas características da SD22q11 seria o *UFD1L*, um gene inicialmente descrito por Pizzuti et al. (1997). No entanto, e mais recentemente, a atenção foi desviada para *TBX1*, na medida em que algumas mutações neste gene foram encontradas em indivíduos com síndrome de DiGeorge (GONG et al., 2001; YAGI et al., 2003; STOLLER; EPSTEIN, 2005).

O gene *TBX1* (OMIM#602054) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2015) é um dos genes mais relevantes no âmbito das anomalias cardiovasculares associadas com esta síndrome (FOMIN et al., 2010; WOZNIAK et al., 2010; SEDGHI et al., 2012). Este gene codifica um fator de transcrição, o qual faz parte da regulação de processos do desenvolvimento. O *TBX1* é responsável por defeitos do timo, cardíacos, craniofaciais e da paratireoide em ratos com deleção 22q11. Devido ao pequeno número de pacientes identificados, até o momento, com mutação *TBX1*, é difícil afirmar a contribuição da haploinsuficiência do gene *TBX1* nos distúrbios comportamentais e psiquiátricos dos indivíduos com deleção 22q11 (PAYLOR et al., 2006).

A enzima *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT) está envolvida na decomposição de neurotransmissores incluindo a dopamina, epinefrina e norepinefrina. O COMT é responsável por mais de 60% da degradação da dopamina na região do córtex frontal. O gene que codifica essa enzima é também denominado *COMT* e tem sido investigado como o candidato para a ocorrência da esquizofrenia (KATES et al., 2006).

O gene *CRKL* é expresso ubiquitariamente, mas é muito abundante na região da faringe, tecidos neuronais e derivados da crista neural (GURIS et al., 2001). De acordo com Breckpot et al. (2012), a haploinsuficiência deste gene pode contribuir

significativamente para o fenótipo de cardiopatia presente na deleção típica de 3Mb e nas deleções atípicas entre os LCR22B e LCR22D.

O gene *GP1BB* (*Glycoprotein Ib, Beta Polytide Precursor*) (OMIM#138720) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014b), que contribui para a trombocitocina crônica (FOMIN, 2010) e *CDC45L* (*Cell Division Cycle 45, S. Cerevisiae, Homolog-Like, CDC45-like*) (OMIM#603465) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2014e), que está envolvido na replicação do DNA na fase G1 podem estar envolvidos no mecanismo molecular da SD22q11 (IGAKI et al., 2001).

No entanto, existem outros genes identificados na região 22q11, que também estão associados a esta microdeleção, tais como: *DGCR2*, *DGCR5*, *DGCR6*, *DGCR8*, *DGCR14* e *CTCL1* (VIEIRA, 2008).

Fonte: Adaptado de Swillen e McDonald-McGinn (2015).

Nota: Repetições de número de cópias é representada aqui como A, B, C, e D. Deleções atípicas incluem A - B, A - C, B - C, B - D e C - D. Dentre as regiões deletadas do 22q11.2 incluem genes como: PROD1, TBX1 e COMT dentro da região A-B e SNAP29 e CRKL1 na região C - D.

Figura 4 - Regiões de deleção

2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Síndromes de microdeleção, não detectáveis por análise citogenética convencional, têm sido relatadas em aproximadamente 5% dos indivíduos com deficiência intelectual inexplicável (CHO et al., 2009). Estas perdas de uma pequena parte de DNA (aproximadamente 1-5Mb) não podem ser detectadas por meio de

métodos de cariótipo convencional, cuja melhor resolução não é maior que 5Mb (YESHAYA et al., 2009).

Belangero et al. (2009) relataram que a deleção 22q11 não foi detectada pela análise do cariótipo, reforçando a idéia de que essa técnica é pouco eficaz para a investigação da deleção. No entanto, o exame de cariótipo é necessário para a investigação de outras aberrações cromossômicas relacionadas à cardiopatia. Estudos citogenéticos com o uso do cariótipo de alta resolução revelam que menos de 15% dos pacientes apresentam deleções *visíveis* na região 22q11.

A maioria dos pacientes apresenta uma deleção bastante pequena em 22q11.2, detectável pela *Hibridação in situ com Fluorescência (Fluorescent in situ hybridization - FISH)*, uma técnica que integra a utilização da citogenética clássica com a genética molecular, por meio do uso de sondas de DNA marcadas com material fluorescente que identificam regiões específicas do genoma (Figura 5). Contudo, deve-se ter em mente que em um resultado negativo a partir dessas análises não se exclui a presença de anormalidades na região 22q11.2, pois, alguns pacientes (<5%) podem apresentar deleções menores ou mutações de ponto dentro de genes específicos detectadas somente por técnicas moleculares, como o sequenciamento. Atualmente, outras técnicas de análise molecular são utilizadas para detectar microdeleções 22q11.2, como o ensaio pela Hibridização Genômica Comparativa (*Comparative Genomic Hybridization - CGH*) e a Amplificação Multiplex de Sonda dependente de Ligação (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification - MLPA*). A avaliação molecular de polimorfismos de microssatélite também é um possível método para o diagnóstico dessa síndrome (ROSA et al., 2009; CANCRINI et al., 2014).

Fonte: BELANGERO et al., 2009.

Figura 5 - A- Metáfase de um paciente portador de deleção 22q11.2 submetida à técnica FISH. O sinal vermelho indica a região 22q11.2 e o sinal verde a região controle terminal do cromossomo 22, usada como controle. A seta indica o cromossomo 22 deletado, mostrando a presença apenas da região controle. **B-** Esquema do cromossomo 22 mostrando a região comumente deletada de 3Mb, os marcadores polimórficos de DNA e as sondas de FISH

Com a implementação clínica do PCR baseado na *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)*, o número de pacientes detectado com deleção 22q11.2 está aumentando. A técnica de MLPA utilizando o kit comercial (MRC-Holland, Amsterdam) é um método rápido, de baixo custo e efetivo não somente para a detecção, mas, também, para a determinação do tamanho das deleções recorrentes e duplicações na região proximal 22q11.2 (VORSTMAN et al., 2006; JALALI et al., 2008). Comparando com a técnica de FISH o MLPA é uma técnica que permite a detecção de alterações de número de cópias de várias síndromes de microdeleção, sendo processado simultaneamente, reduzindo significativamente a quantidade de trabalho de laboratório (CHO et al., 2009). É uma tecnologia embasada na simultânea hibridização de várias sondas de sequência específicas de DNA que permitem a detecção e a delimitação de deleções e duplicações da região de 22q11 (Figura 6).

Fonte: Modificado de MCR-Holland [homepage on the internet] [cited 2015 March 13]. Available from: https://mlpa.com/WebForms/WebFormMain.aspx?Tag= zjCZBtdOUyAt3KF3EwRZhMUCJLqQzwZq_fiQWQTnAP-0V13AZUzpnKmyAPu7IsFt

Figura 6 - Técnica do MLPA. Os passos da técnica envolvendo desnaturação e das sequências alvos, ligação das sondas, PCR com os primers universais e análise dos fragmentos, o que pode ser visualizado nos graficos como deleção ou duplicação.

MLPA pode detectar e determinar com maior precisão, em relação ao FISH, o tamanho das deleções e duplicações da região 22q11 e identificar microdeleções 22q11.2 não detectáveis por FISH. Embora a deleção de 3Mb seja, claramente, a deleção citogenética mais comum associada à SD22q11, existem várias deleções 22q11.2 atípicas que variam tanto na posição de tamanho quanto no ponto de interrupção. A investigação sobre o tamanho das deleções nos casos com pontos de interrupção de variante ou deleções atípicas facilita a análise da base molecular da DS22q11 (STACHON et al., 2007).

Jalali et al. (2008) utilizando um número considerável de sinais da sonda, mostraram que o MLPA é altamente preciso com excelentes valores de sensibilidade e especificidade. Além disso, usando uma amostra exclusiva com uma variedade de diferentes rearranjos em 22q11, demonstraram a capacidade de um novo conjunto de sondas MLPA em detectar corretamente o ganho ou perda de material genômico, para indicar com precisão o número de cópias alélicas (de n50 para n54) e para delinear a extensão da região envolvida no rearranjo. A triagem de grande número de indivíduos com características fenotípicas da síndrome da deleção 22q11.2 pode ser uma abordagem importante para descobrir o enigma do elevado nível de variações fenotípicas observados em pacientes com rearranjos 22q11 (JALALI et al., 2008).

Assim, MLPA identifica alterações típicas e atípicas em toda região 22q11 (SORENSEN et al., 2010) (Figura 7). Dadas as muitas vantagens da técnica de MLPA sobre a FISH para a detecção de rearranjos em 22q11, é possível que ela substitua a FISH num futuro muito próximo (JALALI et al., 2008).

Fonte: Adaptado de FERNÁNDEZ et al., 2005.

Nota: Sondas FISH (hibridização *in situ* Fluorescência), marcadores tandem repeat polimórficos de curta duração (STR) e sondas de ampliação múltipla sondas dependentes de ligação (MLPA) na região crítica DiGeorge da banda 22q11.2. Os segmentos mais deletados (1,5Mb e 3Mb) são indicados pelas barras pretas. Os números em círculos demonstram a ordem relativa das sete sondas MLPA. Locus de controle ARSA está definido na região 22q13 e, portanto, fora da região crítica de DiGeorge. A deleção típica de 3Mb abrange a LCR A a D, os marcadores D22S1638 a D22S311 e sondas MLPA HIRA a LZTR1, enquanto que a deleção menor mede 1,5Mb abrange LCR A a B, marcadores D22S1638 para D22S1623 e sondas MLPA HIRA a KIAA 1652.

Figura 7 - Representação esquemática da posição relativa das regiões de repetição de pequeno número de cópias (Low Copy Repeats – LCRs)

Embora a maioria dos indivíduos (90%) com SD22q11 sejam considerados como tendo uma "deleção comum de 3Mb" que contém mais de 45 genes conhecidos, 8% mostram uma deleção de 1,5Mb e uma minoria tem deleções menores da região 22q11.2 sobrepostas e não sobrepostas. Assim, um teste molecular que poderia identificar variantes de deleção é relevante não apenas para o aumento das taxas de diagnósticos, mas, também, para identificação de genes específicos que poderiam estar envolvidos em diferentes fenótipos da SD22q11 (STACHON et al., 2007).

