

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Carla Papandreus da Silveira

**Transtornos psiquiátricos em
crianças com síndrome de deleção
22q11.2.**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2017**

Carla Papandreus da Silveira

Transtornos psiquiátricos em crianças com síndrome de deleção 22q11.2.

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre.

Orientador: Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen
Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

**Porto Alegre
2017**

Catálogo na Publicação

Silveira, Carla Papandreus da

Transtornos psiquiátricos em crianças com síndrome de deleção 22q11.2. / Carla Papandreus da Silveira. -- 2017. 164 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2017.

Orientador(a): Paulo Ricardo Gazzola Zen ;
coorientador(a): Rafael Fabiano Machado Rosa.

1. Síndrome de Deleção 22q11.2. 2. Síndrome de DiGeorge. 3. Transtornos Psiquiátricos. 4. Criança. I. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus porque é o motivo e o final de tudo;

À minha família, em especial a minha irmã amorosa e cuidadosa Raquel Dibi;

A meus orientadores Paulo Zen e Rafael Rosa, pela amizade e auxílio constante;

A meus amigos de caminhada, inúmeros, que me auxiliam direta e indiretamente e não me deixam experimentar a solidão.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABREVIATURAS E/OU SIGLAS = Significado (ordem alfanumérica)

CATCH 22 = anomalias cardíacas, face anormal, déficit de células T, fenda palatina e hipocalcemia

CCA = córtex cingulado anterior

COMT = Catecol-O Metiltransferase

CPF = córtex pré-frontal

CSBS-DP ITC = Communication and Symbolic Behavior Scales-Developmental Profile Infant-Toddler Checklist

DSM = Diagnóstico Manual e Estatístico de Transtornos Mentais

FISH = hibridização in situ fluorescente

GAF = Escala de Avaliação Global de Funcionamento

PPI = sigla do inglês: inibição pré-pulso

PRODH = Prolina Desidrogenase

TDAH = transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TOC = transtorno obsessivo-compulsivo

VSK = Behaviour and Social Communication Questionnaire

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência de doenças psiquiátricas na síndrome de deleção 22q11.2 (adaptado de Gothelf e cols.,2001)	43
Tabela 2 – Frequência de transtornos psiquiátricos em uma amostra de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (adaptada de Schneider e cols. 2014)	50

RESUMO

A síndrome de deleção 22q11.2 possui mais de 180 achados fenotípicos descritos, sendo nenhum patognomônico. Além disso, os indivíduos podem apresentar uma extensa variedade de achados psiquiátricos na infância. Já foi relatada uma grande prevalência de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtornos de ansiedade nesses pacientes. Os achados ainda não são definitivos para transtornos psiquiátricos nessa faixa etária, embora seja frequente encontrar descrição de fenótipos psiquiátricos na síndrome. O objetivo consistiu em revisar os achados psiquiátricos descritos na literatura em crianças com síndrome de deleção 22q11.2. A revisão foi realizada no sítio eletrônico PubMed utilizando-se os descritores “22q11 Deletion Syndrome”, “DiGeorge Syndrome”, “psychiatric disorders” e “child”. A revisão não se limitou a um período específico de tempo e englobou todos os estudos presentes neste banco de dados até janeiro de 2017. Foram incluídos na revisão trabalhos em língua inglesa e espanhola. Utilizamos 48 artigos da pesquisa, pois um foi excluído da revisão por não ser das línguas propostas e outro por ser muito específico da área odontológica, sendo destoante com o propósito da nossa pesquisa. Conclusão: Ainda hoje existe uma escassez de estudos relacionando transtornos psiquiátricos com síndrome de deleção 22q11.2 em crianças. Considerando a abrangência e o grande acometimento associado a síndrome, estudar pródromos e manifestações psiquiátricas desde a infância poderia facilitar o manejo da síndrome. Ao final da dissertação encontra-se o manuscrito com os dados encontrados em nossa pesquisa.

Palavras chaves: 22q11.2 síndrome de exclusão, síndrome de DiGeorge, transtornos psiquiátricos, criança.

ABSTRACT

Objective: The phenotypic spectrum of 22q11.2 deletion syndrome encompasses more than 180 different types of manifestations, but none of the symptoms is pathognomonic. In addition, individuals may exhibit a wide variety of psychiatric findings in childhood. A high prevalence of attention- deficit/hyperactivity disorder and anxiety disorders has been reported in these patients. The findings are not yet definitive for psychiatric disorders in this age group, although description of psychiatric phenotypes in the syndrome is frequent. There remains a paucity of research relating psychiatric disorders and 22q11.2 deletion syndrome in children. To review psychiatric findings described in the literature in children with 22q11.2 deletion syndrome. A literature review was conducted using ‘22q11 Deletion Syndrome’, ‘DiGeorge Syndrome’, ‘psychiatric disorders’, and ‘child’ as descriptors, with the search strategy limited to PubMed/Medline. No publication date restrictions were imposed. The database was last searched in January 2017. Articles published in English and Spanish were included. We used 48 articles of the research, one was excluded from the review because it was not of the proposed languages and another one because it was very specific of the dental area, being out of order with the purpose of our research. Given the extent of involvement associated with the syndrome, investigating prodromes and psychiatric manifestations since childhood may facilitate the management of this condition. At the end of the dissertation is the manuscript with the data found in our research.

Keywords: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, psychiatric disorders, child.

Sumário

1. Introdução	10
1.1. A história da síndrome de deleção 22q11.2	13
1.2. Epidemiologia	16
1.3. A genética e a neurofisiologia	19
1.4. Manifestações clínicas	30
1.5. Diagnóstico diferencial	39
1.6. Manifestações psiquiátricas	41
1.7. Transtornos psiquiátricos na infância	47
1.7.1 Transtorno de desenvolvimento intelectual	59
1.7.2 Transtornos psicóticos	68
1.7.3 Autismo	78
1.7.4 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	84
1.7.5 Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)	90
1.7.6 Transtornos de Ansiedade	93
1.7.7 Transtornos de Humor	97
1.8. Outros transtornos psiquiátricos	102
2. Considerações Finais	109
3. Objetivo	117
4. Metodologia	117
5. Referências	112
6 Manuscrito Artigo Científico	142

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de deleção 22q11.2 é uma doença genética associada a uma deleção no braço longo (q) de um dos cromossomos 22 (Carey e cols., 1992; Driscoll e cols., 1992a,b; Botto e cols., 2003; Romanos e cols., 2010; Jolin e cols., 2012). O padrão de herança da síndrome foi descrito como autossômico dominante já em relatos da década de 1980 (Shprintzen e cols., 1978; Williams e cols., 1985; Shprintzen, 2008), sendo causada por uma microdeleção no cromossomo 22 (Driscoll e cols., 1992; Kelly e cols., 1993; Shprintzen, 2008). Porém, em 90% dos casos a síndrome aparece como de novo (Ryan e cols., 1997; McDonald-McGinn e cols., 2001; Gothelf, 2007; Schreiner e cols., 2013; Tang e cols., 2014). A deleção pode incluir mais de 30 genes (Lindsay, 2001; Jolin e cols., 2012) e geralmente surge espontaneamente durante a meiose, mas pode ocorrer de forma herdada (Emanuel e cols., 2001; Jolin e cols., 2012). Ela é uma das síndromes de anomalias múltiplas mais comuns em humanos. As manifestações clínicas são altamente variáveis e podem envolver múltiplos órgãos e sistemas (McDonald-McGinn e cols., 1999; Jolin e cols., 2012).

Antes da identificação do fragmento do cromossomo 22 que faltava a síndrome de deleção 22q11.2 foi conhecida por diferentes nomes, os quais estavam relacionados a vários sinais e sintomas presentes (Driscoll e cols., 1993; Wulfsberg e cols., 1996; Jolin e cols., 2012), os nomes incluíam síndrome DiGeorge, síndrome de Shprintzen, síndrome velocardiofacial, síndrome conotruncal e CATCH 22 (anomalias cardíacas, face anormal, déficit de células T, fenda palatina e hipocalcemia). Essa diversidade de nomes reflete o fenótipo variável que pode resultar da deleção 22q11. Devido à variação de severidade de cada sintoma em diferentes indivíduos, os pacientes com síndrome de deleção 22q11 eram geralmente classificados entre as diferentes síndromes já citadas, com base na relativa

severidade de cada um desses sintomas, antes do mecanismo genético comum ser identificado (McDonald McGinn e cols., 2001; Maynard e cols., 2002; Bassett e Chow, 2008; Tang e cols., 2014).

Ademais, a síndrome velocardiofacial (de deleção 22q11) deve ser a única tendo cinco epônimos atribuídos a ela (síndromes de Shprintzen, de DiGeorge, também de Cayler, de Takao, e de Sedláčková) (Shprintzen, 2008).

A variabilidade fenotípica da síndrome de deleção 22q11.2 faz com que, em alguns casos, um indivíduo possa ser severamente afetado enquanto um irmão, um pai ou um filho será muito menos afetado. Enquanto algumas características da síndrome de deleção 22q11.2 podem ter uma relação causal, por exemplo a presença de fenda palatina e insuficiência velofaríngea, outros aspectos parecem não estar relacionados (Sinderberry e cols., 2013). No passado, crianças com síndrome velocardiofacial foram usualmente diagnosticadas devido a co-ocorrência de anomalias do palato com defeitos cardíacos e uma morfologia facial típica, enquanto crianças com síndrome DiGeorge mais tipicamente tinham anomalias cardíacas severas com a co-ocorrência de deficiências imunológicas (Sinderberry e cols., 2013). Entretanto, desde que a deleção foi identificada há cerca de 20 anos atrás, todas as crianças com a deleção foram reconhecidas como tendo a mesma síndrome, independentemente de quantos sintomas elas compartilhavam; daí a síndrome de deleção 22q11 ser um exemplo de múltiplos fenótipos resultantes de uma mesma deleção (Sinderberry e cols., 2013).

O uso do epônimo CATCH 22 é evitado devido a tentativa de humor à custa dos indivíduos afetados. CATCH 22 é o título de um romance de humor negro de Joseph Heller e é um termo reservado para uma situação de “perdedores”, ou de uma circunstância impossível, sem solução (Robin e Shprintzen, 2005 e Shprintzen, 2008).

Sabe-se que as síndromes neurogenéticas fornecem uma situação única para

estudar a interação entre genes, cérebro e o comportamento (Reiss e cols., 2000 e Ottet e cols., 2013). Dentre as condições neurogenéticas, a síndrome de deleção 22q11 é reconhecida como um modelo genético para esquizofrenia (Bassett e Chow, 1999; Murphy e Owen, 2001; Ottet e cols., 2013). Os pacientes afetados pela síndrome de deleção 22q11.2 apresentam um risco de 30% para desenvolver esquizofrenia (Gothelf e cols., 2007; Ottet e cols., 2013), mas 75% apresentam sintomas psicóticos mais leves (Debbane e cols., 2006; Ottet e cols., 2013). Assim sendo, avaliações neuroanatômicas em indivíduos com deleção 22q11.2 podem revelar vias específicas do neurodesenvolvimento (Reiss e cols., 2000; Ottet e cols., 2013) e biomarcadores endofenotípicos para esquizofrenia (Keshavan e cols., 2007; Ottet e cols., 2013).

A anatomia cerebral é repetidamente encontrada como alterada em tal síndrome ou situação incluindo o aumento do volume de gânglios basais e as reduções de volume do tecido cerebral total, tálamo, hipocampo, amígdala e córtex cingulado anterior (CCA) (Mitnick e cols., 1994; Chow e cols., 1999; Eliez e cols., 2002; Barnea-Goraly e cols., 2003; van Amelsvoort e cols., 2004; Shashi e cols., 2004; Kates e cols., 2005; Simon e cols., 2005b; Bish e cols., 2006; Campbell e cols., 2006; Debbane e cols., 2006; Glaser e cols., 2007; Dufour e cols., 2008; Romanos e cols., 2010).

Por ser causada por uma microdeleção, a síndrome de deleção 22q11, usualmente escapa à detecção através do exame de cariótipo, que é um dos únicos exames genéticos disponíveis na rede pública de saúde brasileira. Assim, a doença acaba sendo subdiagnosticada em nosso meio. A forma de detecção considerada a mais adequada atualmente é a hibridização *in situ* fluorescente (FISH) (Cuneo, 2001; Sorensen e cols., 2010; Aresvik e cols., 2015; Faedda e cols., 2015). Além desta, as técnicas mais frequentemente utilizadas para o diagnóstico são o MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) (Sorensen e cols., 2010; Aresvik e cols., 2015) e a

hibridização genômica comparativa (CGH) (Cuneo, 2001; Sorensen e cols., 2010; Aresvik e cols., 2015; Faedda e cols., 2015)

1.1 A história da síndrome de deleção 22q11.2

Gothelf (2007) descreve a síndrome de deleção 22q11.2 como se tratando de “uma síndrome, múltiplos nomes”. O autor diz que a hoje conhecida como síndrome velocardiofacial (de deleção 22q11) foi descrita pela primeira vez por Kirkpatrick e DiGeorge nos anos 60 e por Shprintzen e colaboradores nos anos 70 (Kirkpatrick e DiGeorge, 1968; Shprintzen e cols., 1978; Gothelf, 2007). A síndrome de DiGeorge foi descrita como uma constelação de deficiências imunológicas secundária à hipoplasia do timo, hipocalcemia secundária ao hipoparatiroidismo e anomalias cardíacas congênitas (Kirkpatrick e DiGeorge, 1968; Gothelf, 2007). A síndrome de Shprintzen, depois rebatizada como síndrome velocardiofacial, era caracterizada por anomalias no palato (“velo”), defeitos cardiovasculares congênitos (“cardio”), e um leve dismorfismo facial (“facial”) (Shprintzen e cols., 1978; Gothelf, 2007).

No início dos anos 90, foi descoberto que ambas, síndrome DiGeorge e velocardiofacial, eram causadas por uma microdeleção no braço longo do cromossomo 22 na banda 22q11.2 (Carey e cols., 1992; Driscoll e cols., 1992; Scambler e cols., 1992; Driscoll e cols., 1992; Gothelf, 2007; Shprintzen, 2008). Para alguns autores essa descoberta se deu mais especificamente no ano de 1982 (Scambler e cols., 1992; Shprintzen, 2008). Também foi verificado que, além dos sinais e sintomas já mencionados, o espectro fenotípico da síndrome de deleção 22q11.2 é extremamente amplo e inclui mais de 180 diferentes tipos de manifestações, incluindo anomalias

congenitas, dificuldade de aprendizado e manifestações psiquiátricas. Deste modo, como nenhum sintoma foi encontrado como patognomônico, foi sugerido rebatizar a síndrome para síndrome de deleção 22q11.2 (Shprintzen, 2000a; Cuneo, 2001; Robin e Shprintzen, 2005; Shprintzen, 2005ab; Gothelf, 2007; VCFS Educational Foundation, 2007; Shprintzen, 2008; Antshel e cols., 2010 ; Bassett e cols., 2011; Michaelovsky e cols., 2012; Davies, 2013; Schreiner e cols., 2013 ; Tang e cols., 2014; Aresvik e cols., 2015).

