

# Caracterização das infeções em doentes com Síndrome de deleção 22q11.2

Manuel Oliveira<sup>1</sup>, Carla Teixeira<sup>1</sup>, Júlia Vasconcelos<sup>2</sup>, Esmeralda Neves<sup>2</sup>, Sílvia Álvares<sup>3</sup>, Margarida Guedes<sup>1</sup>, Laura Marques<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O Síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11.2) tem uma incidência de 1/2000 a 1/7000 nados-vivos. Caracteriza-se por um grau variável de imunodeficiência que predispõe a infeções, nomeadamente sinopulmonares.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo de 12 doentes, todos apresentando a del22q11.2 *de novo*, incidindo na caracterização imunológica e no tipo e número de infeções documentadas.

**Resultados:** No que respeita aos estudos imunológicos, um doente apresentava linfopenia T grave e linfopenia B com hipogamaglobulinemia associadas a Síndrome de Evans; dois doentes linfopenia T ligeira transitória; seis linfopenia T ligeira/moderada persistente e três estudo imunológico normal. A incidência média de infeções foi 0.5/ano/doente (1.1/ano/doente abaixo dos três anos de idade). As mais documentadas foram otite média aguda, pneumonia e bronquiolite.

**Discussão:** Encontrou-se um número baixo de infeções/ano/doente e estas ocorreram maioritariamente abaixo dos três anos de idade. As infeções sino-pulmonares foram as mais documentadas e a evolução geralmente benigna. O caráter transitório idade-dependente das alterações imunológicas e a normal função dos linfócitos, mais do que o grau de linfopenia T, parecem contribuir para este facto.

**Palavras-chave:** Imunodeficiência, infeções, Síndrome de deleção 22q11.2.

*Situ Hybridization* (FISH) e ocorre em 90% dos doentes com SDG e 70-90% dos doentes com SVCF e SFAC<sup>(2,3)</sup>. A transmissão é autossómica dominante em 20% dos doentes e 80% dos casos ocorrem *de novo*<sup>(2)</sup>. A expressão fenotípica é variável, mesmo no contexto intrafamiliar; não existindo achados patognomónicos<sup>(4-6)</sup>. Do espectro clínico fazem parte a dismorfia facial (Figura 1), as anomalias velo-faríngeas como fenda do palato aberta ou submucosa ou insuficiência velo-faríngea, as anomalias dos grandes vasos e malformações cardíacas [as mais específicas são as malformações conotrunciais como a interrupção do arco aórtico tipo B, *Truncus arteriosus*, Tetralogia de Fallot, atresia pulmonar e comunicação interventricular (CIV)]. A hipoplasia do timo é responsável por um grau variável de linfopenia T - SDG parcial e em <1% dos casos pode surgir Síndrome de imunodeficiência combinada severa por aplasia tímica - SDG completo. A hipoplasia das paratiroides origina hipocalcemia, sobretudo neonatal. Outras manifestações associadas a esta síndrome são dificuldades alimentares significativas, anomalias gastro-intestinais e genito-urinárias, atraso do crescimento e do desenvolvimento psicomotor, alterações do comportamento/doenças psiquiátricas, manifestações autoimunes. As alterações imunológicas, anatomo-funcionais velofaríngeas e défices nutricionais condicionam um maior risco infeccioso nesta população de doentes.

Nascer e Crescer 2013; 22(1): 8-11

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) é a designação genérica que engloba os doentes com Síndrome de DiGeorge (SDG), Síndrome velocardiofacial (SVCF) e Síndrome face-anomalia conotruncal (SFAC), substituindo a designação anterior de Síndrome CATCH 22 (*Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia*)<sup>(1)</sup>. A incidência é variável entre 1/2000 e 1/7000 nados-vivos. Tem por base uma deleção no braço longo do cromossoma 22 que origina haploinsuficiência dos genes afetados, identificada pela técnica de *Fluorescence In*



**Figura 1** – Dismorfia facial na Síndrome de deleção 22q11.2 (hipertelorismo, hipoplasia das narinas, boca em carpa, micrognatia, orelhas deslocadas) de doente incluído nesta série