A detecção e análise destas alterações de números de cópias genômicas no 22q11.2 é importante, pois, até hoje, pouca informação está disponível relativa à sua prevalência e diferenças fenotípicas consistentemente associadas. Com efeito, a identificação desses casos variantes é particularmente interessante, pois, pode fornecer uma visão na qual genes ou regiões genômicas são cruciais para manifestações fenotípicas específicas (JALALI et al., 2008).

2.7 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E TRATAMENTO DA SD22q11.2

A identificação e o diagnóstico correto deste grupo de indivíduos são de suma importância para que se institua o tratamento talhado da maneira mais adequada às necessidades particulares desta condição e de cada indivíduo, como para realização de aconselhamento genético aos familiares, com equipe multidisciplinar (MCDONALD-MCGINN et al., 1999; CUNEO, 2001; PEREZ; SULLIVAN, 2002; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; CAROTTI et al., 2008). O aconselhamento genético para a SD22q11.2 inclui uma discussão sobre a prevalência, etiologia, detecção, variabilidade, intervenções e pré-natal (BASSETT et al., 2011).

De forma a abordar esta questão, Monteiro et al. (2013) sugeriram critérios para indicação de triagem para a SD22q11.2, ilustrados no Quadro 1. Estes critérios se encontram em processo de validação pelos pesquisadores do Projeto Crânio-Face Brasil.

COLUNA 1. Indicações absolutas	COLUNA 2. Manifestações centrais	COLUNA 3. Manifestações associadas
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 *
<p>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);</p> <p>B. Hipocalcemia neonatal secundária a hipoparatiroidismo idiopático.</p>	<p>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;</p> <p>D. Alterações Palatais: Insuficiência Velofaríngea, fenda palatal aberta ou submucosa e/ou fenda labiopalatal;</p> <p>E. Imunodeficiência comprovada laboratorialmente ou alterações tímicas – hipoplasia/aplasia tímica;</p> <p>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;</p> <p>G. Esquizofrenia.</p>	<p>H. Alterações neurocognitivas: Retardo do DNPM, atraso de linguagem e/ou dificuldade de aprendizagem;</p> <p>I. Alterações cardiovasculares: Alterações de arco aórtico e/ou alterações de vasculatura arterial pulmonar;</p> <p>J. Dois ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≥ 2 anos) OU um ou mais distúrbios sugestivos das 22q11.2DS (≤ 2 anos);</p> <p>K. Fala anasalada;</p> <p>L. Outras cardiopatias: outros defeitos de septo interventricular, Dupla saída de ventrículo direito, Transposição de grandes artérias, Comunicação interatrial e/ou Forame oval pérvio;</p> <p>M. Outras alterações palatais: Úvula bífida isolada e/ou fenda labial;</p> <p>N. Malformações de Trato genitourinário.</p>

Fonte: Adaptado de Monteiro et al. (2013).

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

Quadro 1 - Critérios de inclusão na investigação da SD22q11.2

Independente da idade de diagnóstico, no momento deste, a avaliação cardíaca e de trato genitourinário devem ser realizadas, mesmo na ausência de sintomas (MCDONALD-MCGINN et al., 1999; HAY, 2007). Recomenda-se, ainda avaliação neuropsiquiátrica para todos os afetados a partir da pré-adolescência (SWILLEN et al., 2000; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007).

Em linhas gerais, o tratamento visa a investigação de malformações associadas à SD 22q11.2, assim como o monitoramento e prevenção de complicações secundárias, a realização de terapias de suporte e o acompanhamento psicopedagógico. Crianças com SD22q11.2 necessitam de cuidados com equipe multidisciplinar durante toda a vida. Pacientes com a SD22q11.2 apresentam necessidades clínicas e psicológicas diferentes conforme a idade (HABEL et al., 2014). A Figura 8 demonstra os diferentes profissionais na atuação dessas necessidades.

Fonte: Adaptado de Habel et al. (2014).

Figura 8 - Esquema longitudinal evidenciando os principais problemas relacionados à SD 22q11.2 e profissionais envolvidos no tratamento

3 OBJETIVO

Descrever as manifestações clínicas de indivíduos com SD22q11.2 confirmados por testes genéticos, na primeira avaliação e durante o acompanhamento dos mesmos em avaliações subsequentes para uma melhor definição do curso natural da doença.

4 Casuística e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP, CAAE: 30942214.0.0000.5441, parecer número 1.083.508. O presente trabalho é retrospectivo e analisou os dados de 72 indivíduos cadastrados no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC-USP) Bauru, os quais receberam hipótese diagnóstica da SD22q11 e foram, posteriormente, confirmados por teste genético (MLPA ou FISH). Para a seleção dos casos avaliados neste trabalho, inicialmente, foi realizada uma busca no Banco de Dados de pacientes cadastrados no HRAC-USP, utilizando como indicadores os seguintes termos: Velocardiofacial, DiGeorge, fissura de palato, insuficiência velofaríngea, 22q11. Cada um desses indicadores gerou uma lista de indivíduos cadastrados no HRAC-USP. Essas listas foram cruzadas resultando na seleção de 224 indivíduos com hipótese diagnóstica da SD22q11 (Tabela 1). Em seguida, foi realizada uma nova seleção dentre os pacientes previamente selecionados, no setor da genética, tendo como critério de inclusão o resultado positivo de testes laboratoriais genéticos (MLPA ou FISH) para a SD22q11. Com base nos critérios apresentados, um total de 72 prontuários foi selecionado para o estudo.

Os prontuários dos 72 indivíduos selecionados foram analisados e informações detalhadas, consistindo em dados pessoais, história familiar, data do diagnóstico, testes laboratoriais e manifestações clínicas, foram coletadas dos prontuários.

Em geral, os seguintes dados foram registrados em diferentes setores do hospital. No setor de caso novo e serviço social foram encontrados os seguintes dados: data de nascimento, data de cadastro no HRAC-USP, sexo. O setor da genética registrou: apresentação clínica e fenótipo dismórfico na primeira avaliação no HRAC-USP e características clínicas e fenotípicas dismórficas na última avaliação no HRAC-USP. Vários setores, tais como, a fonoaudiologia, odontologia, psicologia e cirurgia plástica, registraram as seguintes informações: retornos ao hospital, evolução clínica, cirurgias e manifestações neuropsicológicas.

Após a coleta de dados, os mesmos foram avaliados para a caracterização dos aspectos clínicos mais frequentes, idade ao diagnóstico, dificuldades no

diagnóstico e surgimento de características clínicas ao longo do curso da doença que auxiliaram no diagnóstico.

Tabela 1 - Características gerais de todos os pacientes analisados

Total amostral (n)		224
Sexo		
Feminino		122
Masculino		102
Diagnostico Genético Laboratorial		
MLPA+		56
MLPA-		14
FISH+		16
FISH-		2
Sem teste genético		136
Características clínicas encontradas		
Tipos de fissuras		
Submucosa		84
Pós-forame incompleta		55
Sem fissura		48
Oculta		26
Pós-Forame Completa		4
Pré-forame unilateral incompleta + submucosa		2
Transforame bilateral		2
Pré-forame incompleta		2
Transforame unilateral direita		1
Disfunção velofaríngea		
Diagnóstico positivo		127
Problemas cardíacos		
Cardiopatias		35
Sopro cardíaco		23
Tetralgia de Fallot		8
Prolapso válvula mitral		8
Sopro sistólico		2
Tortuosidade do arco aórtico.		1
Síndrome do choro assimétrico		1
Estenose ramo arterial direita		1
Discreta dilatação da porção inicial á arteria aorta		1
Cardiomiopatia hipertrófica		1
Arritmia cardíaca		1
Craniofacial		
Face alongada		62
Retrognatismo		45
Hipoplasia facial		40
Hipoplasia malar		34
Micrognatia		28
Queixo pequeno		11
Pescoço curto		10
Fronte proeminente		10
Fronte estreita		7
Microcefalia		7
Implantação baixo de cabelos		6
Assimetria da face		6
Diástase		6
Estreitamento bitemporal		5
Sinofre		4
Crânio pequeno		4
Fronte plana e estreita		2
Crânio grande		1

continua

continuação

Características clínicas encontradas

Boca

Hipotonia bucal	19
Lábio finos	17
Boca pequena	16
Boca entreaberta	11
Filtro curto	9
Lábios grossos	9
Filtro longo	5
Boca grande	5
Rima bucal para baixo	3
Língua protusa	3
Microstomia	1

Nariz

Hipoplasia alar	41
Nariz alongado	38
Ponta nasal larga	23
Base nasal larga	23
Ponta nasal alta	18
Ponta nasal alongada	15
Base nasal alta	10
Base nasal baixa	7
Base nasal estreita	3

Olhos

Fendas palpebrais	153
Epicanto bilateral	20
Hipertelorismo ocular	15
Astigmatismo	12
Miopia	8
Olhos pequenos	7
Olhos grandes	6
Hipermetropia	5
Estrabismo	4
Outas anômalias	3
Microftalmia	3
Iris estrelada	1

Orelhas e problemas de audição

Hipocausia	49
Audição normal	175
Orelhas pequenas	101
Hélices enroladas/dobradas	56
Orelhas proeminentes	43
Orelhas assimétricas	11
Implantação baixa da orelha	6
Hélices ponteagudas	6
Forma de concha	3
Microtia	2
Lóbulo hipoplásico	2
Lóbulo bífido	1

Mãos e pés

Dígitos longos	83
Dígitos longos e finos	29
Outras anômalias	13
Polidactilia	8
Pés pequenos	5
Polegar baixo	3
Dígitos quadrados	3
Pregas inter-digitais	3
Hipoplasia tenar bilateral	2
Pregas palmares hipoplásicas	1
Dígitos pequenos	1

continua

conclusão

Características clínicas encontradas

Doenças imunológicas

Pneumonia	58
-----------	----

Outras Características

Dificuldades de aprendizagem	194
------------------------------	-----

Atraso na fala	180
----------------	-----

Distúrbios comportamentais	155
----------------------------	-----

5 Resultados

5 RESULTADOS

Dados de prontuários de 72 (33 do gênero masculino e 39 do gênero feminino) com diagnóstico da SD22q11 e confirmados por MLPA ou FISH foram incluídos no presente estudo (Tabela 2). A distribuição da idade dos pacientes, quando da realização do cadastro no HRAC-USP, foi dividida em cinco categorias etárias (Figura 9). A maior porcentagem encontrada foi na faixa de seis a oito anos (32%). A idade média dos indivíduos quando da primeira avaliação no HRAC-USP foi de 8,6 anos.