Alguns autores diferem um pouco em relação a sua primeira aparição, sendo que para Jolin e cols. (2006), a síndrome de deleção 22q11 foi descrita pela primeira vez em 1978 por Shprintzen e cols. (grupo Montefiore) em 12 crianças encaminhadas para uma clínica de distúrbios craniofaciais para avaliação da fenda palatina, insuficiência velofaríngea e fala hipernasalada (Shprintzen e cols., 1978). Ao exame, a maioria dessas crianças apresentava fissuras abertas ou submucosas do palato secundário, defeitos cardíacos conotruncais (com uma maior frequência de defeitos do septo ventricular) e anomalias faciais, com fâcies alongada, regiões malares planas e pontes nasais amplas. Duas crianças tinham déficit intelectual e 11 tinham dificuldade de aprendizado não-verbal. Os achados não-específicos incluíam hipotonia na infância, má coordenação motora fina, mãos e dígitos adalgados e baixa estatura. Suspeitava-se que essas alterações ocorriam entre 6 e 8 semanas de gestação, mas uma relação familiar foi estabelecida para apenas dois pacientes que tinham um membro da família com achados clínicos semelhantes (Shprintzen e cols., 1978; Jolin e cols., 2006). Entretanto, sabe-se que a mesma doença foi descrita anteriormente e por muitos autores e houve documentação inicial aparecendo já em 1955 (Sedlackova, 1955; Sedlackova, 1967; Shprintzen e cols., 2005).

Outros estudiosos relataram que o mesmo grupo Montefiore investigou 26

crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11 (Golding-Kushner e cols., 1985; Jolin e cols., 2006). Os testes psicométricos possibilitaram a verificação de que os escores de performance de inteligência ficavam na fronteira média-baixa e muitos pacientes testados tinham deficiência intelectual moderada. Observações de personalidade incluíram um efeito suave com mínima expressão facial e um estilo de interação social prejudicado, caracterizado como “desinibido e impulsivo ou sério e tímido” (Golding-Kushner e cols., 1985; Jolin e cols., 2006).

Em 1992, Shprintzen e cols. relataram sintomas psiquiátricos severos, frequentemente diagnosticados como esquizofrenia, em 12 de 19 pacientes com síndrome de deleção 22q11 (Shprintzen e cols., 1992; Jolin e cols., 2006). A idade média do início dos sintomas psiquiátricos foi de 14 anos.

Pulver e cols. (1994), realizaram avaliações psiquiátricas sistemáticas de 14 pacientes com mais de 15 anos com síndrome de deleção 22q11 no centro Montefiore (Pulver e cols., 1994; Jolin e cols., 2006). As histórias psiquiátricas dos familiares foram coletadas através de ligações telefônicas. Foi obtido um consenso diagnóstico por um psicólogo e um psiquiatra que reviram os resultados de uma entrevista clínica semi-estruturada e prontuários médicos. Dos 14 pacientes, 11(79%) receberam um diagnóstico psiquiátrico através do DSM-III-R (1997). Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram diagnosticados em quatro pacientes (29%). Três desses quatro pacientes possuíam transtornos ansiosos comórbidos, os quais incluíam fobias e transtorno obsessivo compulsivo. Outros diagnósticos incluíam abuso de álcool e transtornos de ajustamentos com humor deprimido. Transtornos psicóticos em familiares de segundo e terceiro graus foram relatados em 25% dos familiares do estudo. Os autores sugeriram uma associação entre a genética e a esquizofrenia (Pulver e cols., 2004; Jolin e cols., 2006).

Para De la Chapelle e cols. (1981) a síndrome DiGeorge deveria também ser causada por uma deleção na porção proximal do braço longo do cromossomo 22. Eles estudaram os prontuários médicos em uma família com 3 irmãos afetados e um primo paterno que morreu logo após o nascimento. O exame microscópico dos padrões de coloração dos cromossomos (análises de bandas) revelou que as crianças afetadas possuíam translocações não balanceadas entre os cromossomos 20 e 22, enquanto o pai não era afetado e sua irmã tinha uma translocação recíproca entre os cromossomos 20 e 22 os achados clínicos e mais o relatório da autópsia de uma criança com agenesia do timo e uma cópia simples do cromossomo 22, sugeriram que a deleção do cromossomo 22 poderia ser a causa da síndrome de DiGeorge (de la Chapelle e cols., 1981; Jolin e cols., 2006).

1.2 Epidemiologia

A síndrome de deleção 22q11.2 é considerada a microdeleção humana mais comum (Driscoll e cols., 1992; Botto e cols., 2003; Shprintzen e cols., 2005; Briegel e cols., 2008; Romanos e cols., 2010). Alguns autores inclusive a citam como a doença causada por rearranjos cromossômicos, mais comuns em humanos (McDermid e Morrow, 2002; Botto e cols., 2003; Jolin e cols., 2006; Coman e cols., 2015).

Shprintzen e cols. (2005) comentam que a incidência e a prevalência da síndrome foram citadas em vários estudos, variando de 1:2.000 (Robin e Shprintzen, 2005; Shprintzen e cols., 2005; Faedda e cols., 2015) a 1:6.000 (Botto e cols., 2003; Murphy, 2004; Shprintzen e cols., 2005; Jolin e cols., 2006). Em nossa revisão encontramos autores a citando ainda em cerca de 1 a cada 4.000 nascidos (Hook e cols., 1983; Papolos

e cols., 1994; Devriendt e cols., 1998; Goodship e cols., 1998, Maynard e cols., 2002; Botto e cols., 2003; Óskarsdóttir e cols., 2004 ; Zagursky e cols., 2006; Gothelf, 2007; Briegel e cols., 2008, Schreiner e cols., 2013; Jonas e cols., 2014; Tang e cols., 2014; Yi e cols., 2015; Coman e cols., 2015; Casarelli e cols., 2016), outros encontrando uma prevalência entre 1:2.500-4.000 nascidos vivos (Botto e cols., 2003; Armando e cols., 2012) ou mais aproximadamente cerca de 1:2000-4000 nascidos vivos (Tezenas e cols., 1996; Devriendt e cols., 1998; Goodship e cols., 1998; Oskarsdottir e cols., 2004; Aresvik e cols., 2015). Finalmente, outros autores descrevem uma prevalência de 1 a cada 5.950 dos nascimentos; entre 1 a cada 6000 e 1 a cada 6500 caucasianos, afrodescendentes e asiáticos nascidos; e 1 em cada 3800 hispânicos nascidos (Botto e cols., 2003; Calles Jr, 2011).

Como aponta Shprintzen (2008), há um enorme número de relatos situando a prevalência ou incidência da síndrome velocardiofacial com estimativas variando de aproximadamente 1:2.000 a aproximadamente 1:7.000. O autor também salienta que os dados relativos às estatísticas demográficas são altamente dependentes do método de determinação da doença. Uma grande porcentagem de relatos prévios foram baseados em registros de nascimentos, relatórios de exames infantis, ou relatórios de anomalias de múltiplas, fontes que não foram controladas pela qualidade ou confiabilidade (Ryan e cols., 1997; Óskarsdóttir e cols., 2004; Shprintzen, 2008). Atualmente, só existem estimativas aproximadas, baseadas em casos selecionados e encaminhados a clínicas cardiológicas e genéticas, ou registros de defeitos congênitos (Botto e cols., 2003; Gothelf e cols., 2007).

Também é verdade que a prevalência da população com síndrome de deleção 22q11.2 não é tão alta quanto a incidência da síndrome. Sabe-se que a síndrome de deleção 22q11.2 desencadeia várias sequências de desenvolvimento que são

incompatíveis com a vida, incluindo sequências de Potter e sequência de holoprosencefalia (Wraith e cols., 1985; Devriendt e cols., 1997; Shprintzen, 2008). Alguns neonatos com síndrome de deleção 22q11.2 que possuem atresia pulmonar em associação com anomalias cardíacas mais graves também não sobrevivem (Michielon e cols., 2006; Shprintzen, 2008). Algumas mortes fetais são esperadas em associação com esses fatores. Portanto, a frequência total de abortos espontâneos com síndrome de deleção 22q11.2, embora não seja conhecida, pode ser relativamente elevada (Shprintzen, 2008).

A exata incidência da síndrome é ainda incerta na medida em que ainda não existem estudos de triagem visando a detecção da incidência da microdeleção 22q11.2 na população geral (Jolin e cols., 2006). Apesar dessa inexatidão dos dados, a sua importância é grande, pois sua frequência é apenas um pouco menor do que a síndrome de Down, a doença genética mais comum, afetando aproximadamente 1 em cada 1.000 nascidos vivos (Hook e cols., 1983; Devriendt e cols., 1998; Maynard e cols., 2002; Botto e cols., 2003; Briegel e cols., 2008).

Acredita-se que exista uma possível maior frequência do que a já relatada, pois muitos casos devem se passar despercebidos devido à expressão fenotípica discreta da síndrome, e do baixo conhecimento por parte dos clínicos acerca de todos os espectros de suas manifestações (Gothelf, 2007). Soma-se a isso o fato de que a síndrome de deleção 22q11.2 é um transtorno de desenvolvimento com achados clínicos que podem não ser aparentes até o final da vida, sendo muitos dos achados maiores não evidentes ou indetectáveis ao nascimento ou na infância. Ao menos 30% dos casos não manifestam malformações cardíacas, e muitos daqueles com anomalias cardíacas têm anomalias silenciosas, como arco aórtico do lado direito que não podem ser detectados sem uma busca específica. É provável que, ao menos um terço senão a metade dos casos, seja

diagnosticada em idades mais avançadas e que muitos não sejam diagnosticados. Muitos não sobrevivem ao período neonatal, devido a alta frequência de doença cardíaca grave e ao fato de alguns desses indivíduos residirem em áreas de difícil acesso a atendimento cirúrgico e suporte medicamentoso especializado. Assim, pode-se até verificar o dobro de prevalência em nações desenvolvidas justamente por terem mais acesso a cirurgias cardiotorácicas pediátricas e com as devidas unidades de cuidados de saúde; ou seja, essa prevalência provavelmente varia com o local de nascimento (Shprintzen, 2008).

1.3 A genética e a neurofisiologia

Em 1999, o cromossomo 22 se tornou o primeiro cromossomo humano a ser decodificado em sua totalidade como parte do Projeto Genoma Humano (Dunham e cols., 1999; Jolin e cols., 2006). O cromossomo 22 é um dos menores cromossomos (<2% do genoma humano), mas é rico em genes. Ele contém 33,4 milhões de pares de bases e contém pelo menos 545 genes (a maioria no braço longo, 22q) e 134 pseudogenes (sequências não-funcionais de DNA) (US Department of Energy Office of Science, 2005; Jolin e cols., 2006). A deleção de 1,5 Mb e 3 Mb associadas com síndrome velocardiofacial na região 22q11 abarca 24 e 30 genes, respectivamente (Funk e cols., 2001; Lindsay, 2001; Jolin e cols., 2006; Gothelf, 2007). As regiões deletadas incluem genes envolvidos na neurotransmissão (catecol-O-metiltransferase e prolina desidrogenase) e na mielinização (fosfatidilinositol 4-quinase) (Schreiner e cols., 2013; Tang e cols., 2014).

A origem embrionária da maioria das malformações associadas à síndrome de deleção 22q11.2 é secundária a migração prejudicada das células da crista neural. Essas

células são responsáveis pelo crescimento do mesênquima do terceiro e quarto arcos faríngeos, os quais, por sua vez, se diferenciam em face, fenda, timo, glândula paratireoide e sistema cardiovascular (Prescott e cols., 2005; Jolin e cols., 2006; Gothelf, 2007).

Embora cerca de 85% dos indivíduos apresentem a mesma microdeleção de 3Mb, envolvendo cerca de 60 genes conhecidos, a variabilidade no tamanho da deleção e nos locais de ponto de quebra devem possuir um importante papel no fenótipo observado em pacientes com a síndrome de deleção 22q11 (McDermid e Morrow, 2002; Adeyinke e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005; Gothelf, 2007; Jonas e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016).

Assim, pode-se inferir como sendo provável que uma haploinsuficiência de um ou de uma combinação desses genes predispõe o indivíduo que tem síndrome de deleção 22q11.2 aos sinais/sintomas físicos e psiquiátricos que o acompanham. Essa suposição foi apoiada por estudos nos quais camundongos sem o gene *TBX1* exibiram uma ampla gama de anomalias de desenvolvimento que englobam muitas das características comuns da síndrome DiGeorge/velocardiofacial, incluindo hipoplasia da glândula paratireoidea e do timo, anormalidades de condução de saída do trato cardíaco, estruturas faciais anormais, vértebras anormais e fenda palativa (McDermid e Morrow, 2002; Liao e cols., 2004; Baldini, 2004; Xu e cols., 2004; Voelckel e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005; Paylor e cols., 2006; Gothelf, 2007). O gene *TBX1* codifica para um fator transcricional que executa uma importante função no desenvolvimento das grandes artérias. Além disso, a proteína TBX1 não é expressa de forma específica no cérebro e potencialmente contribui para os déficits cognitivos e neuropsiquiátricos na síndrome de deleção 22q11.2 (Paylor e cols., 2006; Gothelf, 2007). Ao contrário do fenótipo físico da síndrome de deleção 22q11.2, entretanto, o fenótipo neurocognitivo/psiquiátrico foi

quase impossível de ser reproduzido em modelos animais da síndrome. O fenótipo neurocognitivo/psiquiátrico foi citado na época do estudo, como sendo, provavelmente, relacionado com um defeito ainda secundário a genes ainda desconhecidos na mesma região. Os principais candidatos seriam genes que são associados com déficits cognitivos e com psicose na população geral (Gothelf, 2007).

Paylor e cols. (2006) associaram o gene *TBX1* ao fenótipo psiquiátrico comportamental. Um papel provável para a haploinsuficiência *deTBX1* na doença psiquiátrica foi sugerido pela identificação de uma família na qual as características fenotípicas da síndrome de deleção 22q11.2, incluindo distúrbios psiquiátricos, segregam com uma mutação inativadora de *TBX1*. Um membro da família apresentava síndrome de Asperger, um distúrbio do espectro autista que é associada com PPI (sigla do inglês: inibição pré-pulso) reduzido. Eles constataram que camundongos com uma deleção multigênica (*Df1*) e que possuem síndrome de deleção 22q11.2 têm reduzida PPI. Isto é associado com vários distúrbios psiquiátricos e o PPI reduzido foi relatado em crianças com síndrome de deleção 22q11.2. Os autores mapearam déficits de PPI num painel de camundongos mutantes que possuíam deleções parcialmente sobrepostas com *Df1* e definiram uma região crítica de PPI que engloba quatro genes. Em seguida, utilizaram a mutação de um único gene para identificar os genes causais. Mostrou-se que os déficits de PPI em *Df1* de camundongos são causados pela haploinsuficiência de dois genes, *TBX1* e *GNB1*. A mutação de qualquer dos genes é suficiente para reduzir o PPI. Assim, os autores concluíram que *TBX1* e *GNB1* são fortes candidatos como agentes causadores de doença psiquiátrica em pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 e genes candidatos a suscetibilidade para doença psiquiátrica na população em geral (Paylor e cols., 2006).

