

Síndrome de DiGeorge: O Diagnóstico Tardio Que Faz Sentido – Relato de Um Caso Clínico

DiGeorge Syndrome: The Late Diagnosis That Makes Sense – Clinical Case Report

Bianca Cristea¹ , Tiago Ferreira¹ , Jorge Ferreira¹ , Sandra D. Rebelo¹ , Ana Tornada^{1,2,3} , Paula Alcântara¹ 

Resumo:

A síndrome de DiGeorge é a síndrome de microdeleção mais comum e uma das síndromes velo-cardiofaciais. A cardiopatia congénita, o hipoparatiroidismo primário e a imunodeficiência primária representam a tríade clássica de manifestações. É uma patologia genética bastante heterogénea, com grande variabilidade fenotípica, com clínica e manifestações pleiotrópicas que podem atingir todos os órgãos e sistemas. O diagnóstico tardio ainda é raro na medicina de adultos, com alta probabilidade de subdiagnóstico. Apresentamos o caso de um homem de 33 anos, com atraso cognitivo moderado e com antecedentes de epilepsia, hipoparatiroidismo primário e esquizofrenia admitido por síndrome de Evans. A hipótese diagnóstica de síndrome de DiGeorge foi colocada pelo fácies característico e por o doente apresentar duas manifestações da tríade clássica, nomeadamente hipoparatiroidismo primário e imunodeficiência primária. As alterações hematológicas surgem habitualmente na infância, sendo particularmente raras na idade adulta nos doentes com síndrome de microdeleção 22q11.2.

Palavras-chave: Síndrome DiGeorge/diagnóstico; Síndrome DiGeorge/genética; Síndrome DiGeorge/tratamento.

Abstract:

DiGeorge syndrome is the most common microdeletion syndrome and one of the velocardiocardial syndromes. Congenital heart disease, primary hypoparathyroidism and primary immunodeficiency represent the classic triad of manifestations. It is a very heterogeneous genetic pathology, with great phenotypic variability, with clinical features and pleiotropic manifestations that can affect all organs and systems. Late diagnosis is still rare in adult medicine, with a high probability of underdiagnosis. We present the case of a 33-year-old man with moderate cognitive delay and a history of epilepsy, primary hypoparathyroidism and schizophrenia

admitted due to Evans syndrome. classic, namely primary hypoparathyroidism and primary immunodeficiency.

Hematological changes usually occur in childhood and are particularly rare in adulthood in patients with 22q11.2 microdeletion syndrome.

Keywords: DiGeorge Syndrome/diagnosis; DiGeorge Syndrome/genetics; DiGeorge Syndrome/therapy.

Introdução

A síndrome DiGeorge, descrito pela primeira vez em 1965 pelo médico endocrinologista pedia-tra Ângelo DiGeorge, é o síndrome de microdeleção cromossómica mais frequente, com uma prevalência estimada de um entre 3000-6000 nascidos vivos.¹ É conhecido também como síndrome velocardiocardial ou síndrome CATCH22 (*C-congenital heart disease, A-abnormal facies, T-thymus hypoplasia, C-cleft palate and H- hypocalcaemia due to hypoparathyroidism, 22q11 due to chromosome deletion*).² Em 1990, através da hibridização fluorescente *in situ*, múltiplos estudos identificaram deleções microscópicas localizadas no braço longo do cromossoma 22 como a causa mais frequente da síndrome DiGeorge.^{1,3,4} Atualmente, está estabelecido que a síndrome de DiGeorge inclui entre 0,7 – 3 milhões pares bases (mbp) de microdeleções do cromossoma 22, levando a uma apresentação clínica caracterizada por grande heterogeneidade, com mais de 180 achados clínicos, incluindo um fácies característico e disfunção multiorgânica, como cardiopatias congénitas, distúrbios endócrinos e autoimunes, disfunções genitourinária e gastrointestinal, como também patologia psiquiátrica e atraso cognitivo. Contudo, nenhuma manifestação clínica é obrigatória, dificultando, em alguns casos, o diagnóstico precoce. A transmissão é autossómica dominante, em apenas 10% dos casos, sendo que atualmente cerca de 90%-95% são por deleções “*de novo*”, ou seja, os progenitores são saudáveis.⁵ Ambos os sexos e todas as raças e etnias são afetadas. A tríade clássica, típica da síndrome é representada por cardiopatia congénita, hipoparatiroidismo primário e imunodeficiência primária.