<sup>1</sup> U. Infeciologia Pediátrica e Imunodeficiências, S. Pediatria, CH Porto

<sup>2</sup> S. Imunologia, CH Porto

<sup>3</sup> S. Cardiologia Pediátrica, CH Porto

**OBJETIVOS**

Quantificar e caracterizar as infeções dos doentes com SD22q11.2 seguidos atualmente em consulta de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Estudo retrospectivo com base em dados demográficos, clínicos (incluindo número, tipo e evolução de quadros infecciosos bem documentados) e laboratoriais (estudo imunológico) recolhidos dos processos clínicos dos doentes. Incluíram-se aqueles com SD 22q11.2 e a deleção confirmada por FISH.

**RESULTADOS**

Foram incluídos 12 doentes, sete do sexo masculino (58%) e cinco do sexo feminino (42%). A idade média no diagnóstico foi de 41 meses (mínimo um mês, máximo 108 meses), apresentando um tempo de seguimento em consulta variável entre 1.5 e 16 anos (média de 8.3 anos). Um doente tinha antecedentes de um irmão falecido aos seis meses por cardiopatia congénita complexa e síndrome dismórfica de etiologia não esclarecida. Nos restantes, os antecedentes familiares eram irrelevantes. Em todos, o estudo molecular do doente e dos pais confirmou a deleção 22q11.2 *de novo*.

Seis doentes (50%) apresentavam cardiopatia congénita (dois casos com Tetralogia de Fallot e quatro com CIV, associada a atresia pulmonar num deles, a persistência do canal arterial noutro e a arco aórtico direito com artéria subclávia esquerda aberrante noutro); cinco foram submetidos a cirurgia corretiva no primeiro ano de vida com evolução favorável; um apresenta

quadro de hipertensão pulmonar arterial com necessidade de terapêutica farmacológica vasodilatadora pulmonar específica, no contexto de atresia pulmonar com comunicação interventricular, artérias pulmonares não confluentes e hipoplásicas e colaterais aorto-pulmonares, sem solução operatória. Em nenhum doente se observou fenda do palato, apresentando um doente úvula bífida. Insuficiência velofaríngea foi descrita em seis doentes (50%), manifestada por dificuldades na articulação da fala e rinolália e/ou dificuldades alimentares com engasgamentos frequentes. Estes doentes foram orientados em terapia da fala e consultas de especialidade e uma doente foi submetida a faringoplastia de Orticochea aos sete anos de idade por incompetência velofaríngea marcada. Cinco doentes foram submetidos a cirurgia do foro ORL por infeções das vias aéreas superiores (adenoamigdalectomia e/ou miringotomia) e um doente a cirurgia plástica para correção de orelhas descoladas. A hipocalcémia por hipoparatiroidismo foi documentada num doente, sintomática nos primeiros três anos de vida por episódios de tetania com necessidade de terapêutica. O crescimento foi deficitário (peso e/ou comprimento/estatura inferior ao percentil 5) em seis doentes (50%) (quatro nos primeiros dois a cinco anos de vida), tendo sido os doentes avaliados em consulta de Gastroenterologia e Nutrição por má evolução ponderal e dificuldades alimentares. Nove doentes apresentavam atraso do desenvolvimento psicomotor, pontuando abaixo da média em avaliações psicométricas dos quais quatro com evidência de maior atingimento da área da linguagem.

Em relação à caracterização imunológica encontramos os seguintes resultados (Tabela 1): um doente (8%) apresentava

**Tabela 1** – Relação entre a caracterização imunológica e o número de infeções/ano/doente e as outras variáveis que podem aumentar a suscetibilidade a infeções