Outros genes também foram implicados nas anomalias encontradas na síndrome de deleção 22q11.2, incluindo *DGCR8* (Landthaler e cols., 2004; Shprintzen e cols.,

2005) e *HIRA* (D'Antoni e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005). Foi também relatado que um efeito regulador que representa as malformações em síndrome velocardiofacial é a inativação da sinalização TGF β nas células histaminais da crista neural (Wurdak e cols., 2005; Shprintzen e cols., 2005).

A possibilidade da existência de um gene que influenciaria os fenótipos psiquiátricos residisse na região suprimida, resultou em um interesse substancial na investigação da síndrome de deleção 22q11.2. Os genes candidatos incluem o da catecolamina O-metiltransferase (COMT) (Lachman e cols., 1996; Graf e cols., 2001; Moghaddam, 2002; Gothelf e cols., 2005; Shprintzen, 2008; Vorstmann e cols., 2009; Radoeva e cols., 2014; Coman e cols., 2015) e prolina desidrogenase (oxidase)1 (PRODH) (Moghaddam, 2002; Li e cols., 2004; Shprintzen, 2005a; Shprintzen, 2008; Vorstmann e cols., 2009; Radoeva e cols., 2015). O *GNBIL* foi associado com indivíduos com esquizofrenia e psicose (Prasad e cols., 2008). A COMT é uma enzima que degrada a catecolamina (Lachman e cols., 1996; Graf e cols., 2001; Chen e cols., 2004; Shprintzen, 2008; Tanner, 2008; Vorstman e cols., 2009; Radoeva e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016), incluindo o neurotransmissor dopamina, enquanto a PRODH é uma enzima mitocondrial que degrada o aminoácido prolina, de tal forma que a deficiência em PRODH pode resultar em níveis elevados de prolina (hiperprolinemia) (Tanner, 2008; Radoeva e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016). Uma interação comportamental e transcripcional entre COMT e PRODH foi demonstrada em camundongos (Paterlini e cols., 2005; Radoeva e cols., 2014), enquanto que a combinação de alelo de baixa atividade de *COMT* e hiperprolinemia em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 foi associada com elevado risco para psicose (Raux e cols., 2007; Radoeva e cols., 2014). Como ambos os genes estão na região deletada (22q11.2), pode-se inferir que devem estar envolvidos na regulação dopaminérgica (Tanner, 2008; Casarelli e cols., 2016).

A interferência com a neurotransmissão glutamatérgica através do antagonismo do receptor NMDA induz a liberação de dopamina (DA) no córtex pré-frontal (Moghaddam, 2002; Tunbridge e cols., 2006; Yavitch e cols., 2007; Vorstman e cols., 2009; Casarelli e cols., 2016). De forma semelhante, o efeito modulador putativo da prolina na transmissão glutamatérgica pode induzir a liberação de dopamina no córtex pré-frontal. A eficiência com que esse aumento de dopamina pode ser catabolizado é dependente da atividade de COMT, que por sua vez pode ser prevista pelo genótipo COMT 158 (Vorstman e cols., 2009). Evidências que apoiam esse mecanismo vêm de um estudo cuja função cerebral foi verificada como diminuída de modo significativo em camundongos que tinham tanto aumento dos níveis de prolina quanto diminuição da atividade COMT (Paterlini e cols., 2005; Vorstman e cols., 2009). Subsequente a isso, Vorstman e cols. (2009) criaram a hipótese de um efeito negativo de níveis elevados de prolina no funcionamento cerebral de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, cujo efeito é mais esperado no subgrupo de crianças com o alelo COMT Met de baixa afinidade. As aferições cerebrais foram realizadas com medidores fisiológicos, e os pesquisadores encontraram achados consistentes com um modelo em que a elevação de prolina afeta negativamente o funcionamento cerebral com um aumento da dopamina no córtex pré-frontal. Os pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 com baixa capacidade de catabolizar dopamina são, portanto, especialmente vulneráveis para essa interrupção funcional (Vorstman e cols., 2009).

Assim, o estudo do *COMT* tornou-se ainda mais difundido. Um polimorfismo funcional comum do *COMT* na posição do aminoácido 158 (COMT Met) é associado com uma diminuição significativa da atividade enzimática quando comparada a outras

formas alélicas (COMT Val) (Lachman e cols., 1996; Graf e cols., 2001; Chen e cols., 2004; Shprintzen, 2008; Vorstman e cols., 2009). Na síndrome de deleção

22q11.2, um efeito crítico desse polimorfismo pode ser esperado porque apenas uma cópia do gene *COMT* está presente. Muitos estudos relatam associações significativas entre a cognição e o genótipo *COMT* 158 na síndrome de deleção 22q11.2. Embora de forma não consistente (Glaser e cols., 2006; Vorstman e cols., 2009) na época de alguns relatos (Bearden e cols., 2004; Gothelf e cols., 2005; Baker e cols., 2005; Glaser e cols., 2006; Shashi e cols., 2006; Kates e cols., 2006; Vorstman e cols., 2009).

O *COMT* fica próximo ao meio da região deletada na síndrome de deleção 22q11.2 sendo que uma cópia do *COMT* é deletada em todos os indivíduos com a síndrome. Polimorfismos no *COMT* também devem desenvolver um papel na severidade das doenças psiquiátricas e já se sabe de sua particular relevância nesse aspecto e nos prejuízos cognitivos em indivíduos com síndrome de deleção 22q11 (Boot e cols., 2008; Shprintzen, 2008; Casarelli e cols., 2016). Esse gene consiste em 6 exons, sendo que os primeiros dois não são codificados. O *COMT* codifica duas isoformas de proteína, a solúvel e a ligada a membrana *COMT*. A *COMT* ligada a membrana é expressa no tecido neuronal e tem pelo menos três espécies de RNAm (Tubridge e cols., 2007; Jugurnath e cols., 2011).

Coman e cols. (2015) também trouxeram a hipótese de que pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 com genótipo *COMT* Val108/158Met possuem um efeito dismórfico sexual na ativação cerebral, especialmente em áreas como amígdala e outras estruturas límbicas que já demonstraram ter uma ativação diferenciada durante processos emocionais na população geral. Como o estrogênio diminui a atividade de *COMT*, resultaria em diminuição da atividade cerebral em mulheres em relação aos homens, baseados em achados anteriores de estudos de imagem, tanto funcional quanto neuroanatômicos. Os autores investigaram 43 participantes com síndrome de deleção 22q11.2 (Val/homens=9, Val/mulheres=17, Met/homens=9, Met/mulheres=8). Eles

observaram um efeito de sexo no processamento das emoções positivas, sendo que as mulheres tiveram o cíngulo mais ativado do que os homens. Ainda observou-se um efeito de interação sexo-alelo significativo, sobre a função neural específica do lobo frontal durante o processamento de estímulos agradáveis e específicos para regiões límbicas durante o processamento de estímulos desagradáveis. Os autores sugeriram que o efeito do polimorfismo COMT Val108/158Met é moderado por sexo durante o processo de estímulo emocional e pode contribuir para o melhor entendimento dos efeitos dos polimorfismos do *COMT*, atuando em vulnerabilidades em transtornos psiquiátricos (Coman e cols., 2015).

Indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 com COMTL podem ter uma sobrecarga de dopamina no cérebro, particularmente no córtex pré-frontal (CPF). Isso porque o CPF tem níveis muito baixos de transportador de dopamina, o que é crucial para a recaptação de dopamina nos neurônios pré-sinápticos (Sesack e cols., 1998; Gothelf e cols., 2007). Assim, o mecanismo pré-sináptico da degradação de dopamina por MAO, é ineficaz no CPF e a associação da forma mais severa de doença mental em adultos com síndrome de deleção 22q11.2 é do alelo COMT 158 met (Lachman e cols., 1996; Graf e cols., 2001; Shprintzen e cols., 2005; Gothelf e cols., 2007).

Também já foi verificado que a presença do alelo COMT 158 met em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 resulta em melhor desempenho nos testes de funcionamento executivo baseados em testes neuropsicológicos padronizados (Bearden e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005). Outros autores implicaram genes adicionais localizados na região deletada como possíveis candidatos para a psicose, além do *COMT*, incluindo *PRODH* (Tunbridge e cols., 2004; Li e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005) e *ARVCF* (Chen e cols., 2005; Shprintzen e cols., 2005), o qual é adjacente ao *COMT*. Essas hipóteses não foram ainda confirmadas e o foco principal permanece sendo o

COMT. O que fica claro para os investigadores é que a síndrome de deleção 22q11.2 representa um modelo importante para o estudo da doença mental, uma vez que uma elevada percentagem de indivíduos afetados têm doença psiquiátrica (Baker e Skuse, 2005; Shprintzen e cols., 2005).

Alguns estudos sugeriram que a deleção do gene *COMT* desempenha um papel importante nos desempenhos cognitivos e nas disfunções neurocognitivas descritas em pacientes com esquizofrenia (Gothelf e cols., 2008; Casarelli e cols., 2016). Boot e cols. (2010) verificaram que a deleção 22q11 não afeta a neurotransmissão dopaminérgica estriatal no cérebro humano vivo (Boot e cols., 2010; Casarelli e cols., 2016). Além disso, os autores confirmam que na síndrome de deleção 22q11, os níveis de dopamina estriatal não são influenciados pela atividade da *COMT* em condições normais, enquanto que quando as condições basais do sistema dopaminérgico mudam. O alelo Met é associado a um declínio do quociente intelectual verbal (QIV) e a um risco aumentado de sintomas psicóticos (Gothelf e cols., 2005; Casarelli e cols., 2016). Em outro estudo com adultos com a síndrome de deleção 22q11, sintomas psicóticos positivos e negativos não foram significativamente diferentes entre as transportadoras Val e Met (Bassett e cols., 2007; Casarelli e cols., 2016). Assim, parece improvável que um polimorfismo de um único nucleotídeo seja o único fator responsável pelo risco aumentado de sintomas psicóticos. As interações com outros polimorfismos de *COMT*, outros genes (por exemplo *PRODH*) e fatores ambientais foram identificadas como possíveis condições para um risco aumentado de manifestações psicóticas (Casarelli e cols., 2016). Boot e cols. (2011) identificaram interações entre o polimorfismo Val-108/158-Met e sexo, e sua relação com esquizofrenia na síndrome de deleção 22q11 (Boot e cols., 2011; Casarelli e cols., 2016).

A *PRODH* catalisa o primeiro passo da degradação do aminoácido prolina.

Aumento de níveis de prolina no plasma de pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 foram relatados. A causa seria haploinsuficiência e/ou mutações funcionais dentro do alelo *PRODH* remanescente ou seus promotores (Goodman e cols., 2000; Bender e cols., 2005; Vorstman e cols., 2009). O gene *PRODH* está localizado na extremidade centromérica da região 22q11.2 e codifica a prolina oxidase (POX), envolvida na conversão da prolina em glutamato (Tanner, 2008; Casarelli e cols., 2016). A atividade da POX parece influenciar a liberação cortical endógena de dopamina e interagir com a COMT (Vorstmann e cols., 2009; Casarelli e cols., 2016). Camundongos com déficit de *PRODH* mostraram um aumento de COMT no córtex pré-frontal, talvez como um mecanismo de feedback para aumentar a transmissão dopaminérgica. Além disso, a função cerebral foi mais danificada em camundongos com aumento da prolina e diminuição da atividade da COMT (Paterlini e cols., 2005; Casarelli e cols., 2016). A atividade reduzida de *PRODH* potencializa a liberação de dopamina e altera os níveis de expressão de COMT (Vorstman e cols., 2009; Casarelli e cols., 2016). Alterações no sistema dopaminérgico são consideradas como tendo um papel chave na etiologia dos transtornos do espectro da esquizofrenia (Howes e cols., 2009; Casarelli e cols., 2016), e estão entre as razões para a alta prevalência desses transtornos entre pacientes com síndrome de deleção 22q11 (Casarelli e cols., 2016).

Sabe-se que os fatores genéticos determinam uma predominante função na etiologia da esquizofrenia e outras desordens psiquiátricas como o transtorno afetivo bipolar, transtorno depressivo maior, autismo e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Além disso, a identificação de genes suscetíveis para transtornos psiquiátricos usando estratégias de associação é um desafio. A maioria dos transtornos é devida à heterogeneidade fenotípica, ao efeito pequeno de vários genes suscetíveis, os quais interagem entre si, somados a efeitos ambientais e processos epigenéticos (Harrison e

Owen, 2003; Inoue e Lupski, 2003; Straub e Weinberger; Prasad e cols., 2008).

Concomitante a isso um melhor entendimento sobre estrutura cerebral e funcional na síndrome de deleção 22q11.2 tem despertado interesse (Worthington e cols., 2000; Eliez e cols., 2001; Kates e cols., 2004; Antshel e cols., 2005; Kates e cols., 2006ab; Schaer e cols., 2006; Debbane e cols., 2006; Shprintzen, 2008). As reduções nos volumes de substância cinzenta e branca foram documentadas com características anômalas no corpo caloso, amígdala, núcleo caudado e regiões têmporo-parietais do cérebro (Shprintzen, 2008). Além disso, sabe-se que a haploinsuficiência do *COMT* na síndrome de deleção 22q11 é associada com baixa atividade enzimática e consequentemente a altos níveis de dopamina (DA) no sistema nervoso central, particularmente no córtex pré-frontal (CPF) (Mannisto e Kaakkola, 1999; Tunbridge e cols., 2004; Gothelf e cols., 2007; Yavitch e cols., 2007; Tunbridge e cols., 2008; Boots e cols., 2008; Jugurnath e cols., 2011; Van Beveren e cols., 2012; Gothelf e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016).

A disfunção dopaminérgica em áreas cerebrais desempenha um papel importante na fisiopatologia da psicose e outros transtornos psiquiátricos (Biederman e Faraone, 2005; Casarelli e cols., 2016), o que frequentemente ocorre em pacientes com síndrome de deleção 22q11. Na síndrome, anormalidades do desenvolvimento inicial de crianças afetadas são descritas, como hipotonia, atraso psicomotor e alterações motoras de desempenho, mas os indivíduos não foram investigados no final da infância e na adolescência (Van Aken e cols., 2007; Casarelli e cols., 2016). Uma das causas de disfunção motora na infância é a função dopaminérgica alterada, sendo interessante também entender o papel dos oligodendrócitos na formação da substância branca (Pasini e D'Agati, 2009; Casarelli e cols., 2016).

