

CURSO DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

Síndrome de DiGeorge

22q11.2 Deletion Syndrome

Pedro Campolina Nahass

Residente de Pneumologia Pediátrica

01

Introdução

CONTEXTO HISTÓRICO E NOMENCLATURA

Um só espectro, muitos nomes



Epidemiologia

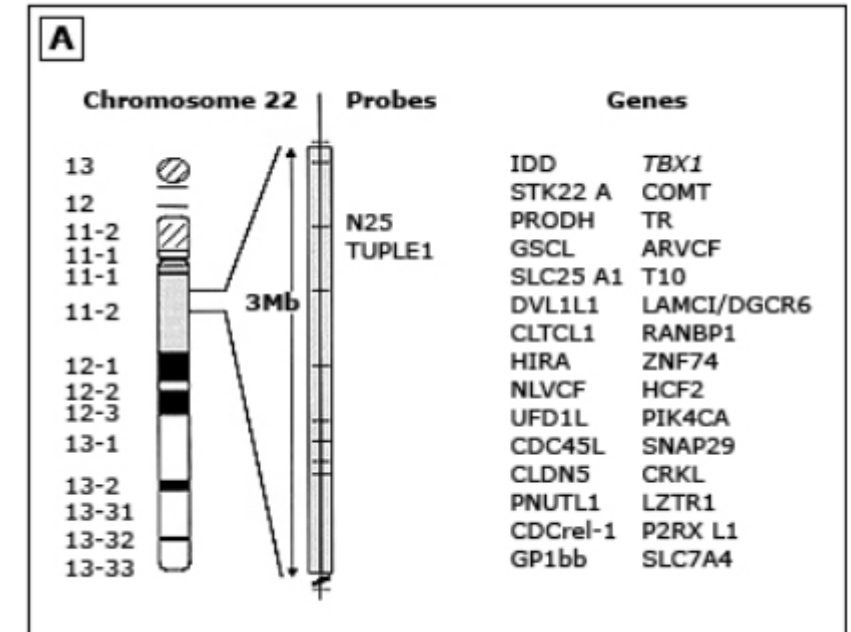
- Incidência estimada em torno de 1 a cada 2.148–5.950 nascidos vivos
- Microdeleção cromossômica mais comum em humanos
- Segunda causa genética mais comum de cardiopatia congênita
- Distribuição igual entre sexos
- Fenótipo mais variável entre as síndromes de microdeleção
- Síndrome provavelmente subdiagnosticada, sobretudo quando o dismorfismo facial é discreto

02

Genética e Embriologia

Microdeleção 22q11.2

- Deleção heterozigota no cromossomo 22, banda q11.2
- Mais de 90% dos pacientes têm a deleção típica de 3 Mb
- Uma minoria apresenta deleções atípicas, menores (1,5 Mb) ou maiores, com fenótipos variáveis
- A região deletada abrange 30–46 genes codificadores de proteínas



Genes envolvidos

- **TBX1 é o principal gene candidato para a maioria das manifestações da síndrome**
- **Fator de transcrição essencial para o desenvolvimento das bolsas faríngeas e da crista neural cardíaca**
- **Recapitula grande parte do fenótipo em modelos animais (camundongo)**
- **Outros genes da região (ex.: CRKL, COMT) podem modular aspectos específicos do fenótipo**
- **Nenhum gene isolado explica a totalidade do espectro clínico — o fenótipo resulta de efeitos combinados de múltiplos genes**

Herança e mutações de novo

- Herança autossômica dominante
- Cerca de 90% dos casos são mutações de novo

IMPLICAÇÃO PRÁTICA

Ao diagnosticar uma criança, recomenda-se investigar os pais — um progenitor pode ser portador com fenótipo leve, não diagnosticado previamente.

