



A difícil tarefa de diagnosticar precocemente a Síndrome de DiGeorge na população pediátrica: um relato de caso.

The difficult task of diagnosing preciously DiGeorge Syndrome in the pediatric population: a case report.

Caroline Borges da Silva¹. Yvone Maia Brustoloni².

¹ Médica Residente em Pediatria no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), MS, Brasil.

² Médica Mestre em Pedagogia e Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, MS, Brasil.

Resumo

O diagnóstico da síndrome de DiGeorge é na maioria das vezes desafiador. Muitos achados clínicos podem estar presentes, como anormalidades craniofaciais, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, gastrointestinais, neurológicas, de desenvolvimento psicossocial e de função cognitiva, psiquiátricas, autoimunes, hematológicas, imunológicas, endocrinológicas, músculo-esqueléticas, geniturinárias, entre outros. Essas manifestações, além de inespecíficas, podem ser sutis, negligenciadas e nenhuma é característica ou essencial para o diagnóstico, o que leva a demora de reconhecimento dos casos. É importante ressaltar, no entanto, que algumas manifestações são mais frequentes e devem sempre fazer pensar na síndrome: alterações cardíacas, distúrbios faciais, fenda palatina, atraso no desenvolvimento da linguagem, endocrinopatia (hipocalcemia e hiperfosfatemia mantidas), crises convulsivas, pneumonias de repetição (alteração de imunidade ou aspiração por defeito na deglutição). Descrevemos o caso de uma criança cujo diagnóstico tardio, após os cinco anos de idade e depois de oito internações por pneumonia (nas quais hipocalcemia era frequentemente detectada), demonstra a falha no reconhecimento da patologia, motivando a revisão das principais características clínicas e diagnósticas da síndrome.

Abstract

The diagnosis of DiGeorge syndrome is most often challenging. Many clinical findings may be present, such as craniofacial, ophthalmological, otorhinolaryngological, gastrointestinal, neurological, psychosocial development and cognitive, psychiatric, autoimmune, hematological, immunological, endocrinological, musculoskeletal, genitourinary, and other abnormalities. These manifestations, in addition to being non-specific, may be subtle, neglected and none is characteristic or essential for diagnosis, which leads to delayed recognition of cases. It is important to emphasize, however, that some manifestations are more frequent and should always make one think of the syndrome: cardiac alterations, facial dysmorphisms, cleft palate, delayed language development, endocrinopathy (maintained hypocalcemia and hyperphosphatemia), seizures, recurrent pneumonias (change in immunity or aspiration due a swallowing defect). We describe the case of a child whose late diagnosis, after five years of age and after eight hospitalizations for pneumonia (in which hypocalcemia was frequently detected), demonstrates the failure to recognize the pathology, motivating a review of the main clinical and diagnostic characteristics of the syndrome.

<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

*Autor
correspondente:
Caroline Borges
da Silva
carolinee.borges3
@gmail.com

Palavras-chave:
Pediatria.
Síndrome de
DiGeorge.
Diagnóstico.

Key words:
Pediatrics;
DiGeorge
Syndrome;
Diagnosis.

1. Introdução

A Síndrome de DiGeorge (SDG) ou velocardiofacial é um distúrbio congênito resultante de defeito embrionário das células da crista neural das terceira e quarta bolsas faríngeas, que vão dar origem ao timo, glândulas paratireoides e parte do arco aórtico, levando a hipoplasia ou aplasia do timo, defeitos da paratireoide e arco aórtico, causando principalmente imunodeficiência de células T e hipoparatireoidismo. (Melo e Carvalho, 2007).

A deleção no braço longo do cromossomo 22 (del22q11) na banda 1 da região 1 tem sido apontada como a principal causa da SDG. A deleção do cromossomo 22 tem ocorrência estimada de 1: 3000 nascidos vivos (Goldmuntz, 2005; Perez e Sullivan, 2002) e é considerada uma das síndromes de microdeleção genética mais frequentes em seres humanos (Rosa et al., 2009). A maioria dos casos ocorre espontaneamente, sem nenhuma razão conhecida; cerca de 90% dos portadores apresentam uma mutação nova, entretanto, em aproximadamente 8% dos casos há um padrão de herança familiar. Outros fatores teratogênicos podem estar envolvidos na ocorrência da síndrome, como o alcoolismo materno e o diabetes gestacional (Goldmuntz, 2005).