As manifestações clínicas diferem em função da idade do doente. Na infância predominam a cardiopatia congénita, infeções crónicas com melhoria na idade adulta, hipocalcemia,

¹Serviço de Medicina 1, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Centro Académico de Medicina de Lisboa (CAML), Lisboa, Portugal

³Clínica Universitária de Medicina I, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.182>

desenvolvimento precário da fala e dificuldades de aprendizagem. Podem ainda surgir, mas com menos frequência, anomalias do sistema geniturinário, hipotireoidismo, anomalias do sistema osteomuscular, microcefalia, trombocitopenia e anemia hemolítica. Na idade adulta, as doenças psiquiátricas em doentes com hipocalcemia e dificuldades de aprendizagem, levantam a sus-peita do diagnóstico.^{6,7}

Caso Clínico

Homem, 33 anos de idade, com antecedentes de atraso cognitivo moderado, epilepsia, hipocalcemia por hipoparatiroidismo primário desde a infância e esquizofrenia, diagnosticada na adolescência. A referir também um diagnóstico de doença de Von Willebrand na sequência de 2 episódios de purpura trombocitopénica, o primeiro aos 5 anos e o segundo na adolescência, tal como otites de repetição com surdez ligeira associada. Admitido com história de dor abdominal, anorexia, icterícia e colúria com 3 dias de evolução. No exame objetivo a destacar pele e mucosas ictéricas e fácies com inserção baixa das orelhas, fendas palpebrais estreitas, hipertelorismo ocular, nariz com ponta larga e narinas ligeiramente invertidas, filtro nasolabial curto e retração da mandíbula (Figs. 1 e 2), sendo o restante exame físico irrelevante.

Dos antecedentes familiares apurou-se: pais saudáveis, irmã mais velha com patologia psiquiátrica não esclarecida, falecida por suicídio aos 18 anos, tia materna com doença de Parkinson, tia paterna com perturbação psiquiátrica grave.

Na avaliação analítica apresentava anemia hemolítica com hemoglobina 3,7 g/dL, bilirrubina total 8,45 mg/dL, lactato desidrogenase (LDH) 818U/L, haptoglobina indeseável, reticulócitos 12,6% e teste Coombs direto positivo com anticorpos a quente de imunoglobulina (Ig) G1/G3. Do restante hemograma destacava-se ainda leucopenia ligeira $3,70 \times 10^3/L$ e trombocitopenia $70 \times 10^3/L$.

Com a investigação etiológica apurou-se trombocitopenia autoimune, com anticorpos antiplaquetários glicoproteína (GPIIa/IIb), que estabelece o diagnóstico de síndrome de Evans em conjugação com anemia hemolítica imune; hipocalcemia com um valor corrigido do cálcio 6 mg/dL e hormona paratiroideia (PTH) 7,3 pg/mL; imunodeficiência combinada com hipogamaglobulinemia com défices de imunoglobulinas G, A e M e défice de linfócitos T (CD3/CD4 +/CD45 +). Os restantes exames complementares não revelaram etiologia secundária do síndrome de Evans, nomeadamente esfregaço de sangue periférico sem alterações; mielograma que revelou depósitos de hemossiderina ligeiramente aumentados, com 10% de sideroblastos em anel - alterações decorrentes da hemólise, tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica revelou a presença de hepatomegalia e esplenomegalia homogénea, de dimensões moderadas, tal como adenomegalias mediastínicas e nas



Figura 1: Fácies com inserção baixa das orelhas, nariz com ponta larga, narinas ligeiramente invertidas, filtro nasolabial curto.



Figura 2: Atrofia e retração de mandíbula.

cadeias lomboaórticas incharacterísticas; estudo autoimunidade [ANA (anticorpo antinuclear), anticorpos anti-DNA, enzima conversora de angiotensina (ECA), complemento] negativo.

O doente iniciou terapêutica sequencial com pulsos de metilprednisolona 1 g/dia, 5 dias, imunoglobulina 0,4 g/kg dia, 5 dias, e rituximab 375 mg/m² durante 4 semanas (administração semanal) em associação com prednisolona 80 mg/dia até se obter controlo das citopenias. Em ambulatório, por

refratariedade da trombocitopenia às terapêuticas anteriores, iniciou eltrombopag, com controlo sustentado, mas parcial, com um valor médio das plaquetas de 100 000.

Perante um doente jovem com os antecedentes supracitados, com um fâcies sugestivo e com múltiplos diagnósticos de novo nomeadamente síndrome de Evans e imunodeficiência combinada, colocamos a hipótese diagnóstica de síndrome de DiGeorge. A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) confirmou a presença de uma deleção intersticial de 2,54 mpb na região 22q11.2, alteração que envolve 43 genes e inclui a região genómica associada à síndrome DiGeorge.

A realçar ainda que o doente realizou ecocardiograma transtorácico que descartou cardiopatia estrutural e foi observado pela Otorrinolaringologia para exclusão de alterações do palato (fen-da palatina submucosa).