Embriologia dos arcos e bolsas faríngeas

01

Crista neural cardíaca

Septação do trato de saída cardíaco e formação do arco aórtico → cardiopatias

02

3ª bolsa faríngea

Origina o timo e a paratireoide inferior → hipoplasia tímica e hipoparatiroidismo

03

4ª bolsa faríngea

Origina a paratireoide superior e o corpo ultimobranquial (células C da tireoide)

04

Crista neural cefálica

Estruturas craniofaciais → face característica e fenda/insuficiência velofaríngea

Correlação genótipo-fenótipo

- **A correlação entre tamanho/localização da deleção e gravidade clínica é fraca e inconsistente**
- **Pacientes com a mesma deleção típica de 3 Mb podem ter apresentações completamente diferentes**
- **O genótipo não deve ser usado para prever gravidade ou guiar isoladamente o plano de seguimento**

03

Fisiopatologia

Desenvolvimento tímico e das paratireoides

▪ Timo (3ª bolsa faríngea)

- Migração e diferenciação anormais do primórdio tímico
- Resulta em hipoplasia (mais comum) ou aplasia completa
- Menor produção de linfócitos T virgem
- Arquitetura tímica pode estar alterada mesmo com volume próximo do normal

▪ Paratireoides (3ª e 4ª bolsas)

- Paratireoide inferior origina-se da 3ª bolsa, junto ao timo
- Paratireoide superior origina-se da 4ª bolsa
- Hipoplasia glandular → hipoparatireoidismo → hipocalcemia
- Hipocalcemia costuma ser evidente já no período neonatal

Alterações cardiovasculares e craniofaciais

▪ Sistema cardiovascular

- Migração anormal de células da crista neural cardíaca
- Septação incompleta do trato de saída → defeitos conotruncais
- Remodelação anômala dos arcos aórticos → anomalias de arco e anéis vasculares

▪ Estruturas craniofaciais

- Derivados da crista neural cefálica formam a face média e o palato
- Desenvolvimento anômalo do palato mole → insuficiência velofaríngea
- Hipoplasia relativa de estruturas maxilares e mandibulares

04

Manifestações Clínicas

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No período neonatal

- **Hipocalcemia**

- **Cardiopatias congênitas**

- **Insuficiência respiratória**

- **Dificuldade alimentar**

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No lactente e na criança

- **Infecções recorrentes**

- **Atraso do desenvolvimento**

- **Alterações da fala**

- **Fissura palatina**

- **Distúrbios de deglutição**

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No adolescente e no adulto

- **Doenças psiquiátricas**

- **Autoimunidade**

- **Endocrinopatias**

05

Aspectos Immunológicos

Hipoplasia/aplasia tímica e deficiência de linfócitos T

- A imunodeficiência é primariamente de células T
- Aplasia tímica completa ("DiGeorge completo"): menos de 1% dos casos — imunodeficiência combinada grave, funcionalmente semelhante à ausência de timo
- Hipoplasia parcial: a grande maioria dos casos — linfopenia T leve a moderada, geralmente com melhora progressiva

Alterações de células B e deficiência de anticorpos

- A contagem de linfócitos B costuma ser normal
- A cooperação T-B deficiente pode comprometer a produção de anticorpos específicos
- Hipogamaglobulinemia é incomum; deficiência seletiva de IgA é relatada com maior frequência
- Avaliar resposta vacinal a antígenos polissacarídicos e proteicos quando há infecções recorrentes apesar de contagens celulares normais

Risco de doenças autoimunes

- Risco aumentado de autoimunidade
- Seleção tímica central deficiente permite escape de clones T autorreativos, somado à expansão homeostática periférica desregulada
- Condições mais descritas: citopenias autoimunes (púrpura trombocitopênica imune, anemia hemolítica), tireoidite autoimune, artrite idiopática juvenil, vitiligo