Em 19% dos indivíduos, o diagnóstico foi realizado antes dos dois anos de idade. O restante, 81%, foi diagnosticado depois dos dois anos de idade.

Figura 9 - Caracterização de acordo com a faixa etária

Tabela 2 - Características presentes nos 72 pacientes analisados

Sexo		
Feminino	39	54,2%
Masculino	33	45,8%
Características clínicas encontradas		
Tipos de fissuras		
Submucosa (n=24) + Oculta (n=7)	31	43%
Pós-forame	21	30,5%
Sem fissura	18	25%
Transforame bilateral	1	1,3%
Pré-forame unilateral incompleta	1	1,3%
Sinais da fala e disfunção velofaríngea		
Hipernasalidade	60	83,3%
Ressonância normal	5	6,9%
Sem dados	5	6,9%
Hiponasalidade	2	2,7%
Defeitos cardíacos		
Cardiopatias congênicas	35	48%
Craniofacial		
Retrognatismo	29	40%
Face alongada	24	33%
Hipoplasia face média	24	33%
Hipoplasia malar	12	16%
Pescoço curto	7	9,7%
Micrognatia	6	8,3%
Face estreita	5	6,9%
Queixo pequeno	4	5,5%
Face proeminente	3	4,1%
Assimetria da face	3	4,1%
Sinofre	3	4,1%
Cranio pequeno	3	4,1%
Microcefalia	2	2,7%
Implantação baixo de cabelos	2	2,7%
Estreitamento bitemporal	2	2,7%
Diástase	1	1,3%
Fronte plana e estreita	1	1,3%
Cranio grande	1	1,3%
Boca		
Lábios finos	10	13,8%
Hipotonia bucal	8	11,1%
Boca pequena	6	8,3%
Filtro curto	6	8,3%
Lábios grossos	4	5,5%
Filtro longo	3	4,1%
Língua protusa	3	4,1%
Rima bcal para baixo	2	2,7%
Boca entreaberta	1	1,3%
Boca grande	1	1,3%
Nariz		
Hipoplasia alar	19	26,3%
Nariz alongado	19	26,3%
Base nasal larga	10	13,8%
Ponta nasal larga	9	12,5%
Ponta Nasal longa	6	8,3%
Ponta nasal alta	4	5,5%
Base nasal alta	4	5,5%
Base nasal baixa	4	5,5%
Base nasal estreita	3	4,1%

continua

conclusão

Características clínicas encontradas		
Olhos		
Fendas palpebrais	51	70,8%
Epicanto bilateral	6	8,3%
Hipertelorismo ocular	6	8,3%
Astigmatismo	4	5,5%
Olhos grandes	4	5,5%
Hipermetropia	4	5,5%
Microftalmia	3	4,1%
Miopia	2	2,7%
Olhos pequenos	2	2,7%
Estrabismo	2	2,7%
Íris estreada	1	1,3%
Orelhas e problemas de audição		
Hipocausia	17	23,6%
Audição normal	55	76,3%
Orelhas pequenas	41	59,9%
Hélices dobradas	22	30,5%
Orelhas proeminentes	18	25%
Orelhas assimétricas	4	5,5%
Implantação baixo da orelha	4	5,5%
Hélice ponteguda	3	4,1%
Orelha com formato de concha	2	2,7%
Lóbulo bífido	2	2,70%
Lóbulo hipoplásico	1	1,3%
Mãos e pés		
Dígitos longos	34	47,2%
Dígitos longos e finos	10	13,8%
Polidactilia	5	6,9%
Pés pequenos	3	4,1%
Polegar baixo	2	2,7%
Dígitos quadrados	2	2,7%
Pregas inter-digitais	2	2,7%
Hipoplasia tenar bilateral	1	1,3%
Pregas palmares hipoplásicas	1	1,3%
Doenças Imunológicas		
Pneumonia	29	40%
Outras características		
Dificuldades de aprendizagem	69	95,8%
Atraso de fala	63	87,5%
Distúrbios comportamentais	59	81,9%

Características dismórficas foram descritas em todos os indivíduos analisados por meio dos dados dos prontuários. A Figura de 10 mostra as principais características fenotípicas. As características fenotípicas associadas a SD22q11 mais frequentemente encontradas foram face alongada, lábios finos, hipoplasia alar, anormalidades menores na orelha, dígitos longos e fendas palpebrais.

Figura 10 – Principais características fenotípicas

A fissura oral foi a manifestação otorrinolaringológica mais frequente, presente em 75% dos pacientes. No entanto, isso é um viés da amostra, pois a maioria dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP apresentam fissuras. As fissuras submucosas foram as mais frequentes. As submucosas (n=24) e ocultas (n=7) estavam presentes em 31 pacientes (43%), enquanto a disfunção velofaríngea congênita (sem fissura) foi relatada em 18 pacientes (25%).

Figura 11 - Tipos de fissuras observadas nos indivíduos analisados

Na análise dos dados da fala encontramos cinco (6,9%) pacientes com ressonância normal, dois (2,7%) com hiponasalidade e 59 (81,9%) com

hipernasalidade, enquanto seis pacientes não apresentavam dados em seus prontuários.

O atraso de fala foi reportado em 87% (63/72). Esse relato foi descrito pela equipe de genética do hospital, através de entrevistas realizadas com os pais dos pacientes.

O setor da fonoaudiologia reportou 17 pacientes com perda auditiva, no entanto, nenhuma documentação consistente foi realizada pelo otorrinolaringologista a respeito das condições da orelha média ou interna em nenhum dos pacientes. A fonoaudiologia também indicou que 40% dos pais relataram frequentes infecções das vias aéreas superiores, com a maior incidência para a pneumonia de repetição (n=29).

Manifestações neuropsicológicas (dificuldades de aprendizagem e distúrbios comportamentais) foram descritas em quase todos os indivíduos; dificuldades de aprendizagem foram relatadas em 95% (69/72) e atraso de fala em 87% (63/72). Distúrbios comportamentais estavam presentes em 59 dos 72 indivíduos analisados (81%) (Figura 12).

Figura 12 - Manifestações neuropsicológicas

Em relação às cardiopatias congênitas, observamos que 35 dos 72 casos (47,2%) analisados apresentaram essa anomalia, no entanto não havia nos prontuários o registro de qual tipo de cardiopatia congênita o indivíduo apresentava.

Em relação ao tamanho da deleção encontrada pela técnica de MLPA, todos os indivíduos com teste positivo por essa técnica (n=56) apresentaram um tamanho de 3Mb na região tipicamente deletada.

Dentre os indivíduos analisados, somente 14 apresentaram idade entre 0 e 2 anos quando da data de cadastro no HRAC-USP. Nesses casos foi possível fazer uma avaliação da evolução clínica dos indivíduos até a confirmação do diagnóstico. O Quadro 2 apresenta a evolução clínica dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP com menos de 2 anos de idade.

Um aumento das manifestações neuropsicológicas foi relatado durante a evolução clínica dos pacientes. Em particular, em 93% dos indivíduos foi observado atraso de fala, tornando-se o sintoma mais frequente nos pacientes com SD22q11. Dificuldade de aprendizagem foi observada em 85% dos pacientes (12/14).

Paciente	Idade nas avaliações	Histórico
1	2 meses	Fissura pós-forame
	2 anos	Sem anotação de demais sinais clínicos. Realizou Palatoplastia
	14 anos	Fendas palpebrais, nariz alongado, orelhas pequenas, dificuldade de comportamento aprendizagem, retraído
	17 anos	Crises de depressão. Solicitação e confirmação do teste genético para SD22q11.
2	7 meses	Estreitamento bitemporal, micrognatia, crânio grande, base nasal larga, epicanto à direita, orelha proeminente com hélices dobradas, polidactilia, sopro cardíaco. HD: paciente síndrômico
	4 anos	Suspeita de VCF
	11 anos	Hipoplasia face média, miopia, retrognatia, dificuldade de aprendizagem. Confirmação da del22q11 por teste genético
3	1 ano	Fissura pós-forame. Realizou palatoplastia
	2 anos	Fissura pós-forame. Tio com FLP
	6 anos	FP, implantação baixa de cabelos, pescoço curto, hélice enrolada.
	7 anos	Fendas palpebrais estreitas, dedos longos e finos, dificuldade de aprendizagem e linguagem. HD: VCF
	9 anos	Confirmação da del22q11 por teste genético
4	1 mês	Fissura transforme bilateral
	4 anos	Queiloplastia/Palatoplastia
	9 anos	Paciente síndrômico (sem anotação de sinais clínico)
	10 anos	Dígitos alongados, língua protusa, dificuldade de aprendizagem e atraso de fala.
	15 anos	Hipoplasia de face média, microftalmia, retrognatia, orelhas pequenas. HD: VCF
		Confirmação da del22q11 por teste genético
5	2 meses	Micrognatia, Atraso no Desenvolvimento Neuro-psicomotor (ADNPM)
	1 ano	Fissuras Palpebrais, queixo pequeno, frontal proeminente e estreito (bitemporal), fendas palpebrais, íris estrelada, orelhas proeminentes, atraso motor.
	4 anos	Nariz alongado, hipoplasia face média, hipoplasia asa nasal, lábios superior fino, boca pequena, dígitos longos, atraso na fala, fala hipernasal, dificuldade de aprendizagem, atraso de fala e distúrbio de comportamento. HD: VCF
6	2 anos	Fissura Pós-forame incompleta, cardiopatia congênita, base nasal larga, boca pequena, lábios finos, micrognatia, crânio pequeno, pescoço curto, fendas palpebrais, orelhas proeminentes, dígitos quadrados e atraso de fala. HD: VCF
		O pai do paciente apresentava algumas características como, fendas palpebrais estreitas e uma assimetria facial discreta.
	3 anos	HD: Confirmação da del22q11 por teste genético
7	6 meses	Fissura pré-forame unilateral esquerda incompleta, retrognatismo, hélices enroladas/dobradas, orelhas proeminentes. Não apresentava diagnóstico para DVF.
		HD: SVCF.
	1 ano	A mãe da paciente apresentava “voz hipernasal”, e os sinais clínicos encontrados foram: Nariz alongado, hipoplasia alar, hipoplasia facial média, olhos pequenos, fendas palpebrais estreitas, orelhas pequenas com antélices simplificadas, dígitos longos, atraso na fala e deficiências comportamentais. Devido ao fenótipo da mãe houve a suspeita da hipótese diagnóstica da criança
		Cirurgia de Queiloplastia
8		HD: SVCF confirmada pelo exame de MLPA (mãe e paciente)
	2 anos	Sinais clínicos de SVCF: Fendas palpebrais estreitas, orelhas em formato de concha e base nasal larga.
	3 anos	Fendas palpebrais estreitas, cardiopatia, nariz longo, hipoplásica alar, filtro longo, retrognatismo, orelhas pequenas, dígitos longos, má oclusão dentária, atraso na fala, deficiência comportamental e dificuldade na aprendizagem. HD: VCF
	5 anos	Astigmatismo e hipermetropia
	6 anos	Cirurgia de Amigdalectomia
		HD: Confirmação da del22q11 por teste genético