Dt	Caracterização imunológica	Tt	Cardiopatia	AVF	Mau CEP	Nº infeções ano/doente	
						Total	< 3A
1	Linfopenia T grave persistente, linfopenia B e hipogamaglobulinemia (+ S. Evans corticodependente desde os 4 anos)	CTX + IGIV	-	-	-	0.2	0
2	Linfopenia T ligeira a moderada persistente	-	-	sim	-	0.5	1.1
3		-	-	sim	-		
4		-	CIV+PCA	sim	sim (< 2A)		
5		-	-	-	-		
6		-	CIV+AP	sim	sim (< 2A)		
7	-	CIV	-	-	-		
8	Linfopenia T ligeira transitória - dt nº 8 até aos 12 meses - dt nº 9 até aos 18 meses (estudo funcional dos linfócitos normal)	-	TF	-	Sim (< 2A)	0.8	1.3
9		-	CIV+AV	sim	Sim (< 5A)		
10	Estudo imunológico normal	-	TF	-	-	0.5	1.5
11		-	-	sim	sim		
12		-	-	-	sim		

CIV – comunicação interventricular, PCA – persistência do canal arterial, AP – atresia pulmonar, TF – Tetralogia de Fallot, AV – anel vascular (arco aórtico direito com artéria subclávia esquerda aberrante), AVF – anomalia velofaríngea, CEP – crescimento estatura-ponderal, Dt – doente, Tt – tratamento, CTX – cotrimoxazol, IGIV – imunoglobulina intravenosa

linfopenia T grave persistente, associadamente foi-lhe diagnosticada uma púrpura imune e posteriormente Síndrome de Evans (caso 1); seis doentes (50%) apresentavam linfopenia T ligeira a moderada persistente (casos 2 a 7); dois (17%) linfopenia T ligeira transitória, um até aos 12 meses e outro até aos 18 meses de idade (casos 8 e 9); os restantes três doentes (25%) não apresentavam alterações no estudo imunológico (casos 10 a 12). Um doente realizou estudo funcional dos linfócitos e neste a expressão de marcadores de ativação dos linfócitos *ex vivo* e após estimulação *in vitro*, assim como o índice de blastogénese, estavam dentro de valores normais. À exceção do primeiro doente referido, nenhum outro apresentou manifestações autoimunes. Apenas este doente foi submetido a profilaxia com Cotrimoxazol e terapêutica de substituição com gamaglobulina endovenosa.

O número médio de infeções/ano/doente foi de 0,5, tendo-se verificado uma incidência maior abaixo dos 36 meses de idade (média de 1,1 infeção/ano/doente) e uma tendência decrescente com o passar dos anos (Figura 2 e Tabela 2). As infeções mais documentadas foram otite média aguda (OMA), pneumonia e bronquiolite (Figura 3), e a evolução foi geralmente favorável. Das intercorrências infecciosas documentadas na totalidade dos doentes, em dez episódios houve necessidade de internamento e/ou antibioticoterapia endovenosa. As duas intercorrências consideradas mais graves foram: um episódio de otomastoidite bilateral no contexto de OMA supurada que ocorreu aos 34 meses de idade numa doente com linfopenia T moderada, com evolução favorável; e o aparecimento de abscessos esplénicos de etiologia desconhecida, em contexto de infeção documentada a H1N1, e que resolveram com tratamento conservador, no doente com défice imunitário mais grave. Não se verificou nenhuma tendência aparente que sugerisse relação entre o grau de linfopenia e a incidência de infeções, nem com as restantes variáveis que

podem influenciar a ocorrência destas (cardiopatias, anomalia velo-faríngea, atraso de crescimento) (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

O número de infeções/ano/doente encontrado foi baixo e estas ocorreram maioritariamente abaixo dos três anos de idade. A otite média aguda, pneumonia e bronquiolite foram aquelas registadas com maior frequência e a evolução das intercorrências infecciosas foi geralmente benigna. O padrão encontrado é semelhante ao esperado numa população sem imunodeficiência. Em termos de literatura científica, os estudos que englobam doentes com o SD22q11.2 (excluindo a situação rara e particular dos casos de SDG completo) apontam para a ocorrência de infeções sino-pulmonares de repetição na primeira infância, nomeadamente sinusite, otite e broncopneumonia; embora facilmente tratáveis<sup>(4-6)</sup>. A evolução clínica favorável justifica-se pelo facto de se encontrar associado à síndrome uma linfopenia T geralmente ligeira a moderada e transitória<sup>(7,8)</sup>, verificando-se nos doentes com SDG parcial um aumento da população de células T memória ou efectoras com a idade<sup>(9)</sup>. Por outro lado, a resposta proliferativa dos linfócitos a mitogénios e antigénios é normal, mostrando uma atividade funcional intrínseca não alterada<sup>(2,7,8)</sup>. Assim, o estudo funcional dos linfócitos é mais indicativo da gravidade do defeito imunológico do que as contagens absolutas de células T<sup>(2)</sup>. Na nossa amostra não se encontrou relação direta entre a gravidade da linfopenia e a ocorrência de infeções. Um dos doentes realizou estudo funcional dos linfócitos que se mostrou normal. Os doentes podem igualmente apresentar alterações inespecíficas da imunidade humoral (hipogamaglobulinemia; défice seletivo de IgA, défice de anticorpos específicos ou de subclasses de IgG)<sup>(7,8)</sup>.