Imunodeficiência parcial vs. completa

Critério	DiGeorge parcial	DiGeorge completo
Frequência	Grande maioria dos casos (>99%)	Menos de 1% dos casos
Timo	Hipoplásico, mas funcional	Aplásico ou não funcional
Linfócitos T (CD3)	Reduzidos, função preservada	Muito baixos ou ausentes
Proliferação a mitógenos	Normal ou levemente reduzida	Gravemente reduzida
Fenótipo clínico	Infecções recorrentes, atopia	Imunodeficiência combinada grave-like
Conduta	Seguimento clínico e vacinal cauteloso	Contraindicação absoluta a vacinas vivas; considerar transplante tímico

06

Aspectos Respiratórios

Infecções recorrentes e bronquiectasias

- **Origem multifatorial: imunodeficiência, disfunção velofaríngea/aspiração, anomalias anatômicas**
- **Pneumonia recorrente no mesmo território sugere causa anatômica/aspirativa; em territórios variáveis, sugere causa imunológica**
- **Bronquiectasias resultam de dano estrutural cumulativo por infecção ou aspiração crônica não controladas**

Aspiração, deglutição, RGE e malácias de via aérea

- **Aspiração pode ser evidente (tosse/engasgo) ou silenciosa — sem sintomas visíveis, mas com risco pulmonar equivalente**
- **Investigar a deglutição diante de suspeita clínica**
- **Malácias: laringomalácia (estridor inspiratório), traqueomalácia (tosse "de cachorro", sibilância expiratória) e broncomalácia (pode mimetizar asma refratária)**

Anomalias estruturais e sono

- **Anéis vasculares, estenose subglótica, paralisia de corda vocal e fenda laríngea**
- **Apneia obstrutiva do sono: prevalência aumentada por hipotonia, hipoplasia mandibular e hipertrofia adenoamigdaliana**

07

Cardiopatias Associadas

Principais cardiopatias associadas

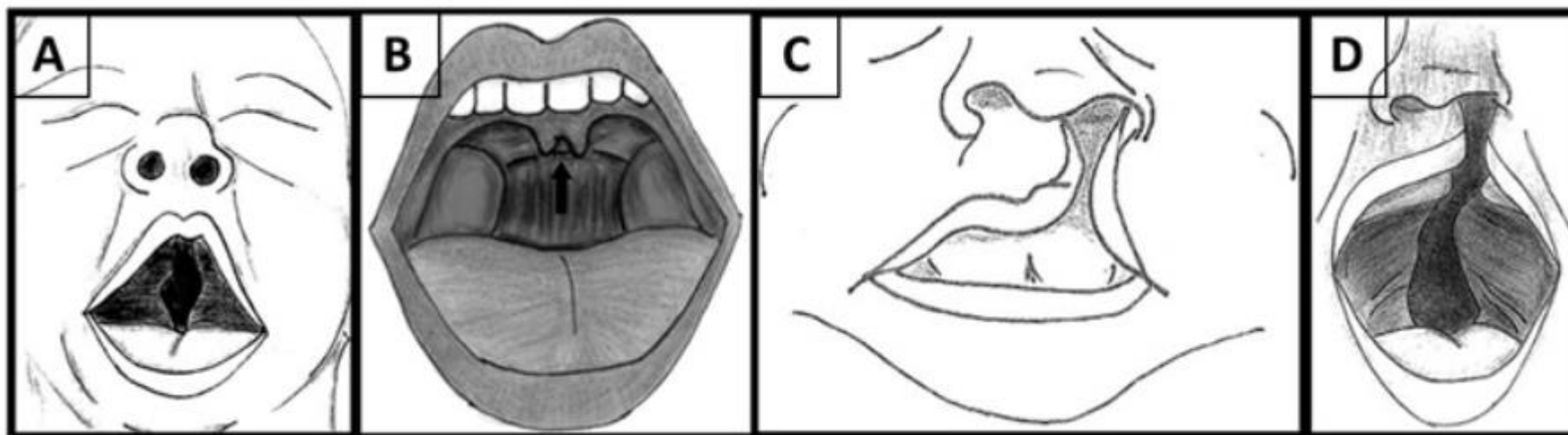
Cardiopatia	Características	Relevância na 22q11.2
Tetralogia de Fallot	CIV + estenose pulmonar + cavalgamento aórtico + HVD	Uma das apresentações mais frequentes (~15–20% dos casos)
Truncus arteriosus	Persistência de um único vaso arterial na saída cardíaca	Associação muito forte com a deleção 22q11.2
Interrupção do arco aórtico (tipo B)	Descontinuidade entre aorta ascendente e descendente	Boa parte dos casos tem 22q11.2 — forte gatilho de investigação
Comunicação interventricular	Defeito do septo interventricular	Achado comum, isolado ou associado a outras lesões