A SDG pode ser classificada em total ou completa (que representa menos que 1% dos casos) e parcial. Na SDG completa há diminuição importante de células T, os pacientes cursam com infecções generalizadas, por germes oportunistas e altos índices de mortalidade. Na parcial, a contagem de células T é normal, com resposta linfoproliferativa variável (Ochs e Sthiem, 2004; Perez e Sullivan, 2002; Zhang et al., 2006; Chinem et al., 2003).

Apesar da elevada frequência da Síndrome de DiGeorge, seu diagnóstico muitas vezes não é suspeitado. Fenótipos clínicos variáveis e anormalidades diferentes podem ser causados pela deleção 22q11.2 (Fomin et al., 2010).

Até o momento, mais de 180 achados clínicos já foram descritos na SDG, tanto do ponto de vista físico como comportamental. No entanto, nenhum deles é patognomônico, o que acaba dificultando o seu diagnóstico. É importante ressaltar que algumas manifestações são mais frequentes, como o dismorfismo craniofacial, as malformações de vias aéreas, as cardiopatias, as malformações renais, o hipoparatireoidismo, a hipocalcemia, as alterações neurológicas e comportamentais, a insuficiência imunológica, anomalias do timo e o atraso no desenvolvimento da linguagem. (Hegner et al., 2016).

Para o seu diagnóstico laboratorial, mais de 90% dos pacientes com a SDG tem uma deleção intersticial no braço longo do cromossomo 22 detectável por técnicas correntes de citogenética e de FISH (técnica de hibridização *in situ* por fluorescência).

A importância da identificação precoce da SDG é fundamental para a adequada avaliação e manejo dos casos diagnosticados. Pacientes com a síndrome de deleção 22q11.2 frequentemente necessitam, ao longo de suas vidas, de um grande número de intervenções médicas e hospitalizações. Daí a necessidade dos casos serem reconhecidos e também relatados, porque dependendo da idade e dos problemas apresentados por esses pacientes, uma avaliação

multidisciplinar se faz necessária, possibilitando inclusive o aconselhamento genético, pois alguns estudos relatam que 6% a 10% dos casos são de caráter familiar (Melo et al., 2007).

3. Relato de caso

Paciente do sexo feminino, pré- termo tardio, nascida de parto cesáreo por sofrimento fetal, boas condições de nascimento, recebeu alta no segundo dia de vida. Aos 4 anos de idade apresentou o primeiro episódio de crise convulsiva focal, na ausência de febre, de longa duração, a qual evoluiu para estado de mal epiléptico. Não apresentava quadro infeccioso associado, evidenciando-se apenas hipocalcemia (dosagem de cálcio sérico=7,5 mg/dl), sem causa definida naquele momento. A paciente recebeu suporte terapêutico durante internação, iniciou o uso de anticonvulsivante (Trileptal®) e na alta foi encaminhada ao ambulatório de neurologia pediátrica.

Ao longo de 1 ano (dos 4 aos 5 anos de idade) a paciente apresentou 8 internações por pneumonia, com necessidade de antibioticoterapia endovenosa, sem necessidade de cuidados intensivos ou ventilação invasiva. Em 5 dessas internações apresentou crise convulsiva focal e em todas as internações a hipocalcemia encontrava-se presente, com níveis de cálcio sérico variando de 6,8 mg/dl até 8,4 mg/dl (Valor de referência em crianças: 8,8 a 10,8 mg/dl) além de hiperfosfatemia, níveis de fósforo sérico variando de 5 mg/dl a 8,6 mg/dl (Valor de referência em crianças: 4 a 7 mg/dl), sem uma causa definida.