continua

conclusão

Paciente	Idade nas avaliações	Histórico
9	1 mês	Realizou cariótipo e cirurgia cardíaca
	1 ano	Sinais clínicos: Atraso no desenvolvimento neuromotor. Fissura Pós-forame, dedos finos. Um exame molecular foi solicitado.
	9 anos	Um exame molecular foi solicitado.
	11 anos	Base nasal quadrada, Ponte nasal proeminente, ponta nasal a anômala, orelhas proeminentes, dígitos longos, dificuldade de aprendizagem, atraso de fala e deficiência comportamental. HD: SVCF
	21 anos	HD: Confirmação da del22q11 por teste genético
10	1 mês	Fissura pós-forame incompleta e prolapso na válvula mitral
	4 anos	Primeiro atendimento no setor da genética. Sinais clínicos descritos: olhos pequenos, fissuras palpebrais estreitas, hipoplasia malar, dificuldade de aprendizagem, atraso de fala e deficiências comportamentais.
	14 anos	Insuficiência velofaríngea HD: Confirmação da del22q11 por teste genético
11	1 mês	Fissura pós-forame Incompleta
	5 anos	Palatoplastia total e queiloplastia
	7 anos	Palatoplastia anterior
	9 anos	Encaminhamento para a genética.
		Palatoplastia Posterior secundária
	11 anos	Sobrancelhas discretamente arqueadas, dígitos longos, fáceis "grosseiras", polegar baixo, língua protusa, hérnia inguinal bilateral, atraso de fala e aprendizagem.
	12 anos	Coleta para o exame de cariótipo Hipoplasia face média, microftalmia à esquerda, retrognatía, orelhas pequenas, distúrbio de comportamento - HD: SVCF.
	16 anos	HD: Confirmação da del22q11 por teste genético
12	3 meses	Fissura pós-forame incompleta. Micrognatía, hipertelorismo ocular, orelhas com hélices irregulares. A mãe do paciente também foi avaliada durante a consulta e descreveram os sinais clínicos: voz hipernasal, úvula bífida, fendas palpebrais estreitas, ramo mandibular auterorizado. Em entrevista descobriram que a mãe do paciente também era paciente do HRAC-USP. O resultado do exame que foi positivo para SVCF.
		Confirmação da del22q11 por teste genético
	7 anos	Voz hipernasal e dificuldades de aprendizagem
	9 anos	Esfinterofaringoplastia
13	1 mês	Fissura pós-forame incompleta. Fendas palpebrais estreitas, base nasal alta e larga.
		Exame de cariótipo
	1 ano	Palatoplastia Posterior
		Hiperatividade, úvula bífida e voz hipernasal.
	4 anos	Dedos longos e pregas palmares - HD: SVCF
	6 anos	Fronte pequena, hipoplasia mandibular discreta, orelhas pequenas e grosseiras, fendas palpebrais estreitas, base nasal alta e larga, pescoço curto, hérnia epigástrica, dedos longos e finos.
14		Encaminhado para o exame molecular
	8 anos	Confirmação da del22q11 por teste genético
	5 meses	Implantação baixa de orelha e dos membros superiores
		Fissura pós-forame incompleta
		Fronte alta, base nasal baixa, ponta nasal larga, orelhas em forma de concha com hélices dobradas, micrognatía, mão tortas, hérnia umbilical e inguinal bilateral e cardiopatia congênita.
	1 ano	Olhos encovados e ADNPM
	7 anos	Retorno ao setor da genética, sem nenhum achado clínico relevante.
14	9 anos	Insuficiência velofaríngea
	12 anos	Olhos grandes, nariz alongado, filtro curto, lábios grossos, retrognatía, orelhas pequenas dígitos longos, pés tortos, atraso de fala e aprendizagem.
		Confirmação da del22q11 por teste genético

Quadro 2 - Dados dos indivíduos com idade inferior a 2 anos quando cadastrados no HRAC-USP

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A descoberta na década de 90 de uma deleção na região cromossômica 22q11.2 considerada responsável por fenótipos antes tidos como distintos, tais como as Síndromes Velocardiofacial, DiGeorge, cardiofacial de Cayler, entre outras, e o seu reconhecimento como a deleção intersticial mais frequente na espécie humana, despertou enorme interesse científico dando início a inúmeros estudos buscando melhor entendimento sobre todos os aspectos relacionadas a esta (DIGEORGE, 1968; CAYLER, 1969; SHPRINTZEN et al., 1978; SCAMBLER, 2000; SWILLEN et al., 2000; PEREZ; SULLIVAN, 2002; BARTSCH et al., 2003; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; SHPRINTZEN et al., 2005; HAY, 2007; KOBRYNSKI; SULLIVAN, 2007).

A SD22q11 (OMIM 192430) é uma das síndromes genéticas mais comuns com uma prevalência de 1:400 a 1:600 e possivelmente tão alta quanto 1:200 (ÓSKARSDÓTTIR; VUIJC; FASTH, 2004). Ao longo da história, essa síndrome foi denominada de Síndrome DiGeorge, Síndrome Velocardiofacial, Síndrome conotruncal, Síndrome Sedlacková, e menos frequentemente, Síndrome de Cayler (RYAN et al., 1997; MATSUOKA et al., 1998; MCDONALD-MCGLIN et al., 1999; VANTRAPPEN et al., 1999; ROBIN; SHPRINTZEN, 2005).

No presente estudo, avaliamos o histórico clínico relatado nos prontuários de 72 indivíduos com diagnóstico da SD22q11, os quais foram confirmados por meio das técnicas genéticas *FISH* e *MLPA*. Constatamos que 32% dos indivíduos avaliados foram cadastrados no HRAC-USP com mais de 06 anos de idade, portanto, já apresentavam o fenótipo da SD22q11, incluindo atraso no desenvolvimento, dificuldade de aprendizagem e características faciais típicas, o que levou ao diagnóstico. Constatamos, também, que em alguns casos, onde houve um grande espaço de tempo entre os retornos ao HRAC-USP, quando ocorreram esses retornos nem todas as especialidades foram contempladas. Sendo assim, a falta de interdisciplinaridade, entre os diversos setores do hospital, gerou um atraso na definição do diagnóstico do indivíduo ou mesmo a ausência desse diagnóstico. Portanto, casos sem um fenótipo bem conhecido podem ser negligenciados, contribuindo, dessa forma, a subestimar a prevalência.

Foram observadas características significativas para alguns sinais clínicos, como por exemplo: face alongada, lábios finos, hipoplasia alar, anormalidades menores na orelha, dígitos longos e fendas palpebrais, fissuras labiopalatinas, dificuldade de aprendizagem, atraso de linguagem e distúrbios comportamentais. Comparando a frequência de alguns sinais clínicos encontrados neste trabalho com dados da literatura, observou-se que, de um modo geral, as frequências encontram-se dentro do esperado.

Contudo, como o fenótipo é extremamente variável, estes sinais podem ser considerados para reforçar a suspeita diagnóstica da SD22q11.2, mas não podem ser considerados como critérios de inclusão para a investigação da síndrome. Vale ressaltar que não há nenhum sinal clínico específico que esteja presente em todos os indivíduos afetados (MCDONALD-MCGINN; SULLIVAN, 2011).

A cardiopatia congênita é encontrada em 75% a 80% dos indivíduos com a SD22q11 (YAMAGISHI et al., 2000; CUNEO, 2001; REISH et al., 2003; RUITER et al., 2003; BASHIR et al., 2008; ROSA et al., 2008; ZIOLKOWSKA et al., 2008; LEE et al., 2009; BALES; ZALESKI; MCPHERSON, 2010; VAN ENGELN et al., 2010). No presente estudo observamos, da análise dos prontuários, que 35 (47,2%) indivíduos apresentavam cardiopatias. Esse achado corrobora com outros que detectaram índices entre 17% e 48% (GOLDMUNTZ et al., 1993; ISERIN et al., 1998; DERBENT et al., 2003). As diferenças encontradas entre os diferentes relatos parecem estar relacionadas, especialmente, com a faixa etária dos pacientes, sua origem/procedência, e a frequência de certos defeitos cardíacos, como a interrupção do arco aórtico que, dentre as malformações conotrunciais, associa-se ainda mais à SD22q11 (ROSA et al., 2011).

No presente trabalho, como se trata da análise de prontuários, os dados a respeito de anomalias cardíacas podem estar negligenciados, pois, quando analisamos essa característica nos prontuários, na maioria das anotações consta apenas cardiopatia congênita, sem especificação de qual tipo de cardiopatia o indivíduo apresentava. Fica claro, portanto, a importância de haver um cardiologista no hospital, ou uma anotação mais detalhada no prontuário a respeito de todos os exames realizados pelo indivíduo, o que ajudaria no diagnóstico, não só da SD22q11, mas também de tantas outras síndromes presentes neste hospital. A hipocalcemia neonatal e defeitos cardíacos são sintomas que podem levar ao

diagnóstico precoce da SD22q11 (CANCRINI et al., 2014). Portanto, atenção especial deve ser dispensada aos pacientes com cardiopatias cadastrados no HRAC-USP.

