

Diagnóstico tardio de síndrome de DiGeorge em criança hipocalcêmica: relato de caso

Late diagnosis of DiGeorge syndrome in hypocalcemic child: case report

Christina Cruz Hegner¹, Fernanda Lavagnoli Barcelos², Juliana Neves Ferreira², Roberta Petroni Smiderle², Patrícia Casagrande Dias de Almeida³

DOI: 10.5935/2238-3182.20160023

RESUMO

A Síndrome de DiGeorge (SDG) decorre de uma microdeleção 22q11.2, sendo considerada uma das microdeleções mais frequentes em humanos. Caracteriza-se por espectro fenotípico bastante amplo, incluindo dificuldade de aprendizado, fâcies dismórfica, anomalias cardíacas, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, fenda palatina, anomalias do timo, insuficiência imunológica e problemas de fala e alimentação. Contudo, nenhum achado é patognomônico ou mesmo obrigatório. Este relato de caso pretende chamar a atenção para essa síndrome como causa potencial de hipocalcemia e convulsões hipocalcêmicas mesmo após o período neonatal. Reporta-se a história clínico-laboratorial e manejo de um menino de 12 anos, diagnosticado aos sete com SDG em decorrência de fâcies típica e crise convulsiva hipocalcêmica. O paciente apresentava diagnóstico prévio de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e fâcies suspeita (micrognatia, orelhas de implantação baixa, hipertelorismo, nariz angular). A hipocalcemia que deflagrou a crise convulsiva foi secundária ao hipoparatiroidismo, sendo tratado com carbonato de cálcio e calcitriol. Houve melhora clínica, porém se manteve hipocalcêmico, apesar de dose otimizada da medicação. O caso é atípico, já que o diagnóstico de SDG foi feito tardiamente, visto que a maioria dos casos é diagnosticada no período neonatal. Além disso, o quadro demonstra a variabilidade de achados clínicos que podem ser encontrados nessa síndrome e a importância de se investigar a SDG em pacientes que apresentem hipocalcemia, mesmo em idades mais avançadas. Salienta-se que o diagnóstico tem relevância na implicação dos cuidados à saúde, devido aos riscos imunológicos e cardiológicos apresentados pelos pacientes portadores, devendo ser realizado o mais precocemente possível.

Palavras-chave: Síndrome de DiGeorge; Hipocalcemia; Hipoparatiroidismo; Convulsões.

ABSTRACT

The DiGeorge Syndrome (DGS) stems from a 22q11.2 microdeletion and is considered one of the most frequent microdeletions in humans. It is characterized by very wide phenotypic spectrum, including learning disability, dysmorphic facies, cardiac abnormalities, hypocalcemia, hypoparathyroidism, cleft palate, thymus abnormalities, immune impairment and speech and feeding problems. However, any finding is pathognomonic or even mandatory. This case report aims to draw attention to this syndrome as a potential cause of hypocalcemia and hypocalcemic seizures even after the neonatal period. Refers to clinical and laboratory history and management of a boy of 12, diagnosed at 07 with DGS due to typical facies and hypocalcemic seizure. The patient had a previous diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, developmental delay and suspected facies (micrognathia, low-set ears, hypertelorism, angular nose). Hypocalcemia that triggered the seizure was secondary to hypoparathyroidism, being treated with calcium carbon-

¹ Médica Endocrinopediatra. Especialista em Endocrinologia Pediátrica. Professora auxiliar da disciplina de Pediatria da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, ES – Brasil.
² Acadêmica do curso de Medicina da EMESCAM. Vitória, ES – Brasil.
³ Nutricionista. Mestre em Ciências da Saúde. Professora auxiliar da disciplina de Pediatria da EMESCAM. Vitória, ES – Brasil.

Instituição:
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-EMESCAM
Vitória, ES – Brasil

Autor correspondente:
Christina Cruz Hegner
E-mail: christinahegner@yahoo.com.br

ate and calcitriol. There was clinical improvement, but hypocalcemic remained despite optimal medication dose. The case is atypical, since the diagnosis DGS was made later, as the majority of cases are diagnosed in the neonatal period. In addition, the table shows the variability of clinical findings that can be found in this syndrome and the importance of investigating the DGS in patients who have hypocalcaemia, even at older ages. Please note that the diagnosis is relevant in the involvement of health care due to immunological and cardiac risks posed by patients and should be done as early as possible.

Key words: DiGeorge Syndrome; Hypocalcemia; Hypoparathyroidism; Seizure.