Soma-se a isso, o fato de que há uma esmagadora evidência de que crianças e adultos com síndrome de deleção 22q11.2 têm um característico fenótipo

comportamental. Em particular, existem evidências crescentes que indicam uma associação inequívoca entre síndrome de deleção 22q11.2 e esquizofrenia, especialmente em adultos. A deleção 22q11.2 é o terceiro maior preditor de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia, com apenas um maior fator de risco atribuível ao fato de ser filho de dois pais com esquizofrenia ou o gêmeo monozigótico de um indivíduo afetado (Prasad e cols., 2008).

Os fatores genéticos exercem uma predominante função na etiologia da esquizofrenia e outras desordens psiquiátricas como o transtorno afetivo bipolar, transtorno depressivo maior, autismo e déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Além disso, a identificação de genes de suscetibilidade para transtornos psiquiátricos usando estratégias de associação é um desafio, provavelmente devido à heterogeneidade fenotípica, ao efeito pequeno de vários genes, os quais interagem entre si, aos efeitos ambientais e aos processos epigenéticos (Maynard e cols., 2002; Harrison e Owen, 2003; Inoue e Lupski, 2003; Straub e Weinberger, 2006; Prasad e cols., 2008). A desregulação do neurotransmissor dopaminérgico pode ser implicada na fisiologia da esquizofrenia (Winterer and Weinberger, 2004; Gothelf e cols., 2007), TDAH (Biederman e Faraone, 2002; Gothelf, 2007) e TOC (Denys e cols., 2004; Gothelf, 2007). Durante a última década, a associação entre o genótipo COMT e a suscetibilidade para esses transtornos foi intensamente investigada (Azzam e Mathews, 2003; Glatt e cols., 2003; Qian e cols., 2003; Gothelf e cols., 2007). Apesar dos inúmeros estudos, ainda não estão claros quais são as bases biológicas da doença mental na síndrome de deleção 22q11.2, mas já está claro que a síndrome representa um excelente modelo para o entendimento dos transtornos psiquiátricos, especialmente de psicose, em humanos. A frequência de eventos psicóticos na síndrome de deleção 22q11.2 é 25 vezes maior do que na população geral (Shprintzen, 2008) e alguns autores sugerem que ela aumenta o risco de

esquizofrenia e psicose em mais de 30 vezes (Zinkstok e van Almelsvoort, 2005; Jugurnath e cols., 2011). Por conseguinte, é provável que um ou alguns fatores genômicos localizados na região deletada exercem algum controle sobre o desenvolvimento e/ou a função cerebral. Como a grande maioria dos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 possuem 40 genes excluídos, o processo de determinação do fator específico envolvido é complicado e a busca é contínua (Shprintzen, 2008).

Embora essas anomalias genéticas possam fornecer as causas subjacentes de comportamentos complexos, o estudo desses transtornos num nível molecular e celular provou ser bastante desafiador (Maynard e cols., 2002).

1.4 Manifestações clínicas

Um dos principais complicadores do estudo da síndrome de deleção 22q11.2 é sua heterogeneidade fenotípica. Há uma variabilidade significativa entre o fenótipo expressado em indivíduos afetados dentro da mesma família (Driscoll e cols., 1992; McLean e cols., 1993; Leana-Cox e cols., 1995; Sinderberry e cols., 2013) e mesmo entre gêmeos monozigóticos com a deleção (Singh e cols., 2002; Sinderberry e cols., 2013). Malformações congênitas estão presentes em cerca de 75% dos pacientes que têm síndrome de deleção 22q11.2 (Marino e cols., 2005; Gothelf, 2007).

Sabe-se, atualmente, que as consequências clínicas da deleção são variáveis, com defeitos cardíacos congênitos em 50-75% dos indivíduos, defeitos no palato em 75%, hipoparatiroidismo em 60%, anormalidades imunológicas em 35-77%, e muitos outros transtornos do desenvolvimento (Jawad e cols., 2001; Bassett e cols., 2011; Tang e cols., 2014).

O tipo de malformação cardíaca pode levar a uma suspeita mais forte de síndrome de deleção 22q11.2 do que qualquer outra anormalidade (Goldmuntz e cols., 1998; Shprintzen, 2008). As mais prevalentes são Tetralogia de Fallot, defeitos do septo ventricular com atresia pulmonar, truncus arteriosus persistente e arco aórtico interrompido. Estudos que investigaram pacientes com anomalias congênitas, verificaram que 3% a 15% dos indivíduos possuíam a deleção 22q11.2. A frequência da deleção era especialmente alta nos subgrupos com as anomalias específicas descritas acima (Marino e cols., 2005; Jolin e cols., 2006; Gothelf, 2007). No início das descrições da síndrome de deleção 22q11.2, as publicações documentando anomalias cardíacas constituíam uma maior porcentagem da literatura total. Hoje em dia, a síndrome de deleção 22q11.2 é a síndrome mais reconhecidamente associada com doença cardíaca congênita. Essa informação é tão relevante que na maioria dos indivíduos com Tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido do tipo B, truncus arteriosus e outras anomalias estruturais do coração combinadas com o arco aórtico do lado direito são rastreadas com FISH para síndrome de deleção 22q11.2 (Goldmuntz e cols., 1998; Merscher e cols., 2001; Shprintzen e cols., 2005). Comparando lactentes com síndrome de deleção 22q11.2 e doença cardíaca congênita com aqueles com síndrome de Down, outras síndromes e casos não-sindrômicos de doença cardíaca congênita, a frequência mais alta de mortalidade foi vista nas crianças com síndrome velocardiofacial. Anomalias cardíacas também desempenham um papel importante no diagnóstico pré-natal (Goldmuntz e cols., 1998; Merscher e cols., 2001; Sleurs e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005;).

Além disso, fâcie típica é comum na síndrome de deleção 22q11.2, sendo caracterizadas por hipoplasia da ala nasal, raiz nasal proeminente, rosto alongado e estreito com achatamento das bochechas, abertura ocular estreita, boca pequena e queixo retraído e orelhas pequenas (Gothelf, 2007).

Anormalidades do palato estão presentes em mais de 75% dos pacientes. Os pacientes mais afetados possuem insuficiência do palato, com fenda palatina sendo menos comum e o lábio leporino sendo raro (Shprintzen e cols., 1978; Jolin e cols., 2006; Gothelf, 2007; Shprintzen, 2008). Clinicamente, as anomalias do tipo fenda na síndrome de deleção 22q11.2 levam a uma fala hipernasalizada (Kirscher, 2005; Gothelf, 2007), com aproximadamente 75% dos indivíduos com fala afetada e uma percentagem elevada de comprometimento da articulação das palavras (Golding- Kushner e cols., 1985; Golding-Kushner, 2000; Shprintzen, 2005b; Golding-Kushner, 2007; Shprintzen, 2008).

As formas mais comuns de anomalias do palato na síndrome de deleção 22q11.2 são a fenda palatina submucosa e a fenda submucosa oculta de palato (Shprintzen, 1982; Shprintzen 2000b; Shprintzen, 2005). Essas fendas podem ser muito difíceis de identificar, necessitando, às vezes, de nasofaringoscopia. Por essa razão, muitos estudos podem ter subestimado significativamente a frequência de fendas, especialmente quando os dados relativos às anomalias foram determinados a partir de registros de nascimento ou de várias fontes com diferentes níveis de procedimentos diagnósticos (Ryan e cols., 1997; Óskarsdóttir e cols., 2004; Chegar e cols., 2006; Shprintzen, 2008). A fenda palatina submucosa oculta é uma anomalia identificável que muitas vezes passa despercebida porque requer um exame endoscópico da superfície do velum nasal (Golding-Kushner e cols., 1985; Shprintzen, 1982; Golding-Kushner, 2000; Shprintzen, 2000b; Shprintzen, 2005; Golding-Kushner, 2007; Shprintzen, 2008). Entre as anomalias observadas na faringe estão as anomalias vasculares maiores incluindo a localização anormal de artérias carótidas internas (MacKenzie-Stepner e cols., 1987; Mitnick e cols., 1996; Tatum e cols., 2002; Shprintzen, 2008) e artérias vertebrais tortuosas (Mitnick e cols., 1996; Shprintzen, 2008). Essas anomalias vasculares foram citadas como riscos potenciais de danos quando a cirurgia faríngea está sendo planejada

(MacKenzie-Stepner e cols., 1987; Mitnick e cols., 1996; Tatum e cols., 2002; Shprintzen, 2008). Também foi relatado que o tecido muscular da faringe possui um tamanho de fibras anormalmente pequeno e com uma distribuição anormal (Zim e cols., 2003; Shprintzen, 2008). Todos esses fatores foram citados como de risco para o desenvolvimento de insuficiência velofaríngea e fala hipernasalizada (Shprintzen, 2008).

As alterações vasculares da faringe representam uma de várias anomalias vasculares associadas com síndrome de deleção 22q11.2. Podem ser encontradas também anomalias dos vasos torácicos (Shprintzen e cols., 1978; Young e cols., 1980; Shprintzen, 2005b; VCFS Educational Foundation, 2007; Shprintzen, 2008), dos vasos do pescoço (MacKenzie-Stepner e cols., 1987; Mitnick e cols., 1996; Shprintzen, 2000b; Tatum e cols., 2002; Shprintzen, 2008), e da vasculatura cerebral (Shprintzen, 2000a; Shprintzen, 2008).

Hipocalcemia e imunodeficiência de células T, descritas no fenótipo da síndrome de deleção 22q11.2, são causadas por hipoplasia da glândula paratireoideia e do timo, respectivamente (Jolin e cols., 2006; Gothelf, 2007). A deficiência imune não está entre as anomalias mais comuns da síndrome velocardiofacial, mas o problema é um dos mais difíceis de lidar com os indivíduos afetados e suas famílias. Os relatos de doenças imunológicas e endócrinas associadas envolvem desde o período neonatal até a vida adulta. Uma série de cinco casos infantis com erupção cutânea, linfadenopatia e anormalidades de células-T foram descritos, incluindo dois que faleceram (Markert e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005). Os pacientes desenvolveram a erupção cutânea, a linfadenopatia e as células T oligoclonais de forma estocástica. Todos os pacientes tiveram expansões oligoclonais em mais de 50% das famílias de células T e variáveis de receptores de células B. A implicação para o manejo adequado de tais casos foi enfatizada

em relação ao diagnóstico primário, principalmente porque duas crianças não tinham doença cardíaca congênita (Shprintzen e cols., 2005).

Sua expressão fenotípica é altamente variável e varia de condições graves a apenas alguns poucos sintomas (Drew e cols., 2011; Duijff e cols., 2012; Schneider e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016). Frequentemente associada a condições médicas incluindo anomalias cardíacas conotruncais e do palato, hipoparatiroidismo/hipocalcemia e características faciais dismórficas sutis (Bassett e cols., 2011; Schneider e cols., 2014).

O perfil neurocognitivo é também altamente variável, tanto entre os indivíduos quanto durante o curso do desenvolvimento (Duijff e cols., 2012; Schneider e cols., 2014). Desde a infância, os atrasos motores (geralmente com hipotonia) e os déficits de fala ou de linguagem são comumente observados (Golding-Kushner e cols, 1985; Swillen e cols., 1999; Golding-Kushner, 2007; Golding-Kushner, 2000; Shprintzen, 2005b; Schneider e cols., 2014). Durante a pré-escola e nos anos do primário, transtornos de aprendizado são muito comuns. A maioria dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 têm um nível intelectual que se enquadra na faixa limite (QI, 70- 84), e cerca de um terço têm déficit intelectual de leve a moderado (Swillen e cols., 1999; De Smedt, 2007; Schneider e cols., 2014). Níveis mais severos de deficiência intelectual são incomuns em crianças e adolescentes (De Smedt, 2007; Schneider e cols., 2014), mas são mais frequentes em adultos (Evers e cols., 2009; Schneider e cols., 2014). Diversas outras anomalias estruturais foram relatadas em associação com a síndrome de deleção 22q11.2 incluindo anomalias oculares (Mansour e cols., 1987; Shprintzen, 2008), anomalias cranianas (Arvystas e Shprintzen, 1984; Shprintzen, 2008), anomalias dos membros (Ming e cols., 1998; Shprintzen, 2008), meningomielocle (Nickel e cols., 1994; Shprintzen, 2008), anomalias anais (Worthington e cols., 1997; Shprintzen, 2008), anomalias plaquetárias (Van Geet e cols., 1998; Shprintzen, 2008), anomalias cerebrais (Worthington e cols.,

2000; Eliez e cols., 2001; Kates e cols., 2004; Antshel e cols., 2005; Kates e cols., 2006ab; Schaer e cols., 2006; Debbane e cols., 2006; Shprintzen, 2008), anomalias renais (Czarnecki e cols., 1998; Shprintzen, 2005b; Shprintzen, 2008), anomalias na coluna vertebral e esqueléticas (Ricchetti e cols., 2004; Shprintzen, 2008), transtornos na tireoide (Kawame e cols., 2001; Shprintzen, 2008), e hipoparatiroidismo (Hieronimus e cols., 2006; Shprintzen, 2008).

Também foram descritos vasos da retina tortuosos, retardo do crescimento, artrite reumatoide juvenil e anomalias do sistema urinário (Gothelf, 2007).

Atresia esofageana e fístula traqueoesofágica (Morini e Pacilli, 2004; Shprintzen e cols., 2005), incisivo central único (Oberoi e Vargervik, 2005; Shprintzen e cols., 2005), síndrome de Brown (Chang e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005), doença de Graves (Gosselin e cols., 2004; Brown e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005), convulsões (El Tahir e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005), broncomalácia (Pillai e cols., 2005; Shprintzen e cols., 2005), anomalias vasculares do pescoço (Lai e cols., 2004; Shprintzen e cols., 2005) também foram descritas. A presença de um incisivo central único é de interesse devido as associações anteriores de síndrome de deleção 22q11.2 com holoprosencefalia e a presença de atresia esofágica ou fístula traqueoesofágica apontando a sobreposição fenotípica da síndrome de deleção 22q11.2 com outras condições como VATER, VACTERL e síndrome de Opitz (Shprintzen e cols., 2005).

O início da fala é, geralmente, ligeiramente atrasado e as habilidades linguísticas receptivas excedem a expressiva (Golding-Kushner, 1985; Shprintzen, 2008) embora alguns desses transtornos expressivos estejam relacionados à fala ininteligível e ao manejo incorreto desses distúrbios nos primeiros anos de vida (Golding-Kushner, 2000; Shprintzen, 2008). No entanto, a correção desses problemas levou a um excelente prognóstico na grande maioria dos casos (Shprintzen, 2008).

Distúrbios imunológicos são também relativamente comuns, mas poucos casos apresentam imunodeficiência severa. Na grande maioria dos casos com problemas imunes, a primeira infância é marcada por problemas respiratórios, como infecções respiratórias de vias superiores, efusões de orelha média e sinusites.