Na SD22q11.2 há diversas anomalias congênicas decorrentes de defeitos no desenvolvimento dos arcos faríngeos, principalmente relacionados a disgenesias das terceira e quarta bolsas faríngeas, responsáveis pela formação da paratireoide, timo e tireoide, sendo as apresentações mais comuns nessas síndromes o hipotireoidismo e o hipoparatireoidismo (ALMEIDA et al., 2009). No presente estudo encontramos apenas um relato de um indivíduo com hipertireoidismo. Essa baixa frequência pode estar relacionada à escassez de dados das diversas especialidades no prontuário dos indivíduos. Novamente, esse dado indica a necessidade de detalhamento clínico e resultados de exames a serem anotados nos prontuários dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP.

A deleção 22q11.2 pode ser tanto herdada (8% a 28% dos casos), como decorrente de uma deleção nova (mutação de novo) (RYAN et al., 1997; SMITH; ROBSON, 1999). Nos casos familiares, parece haver um predomínio de relatos de herança materna sobre a paterna (ROSA et al., 2009). A deleção 22q11.2 segrega nas famílias com um padrão de herança autossômico dominante, ou seja, indivíduos com a deleção apresentam um risco de 50% de a transmitirem a seus filhos. Esse padrão de herança foi inicialmente observado por Shprintzen et al. (1978), após observarem casos de Síndrome Velocardiofacial com transmissão de mãe para filha, e confirmado, em 1985, com a descrição do primeiro caso de transmissão de pai para filho (WILLIAMS; SHPRINTZEN; GOLDBERG, 1985). Ambos os pais de um paciente com a SD22q11 devem ser testados para excluir a possibilidade de que um deles apresente a deleção (SMITH; ROBSON, 1999). No presente estudo só foi possível obter dados de dois indivíduos nos quais os pais haviam sido testados para a SD22q11. Nesses dois casos a transmissão da deleção foi materna. A diminuição da fertilidade dos homens que possuem a deleção, a transmissão preferencial da deleção pelas mulheres ou comportamentos reprodutivos diferentes pode influenciar este fenômeno (CANCRINI et al., 2014). Os dados encontrados no presente estudo nos remete à importância de se analisar os pais quando da detecção da deleção 22q11 em um paciente. Os profissionais envolvidos na coleta e análise dos

resultados deverão ser informados sobre tal procedimento e a inclusão do material biológico dos pais devesse ser determinada pelo responsável do setor.

Alguns sinais clínicos, como atraso no desenvolvimento, alterações imunológicas e perda auditiva podem ser avaliados em todas as idades, desde a infância até idade adulta. Outras características relevantes encontradas na SD22q11.2 podem ser detectadas apenas em crianças mais velhas e adolescentes. Estes incluem atraso de linguagem; dificuldades de aprendizagem; alguns distúrbios comportamentais; e distúrbios psiquiátricos, tais como esquizofrenia (VIEIRA et al., 2014). No presente estudo, manifestações neuropsicológicas (dificuldades de aprendizagem e distúrbios comportamentais) foram descritas em quase todos os indivíduos; dificuldades de aprendizagem foram relatadas em 95% (69/72) e atraso de fala em 87% (63/72). Distúrbios comportamentais estavam presentes em 59 dos 72 indivíduos analisados (81%). Devemos conscientizar os especialistas dessas áreas para que considerem a SD22q11 em seus diagnósticos diferenciais. O atraso de fala e linguagem em particular aumentou durante a evolução clínica do paciente porque tornou-se mais aparente com o passar do tempo.

A totalidade dos indivíduos do presente estudo apresentou algum tipo de fenda, no entanto essa frequência elevada deve-se ao fato de que o HRAC-USP, primordialmente, atende pacientes com fissuras. Diversos trabalhos relataram a fissura de palato em indivíduos com SD22q11 com frequência variada (RYAN et al., 1997; SHPRINTZEN, 2000a; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005; REPETTO et al., 2009). Shprintzen et al. (1985) afirmou que a SVCF é a mais frequentemente relacionada às síndromes com fissuras. O tipo de fissura mais frequente encontrada no nosso estudo foram as submucosas (n=24) + ocultas (n=7), presentes em 31 pacientes (43%), essas frequências foram semelhantes as encontrada por Lipson et al. (1991) dos casos. A baixa frequência de fissuras encontrada em alguns trabalhos pode ser atribuída à falta de procedimentos diagnósticos para a identificação das fissuras de palato submucosa e oculta.

Em relação à disfunção velofaríngea congênitas (sem fissura), observamos que 18 pacientes (25%) apresentaram tal disfunção, frequência parecida com a de outros estudos, como Ryan et al. (1997) que relatou 32% de sua amostra com disfunção velofaríngea sem fissura. A frequência das fissuras e dos sinais de fala da

disfunção velofaríngea deve-se ao fato do HRAC-USP ser um centro de reabilitação de fendas labiopalatinas.

Indivíduos com sinais clínicos das SD22q11.2 apresentam sintomas de fala, fato que os levam a procurar o tratamento, porém há indivíduos com a síndrome que não apresentam sintomas. Nos indivíduos com fissura de palato submucosa, a alteração no palato muitas vezes é sutil, e pode passar despercebida até que a família procure atendimento devido a manifestação de sintomas de fala. A realização tardia da palatoplastia primária também é comum em casos com SD22q11 (BRANDÃO, 2010). O atraso da fala e a insuficiência velofaríngea que se tornam aparentes com o aumento da idade devem ser detectados cedo para que, desta forma, possa ter início o tratamento fonoaudiológico precoce. Portanto, há a necessidade de uma equipe multidisciplinar para realizar a correta administração do paciente durante o seu período de acompanhamento no hospital. O HRAC-USP é um centro de excelência e referência no tratamento das anomalias craniofaciais. Sendo assim, deve difundir as características diagnósticas e terapêuticas para aumentar o conhecimento dessa doença entre os diversos profissionais numa tentativa de reduzir o atraso no diagnóstico. Além disso, expandir essas informações para demais centros para que os pacientes cheguem ao HRAC-USP com idade inferior à média observada neste estudo.

A taxa de problemas de distúrbio de comportamento e psiquiátrico na SD22q11 é mais elevada do que na população em geral (MURPHY, 2002). No presente trabalho, a frequência desses distúrbios foi elevada, assim como em outros trabalhos relatados (SHPRINTZEN, 1992, 2000b; ÓSKARSDÓTTIR et al., 2005), onde observamos uma frequência de 81%. Ressaltamos que esse resultado pode ser atribuído ao fato de que a maioria dos indivíduos analisados possuía idade acima de 06 anos e, dessa forma, esses problemas já são perceptíveis. Os psiquiatras devem ser alertados do fato de que psicose e alterações comportamentais podem ser sintomas da SD22q11 e isso pode ser a razão de muitos pacientes não responderem a tratamentos psiquiátricos convencionais (CANCRINI et al., 2014).

Quanto aos tipos de deleção encontrados em 22q11, todos os pacientes apresentavam deleções de 3Mb e não houve deleções atípicas, o que está de acordo com a literatura, na qual se aponta que cerca de 85% a 90% dos pacientes

com deleção apresentam a deleção típica de 3Mb (EMANUEL, 2008). As microdeleções no braço longo do cromossomo 22 na banda q11.2 são detectadas por hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), sondas de amplificação múltipla dependentes de ligação (MLPA) ou hibridização genômica comparativa por array (CGH-array) (CANCRINI et al., 2014) e tem sido os métodos diagnósticos utilizados na confirmação da suspeita clínica da SD22q11. Na presente amostra, a técnica de *MLPA* foi realizada em 70 indivíduos, sendo que, em 14, a deleção na região 22q11.2 não foi identificada. Nesses casos, faz-se necessário a utilização de outros métodos de análise, tal como o arrayGH, bem como uma revisão clínica para avaliar se uma sobreposição fenotípica definiria o diagnóstico como sendo uma outra síndrome, conhecida ou não.

Diante dos resultados do presente estudo, constatamos que a maioria dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP, pertencentes ao grupo de estudo, apresentou idade superior a 06 anos, contribuindo, portanto, para o diagnóstico tardio. Nos indivíduos sem manifestação dos sintomas característicos da SD22q11, o diagnóstico também foi tardio, sugerindo que muitos pacientes podem ser subdiagnosticados. Nos casos onde foi possível fazer um acompanhamento, desde idade inferior a dois anos até o diagnóstico, observamos que esse diagnóstico também foi tardio na maioria dos casos. Nota-se que houve períodos de tempo um tanto longo entre uma avaliação e o próximo retorno, bem como falta de interdisciplinaridade quando das avaliações no HRAC-USP. Esses fatos contribuíram para a demora no diagnóstico. Devido a esses fatores, não foi possível estabelecer uma correta avaliação do surgimento de características clínicas indicativas da síndrome ao longo do tempo. Foi possível notar o surgimento de características comportamentais e cognitivas, as quais contribuíram para a evidência do diagnóstico.

Características faciais associadas a outros sintomas sugerem o diagnóstico da SD22q11. As características típicas foram relatadas em todos os casos do estudo depois da avaliação por um geneticista clínico. Devido ao reconhecimento de que características comuns da síndrome ajudam no processo do diagnóstico clínico, um aumento do conhecimento entre pediatras, otorrinolaringologistas, cirurgiões, fonoaudiólogos, psicólogos e demais especialistas do hospital contribuirá para a identificação precoce da criança com a SD22q11. A principal vantagem da detecção

precoce da SD 22q11 é o reconhecimento e tratamento precoce das complicações associadas, com a possibilidade de realizar intervenções direcionadas para esses indivíduos que possam contribuir significativamente para um bom prognóstico (BALES; ZALESK; MCPHERSON, 2010). Além disso, a presença de anormalidades orofaríngeas, laringobrônquicas, imunológicas, endócrinas, psiquiátricas e cardiovasculares, frequentes na SD22q11, pode levar a várias complicações clínicas tanto no momento da indução anestésica como durante e após a realização de procedimentos cirúrgicos (YOTSUI-TSUCHIMOCHI et al., 2006).

Em síntese, concluímos que uma ação multidisciplinar e interdisciplinar no HRAC-USP contribuirá para a avaliação global do indivíduo, o que levará a uma melhor caracterização clínica, não só da SD22q11, mas também de outras síndromes, além de diminuir o período de tempo entre os retornos, possibilitando, assim, uma melhor taxa diagnóstica.