Para justificar as pneumonias de repetição foi sugerida a investigação de imunodeficiência e de síndrome aspirativa por alteração de deglutição (incoordenação faríngea) e/ou doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Foi realizado sorologia para HIV, com resultado negativo e dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE total), todas dentro do padrão de normalidade, mas a exploração da imunidade celular (testes cutâneos de hipersensibilidade, quantificação de linfócitos TCD3, CD4 e CD8 e estimulação com mitógenos) não pode ser realizada. Iniciou-se tratamento medicamentoso para a DRGE (ranitidina e domperidona) e a paciente foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial e para esclarecer a causa da hipocalcemia persistente.

Durante o acompanhamento ambulatorial, foram evidenciados mais dados clínicos associados, tais como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) (principalmente atraso de fala e linguagem), déficit de aprendizagem, baixa estatura e disfagia. Ao exame físico, evidenciava dismorfismos craniofaciais como epicanto, raiz nasal baixa, filtro nasolabial apagado, hipoplasia de face média, além de valgismo em membros superiores, dedos da mãos e pés afilados, frouxidão ligamentar dos dedos, clinodactilia e tórax assimétrico. A avaliação endocrinológica, através de dosagens séricas seriadas de cálcio e fósforo, evidenciou hipocalcemia crônica associada a hiperfosfatemia (hipoparatireoidismo).

A paciente foi submetida a diferentes propedêuticas

complementares, apresentando resultado de pHmetria normal, videodeglutograma com disfagia moderada, cariótipo 46 XX, Radiografia de tórax evidenciando hipoplasia de timo, ecocardiograma normal, cintilografia pulmonar com defeitos de perfusão bilateral, ultrassonografia (US) de tireoide com tireoidopatia difusa (provável tireoidite crônica), eletroencefalograma compatível com Epilepsia Mioclônica Juvenil e ultrassonografia de rins e vias urinárias normal.

Após 1 ano de acompanhamento com multiespecialidades pediátricas (endocrinologia, pneumologia, neurologia e genética) e um estudo em conjunto do caso, o diagnóstico de deleção 22q.11.2 (Síndrome de DiGeorge) foi sugerido, pelos dados clínicos e laboratoriais.

Realizou-se teste de FISH (técnica de hibridização in situ por fluorescência) para microdeleção 22q11.2, com análise de 200 células, o qual teve resultado negativo. Apesar disso, o diagnóstico de provável SDG foi estabelecido pelos vários sinais e sintomas clínicos, além de que um resultado negativo a partir desse tipo de análise não exclui a presença de anormalidades na região 22q11.2.

4. Discussão

Apesar da alta frequência da Síndrome de DiGeorge, seu diagnóstico muitas vezes não é suspeitado (Fomin et al., 2010). De modo esperado, deparamo-nos, durante a assistência desta paciente, com as mesmas dificuldades rotineiramente descritas na literatura, pois o diagnóstico da síndrome pode ser difícil e tardio (Hegner et al., 2016), já que muitos sinais e sintomas podem estar presentes, porém nenhum deles é patognomônico ou obrigatório.

Muitos casos não são detectados no nascimento ou na infância porque a SDG é uma doença progressiva e sinais clínicos podem aparecer mais tarde na vida (Fomin et al., 2010). A primeira crise convulsiva da paciente em questão (provavelmente devido à hipocalcemia) ocorreu somente aos 4 anos de idade e o retardo de DNPM (como atraso de fala e déficit de aprendizagem) e a disfunção velofaríngea (representada por disfagia e videodeglutograma alterado), foram progressivos.

Embora mais difícil, pode-se suspeitar de um recém-nascido com a deleção por alguns sinais clínicos, como características faciais, ocorrência de hipocalcemia, às vezes manifestada com convulsões de difícil controle, ausência de timo na radiografia de tórax e cardiopatias congênitas (Melo et al., 2007). Os achados faciais podem ser sutis em crianças de baixa idade, sofrem influência étnica e tendem a se acentuar com a idade, o que pode dificultar a identificação precoce da condição (Rosa et al., 2009). A hipoplasia tímica e a hipocalcemia neonatal, se presentes no período neonatal, passaram despercebidas.