INTRODUÇÃO

A síndrome de deleção 22q11.2, também conhecida como síndrome de DiGeorge, foi identificada no começo da década de 1990. É considerada uma das síndromes de microdeleção genética mais frequentes em seres humanos.¹ A deleção no braço longo do cromossomo 22 (del22q11) na banda 1 da região 1 tem sido identificada como a principal causa da SDG. Cerca de 90% dos portadores apresentam uma mutação nova, entretanto, em aproximadamente 8% dos casos há um padrão de herança familiar.^{2,3}

Estima-se que a síndrome ocorra em um a cada 4.000–6.000 nascidos-vivos, tornando essa desordem um problema de saúde significativo na população geral.⁴ Considerando-se o quão comum e variável é essa doença, não é de se surpreender que tenha sido independentemente descrita em diferentes momentos e de diferentes formas, em várias partes do mundo, refletindo a visão de vários especialistas para a mesma doença. Em consequência aos vários nomes, ficou a impressão de que existem diferentes doenças associadas à del22q11: síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, síndrome de Caylere e CATCH22 (*Conotruncal heart defect, Abnormal face, T-cell deficiency, Clefting, e Hypocalcemia*, decorrentes de uma anormalidade no cromossomo 22). Contudo, todas essas alterações representam a mesma condição, que tem uma expressão fenotípica altamente variável,⁵ com acometimento de praticamente todos os órgãos e/ou sistemas.

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 ou mesmo obrigatório, o que acaba dificultando o seu diagnóstico.^{1,5} É importante ressaltar que algumas manifestações são mais frequentes¹, como o dismorfismo craniofacial, as malformações

de vias aéreas, as cardiopatias, as malformações renais, o hipoparatiroidismo, a hipocalcemia, as alterações neurológicas e comportamentais, a insuficiência imunológica, anomalias do timo e o atraso no desenvolvimento da linguagem.^{2,4}

A suspeita diagnóstica se torna mais fácil quando vários sinais e/ou sintomas associados à síndrome estão presentes simultaneamente. No entanto, deve-se ter atenção, pois esses indícios clínicos podem ser sutis, necessitando assim da realização de um exame físico minucioso nos pacientes pediátricos e da realização de medidas antropométricas, que podem levantar algumas suspeitas para o diagnóstico.⁶

A hibridização fluorescente *in situ* (FISH) é o método corrente de eleição para a detecção de deleções 22q11.2. Esse teste é altamente preciso e confiável, além de poder ser utilizado para o diagnóstico antenatal.⁶

A importância da identificação precoce dos pacientes deve-se às inúmeras comorbidades que estão associadas a essa doença. A maior parte dos diagnósticos é realizada ainda no período neonatal e deve ser suspeitado em um recém-nascido com alguns sinais clínicos, como: características faciais, ausência de timo na radiografia de tórax, cardiopatias congênitas e hipocalcemia, às vezes manifestada com convulsões de difícil controle. É importante ressaltar que as convulsões hipocalcêmicas são manifestações clínicas raras após o período neonatal, devido à hipertrofia da paratireoide e aumento da ingestão de cálcio após esse período.^{2,7}

Apresenta-se a seguir um caso incomum da síndrome de DiGeorge, em que um paciente teve crise convulsiva por hipocalcemia aos sete anos, sem associação com anormalidades imunológicas, cardíacas ou renais.

DESCRIÇÃO DO CASO

S.Y.R.L., sexo masculino, sete anos de idade, foi admitido em pronto-socorro com crise convulsiva hipocalcêmica pouco tempo depois de ter sido diagnosticado com síndrome de DiGeorge (Figura 1).

O paciente nasceu pré-termo (com 34,3 semanas), por cesariana devido à hipoatividade fetal demonstrada em exame cardiotocográfico. Vale dizer que a mãe era fenotipicamente normal, sendo seu primeiro filho também fenotipicamente normal, tendo realizado pré-natal regular e com doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). O apgar do recém-nascido (RN) foi oito no 1º minuto e oito no 5º minuto, o peso

foi 1.890 g, comprimento 42 cm. O RN manifestou síndrome da deficiência respiratória aguda (SDRA) logo após o nascimento, sendo encaminhado para unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). No primeiro dia de vida extrauterina exibiu hipertonia caracterizada como crise convulsiva, sendo esta secundária a um processo infeccioso, tendo evoluído com pneumonia e sepse por Gram-negativo. Foi avaliado por neuropediatra, sendo solicitada ultrassonografia cerebral, que acusou apenas discreta ectasia simétrica de ventrículos laterais. Tomografia de crânio posterior demonstrou que as alterações eram compatíveis com a prematuridade. O RN apresentava também cianose ao sugar associada ao refluxo gastroesofágico (RGE), necessitando de fisioterapia/estimulação de sucção. Foi avaliado ainda por gastropediatra, que solicitou seriografia esofagogastroduodenal confirmando o diagnóstico de RGE e iniciou medicação antirrefluxo. A função hepática estava normal, assim como a ultrassonografia abdominal.



Figura 1 - Paciente aos sete anos apresentando fácies suspeita (micrognatia, orelhas de implantação baixa, hipertelorismo, nariz angular).