Há a necessidade de uma ação multidisciplinar e interdisciplinar no HRAC-USP para gerar uma melhor eficiência no diagnóstico das diversas anormalidades atendidas neste hospital.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Observamos que a maioria dos indivíduos cadastrados no HRAC-USP, pertencentes ao grupo de estudo, apresentou idade superior a 06 anos. Portanto, a observação do curso natural da história da SD22q11 para avaliar as características fenotípicas que pudessem ajudar no diagnóstico ficou prejudicada. Apenas em 14 casos essa observação foi possível, pois esses pacientes foram cadastrados com idade inferior a 2 anos.

As características comportamentais e cognitivas foram as mais presentes ao longo da história natural da SD22q11 e contribuíram para a evidência do diagnóstico.

Referências

REFERÊNCIAS

- Aggergaard 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;54(1):3-8.
- Aggarwal VS, Morrow BE. Genetic modifiers of the physical malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):19-25.
- Almeida JR, James AL, Papsin BC, Weksburg R, Clark H, Blaser S. Thyroid gland and carotid artery anomalies in 22q11.2 deletion syndromes. *Laryngoscope*. 2009;119(8):1495-500.
- Arvystas M, Shprintzen RJ. Craniofacial morphology in the velo-cardio-facial syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1984;4(1):39-45.
- Augousseau S, Jouk S, Jalbert P, Prieur M. DiGeorge syndrome and 22q11 rearrangements. *Hum Genet*. 1996;74(2):206.
- Babcock M, Yatsenko S, Stankiewicz P, Lupski JR, Morrow BE. AT-rich repeats associated with chromosome 22q11.2 rearrangement disorders shape human genome architecture on Yq12. *Genome Res*. 2007;17(4):451-60.
- Bales AM, Zaleski CA, McPherson EW. Newborn screening programs: should 22q11 deletion syndrome be added? *Genet Med*. 2010;12(3):135-44.
- 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*. 2003;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;81(4):328-37.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159(2):332-9.
- Belangero SIN, Belluco FTS, Kulikowski LD, Christofolini DM, Cernach MCSP, Melaragno MI. Deleção 22q11.1 em pacientes com defeito cardíaco conotruncal e fenótipo da síndrome da deleção 22q11.2. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(4):307-77.

- Berti L, Mittler G, Przemeck GKH, Stelzer G, Gunzler B, Amati F, et al. Isolation and characterization of a novel gene from the DiGeorge chromosomal region that encodes for a mediator subunit. *Genomics*. 2001;74(3):320-32.
- Blennow E, Lagerstedt K, Malmgren H, Sahlén S, Schoumans J, Anderlid BM. Concurrent microdeletion and duplication of 22q11.2. *Clin Genet*. 2008;74(1):61-7.
- Borgaonkar DS. Chromosomal variation in man: a catalog of chromosomal variants and anomalies. 5th ed. New York: Alan R Liss; 1989.
- 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;112(1 Pt 1):101-7.
- Brandão GR. Fala e função velofaríngea de indivíduos com sinais da síndrome velocardiofacial: resultados do tratamento cirúrgico [tese]. Bauru (SP): Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2010.
- Breckpot J, Thienpont B, Bauters M, Trancheven LC, Gewillig M, Allegaert K, et al. Congenital heart defects in a novel recurrent 22q11.2 deletion harboring the genes CRKL and MAPK1. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):574-80.
- Burt IA. Craniofacial dysmorphology and hypodontia in 22q11.2 deletion syndrome. *Marmara Dent J*. 2013;1:29-34.
- Butts SC. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):343-50.
- Calnan J. Submucous cleft palate. *Br J Plast Surg*. 1954;6(4):264-82.
- Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain*. 2006;129(5):1218-28.
- Campbell LE, McCabe K, Leadbeater K, Schall U, Loughland C, Rich D. Visual scanning of faces in 22q11.2 deletion syndrome: attention to the mouth or the eyes? *Psychiatry Res*. 2010;177(1/2):211-5.
- Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res*. In press 2015.
- Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2014;164(6):1475-80.

- Capellini AS, Abramides DVM, Feniman MR, Giacheti CM, Richieri-Costa A. Avaliação da leitura e escrita em indivíduos com sinais clínicos da síndrome velocardiocfacial. In: Anais da 5ª Jornada Carioca da ABENEPI; 2000; Rio de Janeiro; 2000. p.74-5.
- 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;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;167(7):751-5.
- Cayler GG. Cardiofacial syndrome: congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child.* 1969;44(233):69-75.
- Cho EH, Park BYN, Cho JH, Kang YS. Comparing two diagnostic laboratory tests for several microdeletions causing mental retardation syndromes: multiplex ligation-dependent amplification vs fluorescent in situ hybridization. *Korean J Lab Med.* 2009;29(1):71-6.
- Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiocfacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(5):465-72.
- D'Antoni S, Mattina T, Di Mare P, Federico C, Motta S, Saccone S. Altered replication timing of the HIRA/Tuple1 locus in the DiGeorge and Velocardiofacial syndromes. *Gene.* 2004;(333):111-9.
- D'Antonio LL, Scherer NJ, Miller LL, Kalbfleisch JH, Bartley JA. Analysis of the speech characteristics in the children with velocardiocfacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(5):455-67.
- Derbent M, Yilmaz Z, Baltaci V, Saygili A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet.* 2003;116:129-35.
- DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1968;4(1):116-21.
- Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet.* 2003;63(4):308-13.

Draaken M, Reutter H, Schramm C, Bartels E, Boemers TM, Ebert AK, et al. Microduplications at 22q11.21 are associated with non-syndromic classic bladder exstrophy. *Eur J Med Genet.* 2010;53(2):55-60.

Driscoll DA, Boland T, Emanuel BS, Kirschner RE, LaRossa D, Manson J, et al. Evaluation of potential modifiers of the palatal phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(4):435-42.

Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(12):1408-12.

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;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(2):158-64.

Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):11-8.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112(4):707-20.

Fernández L, Lapunzina P, Arjona D, López Pajares I, García-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(4):373-8.

Ferreira AT, Gejão MG, Genaro KF, Venturine DMA, Richieri-Costa A, Lâmonica DAC. Influência da síndrome velocardiofacial na comunicação oral, escrita e habilidades acadêmicas. In: *Anais do 4º. Congresso Brasileiro Multidisciplinar de Educação Especial*; 2007 out 29-31; Londrina (PR): Universidade Estadual de Londrina; 2007.

Ferro MR. Síndrome Del 22q11: estudo comportamental [dissertação]. Bauru (SP): Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.

Fomin ABF. Avaliação da função tímica em pacientes com síndrome de DiGeorge [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Fomin ABF, Pastorino AC, Kim CA, Pereira AC, Sampaio MC, Jacob CMA. DiGeorge syndrome: a not so rare disease. *Clinics.* 2010;65(9):865-9.

Fukushiro AP. Análise perceptiva, nasométrica e aerodinâmica da fala de indivíduos submetidos à cirurgia do retalho faríngeo para correção da insuficiência velofaríngea [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2007.

- García Velasco M, Ysunza A, Hernandez X, Marquez C. Diagnosis and treatment of submucous cleft palate: a review of 108 cases. *Cleft Palate J*. 1988;25(2):171-3.
- Golding-Kushner KJ, Weller G, Sprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1985;5(3):259-66.
- Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA, et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet*. 1993;30:807-12.
- Goldmuntz E, Driscoll DA, Emanuel BS, McDonald-McGinn D, Mei M, Zackai E, et al. Evaluation of potential modifiers of the cardiac phenotype in the 22q11.2 deletion syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):125-9.
- Gong W, Gottlieb S, Collins J, Blescia A, Dietz H, Goldmuntz E, et al. Mutation analysis of TBX1 in non-deleted patients with features of DGS/VCFS or isolated cardiovascular defects. *J Med Genet*. 2001;38(12):e45.
- Gosain AK, Conley SF, Marks S, Larson DL. Submucous cleft palate: diagnostic methods and outcomes of surgical treatment. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97(7):1497-509.
- Goudy S, Lott D, Canady J, Smith RJ. Conductive hearing loss and otopathology in cleft palate patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(6):946-8.
- Green MF, Leitman DI. Social cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(4):670-72.
- Guo X, Freyer L, Morrow B, Zheng D. Characterization of the past and current duplication activities in the human 22q11.2 region. *BMC Genomics*. 2011;12:71.
- 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;27(3): 293-8.
- Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014;173(6):757-65.
- Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(3):222-35.
- Hay BN. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(3):136-9.
- Heller J. *Catch-22*. London: Jonathan Cape; 1962.

- Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013;34(5):1758-69.
- Igaki H, Nakagawa K, Aoki Y, Ohtomo K, Kukimoto I, Kanda T. Characterization of the bi-directional transcriptional control region between the human UFD1L and CDC45L genes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283(3):569-76.
- Iserin L, Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J, Munnich A, et al. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr*. 1998;157:881-4.
- Jalali GR, Vorstman JAS, 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;29(3):433-40.
- Jiang L, Duan C, Chen B, Hou Z, Chen Z, Li Y, et al: Association of 22q11 deletion with isolated congenital heart disease in three chinese ethnic groups. *Int J Cardiol*. 2005;105(2):216-23.
- Johns Hopkins University. OMIM#115470: Cat eye syndrome. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014a [cited 2014 Feb 18]. Available from: <http://www.omim.org/entry/115470>.
- Johns Hopkins University. OMIM#138720: *Glycoprotein Ib, Beta Polypeptide; GP1BB*. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014b [cited 2014 Ago 25]. Available from: <http://omim.org/entry/138720>.
- Johns Hopkins University. OMIM#188400: DiGeorge syndrome. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014c [cited 2014 Feb 18]. Available from: <http://www.omim.org/entry/188400>.
- Johns Hopkins University. OMIM#192430: Velocardiofacial syndrome. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014d [cited 2014 Feb 18]. Available from: <http://www.omim.org/entry/192430>.
- Johns Hopkins University. OMIM#603465: cell division cycle 45, s. Cerevisiae, Homolog-like; *CDC45L*. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2014e [cited 2014 Ago 25]. Available from: <http://omim.org/entry/603465>.
- Johns Hopkins University. OMIM#602054: *TBX1*. In: Johns Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University; 2015 [cited 2015 Apr 12]. Available from: <http://www.omim.org/entry/602054>.