Para os peritos do *International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium* a caracterização imunológica (hemograma com

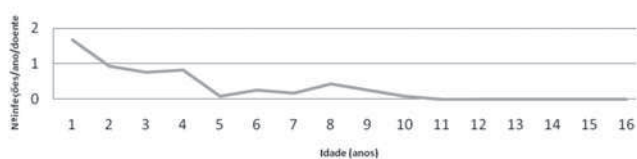


Figura 2 – Evolução do número de infeções/ano/doente com a idade

Tabela 2 – Número de infeções/ano/doente por períodos de 3 anos

Intervalo temporal	Nº infeções/ano/doente
0-2 anos	1.1
3-5 anos	0.4
6-8 anos	0.3
9-11 anos	0.03
12-14 anos	0

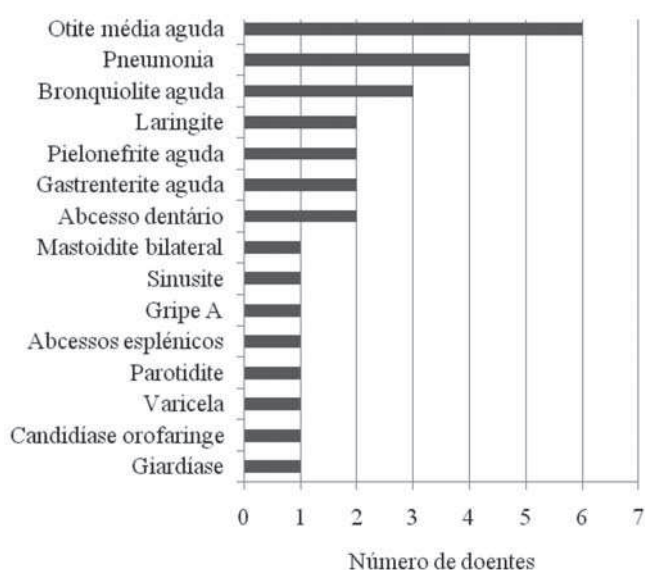


Figura 3 – Tipo de infeções documentadas e ocorrência por número de doentes

diferencial e citometria de fluxo) deve ser efetuada na altura do diagnóstico e monitorizada de forma alargada (incluindo imunoglobulinas e função de células T) aos nove e 12 meses de idade (antes da administração de vacinas vivas)<sup>(10)</sup>. Isto permite identificar doentes com maior risco infeccioso e avaliar a necessidade de profilaxia antibiótica (geralmente não indicada) com base na contagem de linfócitos T<sup>(2)</sup>. Na nossa série apenas um doente necessitou de profilaxia com cotrimoxazol por contagem de células T CD4+ <500/mm<sup>2</sup> e de terapêutica de substituição com IgG endovenosa por linfopenia B e hipogamaglobulinemia pós-terapêutica com Rituximab no contexto de Síndrome de Evans. Em relação às imunizações, as vacinas vivas são seguras em doentes com idade superior a 12 meses e estudo funcional dos linfócitos normal, contagens de células T CD4+ >500/mm<sup>3</sup> e CD8+ >300/mm<sup>3</sup> (7,8). Outros aspetos a ter em conta nos lactentes com SD 22q11.2 é a minimização da exposição a infeções, a vacinação anti-influenza, profilaxia para o vírus sincicial respiratório e a utilização de derivados de sangue irradiados (CMV-negativo) quando necessário<sup>(10)</sup>.