Em casos mais graves, pneumonia e bronquite podem ocorrer no início da vida e persistir durante a infância. O início precoce da pneumonia na síndrome de deleção 22q11.2 pode ser confundido com broncoaspiração, um raro problema na síndrome de deleção 22q11.2 (Shprintzen, 2005b; Shprintzen, 2008).

Os problemas de alimentação precoce também são comuns na síndrome de deleção 22q11.2. Esses problemas, em geral, são multifatoriais em sua etiologia, induzidos por hipotonia, cardiopatia congênita, distúrbios endócrinos e obstrução das vias aéreas secundárias a uma mandíbula inferior retraída e baixo tônus muscular. Foram relatados distúrbios da deglutição na síndrome de deleção 22q11.2 (Eicher e cols., 2000; Shprintzen, 2008) e embora muitas crianças com a síndrome tenham sido tratadas por alimentação de gavagem a longo prazo e gastrostomia, a experiência clínica demonstrou que essas técnicas raramente são necessárias (Shprintzen, 2008).

Óskarsdóttir e cols. (2005) descreveram o fenótipo de 100 crianças com a deleção 22q11.2, encontrando variabilidade no fenótipo, como reportado anteriormente. Todos os pacientes eram mais novos que 20 anos e a idade média do primeiro diagnóstico foi 6,7 anos de idade. Dessas crianças, 25% tinham fenda palatina e 44% possuíam outra deformidade. Todas possuíam algum sinal dismórfico leve de síndrome de deleção 22q11.2. Adicionalmente, a maioria das crianças diagnosticada após 2 anos de idade possuía atrasos de fala e de desenvolvimento e infecções de repetição (Óskarsdóttis e cols., 2005; Zagursky e cols., 2006).

Shprintzen (2000) relata que crianças com síndrome de deleção 22q11.2

frequentemente necessitam hospitalizações prolongadas e muitas cirurgias ou procedimentos, possivelmente interferindo no seu desenvolvimento e comportamento. Além disso, o desenvolvimento cerebral anômalo desses indivíduos pode comprometer o funcionamento cerebral normal, resultando em 94% dos indivíduos com transtornos de aprendizado (Motzkin e cols., 1993; Zagursky e cols., 2006). Shprintzen (2000) descreveu também que muitas crianças com síndrome de deleção 22q11.2 possuem um desempenho relativamente bom na pré-escola e no jardim-da-infância mas começam a apresentar problemas de aprendizado na segunda série escolar (Shprintzen, 2000; Zagursky e cols., 2006).

Alguns autores descrevem que, ao contrário dos primeiros relatórios da síndrome de deleção 22q11.2, a mortalidade em crianças é baixa (aproximadamente 5%) e é mais frequentemente associada com complicações de defeitos cardíacos congênitos (McDonald-McGinn e cols., 2001; Aresvik e cols., 2015).

Muitos pacientes podem ser identificados no período pré-natal via ultrassom/ecocardiografia, mais frequentemente devido a doença cardíaca congênita. Outras pistas pré-natais para diagnóstico incluem polidrâmnio, fenda palatina, fenda no lábio e palato, polidactilia, pé torto, anomalias renais, hérnia diafragmática, espinha bífida e craniossinostose (McDonald-McGinn, 2011; Aresvik e cols., 2015).

Consequente a tantos achados, preocupações com a educação e com o desenvolvimento são frequentemente relatadas na síndrome de deleção 22q11.2. Um dos primeiros e mais importantes questionamentos dos pais e cuidadores de crianças com a síndrome é qual seu impacto no desenvolvimento cognitivo global. Durante a primeira infância e a infância como um todo, defeitos cardíacos, dificuldades de alimentação, infecções frequentes, dificuldades motoras finas/grossas e expressivos atrasos na linguagem e problemas de fala predominam, mas na idade pré-escolar as dificuldades de

aprendizado e o comportamento anormal se tornam aparentes. Entretanto, é importante ter em mente que cada criança/adolescente/adulto com síndrome de deleção 22q11.2 é único, e eles deverão ter preocupações em poucas ou muitas das áreas descritas. Ambos fatores ambientais e genéticos são fundamentais na formação do crescimento cerebral e desenvolvimento cognitivo ao longo da vida (Aresvik e cols., 2015).

Estudos com crianças e adolescentes com a síndrome de deleção 22q11.2 mostram uma maior frequência de características e distúrbios do espectro da esquizofrenia, indicando que a psicose é uma característica clínica dessa síndrome até em grupos pediátricos (Green e cols., 2009; Tang e cols., 2013; Antshel e cols., 2007; Antshel e cols., 2006; Antshel e cols., 2010; Baker e Skuse, 2006; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2007; Jolin e cols., 2009; Lewandowski e cols., 2007; Niklasson e cols., 2002; Shashi e cols., 2012; Stoddard e cols., 2010; Vorstman e cols., 2006; Young e cols., 2011; Schneider e cols., 2014). Também se destacam altas frequências de transtornos de ansiedade (40-76%) e os transtornos de humor (9-35%), especialmente o transtorno de depressão maior, em relação a população geral (Schneider e cols., 2014). Os distúrbios tipicamente diagnosticados durante a infância e a adolescência também foram notados: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH, 12-68%), transtorno de oposição desafiante (9-43%), e transtornos do espectro autista (14-50%). Outros transtornos psiquiátricos, como transtornos de uso de substância ou transtornos de conduta, foram menos estudados, mas não parecem ser usualmente comuns nessa população (Schneider e cols., 2014). Como as manifestações clínicas da síndrome são diversas e abrangentes, pacientes referenciados para análise de FISH com base em apenas um único sinal/sintoma provavelmente não têm custo-efetivo adequado. Gothelf (2007) recomenda a realização do teste citogenético apenas na presença de ao menos dois sinais/sintomas maiores (por exemplo, esquizofrenia e fala hiperanalisada, déficit

intelectual ou QI borderline e Tetralogia de Fallot) (Gothelf, 2007).

Em um estudo realizado no norte e centro da Califórnia, os pesquisadores verificaram que o conhecimento e o reconhecimento na amostra da síndrome de deleção 22q11.2 foi mais pobre do que para as síndromes do X-frágil e de Down (Lee e cols., 2005; Shprintzen e cols., 2005). Como os professores e pediatras tomam decisões importantes sobre o manejo de crianças com síndrome de deleção 22q11.2, Shprintzen e cols. (2005) apontam a necessidade de acesso adicional à informação para esses indivíduos.

1.5 Diagnóstico diferencial

A distinção entre a síndrome de deleção 22q11.2 e a síndrome de Opitz (também conhecida como síndrome B/GGG) é importante porque as implicações do diagnóstico e do tratamento são significativas. A síndrome de Opitz tem anomalias específicas na laringe e no esôfago que não ocorrem na síndrome de deleção 22q11.2, mas a síndrome de deleção 22q11.2 tem anomalias na laringe diferentes daquelas encontradas na síndrome de Opitz (Chegar e cols., 2006; Shprintzen, 2008). O diagnóstico e o manejo de fenda laríngea ou fístula traqueoesofágica, que ocorrem na síndrome de Opitz, mas não na síndrome de deleção 22q11.2 é completamente diferente do que o manejo da laringomalácia que ocorre na síndrome velocardiofacial. A interpretação de “anomalias esofágicas” como consistente com síndrome de deleção 22q11.2 é errônea em quase todos os casos (Shprintzen, 2008). Anormalidades de artérias carótidas internas ocorrem na síndrome de deleção 22q11.2, mas não na síndrome de Opitz. De forma mais importante, uma forte ligação com doenças psiquiátricas foi estabelecida na síndrome de deleção

22q11.2, mas não na síndrome de Opitz. Sendo assim, erros diagnósticos podem resultar em decisões potencialmente perigosas sobre manejo, baseado em espectros fenotípicos presumidos da síndrome. Embora dificuldades de alimentação ocorram em nas síndromes de Opitz e de deleção 22q11.2, as malformações estruturais que levam a elas são totalmente diferentes (Shprintzen, 2008).

A utilização de critérios mínimos para o diagnóstico ou de uma abordagem de estimativa para diagnosticar síndromes genéticas pode ser falho. Usando esse tipo de abordagem, é possível que alguém que tenha Tetralogia de Fallot, fenda palatina, déficit intelectual, transtorno imune, hipotonia, atraso no desenvolvimento e orelhas pequenas com hélices sobrepostas possa ter síndrome de deleção 22q11.2. Infelizmente, essa descrição foi de síndrome de Down (Shprintzen, 2008). Existem inúmeras síndromes que podem apresentar essa combinação de anormalidades e, mesmo se a lista aumentar em complexidade, ainda haverá significativa sobreposição fenotípica entre um grande número de síndromes. Diagnósticos sindrômicos, ou mesmo a suspeição sindrômica depende da experiência e da capacidade de usar um raciocínio sensato e dedutivo para chegar a uma conclusão, da mesma forma que Sherlock Holmes desvenda mistérios (Shprintzen, 2008). Embora o diagnóstico dependa de um teste FISH positivo para a deleção, deve-se ainda assim usar o raciocínio dedutivo para referir-se ao teste, ao menos para que todos os pacientes tenham uma condição particular, como Tetralogia de Fallot, sejam rastreados para síndrome de deleção 22q11.2. Como a síndrome de deleção 22q11.2 não envolve dismorfismos faciais na maioria dos casos, não há uma aparência facial típica, como na síndrome de Down ou na de Williams. Quando originalmente publicada, a aparência facial era chamada de “típica”, o que significava que a dúzia de casos originais se assemelhavam, mas não que a aparência era anormal, *per se*. Portanto, as crianças com síndrome de deleção 22q11.2 não chamam a atenção para si mesmas

como os casos com dismorfismos faciais visíveis. É importante que os clínicos se familiarizem com o “gestalt” do diagnóstico de síndrome de deleção 22q11.2, ao contrário da síndrome de Down, que é facilmente reconhecida por clínicos inexperientes (Shprintzen, 2008).

Zarchi e cols. (2014) investigaram as síndromes de deleção 22q11.2 e a de Williams, ambas de microdeleção, comparando seus fenótipos neuropsiquiátricos e neurocognitivos. Para tanto, os autores selecionaram 45 indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2, 24 com síndrome de Williams, 22 com deficiência idiopática de desenvolvimento e 22 controles tipicamente em desenvolvimento. Compararam entre si as frequências de transtornos psiquiátricos assim como funções de execução cognitiva e visuoespaciais. Como resultado, foi encontrado que enquanto a ansiedade, o humor e os transtornos disruptivos têm, igualmente, uma elevada prevalência em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2, síndrome de Williams e deficiência idiopática de desenvolvimento; o grupo com síndrome de deleção 22q11.2 mostrou a maior frequência de transtornos psicóticos e o grupo com síndrome de Williams demonstrou prejuízos mais severos tanto nas funções executivas quanto nas visuoespaciais do que os outros grupos. Indivíduos com síndrome de Williams e com síndrome de deleção 22q11.2 mostraram pior QI de performance do que QI verbal, um recurso típico de distúrbios de aprendizagem não-verbal (Zarchi e cols., 2014).

1.6 Manifestações psiquiátricas

O primeiro relato sobre transtornos psiquiátricos associados a síndrome de deleção 22q11.2 foi publicado em 1992 (Shprintzen e cols., 1992; Shprintzen, 2008) e coincidiu com a identificação da deleção 22q11.2 (Scambler e cols., 1992; Shprintzen, 2008).

Cerca de 35% dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 desenvolvem transtornos psiquiátricos, principalmente esquizofrenia e transtorno bipolar (Paylor e cols., 2006), mas também TDAH, ansiedade, depressão e transtorno obsessivo compulsivo (Coman e cols., 2015). A prevalência de esquizofrenia na população com síndrome de deleção 22q11.2 é estimada em cerca de 20 a 30 por cento, quando comparada com a incidência de 1 por cento na população geral (Murphy e cols., 1999;

Green e cols., 2009; Coman e cols., 2015). Embora o mecanismo do desenvolvimento da esquizofrenia permaneça obscuro, alguns genes localizados na região 22q11.2 são reconhecidos por desempenhar um papel no transtorno (Berrettini, 2000; McGuffin e cols., 2003; Owen e cols., 2004; Coman e cols., 2015).

Shprintzen e cols (1992) identificaram severas psicopatologias em 12 (13%) de 90 pacientes com síndrome de deleção 22q11.2, usualmente com início na adolescência e início da vida adulta (Shprintzen e cols., 1992; Jolin e cols., 2012). Pulver e cols. relataram que 29% de 14 jovens adultos com síndrome de deleção 22q11.2 apresentavam também transtorno esquizoafetivo ou esquizofrenia (Pulver e cols., 1994; Jolin e cols., 2012). Além disso, de 23 a 30% dos adultos com síndrome de deleção 22q11.2 manifestaram um transtorno psicótico (Murphy e cols., 1999; Basset e cols., 2005; Jolin e cols., 2012). Os pacientes relatados nos estudos acima tinham esquizofrenia, mas transtornos afetivos também estavam presentes (Pulver e cols., 1994; Basset e cols., 2005; Jolin e cols., 2012). A síndrome de deleção 22q11.2 é a síndrome de microdeleção mais comum em humanos e é provavelmente a causa genética mais frequente de psicose sabida até hoje. Muitos transtornos psiquiátricos foram relatados em pessoas com síndrome de deleção 22q11.2 incluindo, mas não se limitando a, esquizofrenia, transtornos de humor bipolar e unipolar (com ou sem sintomas psicóticos), transtorno esquizoafetivo, psicose sem causa conhecida, fobia social, ansiedade generalizada e de separação, transtorno obsessivo

compulsivo, transtorno do espectro autista, prejuízo cognitivo e TDAH (Vogels e cols., 2002; Gothelf e cols., 2009; Faedda e cols., 2015). Tabela I.

Tabela 1: Frequência de doenças psiquiátricas na síndrome de deleção 22q11.2 (adaptado de Gothelf e cols.,2001).