- Kates WR, Antshel KM, Abdulsabur N, Colgan D, Funke B, Fremont W, et al. A gender-moderated effect of a functional COMT polymorphism on prefrontal brain morphology and function in velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):274-80.
- Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet.* 2007;370(9596):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;105(5):983-7.
- Kulan P, Pekiner FN, Akyüz S. Oral manifestation and dental management of CATCH 22 syndrome. *Marmara Dental Journal.* 2013;1:46-8.
- Lee CL, Hsieh KS, Chen YL, Shiue YL. Identification of candidate genes for congenital ventricular septal defects with HSA22q11 loss of heterozygosity. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(3):263-72.
- Lindsay EA, Greenberg F, Shaffer LG, Shapira SK, Scambler PJ, Baldini A, et al. Submicroscopic deletions at 22q11.2: variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am J Med Genet.* 1995;56(2):191-7.
- Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet.* 2001;2(11):858-68.
- Lipson AH, Yuille D, Angel M, Thompson PG, Vandervoord JG, Beckenham EJ. Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognize. *J Med Genet.* 1991;28:596-604.
- Liu T, Liu Q, Wang YX, Yang D, Xin Y, Fang Z, et al. Use of amniocytes for prenatal diagnosis of 22q11.2 microdeletion syndrome: a feasibility study. *Chin Med J.* 2010;123(4):438-42.
- Lupski JR. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet.* 1998;14(10):417-22.
- Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet.* 2007;39(7 Suppl):S43-7.
- Majerus S, Glaser B, Van der Linden M, Eliez S. A multiple case study of verbal short-term memory in velo-cardio-facial syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50(pt. 6):457-69.
- Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9(6):303-15.

Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, et al. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum Genet.* 1998;103(1):70-80.

Maynard TM, Haskell GT, Peters AZ, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):14433-8.

Maynard TM, Meechan DW, Dudevoir ML, Gopalakrishna D, Peters AZ, Heindel CC, et al. Mitochondrial localization and function of a subset of 22q11 deletion syndrome candidate genes. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39(3):439-51.

McCandless SE, Scott JA, Robin NH. Deletion 22q11: a newly recognized cause of behavioral and psychiatric disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(5):481-4.

McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet.* 2002;70(5):1077-88.

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine.* 2011;90(1):1-18.

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(2):99-108.

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.* 1999;10(1):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(1):23-9.

McWilliams BJ. Submucous clefts of the palate: how likely are they to be symptomatic? *Cleft Palate Craniofac J.* 1991;28(3):247-51.

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

Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, Molck MC, Damiano AP, Souza J, et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphicologic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2013;172(7):927-45.

Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet.* 2002;359(9304):426-30.

Murphy KC. Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(6):563-71.

Nora JJ, Nora AH. Genetic epidemiology of congenital heart diseases. *Prog Med Genet.* 1983;5:91-137.

Ockeloen CW, Simpson J, Urquhart J, Davies J, Bowden M, Patrick K, et al. Velopharyngeal insufficiency: high detection rate of genetic abnormalities if associated with additional features. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):52-7.

Óskarsdóttir S, Vuijc M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):148-51.

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

Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE, et al. International DiGeorge syndrome immunodeficiency consortium. immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr.* 2012;161(5):950-3.

Pauws E, Moore GE, Stanier P. A functional haplotype variant in the TBX22 promoter is associated with cleft palate and ankyloglossia. *J Med Genet.* 2009;46(8):555-61.

Paylor R, Glaser B, Mupo A, Ataliotis P, Spencer C, Sobotka A, et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(20):7729-34.

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

Pizzuti A, Novelli G, Ratti A, Amati F, Mari A, Calabrese G, et al. UFD1L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997;6(2):259-65.

Prasad C, Prasad AN, Chodirker BN, Lee C, Dawson AK, Jocelyn LJ, et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. *Clin Genet.* 2000;57(2):103-9.

Prasad SE, Howley S, Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):26-34.

Rauch A, Zink S, Zweier C, Thiel CT, Koch A, Rauch R, et al. Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11. 2. *J Med Genet.* 2005;42(11):871-6.

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;40(2):176-9.

- Reiter R, Haase S, Brosch S. [Submucous cleft palate: an often late diagnosed malformation]. *Laryngorhinootologie*. 2010;89(1):29-33.
- Reiter R, Haase S, Brosch S. Repaired cleft palate and ventilation tubes and their associations with cholesteatoma in children and adults. *Cleft Palate Craniofac J*. 2009;46(6):598-602.
- Reiter R, Brosch S, Lüdeke M, Fischbein E, Haase S, Pickhard A, et al. Genetic and environmental risk factors for submucous cleft palate. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(2):97-103.
- Repetto GM, Guzmán ML, Puga A, Calderón JF, Astete CP, Aracena M, et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 chilean patients. *Clin Genet*. 2009;76(5):465-70.
- Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr*. 2005;147(1):90-6.
- Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, Devriendt K, Feenstra L, Fryns JP. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velocardio-facial syndrome. *Genet Couns*. 1999;10(1):71-8.
- Rosa RFM, Zen PRG, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(2):251-60.
- Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(2):211-20.
- Rosa RFM, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB, et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(13):1655-61.
- Rouillon I, Leboulanger N, Roger G, Maulet M, Marlin S, Loundon N, et al. Velopharyngoplasty for noncleft velopharyngeal insufficiency: results in relation to 22q11 microdeletion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(7):652-6.
- Ruiter EM, Bongers EMHF, Smeets DFCM, Kuijpers-Jagtman AM, Hamel BCJ. No justification of routine screening for 22q11 deletions in patients with overt cleft palate. *Clin Genet*. 2003;64(3):216-9.
- Rump P, de Leeuw N, van Essen AJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Veenstra-Knol HE, Swinkels ME, et al. Central 22q11.2 deletions. *Am J Med Genet*. 2014;164A(11):2707-23.
- Ruotolo RA, Veitia NA, Corbin A, McDonough J, Solot CB, McDonald-McGinn D, et al. Velopharyngeal anatomy in 22q.11 deletion syndrome: a three dimension cephalometric analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(4):446-56.

- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*. 1997;34(10):798-804.
- Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet*. 2000;9(16):2421-6.
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjöld M, et al. Microdeletion within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*. 1991;10(1):201-6.
- Scheuer C. Memória e linguagem. In: Ferreira LP, Befi-Lopes, DM, Limongi SCO, organizador. *Tratado de fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 2004. p.911-9.
- Sedghi M, Nouri N, Abdali H, Memarzadeh M, Nouri N. A case report of 22q11 deletion syndrome confirmed by array-CGH method. *J Res Med Sci*. 2012;17(3):310-2.
- Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(4):489-501.
- Shaikh TH, O'Connor RJ, Pierpont ME, McGrath J, Hacker AM, Nimmakayalu M, et al. Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: sequence analysis predicts breakpoint mechanisms. *Genome Res*. 2007;17(4):482-91.
- Shashi V, Veerapandiyan A, Schoch K, Kwopil T, Keshavan M, Ip E, et al. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. *J Intellect Disabil Res*. 2012;56(9):865-78.
- Shprintzen RJ. The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 1992;29(3):205-9.
- Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000a;33(6):1217-40.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000b;6(2):142-7.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. *Management of genetic syndromes*. New York: Wiley; 2005. p.495-517.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3-10.
- Shprintzen RJ, Golding-Kushner KJ. *Velo-cardio-facial syndrome*. San Diego: Plural; 2008.

- Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics*. 1981;67(2):167-72.
- Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet*. 1985;20(4):585-95.
- Shprintzen RJ, Higgins AM, Antshel K, Fremont W, Roizen N, Kates W. Velo-cardio-facial-syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(6):725-30.
- 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 J*. 1978;15(1):56-62.
- Sieberer M, Runte I, Wilkening A, Pabst B, Ziegenbein M, Haltenhof H. [Spectrum of neuropsychiatric features associated with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2)]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2006;74(5):263-74.
- Simioni M. Investigação da região 22q11.2 em defeitos de linha média facial com hipertelorismo [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2008.
- Smith A, Robson L. Low frequency of inherited deletions of 22q11. *Am J Med Genet*. 1999;85(5):513-4.
- 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(3):415-7.
- Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M. Lower prepulse inhibition in children with 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1090-9.
- Sorensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn*. 2010;12(2):147-5.
- Srivastava D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:451-69.
- Stachon AC, Baskin B, Smith AC, Shugar A, Cytrynbaum C, Fishman L, et al. Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24): 2924-30.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet*. 2002;18(2):74-82.

- Stoller J, Epstein JA. Identification of a novel nuclear localization signal in Tbx1 that is deleted in DiGeorge syndrome patients harboring the 1223delC mutation. *Hum Mol Genet.* 2005;14(7):885-92.
- Sullivan KE. Immunologic issues in VCFS/ chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 2002;15(2):103-8.
- 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(2):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(6):906-11.
- Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(2):172-81.
- 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;97(2):128-35.
- Tan TY, Gordon CT, Amor DJ, Farlie PG. Developmental perspectives on copy number abnormalities of the 22q11.2 region. *Clin Genet.* 2010;78(3):201-18.
- Thomas JA, Graham Junior JM. Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr.* 1997;36(5):253-66.
- Tobias ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child.* 1999;81(6):513-4.
- Torres-Juan L, Rosell J, Sánchez-de-la-Torre M, Fibla J, Heine-Suñer D. Analysis of meiotic recombination in 22q11.2, a region that frequently undergoes deletions and duplications. *BMC Med Genet.* 2007;8:14.
- Trevisan P, Rosa RFM, Koshiyama DB, Zen TD, Paskulin A, Zen RG. Cardiopatias congênitas e cromossopatias detectadas por meio do cariótipo. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):262-71.
- Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):50-60.
- Van Engelen K, Topf A, Keavney BD, Goodship JA, Van der Velde ET, Baars MJH, et al. 22q11.2 deletion syndrome is under-recognised in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Heart.* 2010;96(8):621-4.

Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B, et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome: the Leuven experience. *Genet Couns*. 1999;10(1):3-9.

Vergés L, Molina O, Geán E, Vidal F, Blanco J. Deletions and duplications of the 22q11.2 region in spermatozoa from DiGeorge/velocardiofacial fathers. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):86.

Vieira CMDs. Utilização de sondas N25 e TUPLE1 para detecção da microdeleção 22q11.2 [dissertação]. Aveiro: Universidade de Aveiro; Departamento de Química; 2008.

Vieira TP, Monteiro FP, Sgardioli IC, Souza J, Fett-Conte AC, Monlleó IL, et al. Clinical features in patients with 22q11.2 deletion syndrome ascertained by palatal abnormalities. *Cleft Palate Craniofac J*. In press 2014.

