

Síndrome de deleção 22q11 (síndrome velocardiocéfalo/DiGeorge) e cardiopatias congênitas conotruncais

Patrícia Trevisan^{1,2}, Carla Graziadio^{2,3}, Cláudia P. Ricachinevsky⁴, Dayane B. Koshiyama², Giorgio A. Paskulin^{2,3}, Marileila Varella-Garcia⁵, Rafael F. M. Rosa^{2,3}, Paulo R. G. Zen^{2,3}

¹Faculdade de Farmácia, PUCRS; ²Laboratório de Citogenética, UFCSPA; ³Genética Clínica, UFCSPA/CHSCPA; ⁴Cardiologia, Intensivismo e Cirurgia Cardíaca Pediátrica, CHSCPA; ⁵University of Colorado Denver, EUA.

Introdução

As malformações cardíacas representam um importante problema de saúde pública. Apesar de sua etiologia ser ainda, em geral, pouco compreendida, destaca-se entre suas causas conhecidas a síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11), também chamada de síndrome velocardiocéfalo ou de DiGeorge.

O objetivo do presente estudo foi verificar a frequência da SD22q11 entre pacientes portadores de cardiopatia congênita do tipo conotruncal.

Material e Métodos

A amostra foi constituída por uma coorte prospectiva e consecutiva de pacientes em sua primeira hospitalização na UTI Cardiológica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA)/CHSCPA, durante o período de 1 ano. Para cada paciente foi preenchida uma ficha de avaliação, com coleta de dados clínicos, e realização de cariótipo de alta resolução e pesquisa de microdeleção 22q11.2 pela técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH).

Resultados

Dos 207 pacientes com cardiopatia congênita hospitalizados pela primeira vez no período do estudo, 52 (25,1%) apresentavam um defeito conotruncal. Trinta e dois deles eram do sexo masculino e suas idades variaram de 1 dia a 10 anos (48% < 1 mês). A maior parte era proveniente do interior do Estado (61,5%) e o principal motivo de internação foi a realização de cirurgia cardíaca (76,9%).



Figura 1. Características craniofaciais dos pacientes com SD22q11 da amostra.

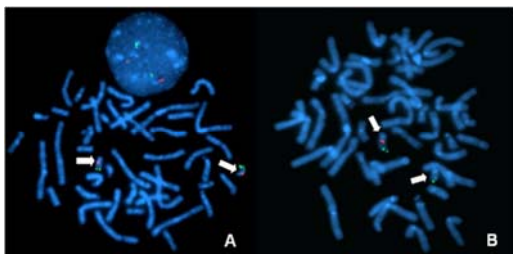


Figura 2. FISH: placas metafásicas mostrando os sinais esperados em ambos os cromossomos 22 (padrão normal) (A) e ausência de sinal correspondente à região TUPLE 1 (sinal vermelho) em um dos cromossomos 22, compatível com microdeleção 22q11.2 (B).

Tabela 1. Defeitos cardíacos congênitos observados nos pacientes, classificados de acordo com os resultados da análise cariotípica e pela técnica de FISH.

Defeitos cardíacos congênitos	TOTAL N	Cariótipo Normal			Cariótipo Alterado e FISH Normal	
		FISH Normal	del22q11.2	Sem FISH	+21	+18
DSAV (+ TOF)	1				1	
TOF	20	14	2		3	1
TGA	12	11		1		
AP + SI	5	5				
AP + CIV	5	5				
DVSVD	4	4				
TA	3	3				
DVEVE	2	2				
TOTAL	52	44	2	1	4	1
%*	100	84	4	2	8	2

AP, atresia pulmonar; CIV, comunicação interventricular; DSAV, defeito de septo atrioventricular; DVEVE, dupla via de entrada de ventrículo esquerdo; DVSVD, dupla via de saída de ventrículo direito; SI, septo íntegro; TA, truncus arteriosus; TGA, transposição das grandes artérias; TOF, tetralogia de Fallot; * calculado sobre os 52 pacientes.

O defeito cardíaco mais observado foi a tetralogia de Fallot (TOF) (40,4%). Quanto à análise cariotípica, alterações foram observadas em 5 pacientes (9,6%), contudo, nenhum deles apresentava a deleção 22q11.

A análise pela técnica de FISH pôde ser realizada com sucesso em 51 pacientes, sendo que a microdeleção 22q11 foi identificada em 2 casos (3,9%) (ambos com TOF) (ver Figuras 1 e 2, e Tabela 1).

Tabela 2. Frequência da SD22q11 em amostras de pacientes portadores de cardiopatia conotruncal.

TRABALHOS	IDADE	N	CARDIOPATIA CONOTRUNCAL*		SD22q11 (%)	P
			+	OUTROS		
Iserin et al. (1998)	RN	104	95 (44)	9 (6)	50 (48)	<0,05
Derbent et al. (2003)	1 m - 9 a	30	ND (5)	ND (4)	9 (30)	<0,05
Goldmuntz et al. (1998)	ND	251	179 (42)	72 (3)	45 (18)	<0,05
Webber et al. (1996)	1 d - 4m	46	41 (6)	5 (2)	8 (17)	<0,05
Worthington et al. (1998)	ND	90	81 (13)	9 (2)	15 (17)	<0,05
Khositseth et al. (2005)	ND	61	49 (8)	12 (1)	9 (15)	
Devriendt et al. (1996)	ND	140	ND	ND	18 (13)	
Anacleto et al. (2004)	1 d - 5 a	329	ND (27)	-	27 (8)	
Takahashi et al. (1995)	1 m - 16 a	64	35 (4)	29 (1)	5 (8)	
Ziolkowska et al. (2008)	0 - 20 a	214	160 (?)	54	15 (7)	
Beauchesne et al. (2005)	18 a - 70 a	103	103 (6)	-	6 (6)	
Lammer et al. (2009)	ND	485	296 (30)	189	30 (6)	
Voigt et al. (2002)	4 d - 58 a	100	42 (4)	58	4 (4)	
Trevisan et al. (2010)	1 d - 10 a	51	27(2)	23	2 (4)	

N: número de pacientes; RN: recém-nascidos; d: dias; m: meses; a: anos; ND: não descrito; * os números entre parênteses → pacientes com a SD22q11 e o respectivo defeito cardíaco conotruncal; +: IAA, TA, TOF e CIV/AP.

Conclusão

A frequência da SD22q11 verificada em nosso estudo foi similar a de trabalhos que encontraram valores que variaram de 4 a 15% e diferente de outros que detectaram índices entre 17 e 48% (ver Tabela 2).

Estas diferenças parecem estar relacionadas, especialmente, com o modo de seleção adotado nos estudos. A identificação destes pacientes é fundamental para o seu adequado manejo e aconselhamento genético.