		Sprintzen e cols. (1992)	Pulver e cols. (1994)	Papolos e cols. (1996)	Murphy e cols. (1999)	Arnold e cols. (2001)	Niklasson e cols. (2001)	Feinstein e cols. (2002)
	Amostra	32	14	25	50	20	32	28
	Idade	ND	17 a 41	5 a 34	17 a 32	6 a 20	5 a 32	6 a 19
	Idade Média	ND	26,3	15,6	31	11	12,8	12,3
	Esquizofrenia	38%	21%	ND	24%	ND	ND	ND
	Transtorno Esquizoafetivo	ND	7%	8%	ND	ND	ND	ND
	Fobias	ND	29%	ND	ND	ND	ND	ND
	Abuso de Álcool	ND	21%	ND	ND	ND	ND	ND
	Transtorno Obsessivo Compulsivo	ND	14%	8%	ND	25%	ND	11%
	Transtorno de Ajustamento	ND	14%	ND	ND	ND	ND	ND
Transtornos de Humor	Transtorno de Humor Bipolar	ND	ND	52%	ND	ND	ND	4%
	Distímia	ND	ND	8%	ND	20%	ND	11%
	Depressão	ND	ND	4%	ND	20%	ND	18%
	Ciclotímia	ND	ND	4%	ND	ND	ND	ND
	TDAH	ND	ND	36%	ND	ND	34%	46%
Transtornos Ansiosos	Fobias	ND	ND	4%	ND	35%	ND	ND
	Transtorno de Ansiedade de Separação	ND	ND	4%	ND	ND	ND	21%
	Transtorno de Ansiedade Generalizada	ND	ND	ND	ND	5%	ND	29%
Transtorno de Eliminação	Ecoprese	ND	ND	4%	ND	ND	ND	29%
	Encoprese	ND	ND	4%	ND	ND	ND	ND
	Psicose não- especificada	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Transtorno global de desenvolvimento	ND	ND	ND	ND	ND	34%	ND

ND: dado não disponível.

Alguns autores verificaram que entre indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2, 35 a 55% eram diagnosticados como TDAH, 15 a 27% com transtorno de

ansiedade generalizada (TAG), 3 a 10% com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), 5 a 8% com ansiedade de separação e 17 a 46% com fobias específicas (Green e cols., 2009; Jolin e cols., 2009; Jolin e cols., 2012; Niklasson e cols., 2009; Antshel e cols., 2010; Stoddard e cols., 2010; Fabbro e cols., 2012; Tang e cols., 2014).

Défict cognitivo leve a moderado é comum, com um QI médio limítrofe (QI de 70 a 75) (Moss e cols., 1999; Bassett e cols., 2003; Sobin e cols., 2005; Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2010; Fabbro e cols., 2012; Jolin e cols., 2012; Armando e cols., 2012; Tang e cols., 2014). Em contraste, aprendizado matemático, processamento visuoespacial, atenção, função executiva especialmente na flexibilidade cognitiva, inibição de respostas e memória de trabalho não-verbal, foram relatadas como áreas mais frágeis no perfil cognitivo da síndrome de deleção 22q11 (Moss e cols., 1999; Sobin e cols., 2005; Armando e cols., 2012).

Outro estudo encontrou que 40 de 43 (93%) crianças e adultos com síndrome de deleção 22q11.2 possuíam ao menos um transtorno psiquiátrico (Gothelf e cols., 2004a; Gothelf e cols., 2007). Na adolescência, os sujeitos com síndrome de deleção 22q11.2 tendem a desenvolver transtornos afetivos e ansiosos, e no final da adolescência e começo da idade adulta, mais de 30% desenvolveram sintomas psicóticos do espectro da esquizofrenia (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004a; Gothelf e cols., 2007; Bassett e cols., 2008; Yi e cols., 2015).

Indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 possuem um risco muito maior de desenvolver esquizofrenia do que outros transtornos psiquiátricos (Karayiorgou e cols., 1995; Xu e cols., 2008; Armando e cols., 2012). Autores citam que sintomas de espectro de esquizofrenia podem emergir na adolescência e no início da idade adulta (Murphy e cols., 1999; Bassett e cols., 2003; Gothelf e cols., 2007; Vorstman e cols., 2006; Green e cols., 2009; Stoddard e cols., 2010; Hooper e cols., 2013; Tang e cols., 2013; Yin e

cols., 2014). Igualmente, sabe-se que em adultos há uma prevalência aumentada de esquizofrenia (Murphy e cols., 1999; Vorstman e cols., 2009) quando comparado com outras síndromes genéticas com atrasos de desenvolvimento (Hemmings, 2006; Yi e cols., 2015).

Porém, alguns estudos citam que, inversamente, a frequência de deleção 22q11.2 em adultos com esquizofrenia é apenas 0,3% a 2% (Arinami e cols., 2001; Karayiorgou e cols., 1995; Gothelf, 2007). As frequências de deleção 22q11.2 são maiores em pacientes que têm esquizofrenia de início na infância (5,7%) (Sporn e cols., 2004; Gothelf, 2007), e em pacientes que têm esquizofrenia e uma manifestação maior adicional de síndrome de deleção 22q11.2 como, por exemplo, anomalias do palato e cardíacas, fácies típica, hipocalcemia ou dificuldades de aprendizagem (de 20% para uma manifestação a 53% para duas manifestações associadas) (Bassett e cols., 1998; Gothelf e cols., 1997; Gothelf, 2007). A prevalência da deleção 22q11 em outros transtornos psiquiátricos associados com síndrome de deleção 22q11.2 provavelmente é muito menor. Por exemplo, nenhum caso de deleção 22q11.2 foi encontrado num grupo de 100 crianças que tinham TDAH (Bastain e cols., 2002 e Gothelf, 2007). Além disso, a incidência da maioria dos transtornos psiquiátricos, incluindo TDAH, transtorno de ansiedade generalizada, TOC e transtorno do espectro autista, não é maior em indivíduos com a síndrome de deleção 22q11 do que em coortes com outros transtornos de desenvolvimento (Feinstein e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Armando e cols., 2012). Sendo assim, nenhum desses transtornos preenche o critério estabelecido para um fenótipo comportamental que é especificamente associado com uma síndrome (Feinstein e cols., 2002; Armando e cols., 2012).

Porém, apesar de não ser um achado patognomônico, é inegável a abrangência da prevalência de transtornos psiquiátricos na síndrome de deleção 22q11.2.

Cerca de 42% dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 tiveram relatos de transtornos psiquiátricos comórbidos (Tang e cols., 2014; Yi e cols., 2015), mas o padrão e o impacto no funcionamento global não foram previamente examinados. Além disso, sua relação com a função neurocognitiva permanece desconhecida (Yi e cols., 2015).

Autores apontaram o TDAH sendo diagnosticado em 30-40% dos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2003; Armando e cols., 2012), enquanto transtornos ansiosos, especialmente fobias simples e transtorno de separação, estão presentes em 30-40% (Swillen e cols., 1999; Vogels e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Armando e cols., 2012). Transtornos do espectro autista podem ser encontrados em 10-30% (Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2007; Armando e cols., 2012), enquanto transtornos de humor, incluindo depressão maior e transtorno bipolar, estão presentes em 20-30% (Papolos e cols., 1996; Antshel e cols., 2006; Armando e cols., 2012).

Em suma, os transtornos mais prevalentes consistentemente relatados incluem transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (37 a 59%) (Papolos e cols., 1996; Arnold e cols., 2001; Niklasson e cols., 2002; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006), transtorno oppositor desafiante (11-43%) (Papolos e cols., 1996; Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Jolin e cols., 2006) e transtornos depressivos (28% a 37%) (Arnold e cols., 2001; Niklasson e cols., 2002; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006).

O grupo de médicos que mais frequentemente está envolvido em entregar um diagnóstico de síndrome de deleção 22q11.2 são os médicos geneticistas (Hercher e Bruenner, 2008; Morris e cols., 2013). Enquanto um estudo descritivo exploratório examinou as atitudes de 54 conselheiros genéticos acerca de providenciar informações

sobre os riscos psiquiátricos no contexto da síndrome de deleção 22q11.2 (Martin e cols., 2012; Morris e cols., 2013); não houveram relatos de estudos avaliando as práticas de médicos geneticistas em relação a discutir acerca de manifestações de doenças psiquiátricas da condição (Morris e cols., 2013).

1.7 Transtornos psiquiátricos na infância

A evolução da morbidade psiquiátrica também parece ser relacionada com a idade. Durante os anos pré-escolares e escolares iniciais, o transtorno psiquiátrico mais frequente foi TDAH e transtorno oppositor desafiante (Shprintzen e cols., 1992; Lindsay e cols., 1995; Bassett e cols., 1998; Murphy e cols., 1999; Niklasson e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Baker e Skuse, 2005; Fine e cols., 2005; Murphy, 2005; Antshel e cols., 2006; Vorstman e cols., 2006; Gothelf e cols., 2007; Antshel e cols., 2007; Vorstman e cols., 2009; Romanos e cols., 2010; Tang e cols., 2014).

O transtorno de ansiedade, o transtorno depressivo maior, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) podem surgir na infância (Swillen e cols, 1999; Gothelf e cols, 2004; Niklasson e cols, 2005; Antshel e cols, 2006; Green e cols, 2009; Jolin e cols, 2009; Jolin e cols, 2012; Fabbro e cols, 2012; Tang e cols, 2013; Yin e cols, 2014).

Entre crianças e adolescente alguns transtornos citados, foram o transtorno obsessivo compulsivo, transtornos de humor e transtorno de espectro autista (Niklasson e cols., 2001; Gothelf e cols., 2004; Baker e Skuse, 2005; Fine e cols., 2005; Antshel e cols., 2006; Vorstman e cols., 2006; Vorstman e cols., 2009).

Crianças com síndrome de deleção 22q11.2 também tendem a ter altas

frequências de outros transtornos ansiosos, por exemplo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade de separação e fobias (Feinstein e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Gothelf, 2007). Frequentemente, os problemas iniciam cedo, quando a criança aprende a falar. Muitas crianças que possuem síndrome de deleção 22q11.2 também possuem fala anasalada, o que dificulta a sua compreensão (Shprintzen e cols., 1978; Gothelf, 2007), levando a um feedback negativo de colegas e professores o que exacerba o problema. Além disso, crianças com síndrome de deleção 22q11.2 podem evitar de falar com pessoas fora da família e, apenas após sua fala ser corrigida, elas “se abrem para o mundo” e se tornam mais extrovertidas; entretanto, no geral, a sua natureza introvertida persiste (Gothelf, 2007).

Os estudos também sugerem que crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 têm frequências elevadas de transtornos afetivos, especialmente depressão (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Papolos e cols., 1996; Gothelf, 2007). Mudanças de humor são comuns. Foi relatado transtorno bipolar em até dois terços das crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 (Papolos e cols., 1996; Gothelf, 2007), embora Feinstein e cols. (2002) e Murphy e cols. (1999) encontrassem frequências menores. A mudança de humor na síndrome de deleção 22q11.2 usualmente é parte do TDAH ou comportamento opositor, e tendem a ocorrer na ausência de outros sintomas necessários para um diagnóstico de episódio maníaco. Por exemplo, pensamentos megalomaniacos, aumento da energia, diminuição da necessidade para dormir, e aceleração do pensamento (Gothelf, 2007). Além disso, indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 parecem ter elevadas frequências de ansiedade e transtornos de humor, transtorno de déficit de atenção, transtorno opositor desafiante, e transtornos do espectro autista (William e Owen, 2004; Baighman e cols., 2015).

Sinderberry e cols. (2013), coletaram dados de 50 crianças e adolescentes com

síndrome de deleção 22q11.2 nas esferas físicas, cognitivas e comportamentais e identificaram dois fenótipos distintos. O tipo-1 com um fenótipo mais severo incluindo significativo prejuízo na memória verbal, menor habilidade acadêmica e intelectual, bem como uma redução significativa do volume cerebral total. Além disso, foi identificada uma tendência de redução de substância cinzenta na região temporal. O tipo-1 também apresentou traços do tipo autista. O tipo-2 pode ser descrito como tendo morfologia facial típica da síndrome de deleção 22q11.2, sendo predominantemente afetado por déficits de função executiva, mas que, de outro modo tinham alto funcionamento em relação à cognição e ao comportamento. Segundo os autores, a confirmação de subtipos bem definidos na síndrome de deleção 22q11.2 pode levar a melhores informações prognósticas permitindo a identificação precoce de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 com alto risco de transtornos psiquiátricos (Sinderberry e cols., 2013).

Em outra avaliação dimensional de problemas comportamentais em pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 com idade variando entre 4 e 18 anos de idade revelou manifestações clínicas variando de 25-50% (Swillen e cols., 1997; Heineman-De Boer e cols., 1999), com problemas predominantemente de atenção e sociais (Swillen e cols., 1997; Swillen e cols., 1999; Heineman-De Boer e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Briegel e cols., 2008).

A tabela 2 contém dados de transtornos psiquiátricos em síndrome de deleção 22q11.2 exclusivamente da infância.

Tabela 2 – Frequência de transtornos psiquiátricos em uma amostra de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (adaptada de Schneider e cols. 2014, retirada do artigo “Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in

22q11.2 Deletion Syndrome”).

	Crianças (6 a 12 anos)	
	N	%
Algum transtorno do espectro da Esquizofrenia	9/456	1,97
Esquizofrenia	1/456	0,22
Transtorno Esquizoafetivo	0/456	0
Transtorno Esquizofreniforme	0/259	0
Transtorno Psicótico Breve	0/259	0
Transtorno Psicótico Não-especificado	8/456	1,75
Transtorno Delirante	0/456	0
Algum Transtorno de Ansiedade	155/435	35,63
Transtorno de Ansiedade de Separação	25/395	6,33
Fobia Específica	95/433	21,94
Fobia Social	45/435	10,34
Transtorno do Pânico	4/333	1,2
Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT)	1/274	0,36
Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)	24/435	5,52
Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	36/425	8,28
Transtorno de Ansiedade sem outra causa especificada	1/435	0,23
Algum Transtorno de Humor	15/456	3,29
Transtorno Depressivo Maior	10/456	2,19
Distímia	5/465	1,1
Transtorno do Humor Bipolar (THB) ou episódio (hipo) maníaco em crianças	0/318	0
Transtorno de Humor sem outra causa especificada	0/456	0
Transtorno relacionado à substância (abuso de substância e dependência)	0/300	0
Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)	161/434	37,1
Transtorno do Espectro Autista	12/94	12,77
Algum Transtorno Disruptivo	57/400	14,25
Transtorno Opositor Desafiante (TOD)	57/400	14,25
Transtorno de Conduta	0/316	0

Outros estudos de crianças em idades escolares demonstraram indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 com altas taxas de morbidade psiquiátrica e comportamentos anormais como TDAH, transtorno opositor desafiante (TOD), fobias específicas e sociais, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), e transtorno do espectro autista (Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Antshel e cols., 2006; Armando e cols., 2012).

Transtornos ansiosos são comuns em crianças com síndrome de deleção 22q11. Fobias simples foram relatadas em 61% das crianças com síndrome de deleção 22q11

(Feinsteins e cols., 2002; Jolin e cols., 2006) e transtorno obsessivo compulsivo (TOC) foi relatado em 32% de um grupo combinado de adultos e crianças (Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006).