Vitteesamrantham P, Snabboon T. 22q11.2 Deletion syndrome. *Endocr Pract*. 2014;18:1-5.

Vorstman JA, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat*. 2006;27(8):814-21.

Vorstman, JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M, et al. Cognitive Decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11. 2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):377-85.

Willging JP. Velopharyngeal insufficiency. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(6):452-5.

Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Male-to-male transmission of the velo-cardio-facial syndrome: a case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1985;5(2):175-80.

Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet*. 1993;30(10):852-6.

Wozniak A, Wolnik-Brzozowska D, Wisniewska M, Glazar R, Materna-Kiryluk A, Moszura T, et al. Frequency of 22q11.2 microdeletion in children with congenital heart defects in western poland. *BMC Pediatr*. 2010;10(1):2-7.

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

Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava, D. A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science*. 1999;283(5405):1158-61.

Yamagishi H, Maeda J, Tokumura M, Yoshida S, Takahashi E, Fukushima H, et al. Ventricular septal defect associated with microdeletions of chromosome 22q11.2. *Clin Genet*. 2000;58(6):493-6.

Yeshaya J, Amir I, Rimon A, Freedman J, Shohat, Avivi L. Microdeletion syndromes disclose replication timing alterations of genes unrelated to the missing DNA. *Mol Cytogenet*. 2009;2:11.

Yotsui-Tsuchimochi H, Higa K, Matsunaga M, Nitahara K, Shono S. Anesthetic management of a child with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;16:454-7.

Zackai EH, Emanuel BS. Site-specific reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet*. 1980;7(4):507-21.

Ziolkowska L, Kawalec W, Turska-Kmiec A, Krajewska-Walasek M, Brzezinska-Rajszys G, Daszkowska J, et al. Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1135-40.

ANEXO A – Características clínicas em pacientes com deleção do cromossomo 22q11.2 (Adaptado de SHPRINTZEN, 2000a)

Achados orais/craniofaciais

1. Fissura palatal, evidente, submucosa ou submucosa oculta
2. Retrognatismo (mandíbula retraída)
3. Base do crânio plana
4. Face de choro assimétrico em lactentes
5. Face assimétrica estruturalmente
6. Face assimétrica funcionalmente
7. Excesso vertical maxilar (face longa)
8. Perfil facial retificado
9. Dentes ausentes congenitamente
10. Pequenos dentes
11. Hipoplasia do esmalte com carie rampante (dentição decídua)
12. Face flácida hipotônica
13. Comissuras orais para baixo
14. Lábios leporinos (raro)
15. Microcefalia
16. Fossa posterior do crânio pequeno

Achados olhos

17. Vasos retinianos tortuosos
18. Congestionamento Suborbital (orelhas alérgicas)
19. Estrabismo
20. Fissura palpebral estreita (vertical)
21. Embriotoxon Posterior
22. Disco óptico pequeno
23. Nervos córneos proeminentes
24. Catarata
25. Nódulos na íris
26. Coloboma na íris (raro)
27. Coloboma da retina (raro)
28. Olhos pequenos
29. Hipertelorismo orbital
30. Distopia orbital
31. “Hooding” das pálpebras superiores (encapuzamento pálpebras superiores)

Achados de orelhas/audição

32. Hélice super dobradas
33. Lóbulos anexados
34. Orelhas protuberante
35. Orelhas pequenas
36. Orelhas assimétricas ligeiramente
37. Otite média frequente
38. Ligeria perda auditiva condutiva
39. Perda auditiva neurosensorial (geralmente unilateral)
40. Marcas auriculares ou poços (raro)
41. Estreitamento do canal auditivo externo

Achados nasais

- 42. Ponte nasal proeminente
- 43. Ponte nasal bulbosa
- 44. Cúpula nasal levemente separado (parecendo bífida)
- 45. Base alar e narinas estreitas
- 46. Estreitamento da passagem nasal

Achados cardíacos

- 47. Defeito do septo ventricular
- 48. Defeito do septo atrial
- 49. Atresia ou estenose da pulmonar
- 50. Tetralogia de Fallot
- 51. Arco da aorta para a direita
- 52. Truncus arteriosus
- 53. Persistência do canal arterial
- 54. Interrompida do arco da aorta (tipo B)
- 55. Coarctação da aorta
- 56. Anomalias da válvula aórtica
- 57. Artérias subclávias aberrantes
- 58. Anel vascular
- 59. Origem anômala da artéria carótida
- 60. Transposição dos grandes vasos
- 61. Atresia tricúspide

Anomalias vasculares

- 62. Descolamento media das artérias carótidas internas
- 63. Carótidas internas tortuosa, quebrada, ausente ou acessória
- 64. Anomalias da veia jugular
- 65. Ausência de artéria carótida ou vertebral (unilateral)
- 66. Baixa bifurcação da carótida comum
- 67. Artérias vertebrais tortuosas ou quebradas
- 68. Fenômeno de Raynaud
- 69. Veias pequenas
- 70. Anomalias no Círculo de Willis

Achados do cérebro/neurológicos

- 71. Cistos periventricular
- 72. Vermis cerebelar pequeno
- 73. Hipoplasia cerebelar / disgenesia
- 74. Objetos brilhantes não identificados na substancia branca (UBOS)
- 75. Hipotonia generalizada
- 76. Ataxia cerebelar
- 77. Convulsões
- 78. Choques
- 79. Espinha bífida/meningomielocoele
- 80. Leve atraso no desenvolvimento
- 81. Fissura sylviana alargada

Achados de vias aéreas/faringe/laringe

- 82. A obstrução das vias aéreas na infância
- 83. Adenoides ausentes ou pequenas
- 84. Fenda laríngea (anterior)
- 85. Via aérea faríngea alargada
- 86. Laringomalácia
- 87. Hiperplasia de aritenóides
- 88. Hipotonia faríngea
- 89. Movimento assimétrico da faringe
- 90. Músculo da faringe edemaciados
- 91. Paralisia das pregas vocais unilaterais

Achados gastrointestinais/renais/abdominais

- 92. Rins hipoplásicos, aplásicos ou císticos
- 93. Megacólon Hirschsprung
- 94. Hérnia inguinal
- 95. Hérnia umbilical
- 96. Má rotação do intestino
- 97. Hepatoblastoma
- 98. Hérnia diafragmática
- 99. Anomalias anais (imperfuração, etc.)

Achados esqueleto

- 100. Mãos e pés pequenos
- 101. Dígitos cônicos
- 102. Unhas curtas
- 103. Pele rugosa, avermelhada e escamosa nas mãos e pés
- 104. Morféia
- 105. Contraturas
- 106. Polegares trifalangeais
- 107. Polidactilia (ambos pré e pós-axiais)
- 108. Sindactilia

Problemas na infância

- 109. Dificuldade de alimentação, falta de crescimento
- 110. Vômitos pelo nariz
- 111. Refluxo gastroesofágico
- 112. Regurgitação nasal
- 113. Irritabilidade
- 114. Constipação crônica (geralmente não Hirschsprung)

Achados na fala/linguagem

- 115. Hipernasalidade grave
- 116. Grave comprometimento da articulação
- 117. Atraso na expressão da linguagem
- 118. Insuficiência velofaríngea (geralmente grave)
- 119. Alterações de linguagem
- 120. A voz aguda
- 121. Rouquidão

Achados cognitivos/aprendizagem

- 122. Dificuldades de aprendizagem (conceito de matemática, leitura compreensão)
- 123. Dificuldade de abstração, pensamento concreto
- 124. Queda nos escores de QI em idade escolar (artefato de teste)
- 125. Intelecto normal limítrofe
- 126. Retardo mental leve
- 127. Déficit de atenção/ hiperatividade

Anomalias diversas

- 128. Dessaturação de oxigênio espontaneamente sem apneia
- 129. Trombocitopenia
- 130. Doença de Bernard-Soulier
- 131. Artrite reumatoide juvenil

Achados psicológicos/psiquiátricos

- 132. Transtorno afetivo bipolar
- 133. Doença maníaco-depressiva e psicose
- 134. Desordem cíclica de mudanças de humor
- 135. Transtorno de humor
- 136. Depressão
- 137. Manias
- 138. Transtorno esquizoafetivo
- 139. Impulsividade
- 140. Apatia
- 141. Distímia, ciclotímia
- 142. Esquizofrenia
- 143. Imaturidade social
- 144. Transtorno obsessivo-compulsivo
- 145. Transtorno de ansiedade generalizada
- 146. Fobias

Achados imunológicos

- 147. Infecções respiratórias superiores de repetição
- 148. Doenças das vias aéreas inferiores frequentes (pneumonia, bronquite)
- 149. Diminuição das populações de células T
- 150. Reduzido hormônio tímico
- 151. Hiperreatividade das vias aéreas

Achados geniturinário

- 152. Hipospádia
- 153. Criptorquidismo
- 154. Refluxo Geniturinário

Achados endocrinológicos

- 155. Hipocalcemia
- 156. Hipoparatiroidismo
- 157. Pseudo-hipoparatiroidismo
- 158. Hipotireoidismo
- 159. Ligeira deficiência de crescimento, baixa estatura relativa
- 160. Timo ausente ou hipoplásico
- 161. Glândula pituitária hipoplásica

Achados do esqueleto/musculo/ortopédicos

- 162. Escoliose
- 163. Hemivértebras
- 164. Espinha bífida oculta
- 165. Vertebrae em borboleta
- 166. Fusão de vertebrae (principalmente cervical)
- 167. Nódulos medula espinhal
- 168. Sírix
- 169. Osteopenia
- 170. Anomalia de Sprengel, deformidades da escápula
- 171. Pé torto equinovaro congênito
- 172. Pequenos músculos esqueléticos
- 173. Luxações articulares
- 174. Dor nas pernas crônicas
- 175. Achatamento dos arcos do pé
- 176. Hiperextensibilidade das articulações
- 177. Costelas extra numerária
- 178. Fusão das costelas

Achados pele/tegumento

- 179. Cabelo abundante
- 180. Pele de aspecto fino (padrões venosos facilmente visíveis)

Associações e sequências secundárias

- 181. A sequência de Robin
- 182. Sequência de DiGeorge
- 183. Sequência Potter
- 184. Associação CHARGE
- 185. Holoprosencefalia