Discussão

A identificação precoce dos doentes com síndrome de microdeleção 22q11.2 é importante, uma vez que existem apresentações variáveis, com formas graves condicionadas pelo envolvimento de múltiplos órgãos, sendo que estes pacientes apresentam elevados índices de mortalidade, quando comparados a outras síndromes genéticas (como a síndrome de Down).⁸ Não obstante, existe uma elevada variabilidade clínica, pelo que mesmo as formas atenuadas, sem comprometimento cardíaco ou neuropsiquiátrico são relevantes.

Uma vez diagnosticados, mantendo uma vigilância e abordagem interdisciplinar dirigidas às suas patologias, podem apresentar uma esperança média de vida prolongada, com qualidade adequada. Embora a síndrome DiGeorge represente a síndrome de microdeleção mais frequente, a sua grande variabilidade de manifestações clínicas dificulta o diagnóstico precoce, existindo casos identificados apenas na idade adulta, após o nascimento de um descendente com manifestações típicas graves.

As anomalias do sistema cardiovascular surgem habitualmente no período pré-natal ou neonatal, estando presentes em cerca de 50% dos doentes e sendo a primeira manifestação que leva ao diagnóstico.⁵ Representam um grupo heterogêneo de lesões com consequências hemodinâmicas variáveis e, assim, com diferentes necessidades de seguimento e intervenção. As comunicações interventriculares, na forma isolada, são, de longe, a alteração anatómica congênita mais comum do coração.⁸ Os defeitos cardíacos conotruncais caracterizam-se por alterações nas vias de saída do coração e correspondem a cerca de 20% a 50% das cardiopatias congénitas encontradas em recém-nascidos. Fazem parte desse grupo a tetralogia de Fallot, a coarctação do arco aórtico, a comunicação interventricular com atresia pulmonar, a transposição das grandes artérias e a dupla via de saída do ventrículo direito. De facto, a síndrome DiGeorge é a segunda causa mais comum de cardiopatia congénita.⁸

O hipoparatiroidismo primário está presente em 50%-65% dos doentes, na sequência da hipoplasia das glândulas paratiroides ou, em casos mais graves, ausência das mesmas. Pode ser assintomático ou pode manifestar-se como crises convulsivas, tremor ou tetania.

A imunodeficiência primária afeta 75% dos doentes pediátricos com 22q11.2, sendo determinada pela hipoplasia do timo ou ausência do mesmo. Contudo, esta manifestação apresenta igualmente uma grande variabilidade, desde doentes com desenvolvimento normal do timo até doentes com atrofia completa da glândula, sendo estes alvos de transplante tímico.⁶ A sintomatologia é igualmente variável, apresentando um leque grande de manifestações clínicas, entre quais infeções de repetição, principalmente do trato respiratório, défice de IgA, alergias, asma. Realçamos ainda uma manifestação particularmente rara, enquadrável na síndrome de imunodeficiência primária – a predisposição para citopenias imunomediadas, que podem variar desde trombocitopenia autoimune, anemia hemolítica até síndrome de Evans, embora este último seja mais raro.^{1,9,10}

A fisiopatologia da imunodeficiência primária característica da síndrome DiGeorge é complexa, multifatorial e ainda não está totalmente esclarecida. Foram veiculadas várias teorias, entre quais uma interação aberrante entre os linfócitos T e B, apoptose marcada das células T, associada a uma reatividade exagerada das células restantes, um número diminuído de células CD5+ e/ou CD8+, mas sem um padrão específico, comum a todos os doentes, que explique a grande variabilidade das manifestações imunomediadas.¹¹ Contudo, nos doentes com artrite juvenil surge com frequência elevada um *ratio* invertido CD4/CD8. Infeções recorrentes podem ser responsáveis por desencadear fenómenos autoimunes, como ocorre frequentemente na imunodeficiência comum variável.

A associação de trombocitopenia autoimune e anemia hemolítica na síndrome de DiGeorge foi descrita pela primeira vez em 1990, surgindo posteriormente múltiplos casos clínicos com a mesma descrição. Contrariamente, existe uma escassez de casos descritos na literatura de síndrome de Evans em doentes com síndrome DiGeorge, maioritariamente na idade pediátrica.^{1,9,10,12} Estudos epidemiológicos revelam que a incidência do síndrome de Evans na idade pediátrica é relativamente baixa, de apenas 6%, sendo que os doentes com microdeleção 22q11.2² apresentam uma taxa ligeiramente mais elevada, de 11%, com tendência a diminuir na idade adulta uma vez que os défices imunológicos melhoram substancialmente na adolescência.^{1,12} Outras manifestações hematológicas descritas referem-se a trombocitopenia, desde ligeira a moderada, aumento do volume plaquetário ou simplesmente disfunção plaquetária, com predisposição para hemorragias espontâneas e necessidade transfusional aumentada durante procedimentos cirúrgicos, como demonstrado por vários estudos.^{14,15}