08

Alterações ORL

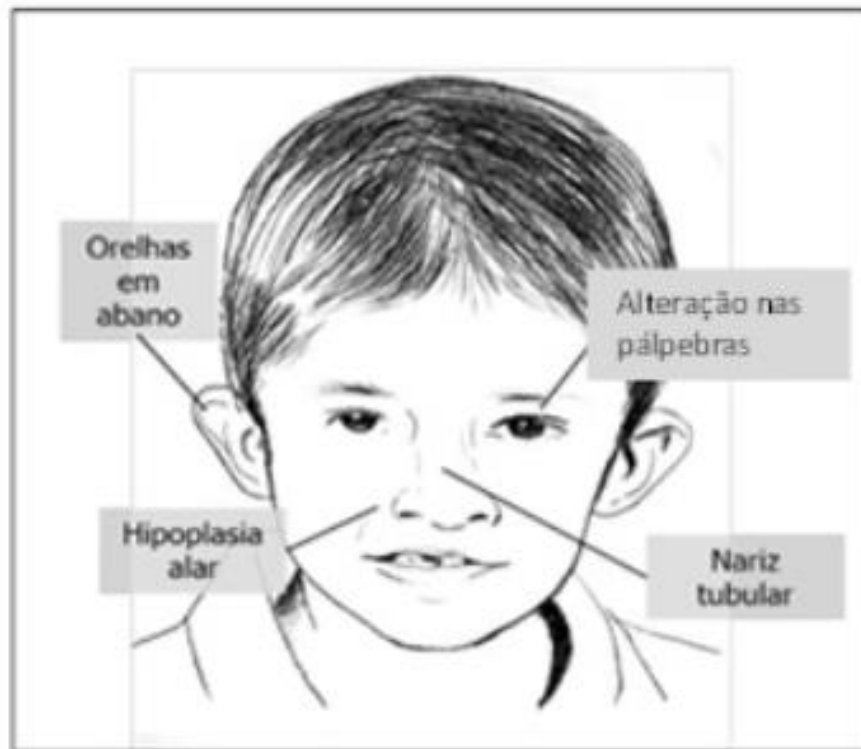
Insuficiência velofaríngea e fissura submucosa

- IVF ocorre mesmo sem fenda palatina evidente em cerca de 27–32% dos pacientes
- Fissura submucosa é frequentemente subdiagnosticada — o palato aparenta íntegro ao exame visual de rotina
- Sinais sugestivos: úvula bífida, zona pelúcida na linha média do palato mole, entalhe do palato duro posterior



09

Dismorfismos



Ilustrações de Mario Moreira da Silva – FCM/ UNICAMP

10

Diagnóstico

Quando suspeitar e sinais de alerta

- 1 Cardiopatia conotruncal (Fallot, truncus, interrupção de arco tipo B)
- 2 Hipocalcemia neonatal inexplicada
- 3 Infecções respiratórias recorrentes associadas a linfopenia
- 4 Fissura palatina, IVF ou fissura submucosa
- 5 Atraso de desenvolvimento associado a traços faciais discretos e dismorfismo
- 6 Histórico familiar de deleção 22q11.2

DIAGNÓSTICO

Exames laboratoriais e avaliação imunológica inicial

- **Cálcio sérico total e iônico, fósforo, magnésio e PTH — investigação de hipoparatiroidismo**
- **Hemograma completo com diferencial de linfócitos**
- **Subpopulações linfocitárias (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56)**
- **Imunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM)**
- **Avaliação de resposta vacinal específica em casos de infecção recorrente**
- **Função tireoidiana — rastreio de hipotireoidismo associado**