Timo hipoplásico, hipocalcemia e anomalias cardíacas compõem a tríade clássica da SDG (Basset et al., 2011). Os principais defeitos cardíacos relatados são: anomalia conotruncal, interrupção do arco aórtico e Tetralogia de Fallot (Melo et al., 2007). O diagnóstico frequentemente é suspeitado por cardiologistas (Oskarsdottir et al., 2005). Porém, pelo menos 30% dos pacientes não apresentam defeitos cardíacos (Fomin et al., 2010) e muitas malformações cardíacas, como a aorta direita, são anomalias "silenciosas" e não apresentam sinais ou sintomas clínicos óbvios e um diagnóstico só é feito se um estudo genético específico for

realizado. No caso em questão, a ausência de um defeito cardíaco maior foi outro fator que colaborou para o atraso diagnóstico.

Evolutivamente, a hipocalcemia foi marcante, evidenciada por dosagens seriadas ao longo da vida da paciente, manifestando-se clinicamente por crise convulsiva de difícil controle e, embora percebida tardiamente, foi a pista diagnóstica mais sugestiva. Sugere-se que a hipocalcemia primária em qualquer idade pode ser considerada como fator de risco para a deleção (Perez e Sullivan, 2002).

A análise dos exames radiológicos de tórax evidenciou sombra tímica reduzida. Timó ausente ou hipodesenvolvido resulta em imunodeficiência celular, que neste caso, não pode ser avaliada. Disfunções do sistema imunológico são descritas em até 80% dos pacientes e classicamente a SDG é considerada como uma imunodeficiência mediada por células. As infecções de trato respiratório, sejam virais e prolongadas ou secundárias a bactérias, têm correlação com os defeitos de células T e em muitos casos pode haver infecções de repetição, sem comprometimento celular, mas decorrente de defeitos anatômicos regionais, principalmente de vias aéreas (Perez e Sullivan, 2002). A paciente apresentava alteração de deglutição comprovada pelo deglutograma; ambos os fatores poderiam explicar as pneumonias de repetição no caso em questão.

As características faciais, a dificuldade de deglutição e o atraso de fala e linguagem, apesar de serem descritas como inespecíficas (Emanuel et al., 2001), contribuíram para estabelecer o diagnóstico como SDG provável, na medida que sugeriram alterações estruturais e neuromusculares que fazem parte dos achados já antes descritos em outros casos confirmados da síndrome. Pacientes com a SD22q11 podem ser identificados por se consultarem em clínicas ou centros de anormalidades craniofaciais que trabalham com fenda palatina ou por terem dificuldades de linguagem e de aprendizado quando alcançam a idade escolar (Oskarsdóttir et al., 2005; Shprintzen, 2005).

Devido a indícios clínicos que podem ser sutis, há necessidade de realização de um exame físico minucioso nos pacientes pediátricos e de medidas antropométricas, que podem levantar algumas suspeitas para o diagnóstico (Hegner et al., 2016).

O diagnóstico, após suspeição clínica, deve ser confirmado pelo teste genético de FISH (técnica de hibridização in situ por fluorescência), uma técnica que integra a utilização da citogenética clássica com a genética molecular. Assim que a presença da síndrome se tornou provável, encontramos as dificuldades relacionadas ao sistema de saúde para obtenção desse exame laboratorial (FISH) em instituições públicas. Técnicas diagnósticas sensíveis, como o FISH, são praticamente inexistentes em nosso meio, o que tem dificultado muito a sua identificação (Rosa et al., 2009).

Apesar do teste de FISH ter sido negativo, não se pode descartar a síndrome. Um resultado negativo a partir do teste genético não 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 ainda mais sofisticadas, como o sequenciamento (Rosa et al., 2009).

A paciente aguarda a realização de outras técnicas de análise molecular que possam ser utilizadas para detectar microdeleções 22q11.2, porém o alto custo desses exames impede no momento a realização dos mesmos.

A definição diagnóstica, apesar de ser uma difícil tarefa, é importante para que o acompanhamento por diversas

especialidades seja implementado o mais precoce possível. Uma avaliação multidisciplinar é frequentemente necessária. O manejo destes pacientes visa principalmente o controle das infecções de repetição, correção de anomalias cardiovasculares presentes em tempo oportuno e controle de comorbidades. É preciso que a criança receba atendimento especializado para alcançar desenvolvimento da fala e linguagem próximo do adequado, corrigir anomalias que dificultem a deglutição e alimentação, conduzir a hipocalcemia de maneira que manifestações clínicas ou sequelas neurológicas sejam evitadas, possibilitar o aconselhamento genético e indicar o transplante tímico no momento adequado quando necessário, entre tantas outras intervenções possíveis dependendo das manifestações clínicas que podem estar presentes.