Enquanto as alterações plaquetárias não imunomediadas são explicadas pela forte associação entre a síndrome DiGeorge e a síndrome Bernard Soulier (provocado pela mutação do gene *GPIIBB*), a fisiopatologia das citopenias imunomediadas não está totalmente esclarecida, sendo a investigação também dificultada pelo número limitado de casos descritos na literatura. A abordagem terapêutica é semelhante à da restante população. Ainda relacionada com a imunodeficiência, descreve-se uma predisposição para neoplasias de órgão sólido ou doenças hemato-oncológicas, já na idade adulta.¹

Presentemente, o doente mantém seguimento em consulta multidisciplinar de Medicina Interna, Endocrinologia, Hematologia e Imunoalergologia, mantendo terapêutica com eltrombopag e administração de imunoglobulina, conforme necessidade, sem intercorrências ou complicações *major* até à data. O presente artigo apresenta o caso de um jovem adulto com 33 anos, com fâcies característico e com múltiplas comorbilidades heterogêneas, com gravidade leve a moderada, dificultando o diagnóstico do síndrome genético que foi obtido apenas na idade adulta. Realçamos ainda no momento do diagnóstico uma manifestação particularmente rara, especialmente na idade adulta - as citopenias imunomediadas. A complexidade deste caso requer imperiosamente uma abordagem multidisciplinar, com seguimento regular, individualizado em várias consultas de especialidade, com controlo das suas múltiplas patologias, diminuição das intercorrências e conseqüentemente, dos internamentos, para uma melhor qualidade de vida. ■

Declaração de Contribuição

BC – Redação, colheita de informação e aprovação da versão final
 TF – Colheita de informação e aprovação da versão final
 JF, AT – Correção e aprovação da versão final
 SR - Redação e aprovação da versão final
 PA – redação, correção e aprovação da versão final
 Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

BC - Drafting, collating information and approving the final version
 TF - Collating information and approving the final version
 JF, AT - Correction and approval of final version
 SR - Drafting and approval of final version
 PA - Drafting, correction and approval of final version All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.
 Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.
 Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
 Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
 Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
 Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship
 Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
 Patient Consent: Consent for publication was obtained.
 Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Bianca Cristea - bianca.cristea1@gmail.com
 Serviço de Medicina 1, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal
 Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa

Recebido / Received: 2023/06/27

Aceite / Accepted: 2023/11/23

Publicado online / Published online: 2024/07/05

REFERÊNCIAS

- Lambert MP, Arulselvan A, Schott A, Markham SJ, Crowley TB, Zackai EH, et al. The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *Am J Med Genet A*. 2018;176:2121-7. doi: 10.1002/ajmg.a.38474.
- Al-taie N, Scheuter-Mlaker S, Schlesinger M, Abrahamian H. Case report: DiGeorge syndrome presenting with hypoparathyroidism and learning difficulties in adulthood. *BJMP*. 2014;7:a730.
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*. 1991;10:201-6. doi: 10.1016/0888-7543(91)90501-5.
- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*. 1993;30:813-7. doi: 10.1136/jmg.30.10.813.
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med*. 2001;3:23-9. doi: 10.1097/00125817-200101000-00006.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;19:15071. doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
- Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169:172-81. doi: 10.1002/ajmg.c.31435.
- Fabiano RR, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2 e cardiopatias congênitas. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29:251-60.
- Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2003;143:277-8. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00248-8.
- Kratz CP, Niehues T, Lyding S, Heusch A, Janssen G, Göbel U. Evans syndrome in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:167-72. doi: 10.1080/0880010390158685.
- Gupta S, Aggarwal S, Nguyen T. Increased spontaneous apoptosis in T

- lymphocytes in DiGeorge anomaly. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:65-71. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00629.x.
12. Oliveras-Cordero HA, Rivera-Jiménez E. Recurrent evans syndrome in a patient with 22q11.2 deletion syndrome: an uncommon hematological presentation. *Cureus.* 2020;12:e11510. doi: 10.7759/cureus.11510.
 13. Mannering N, Hansen DL, Frederiksen H. Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2020;15:e0231284. doi: 10.1371/journal.pone.0231284.
 14. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, Simpson P, Bercovitz RS, Tomita-Mitchell A, et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Pediatr Res.* 2016;79:318-24. doi: 10.1038/pr.2015.216.
 15. Bonati MT, Vanelli C, Sangalli D, Sina C, Giardino D, Sassone J, et al. Cerebral microbleeds: A new presenting feature of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurol Sci.* 2016;368:300-3. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.044.