DIAGNÓSTICO

Testes genéticos

Método	O que detecta	Limitação principal
FISH	Deleção na região coberta pela sonda utilizada	Não detecta deleções fora da sonda (atípicas)
MLPA	Deleções/duplicações com boa sensibilidade, mapeia extensão	Cobertura limitada às sondas incluídas no kit
CGH-array / Microarray cromossômico	Deleções típicas e atípicas em alta resolução; método atual de primeira linha	Não detecta variantes de ponto ou mosaicismo em baixo nível
Sequenciamento de nova geração / exoma	Variantes de ponto adicionais; útil quando o quadro não é totalmente explicado	Maior custo e tempo de resposta; interpretação mais complexa

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

- **Síndrome de CHARGE — coloboma, cardiopatia, atresia de coanas, atraso de crescimento, anomalias genitais e auriculares**
- **Deleção 10p13–p14 (DiGeorge II) — fenótipo clínico sobreponível, incluindo hipoparatireoidismo e imunodeficiência**
- **Síndrome de Smith-Lemli-Opitz — erro do metabolismo do colesterol, com anomalias craniofaciais e cardíacas**
- **Imunodeficiência combinada grave (SCID) isolada**
- **Exposição a teratógenos**

11

Manejo Multidisciplinar

CUIDADO COORDENADO

Equipe multidisciplinar

01

Pneumologia

02

Imunologia

03

Cardiologia

04

Genética

05

Endocrinologia

06

ORL

07

Fonologia

08

Nutrição

09

Psicologia

10

Fisioterapia

12

Vacinação

VACINAÇÃO

Vacinas vivas e critérios imunológicos para liberação

- Vacinas de vírus vivos atenuados são contraindicadas até exclusão de imunodeficiência significativa de células T
- Critérios para liberação: contagem de CD3/CD4 adequada para a idade e proliferação linfocitária normal a mitógenos
- A grande maioria dos pacientes (imunodeficiência parcial leve) pode recebê-las na idade habitual, após avaliação imunológica documentada
- Nos casos de aplasia tímica completa, vacinas vivas permanecem contraindicadas

Profilaxia contra infecções

- **Vacinas inativadas seguem o calendário habitual, sem contraindicação relacionada à síndrome**
- **Considerar profilaxia antimicrobiana em pacientes selecionados com infecções recorrentes graves, de forma individualizada**

13

Tratamento

TRATAMENTO

Manejo das infecções e terapias imunológicas

- **Tratamento agressivo e oportuno de infecções bacterianas**
- **Antibioticoprofilaxia pode ser considerada em casos selecionados com infecções recorrentes graves ou bronquiectasias estabelecidas**
- **Reposição de imunoglobulina indicada em deficiência significativa de anticorpos com infecções de repetição**

TERAPIAS AVANÇADAS

Transplante de tecido tímico é a opção estabelecida para aplasia tímica completa. TCTH pode ser considerado em cenários selecionados. Ambos são reservados a centros de referência em imunodeficiências primárias.

TRATAMENTO

Seguimento longitudinal

- **Seguimento longitudinal estruturado, com reavaliação periódica de cada sistema**
- **Aconselhamento genético continuado à família**

Prognóstico

14

PROGNÓSTICO

Sobrevida e fatores prognósticos

- **Sobrevida determinada majoritariamente pela gravidade da cardiopatia e, nos raros casos completos, pela gravidade da imunodeficiência**
- **Com diagnóstico e manejo adequados, a sobrevida a longo prazo é a expectativa para a grande maioria dos pacientes**
- **Fatores de melhor prognóstico**

Conclusão

01 Apresentação clínica variável

02 Suspeitar para diagnosticar

04 Cuidado é multidisciplinar

Obrigado

A short, solid red horizontal line positioned directly beneath the word "Obrigado".