A suspeita diagnóstica e o tratamento dirigido às anormalidades da síndrome foram fundamentais para a melhora da qualidade de vida da criança. A paciente descrita está agora com 10 anos de vida, continua o acompanhamento com as várias especialidades médicas e conta também com suporte de fonoaudiologia e recurso escolar. Faz uso de anticonvulsivante, reposição de cálcio via oral, calcitriol e corticoide inalatório para asma. Ainda apresenta atraso de linguagem e déficit escolar, porém houve melhora significativa das crises convulsivas, que agora são ocasionais, e dos episódios infecciosos, com ocorrência de cerca de 1 a 2 quadros infecciosos por ano, pois o suporte fonoaudiológico provavelmente propiciou melhora da síndrome aspirativa, com diminuição dos quadros de pneumonia.

O diagnóstico da SDG engloba diferentes desafios, tanto pela diversidade de manifestações clínicas e ausência de achados patognomônicos como pela dificuldade de confirmação diagnóstica laboratorial, como as relacionadas à obtenção do teste genético de FISH, ou de testes moleculares mais sofisticados, como o sequenciamento, para a confirmação de casos com o teste genético negativo. Porém, é válido estabelecer a superioridade da importância da suspeita diagnóstica, pois o reconhecimento precoce da síndrome é fundamental para o estabelecimento das medidas terapêuticas que contribuem para a melhor qualidade de vida da criança.

Agradecimentos

Agradecimentos ao serviço de Pediatria do Hospital Geral Universitário e à Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

5. Referências

Angela BF Fomin, Antonio Carlos Pastorino, Chong Ae Kim, Alexandre C Pereira, Magda Carneiro Sampaio, Cristina Miuki Abe JacobI. **DiGeorge Syndrome: a not so rare disease.** CLINICS, 65(9), 865-869, 2010.

Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, Shearer WT, Noroski LM. **Long term assessment of T cell population in DiGeorge Syndrome.** J Allergy Clin Immunol, 2003.

Christina Cruz Hegner, Fernanda Lavagnoli Barcelos, Juliana Neves Ferreira, Roberta Petroni Smiderle, Patrícia Casagrande Dias de Almeida. **Diagnóstico tardio de síndrome de DiGeorge em**

criança hipocalcêmica: relato de caso. Rev Med Minas Gerais, 26 (Supl 2), S53-S56, 2016.

Goldmuntz E. **DiGeorge Syndrome: New Insights.** Clin Perinatol, 32, 963-978, 2005.

Karina M. de Melo, Beatriz T. Costa Carvalho. **DiGeorge Syndrome: Clinical - immunologic aspects and management.** Rev. bras. alerg. Imunopatol, 30(2), 2007.

Melo KM, Carvalho BTC. **Síndrome de DiGeorge: Aspectos clínico-imunológicos e manejo DiGeorge Syndrome: Clinical - immunologic aspects and management.** Rev. Bras. Alerg. Imunopatol., 30 (2), 47-50, 2007.

Ochs HA, Nelson DL, Sthiem ER. **Other well-defined Immunodeficiency Syndromes. In: Ochs HD, Sthiem ER (ed) Immunologic disorders in infants and children.** Philadelphia, WB Saunders, 5th ed, 523-530, 2004.

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

Perez E, Sullivan KE. **Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndrome).** Curr Opin Pediatr, 14, 678-683, 2002.

Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. **Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. 22q11.2 deletion syndrome: catching the CATCH22.** Rev Paul Pediatr, 27(2), 211-20, 2009.

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. **Management of genetic syndromes.** New York: Wiley, 495-517, 2005.

Zhang L, Zhong T, Wang Y, Jiang Q, Song H, Gui Y. **TBX1, a DiGeorge syndrome candidate gene is inhibited by retinoic acid.** Int J Dev Biol, 50, 55-61, 2006.