No sétimo dia de vida, foi avaliado por cardiologista devido ao surgimento de sopro cardíaco, classificado como funcional. Eletrocardiograma mostrou taquicardia sinusal e ao ecocardiograma estava dentro da normalidade. A função renal estava sem alterações. Além disso, RN evoluiu com icterícia neonatal tardia e realizou fototerapia por 24 horas. Necessitou de hemoderivados (concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas), imunoglobulinas e albumina exógena, ficando no total 45 dias internado na UTIN.

Durante a infância, tinha baixa estatura, porém se encontrava dentro do alvo familiar. Além disso, não relatou problemas renais nem cardiológicos nem necessitou de internações por infecções frequentes, sendo uma criança aparentemente hígida.

Vale ressaltar, porém, que o paciente apresenta atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), estando em acompanhamento com neuropediatra. No mais, ao exame físico apresenta micrognatia, orelhas com implantação baixa, hipertelorismo e nariz angular.

A neuropediatra suspeitou da SDG devido à fácies característica associada ao atraso neuropsicomotor, encaminhando o paciente ao geneticista para investigação. Foi realizada técnica de FISH para microdeleção 22q11.2, sendo o resultado 100% positivo para essa deleção. Depois de 20 dias do diagnóstico, foi levado ao hospital devido a episódio convulsivo tipo hipertônico sem cianose, sendo medicado com fenobarbital intramuscular. No dia seguinte, permaneceu sonolento, hipoativo, sendo colhidos exames laboratoriais que evidenciaram hipocalcemia acentuada e hipomagnesemia com hemograma normal. Evoluiu sem outras intercorrências. Após controle da crise, ainda no hospital, foi iniciado tratamento com carbonato de cálcio e calcitriol.

Foi encaminhado para seguimento com endocrinopediatra, sendo mantido tratamento com as mesmas medicações em doses otimizadas, estando atualmente assintomático.

DISCUSSÃO

A SDG é caracterizada classicamente por hipocalcemia, hipoparatiroidismo, anomalia do timo, déficit imunológico, anormalidades cardíacas, fenda palatina, fácies dismórfica e problemas na deglutição e na fala.^{2,4}

O paciente descreveu diversas alterações ao nascimento que poderiam sugerir a SDG, como infecção

disseminada, hipocalcemia, convulsão, RGE e dificuldade de deglutição. Porém, o diagnóstico foi mascarado pela prematuridade, uma vez que esta também poderia explicar o quadro. Além disso, durante a primeira infância não manifestou mais qualquer sintoma que pudesse sugerir a síndrome.

Em geral, como afirma a literatura, o diagnóstico é neonatal. Não obstante, há relato de que alguns pacientes receberam o diagnóstico ao longo da infância ou até mesmo na vida adulta, devido à hipocalcemia, seja ela sintomática ou em um achado isolado de exame de rotina.^{2,3}

No mais, é raro que um paciente apresente convulsão por hipocalcemia tardiamente, visto que com o passar da idade há aumento da ingestão de cálcio e hipertrofia compensatória da paratireoide.⁷

CONCLUSÃO

O relato visa reforçar a necessidade de se considerar a SDG ao encontrar hipocalcemia, seja ela sintomática ou não, e também outros sinais, como no caso em questão, a fâcies típica. O caso também mostra paciente com déficit no aprendizado associado, o que poderia reforçar a ideia da síndrome.

Devido à amplitude e à variação de sinais e sintomas dessa doença, algumas vezes o diagnóstico passa despercebido. A importância de se realizar diagnóstico precoce reside em proporcionar melhor qualidade

de vida ao paciente, prevenindo infecções, uma vez que ele pode ser mais suscetível a internações (seja por deficiência imunológica ou outras complicações da doença), na chance de proporcionar cuidados fonoaudiológicos precoces (se déficit na fala) e suporte ao atraso de desenvolvimento, quando presente.

REFERÊNCIAS

1. Rosa RFM, Zen PRG, Roman T, Graziadio C, Paskulin GA. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev Paul de Pediatr*. 2009; 27(2):211-20.
2. Melo KM, Carvalho BTC. Síndrome de DiGeorge: Aspectos clínico-imunológicos e manejo. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2007; 30(2):47-50.
3. Kar P, Ogoe B, Poole R, Meeking D. Di-George syndrome presenting with hypocalcaemia in adulthood: two case reports and a review. *J Clin Pathol*. 2005 Oct; 58(6): 655-7.
4. Diglio MC, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatric Cardiol*. 2005 Apr-Jun; 7(2):23-34.
5. Koshiyama DB, Rosa RFM, Zen PRG, Pereira VLB, Graziadio C, et al. Síndrome de deleção 22q11.2: importância da avaliação clínica e técnica de FISH. *Rev Assoc Med Bras*. 2009; 55(4): 442-6.
6. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015 May; 8(5): 123-32.
7. Jae HW, Hwa CK, Sung-Hee K, Ye-Ji C, Sung-Jin K, Hae-Soon K, et al. Two Cases of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome Diagnosed in 12-Year-Old Boys with Hypocalcemic Seizures. *J Epilepsy Res*. 2012 Dec; 2(2): 43-7.