Os problemas de atenção são o achado mais comum em crianças com síndrome de deleção 22q11.2, mas o TOC e outros transtornos comportamentais também são comuns, incluindo ansiedade generalizada, fobias e transtornos de humor (Shprintzen e cols., 2005). Também foram encontradas 60% das crianças com síndrome de deleção 22q11.2 fechando critério para, ao menos, um diagnóstico psiquiátrico, com os mais frequentes diagnósticos incluindo TDAH e vários transtornos ansiosos (Lewandowski e cols., 2007; Young e cols., 2011; Hooper e cols., 2013). Na fase tardia da adolescência ou fase inicial da vida adulta, mais de 25% desenvolveram doenças psiquiátricas maiores tais como esquizofrenia, transtorno do humor bipolar e depressão maior (Pulver e cols., 1994; Papolos e cols., 1996; Murphy e cols., 1999; Usiskin e cols., 1999; Baker e Skuse, 2005; Hooper e cols., 2013).

Estudos em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 relataram um temperamento comum e sintomas comportamentais incluindo ferramentas sociais pobres, problemas com interação social, retraimento social, um “afeto brando com a mínima expressão facial” e a exibição de comportamentos extremos como inibição e impulsividade ou seriedade e timidez (Golding-Kushner e cols., 1985; Swillen e cols., 1999a; Prasad e cols., 2008). Além disso, estudos encontraram que crianças com síndrome de deleção 22q11.2 exibiram um significativo apego com a mãe ou outro cuidador, e exibiam comportamento de apego, o qual pode ser associado com ansiedade de separação (Swillen e cols., 2000; Vogels e cols., 2002; Prasad e cols., 2008).

Yi e cols. (2014) investigaram crianças com e sem doença cardíaca congênita e seu impacto sobre transtornos psiquiátricos e não acharam diferenças significativas entre

as prevalências nas duas situações. Em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 com doença cardíaca congênita, as frequências de prevalência foram de 41% de transtornos de ansiedade, 37% TDAH e 71% transtornos psicóticos. Em crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 e sem doença cardíaca congênita, as frequências foram 33% para transtornos ansiosos, 41% TDAH e 64% transtornos psicóticos. Em comparação, o grupo de doença cardíaca congênita sem a síndrome de deleção, teve frequências menores de psicopatologia (25% transtornos de ansiedade, 6% TDAH e 13% transtornos psicóticos). Similarmente, os grupos de síndrome de deleção 22q11.2, independentemente do status de doença cardíaca congênita, tiveram significativo maior déficit neurocognitivo em vários domínios, comparados com o grupo com apenas doenças cardíacas congênitas. Eles concluíram que doenças cardíacas congênitas nessa amostra de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 não têm um maior impacto na prevalência de transtornos psiquiátricos e não está associado com o aumento de déficits neurocognitivos. Esses achados, logo, sugerem que a deleção 22q11.2, por si só, confere a significativa vulnerabilidade neuropsiquiátrica nessa população (Yin e cols., 2014).

Não existem dados disponíveis sobre a prevalência de transtornos psiquiátricos em crianças pré-escolares com a síndrome de deleção 22q11.2. Entretanto, estudos com crianças em idade escolar mostraram que, já na infância, indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 têm altas frequências de morbidade psiquiátrica e comportamentos anormais. Os transtornos psiquiátricos mais comuns relatados em alta proporção de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 incluem TDAH (3-46%), transtorno desafiante opositor (16-43%), fobia específica e fobia social (23-61%), transtorno de ansiedade generalizada (17-29%), transtorno de ansiedade de separação (16- 21%), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) (4-33%) e transtorno do espectro autista (14-45%) (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004;

Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008). Um único relatório (Papolos e cols., 1996) com uma frequência extremamente alta (52%) de transtorno afetivo bipolar em crianças e jovens adultos com síndrome de deleção 22q11.2 causou um impacto tremendo na prática clínica e levou a prescrição de estabilizadores de humor numa grande proporção de pacientes (Gothelf e cols., 2007d; Gothelf e cols., 2008). Entretanto, os achados não foram confirmados em estudos posteriores, que observaram frequências relativamente altas de 10-20% para transtorno depressivo maior, distímia em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, mas frequências de apenas 2 a 4% para o transtorno afetivo bipolar (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008). Embora as mudanças de humor ocorram em crianças com síndrome de deleção 22q11.2, elas não são mais comuns nesse grupo de pacientes do que em crianças com TDAH e outros transtornos de aprendizado (Aneja e cols., 2007; Gothelf e cols., 2008).

Na verdade, não é surpreendente que muitos tipos de deficiências de desenvolvimento sejam acompanhadas por problemas comportamentais e transtornos psiquiátricos, considerando que todas as crianças com deficiência de desenvolvimento compartilham fatores de risco comuns de isolamento social e rejeição, deficiências nas habilidades sociais e de vida diária, baixa-estima e superproteção dos pais (Gothelf e cols., 2008).

Hooper e cols. (2013) em estudo longitudinal examinaram os resultados psicoeducacionais, neurocognitivos e psiquiátricos de crianças e adolescentes com a deleção 22q11.2. Os autores citam que essa população tem uma alta incidência de doenças psiquiátricas maiores na adolescência tardia/início da idade adulta e salienta que pouco se sabe sobre as mudanças no desenvolvimento que ocorrem nos primeiros 10 anos de vida dos pacientes, fase anterior a idade de maior risco de desenvolver uma

crise psicótica. Os autores coletaram dados de 71 participantes (42 com síndrome de deleção 22q11.2 e 29 controles) separados em dois tempos (T1 e T2), com um intervalo aproximado de 3,5 anos. O grupo com síndrome de deleção 22q11.2 teve um funcionamento significativamente menor que o controle no QI, neurocognição e no desempenho acadêmico, tanto em T1, quanto em T2. As crianças com síndrome de deleção 22q11.2 também apresentaram dificuldades sociais e comportamentais consideravelmente maiores e sintomas psiquiátricos. Foram, também, mais propensas a possuir critérios para transtornos psiquiátricos em ambos os tempos. Na avaliação da mudança de T1 para T2, o grupo com síndrome de deleção 22q11.2 não mostrou mudanças significativas na psicoeducação ou resultados psiquiátricos significativos em relação ao grupo controle, entretanto, foi notada a falta de ganhos esperados relacionados com a idade na regulamentação da atenção. Dentro do grupo com síndrome de deleção 22q11.2, um aumento na “síndrome dos sintomas psicóticos atenuados” (número de sintomas psicóticos) foi notado de T1 para T2 e quatro crianças com síndrome de deleção 22q11.2 fecharam critérios para psicose pela primeira vez. Preditores de T1 que descobriram sintomas psicopatológicos em T2 incluíram a escala completa de QI, sintomas externalizantes, e problemas de comportamento social. Em geral, adolescentes mais jovens e pré-adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, nesse estudo, exibiram um crescimento lento na regulação da atenção, com aumento dos sintomas subclínicos da esquizofrenia, sugestivo de aumento de prejuízos nos domínios relevantes ao alto risco de desenvolver esquizofrenia. Os preditores precoces de psicopatologia tardia incluíram tanto anormalidades cognitivas quanto comportamentais (Hooper e cols., 2013).

Yi e cols. (2015), em estudo transversal com 171 indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 com idade média de 17,4 (8,1) anos, recrutados de um hospital terciário

de crianças e nacionalmente através de mídias sociais entre setembro de 2010 e dezembro de 2013. Os autores realizaram diagnósticos psiquiátricos e de funcionamento através de entrevistas semi-estruturadas e da Escala de Avaliação Global de Funcionamento (GAF, do inglês), respectivamente. Eles observaram altas frequências de transtornos psiquiátricos comórbidos. Aproximadamente, 50% dos participantes possuíam 2 ou mais diagnósticos. Transtornos do espectro psicótico foram mais frequentemente demonstrados associados com outros transtornos. A pontuação GAF foi progressivamente pior com o aumento da carga psiquiátrica. Os autores do estudo concluíram que indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 possuem frequências maiores de transtornos psiquiátricos comórbidos e déficits cognitivos difusos, independentemente da carga psiquiátrica. Além do mais, aqueles com distúrbios de espectro psicótico e transtornos psiquiátricos comórbidos estão em um risco aumentado para ter funcionamento global ruim (Yi e cols., 2015).

No maior estudo de diagnósticos psiquiátricos durante a vida em síndrome de deleção 22q11.2 (n= 1402; idades entre 6-68 anos) Schneider e cols. (2014) combinaram dados de coortes em síndrome de 22 países do mundo e encontraram prevalências notavelmente similares entre os países. O TDAH, transtorno do espectro autista e transtornos ansiosos foram os diagnósticos mais comuns durante a infância. Transtornos de ansiedade foram especialmente prevalentes entre crianças e adolescentes. Transtorno de ansiedade generalizada, fobia específica, e fobia social foram os transtornos de ansiedade mais frequentes durante a infância e a adolescência. Enquanto a frequência de fobia específica é similar a dos indivíduos com déficit intelectual, fobia social e transtorno de ansiedade generalizada parecem ser super-representados na síndrome de deleção 22q11.2 (Dekker e Koot, 2003; Swillen e McDonald-McGinns, 2015). Esse achado, combinado com a alta frequência de

transtornos do espectro autista, indicam que as dificuldades no domínio social devem representar características chaves da síndrome (Baker e Vorstman, 2012; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). As diferenças entre os sexos nas frequências de vários transtornos psiquiátricos foram comparadas com aquelas relatadas na população geral. Especificamente, transtornos disruptivos e TDAH foram mais frequentes em homens do que em mulheres, como documentado na população geral (Maughan e cols, 2004; Merikangas e cols, 2010; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Devido ao elevado risco para desenvolver problemas comportamentais e transtornos psiquiátricos, um seguimento psicológico/psiquiátrico mais precoce e intervenções são requeridas em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2. Essa pode ser a chave para encontrar um equilíbrio entre seguimento e intervenção, e para monitorar de forma flexível a mudança e o aumento de demandas ambientais com a idade. Em crianças de idade escolar com a síndrome de deleção 22q11.2, ênfase especial é necessária no que diz respeito ao diagnóstico e gestão dos déficits de atenção, pois estes podem interferir no aprendizado e na conquista acadêmica. A presença de déficits de atenção deve ser rastreada sistematicamente e a intervalos regulares. Como parte de cuidado antecipado, indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 devem ser rastreados para ansiedade e transtornos de humor no decorrer de suas vidas. Dado o marcante elevado risco de transtornos do espectro da esquizofrenia, indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2 devem ser monitorados de perto para sintomas prodrômicos e completos de psicose (Schneider e cols., 2014; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Morris e cols. (2013) verificaram, através de um estudo transversal baseado em inquérito, após entrevistas com médicos geneticistas e pais de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, que os riscos psiquiátricos são muito pouco discutidos entre os familiares durante a infância. Os autores sugeriram que a educação

dos médicos pode ajudar a reduzir o estigma acerca de transtornos psiquiátricos, estigma esse que pode impedir a discussão desses distúrbios nessas famílias. Hercher e Bruenner, em 2008, descreveram que pais de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (N=41) relataram que distúrbios psiquiátricos foram sua segunda causa mais importante para preocupações relacionadas a síndrome (logo após os transtornos de aprendizado), e de todas as manifestações da deleção, os distúrbios psiquiátricos foram a fonte de suas maiores preocupações (Hercher e Bruenner, 2008; Morris e cols., 2013). Além disso, muitos pais relataram que eles não recebem informações sobre os riscos psiquiátricos associados com a síndrome de deleção 22q11.2 de seu médico mas, ao invés, obtêm informações desses riscos através da internet (Hercher e Bruenner, 2008; Morris e cols., 2013).

Em uma revisão canadense retrospectiva de 12 anos, Baughman e cols. (2015) pesquisaram a frequência com que os médicos geneticistas discutiam com seus pacientes as potenciais manifestações psiquiátricas da síndrome de deleção 22q11.2 de duas formas: em cartas aos médicos de referência; e com os familiares, explorando planos de acompanhamento. Os autores concluíram que os transtornos psiquiátricos foram discutidos, via carta de referência para médicos psiquiatras, em n= 57 (46%) dos 125 pacientes que fechavam o critério de inclusão, tornando-as menos frequentemente discutidas do que as outras características de síndrome de deleção 22q11.2. Apesar dos autores revisarem os prontuários, o conteúdo de discussão das famílias era tipicamente pouco claro. O acompanhamento com médicos geneticistas foi sugerido para 50 pessoas, mas apenas 18 (36%) desses pacientes retornaram. Quando a doença psiquiátrica foi discutida pro-ativamente com pacientes pediátricos assintomáticos, as estimativas de risco foram reveladas às famílias em apenas 2 dos 21 casos. Os autores observaram que os transtornos psiquiátricos foram discutidos em apenas um quarto das

famílias. Os autores ainda salientam que a divulgação de características psiquiátricas da síndrome de deleção 22q11.2 para as famílias é necessária na medida em que essas doenças psiquiátricas podem ser identificadas no seu início, e a tempo, para uma intervenção precoce (Baughman e cols., 2015).

Em 2008, Hercher e Bruenner encontraram que manifestações psiquiátricas da síndrome são uma preocupação considerável dos pais de crianças com síndrome de deleção 22q11.2, causando mais ansiedade do que qualquer outro sintoma. Porém, esses pais encontraram informações sobre esse assunto em fontes não-médicas ao invés de um profissional de saúde (Hercher e Bruenner, 2008; Baughman e cols., 2015). Também já foi descrito que a fonte de informação mais frequentemente usada sobre manifestações psiquiátricas foi a internet (van den Bree e cols., 2013; Baughman e cols., 2015). Adicionalmente foi verificado que médicos geneticistas, que são o grupo de profissionais da saúde mais frequentemente envolvidos em diagnosticar a síndrome de deleção 22q11.2, relataram possíveis manifestações psiquiátricas da síndrome para os familiares, mas muitas vezes apenas em consulta de acompanhamento, quando as crianças eram mais velhas e numa idade em que as alterações psiquiátricas já eram mais evidentes (Hercher e Bruenner, 2008; Morris e cols., 2013; Baughman e cols., 2015).

Adicionalmente, os pais não são conscientes das potenciais manifestações psiquiátricas da síndrome antes do seu início, talvez por quê: a) consultas de acompanhamento de genética médica depois de um diagnóstico de síndrome de deleção 22q11.2, nas quais o potencial de transtornos psiquiátricos é mais frequentemente discutido, não estejam acontecendo ou b) o médico geneticista espera que o médico de referência acompanhe com o paciente, mas o seguimento não acontece de todo; ou o seguimento de fato acontece, mas o médico de referência não menciona as potenciais manifestações psiquiátricas da síndrome, talvez por falta de conhecimento (Hercher e

Bruenner, 2008; Young e cols., 2011; Baughman e cols., 2015).