As alterações anatomo-funcionais velofaríngeas, os défices nutricionais provocados pelas dificuldades na alimentação e a cardiopatia subjacente, além de serem a principal causa de morbidade nestes doentes, podem também condicionar aumento da suscetibilidade a infeções<sup>(2)</sup>. Na nossa amostra, o baixo número e pequena gravidade das infeções encontradas não nos permite tirar conclusões quanto à relação destas com as variáveis descritas. No entanto estas situações devem estar presentes na mente dos profissionais de saúde, permitindo estabelecer um plano adequado de cuidados antecipatórios para estes doentes.

## CHARACTERIZATION OF INFECTIONS IN PATIENTS WITH 22Q11.2 DELETION SYNDROME

### ABSTRACT

**Background:** The 22q11.2 deletion syndrome (SD22q11.2) has an incidence of 1/2000 to 1/7000 live births. It is characterized by a variable degree of immunodeficiency that predisposes to infections, especially sino-pulmonary.

**Material and Methods:** A retrospective study of 12 patients with del22q11.2 *de novo* was performed, focusing on the immunological characteristics and the type and number of documented infections.

**Results:** The immunological studies showed one patient had severe T lymphopenia T and B lymphopenia with hypogammaglobulinemia associated with Evans syndrome, two patients had transient mild T lymphopenia, six had mild to moderate persistent T lymphopenia and three presented a normal immunological study. The mean incidence of infections was 0,5/year/patient (1,1/year/patient under age three). The most frequent were acute otitis media, pneumonia and bronchiolitis.

**Discussion:** There was a low number of infections/year/patient, and these occurred mostly under the age of three years. The sino-pulmonary infections were the most documented and the evolution was generally benign. The transient and age-

-dependent nature of the immunological changes and the normal immune cell function, rather than the degree of T lymphopenia appear to contribute to this fact.

**Keywords:** immunodeficiency, infections, 22q11.2 deletion syndrome.

Nascer e Crescer 2013; 22(1): 8-11

### BIBLIOGRAFIA

1. Almeida R, Alvares S, Fortuna A, Moreira J, Vieira A. Associação de Arco Aórtico Cervical a Delecção 22q11 - Papel da RMN no Diagnóstico. Rev Port Cardiol 2003; 22:1241-8.
2. Mastroiacovo P, Rossi P, Cancrini C, Azzari C, DiGilio MC, Marino B, et al. Chromosome 22q.11 deletion - Recommendations for Diagnosis and Treatment. Italian Primary Immunodeficiencies Strategic Scientific Committee 2005. Disponível em: [http://www.aieop.org/stdoc/prot/rec\\_del22\\_en\\_06.pdf](http://www.aieop.org/stdoc/prot/rec_del22_en_06.pdf)
3. Koshiyama DB, Rosa RM, Zen PR, Pereira VL, Graziadio C, Coser VM, et al. Síndrome de deleção 22q11.2: importância da avaliação clínica e técnica de FISH. Rev Assoc Med Bras 2009;55:442-6.
4. Fernández L, Nevado J, Santos F, Heine-Suñer D, Martínez-Glez V, García-Miñaur S, et al. A deletion and a duplication in distal 22q11.2 deletion syndrom region. Clinical implications and review. BMC Med Genet 2009;10:48.
5. Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet A 2005;138:307-13.
6. Hay BN. Deletion 22q11: spectrum of associated disorders. Semin Pediatr Neurol 2007;14:136.
7. Seroogy CM. DiGeorge syndrome: Evaluation, diagnosis, and management. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/digeorge-syndrome-evaluation-diagnosis-and-management>
8. Seroogy CM. DiGeorge syndrome: Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/digeorge-syndrome-pathogenesis-epidemiology-and-clinical-manifestations>
9. McLean-Tooke A, Barge D, Spickett GP, Gennery AR. Immunologic defects in 22q11.2 deletion syndrome. J Allergy Clin Immunol 2008;122:362-7.
10. 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;159:332-9.

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Laura Marques  
laurahoramarques@gmail.com