Explorar objetivamente o que transparece entre os médicos geneticistas, familiares, e médicos de referência quando um paciente é diagnosticado com síndrome de deleção 22q11.2 é muito importante, porque enquanto a intervenção precoce para condições psiquiátricas leva a melhores resultados a longo prazo, existem evidências de que os serviços psiquiátricos são subutilizados por indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Keshavan e Amirsadri, 2007; Young e cols., 2011; Baughman e cols., 2015). Se, na verdade, as famílias não estão cientes desse sintoma potencial da síndrome, antes do início dos sintomas psiquiátricos, eles são talvez menos propensos a buscar e obter assistência oportuna e adequada para suas crianças, o que poderia levar a resultados psiquiátricos a longo prazo menos efetivos. Assim, há uma necessidade de se determinar se a falta de informação dos pais sobre as manifestações psiquiátricas dessa condição é o resultado de lacunas na prática clínica ou de sobrecarga de informação. Com esse conhecimento, estratégias podem ser implementadas para tentar solucionar o problema com o objetivo de melhorar a utilização de serviços psiquiátricos nessa população, melhorando os resultados para os acometidos (Baughman e cols., 2015).

1.7.1 Transtorno de desenvolvimento intelectual

Na síndrome de deleção 22q11.2 o perfil neurocognitivo também é altamente variável, tanto entre indivíduos quanto durante o curso de desenvolvimento. Da infância em diante, atrasos motores (frequentemente com hipotonia) e déficits de fala/linguagem são comumente observados. Durante a fase pré-escolar e os primeiros anos escolares, dificuldade de aprendizado é muito comum. As deficiências cognitivas são vistas em 40 a 46% das pessoas com deleção 22q11.2 e a maioria, como já citado, têm deficiência leve a moderada, num alcance borderline de QI (QI 70-84) (Swillin e cols., 1997; Moss

e cols., 1999; Gerdes e cols., 1999; Cuneo, 2001; Jolin e cols., 2006; Gothelf e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015), mas também com déficits significativos em escores de QI, domínios verbais e de performance (Moss e cols., 1999; Gerdes e cols., 1999; Cuneo, 2001; Jolin e cols., 2006). Crianças com deleção 22q11.2 têm também déficits na função executiva, na atenção e memória verbal (Lewandowski e cols., 2007; Shashi e cols., 2009; Hooper e cols., 2013).

O nível de inteligência em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 é altamente variável e segue uma distribuição similar à distribuição do QI da população geral, mas é alterado em cerca de 30 pontos à esquerda (De Smedt e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Assim, a média da escala total do QI está no início dos 70 (70-75) com cerca de 55% com uma inteligência de borderline a normal (FSIQ>70) e cerca de 45% tendo uma leve (a moderada) deficiência intelectual (FSIQ 55-70) e uma minoria com deficiência intelectual moderada a severa (Swillen e cols., 1997; Moss e cols., 1999; Niklasson e cols., 2009; McDonald-McGinn, 2015). Além disso, um significativo número de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 apresenta uma discrepância entre a compreensão verbal (VIQ) e as habilidades de raciocínio perceptivo (PIQ), favorecendo o domínio verbal (Swillen e cols., 1997; Moss e cols., 1999; De Smedt e cols., 2007; Shprintzen, 2008; Niklasson e cols., 2009; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Esse perfil cognitivo de VIQ>PIQ em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 parece mudar com a idade: na adolescência, o perfil VIQ>PIQ é menos comum (Campbell e Swillen, 2005; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Em 25% a 40% dos indivíduos, a inteligência está na faixa do déficit cognitivo que, quando presente, geralmente é leve. O perfil cognitivo dos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 é caracterizado por dificuldades relativas nas áreas de

leitura, soletração e memória, com relativas fraquezas nas áreas da memória visuoespacial e aritmética (Simon e cols., 2005; Gothelf, 2007). Essa observação parece mudar com o desenvolvimento: estudos transversais em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 indicam uma pontuação verbal de QI (VIQ) de 8 a 10 escores maiores do que a de Performance (PIQ) (Henry e cols., 2002; Gothelf, 2007). Um estudo longitudinal verificou que durante a adolescência há um declínio do QI verbal dos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Gothelf e cols., 2005; Gothelf, 2007).

Estudos cognitivos e de neuroimagem de crianças que têm síndrome de deleção 22q11.2 conduzidos na última década proveram informações sobre déficits cognitivos específicos e seus possíveis circuitos neurais subjacentes (Simon e cols., 2005; Gothelf, 2007). As redes neuronais frontoestriatais e frontoparietais parecem ser particularmente afetadas. A performance da criança é pior do que o esperado pelo seu nível cognitivo e em tarefas que exigem mudanças de atenção, flexibilidade e memória de trabalho (córtex frontal e núcleo caudado) (Sobin e cols., 2004; Woodin e cols., 2001; Gothelf, 2007) e em tarefas que envolvam habilidades visuoespaciais e numéricas (córtex parietal superior) (Kates e cols., 2004; Gothelf, 2007). Achados compatíveis foram relatados em estudos de neuroimagem mostrando mudanças morfológicas no córtex frontal (Eliez e cols., 2002; Simon e cols., 2005; Gothelf, 2007) e redução da substância cinzenta parietal e do volume de matéria branca, mesmo depois de controlar através de seus volumes corticais reduzidos (Campbell e cols., 2006; Eliez e cols., 2000; Kates e cols., 2001; Gothelf, 2007). Além disso, crianças com síndrome de deleção 22q11.2 têm ativação anormal do córtex parietal na RMI funcional durante performance matemática (Eliez e cols., 2001; Gothelf, 2007) e perguntas de resposta-inibição (Gothelf, 2007). Níveis mais severos de deficiência intelectual são incomuns em crianças e adolescentes com deleção 22q11.2, a menos que seja secundária a um evento, como uma hipóxia

isquêmica durante o reparo cardíaco ou uma malformação primária cerebral como uma polimicrogiria, mas elas são mais frequentes em adultos (Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Os relatos de pais e de professores sugerem que os pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 possuam problemas comportamentais nos domínios de retraimento social, ferramentas interpessoais, atenção e pensamento. Os problemas com o pensamento foram mais prevalentes em crianças com déficit intelectual (Swillen e cols., 1999; Jolin e cols., 2006).

Déficits específicos em raciocínio abstrato, desempenho matemático, e memória visual espacial são comuns (Moss e cols., 1995; Woodin e cols., 2001; Cuneo, 2001). Especificações, informações, compreensões e subconjuntos de codificações são relativamente fortes, enquanto a percepção visual, habilidades matemáticas e resoluções de problemas são relativamente fracas (Swillen e cols., 1997; Moss e cols., 1999; Gothelf e cols., 2007). A prevalência de déficit cognitivo severo (quociente de inteligência < 35) é de 1,4 por 1000, e a prevalência de déficit cognitivo leve (QI 50-70) é de 10,6 a cada 1000 (Calles Jr., 2011). A incidência de deficiência intelectual é maior em deleções 22q11.2 familiares do que deleções de novo, porém não está relacionada com a presença de anomalias cardíacas (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001; Gothelf e cols., 2007).

Numerosos distúrbios psiquiátricos e comportamentais também foram identificados em indivíduos com a deleção 22q11.2. Em geral, problemas comportamentais incluindo ansiedade, depressão, abstinência e obsessões (características internalizantes), mais do que agressividade ou raiva (características externalizantes) (Swillen e cols., 1999; Woodin e cols., 2001; Cuneo, 2001). Assim, pessoas afetadas possuem ferramentas sociais pobres e déficits na atenção e no

pensamento (Cuneo, 2001). O tipo de problema comportamental e a disfunção cognitiva parecem estar relacionados: quanto maior o prejuízo intelectual, mais severos são os problemas de pensamento (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001). O tipo e a extensão dos problemas comportamentais não diferem entre meninos e meninas, e aumentam com a idade (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001).

Existe uma ampla variabilidade na inteligência de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2: alguns pacientes funcionam dentro dos limites borderline a normal de inteligência, enquanto outros funcionam no alcance de deficiência moderada a severa. Achados sugerem que a arquitetura do déficit intelectual é complexa, consistente com outros transtornos neurodesenvolvimentais, com uma importante função para variantes raras com grandes efeitos (Najmabadi e cols., 2011; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Muitos fatores foram apresentados para explicar a ampla variabilidade do QI: a origem da deleção, uma vez que pacientes com uma deleção familiar foram associados com escore de QI menor em comparação com deleções de novo (Swillen e cols., 1997; De smedt e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015); variação genética dentro da região 22q11.2 (Gothelf e cols., 2005; Raux e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015); e fatores ambientais como status socioeconômico (Shashi e cols., 2010; Swillen e McDonald-McGinn, 2015) e QI dos pais e dos irmãos (Olszewski e cols., 2014; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Muitos outros possíveis fatores que possam contribuir para essa variabilidade no QI não devem ter sido sistematicamente estudados ainda e, portanto, devem ser o foco em pesquisas futuras, por exemplo: o tamanho da deleção, genes contidos na região (COMT, PRODH, TBX1, CRKL1, etc.), o restante do genoma, temperamento e personalidade, e fatores de proteção e de risco no ambiente. Este último inclui o impacto de orientação terapêutica/antecipatória/remediadora, qualidade de vida, estratégias de

coping nas famílias e disponibilidade de suporte e recursos das redes sociais (Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Muitos estudos transversais encontraram uma correlação negativa entre idade e escores de QI em síndrome de deleção 22q11.2, particularmente um declínio no QI verbal, sugerindo que ao menos alguns desses indivíduos mostram um declínio gradual no desenvolvimento cognitivo conforme eles crescem até a vida adulta (Gothelf e cols., 2005; Green e cols., 2009; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Estudos longitudinais demonstraram que já na idade escolar inicial muitas trajetórias cognitivas divergentes se apresentam: a) uma trajetória de QI relativamente estável: um número de crianças mostrou progresso adequado em seu desempenho para acompanhar o aumento gradual do nível de requisitos cognitivos com a idade; b) uma diminuição do escore do QI ou um aumento no déficit devido a um desenvolvimento cognitivo insuficiente levando a um aumento da discrepância com as exigências da idade; e c) um absoluto declínio nas habilidades cognitivas como manifestado com menores pontuações ao menos em dois subtestes em um subgrupo de crianças. Os autores afirmaram que “poderia especular-se que o declínio observado (em um subgrupo) é provavelmente o primeiro sintoma de esquizofrenia em síndrome de deleção 22q11.2. Interessantemente, o declínio absoluto não ocorre em todos os pacientes, mas sim em um subgrupo, de modo paralelo a observação que apenas um subgrupo de pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 vai desenvolver esquizofrenia. Entretanto, para responder a esta pergunta um seguimento na idade adulta é necessário” (Duijff e cols., 2012; Duijff e cols., 2013; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Um recente estudo colaborativo do consórcio internacional “22Q11 Brain Behavior” (SD 22q11 IBBC, um grupo internacional que envolve mais de 100 cientistas de 22 locais diferentes) sobre o desenvolvimento cognitivo de 829 pacientes com idades

entre 8 e 24 anos, mostrou que, na média, crianças com síndrome de deleção 22q11.2 apresentavam um declínio cognitivo de 7 pontos no QI-FS (FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient) ou 9 pontos no QI verbal (Vorstman e cols., 2015; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). No subgrupo que desenvolveu sintomas psicóticos, esse declínio foi significativamente maior.

Baseado nas trajetórias dos QI's verbais, esses indivíduos que subsequentemente desenvolveram um transtorno psicótico e aqueles que não desenvolveram, podem já ser distinguidos a partir dos 11 anos de idade. De acordo com o que é observado na população geral, sobre os primeiros precursores da psicose, um declínio do QI verbal precede o começo da psicose em SD 22q11.2 (Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Dependendo das capacidades cognitivas gerais (inteligência borderline versus deficiência intelectual), crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 vão seguir em qualquer escola normal com suporte escolar adicional, começando com um plano de educação individualizada, ou eles irão necessitar de uma educação especial com um suporte escolar adicional adaptado às necessidades individuais da criança/adolescente. Em segundo lugar, devido ao fenótipo cognitivo em mudança com a idade e o possível declínio cognitivo com a idade, as habilidades cognitivas da criança e do adolescente devem ser acompanhadas e reavaliadas numa base regular. Adicionalmente, quando um importante declínio de QI em um subgrupo de crianças e adolescentes ocorre, uma adaptação contínua das expectativas e do ambiente educacional vão ser necessárias para ordenar um bom balanço entre as capacidades da criança/adolescente e as demandas do ambiente. Nesse caminho, uma orientação antecipatória deve ser implementada em casa e na escola, e um estresse desnecessário pode ser prevenido (Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Estudos transversais usando relatórios de pais e professores mostraram que

crianças com síndrome de deleção 22q11.2 apresentavam mais comportamentos internalizantes significativos do que seus colegas (Swillen e cols., 1999; Briegel e cols., 2008; Swillen e McDonald-McGinn, 2015), crianças com atrasos de fala (Swillen e cols., 2001; Swillen e McDonald-McGinn, 2015) e crianças com fissuras (Jansen e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Especificamente, crianças com síndrome de deleção 22q11.2 são descritas com comportamento mais retraído, problemas de interação social com os pares, problemas de atenção e de ansiedade. Isso é consistente com vários estudos clínicos na síndrome de deleção 22q11.2 nos quais se verificam altas frequências de TDAH (Niklasson e cols., 2001; Gothelf e cols., 2005; Swillen e McDonald-McGinn, 2015), transtornos do espectro autista (Niklasson e cols., 2001, Niklasson e cols., 2009; Fine e cols., 2005; Antshel e cols., 2006; Vorstman e cols., 2006; Swillen e McDonald-McGinn, 2015) e transtornos afetivos e ansiosos (Antshel e cols., 2006; Jolin e cols., 2009; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

O aumento na frequência da maioria dos transtornos psiquiátricos em crianças com síndrome de deleção 22q11 é similar àquele em crianças com outros transtornos de desenvolvimento (Feinstein e cols., 2002; Baker e Skuse, 2005; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Em um dos primeiros estudos longitudinais de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2, Gothelf e cols. (2005), relataram um declínio significativo no QI verbal e em escores de linguagem expressa em duas ocasiões separadas por aproximadamente cinco anos (Gothelf e cols., 2005; Hooper e cols., 2013). Achados similares foram identificados em estudos longitudinais posteriores por Gothelf e cols. (2007) com uma associação entre mudanças em várias estruturas corticais, deterioração verbal e o aparecimento de psicopatologia grave em destaque. Trajetórias de desenvolvimento anormal de espessura cortical, com perda cortical durante a

adolescência foram documentadas tanto em estudos transversais quanto longitudinais, que podem afetar o funcionamento neurocognitivo e psiquiátrico ao longo do tempo (Schaer e cols., 2009; Hooper e cols., 2013). Mais recentemente, Kates e cols. (2011) documentaram uma relação entre mudanças na estrutura cerebral e a emergência de sintomas de esquizofrenia prodrômicos em dois pontos de tempo ao longo de um período de três anos. Embora a trajetória de desenvolvimento da maioria das estruturas cerebrais fosse similar aos grupos controles, a diminuição volumétrica de matéria cinzenta no lobo temporal e o QI verbal foram especialmente relatados como pródromos de sintomas psicóticos na sua amostra de pré-adolescentes de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (Kates e cols., 2011; Hooper e cols., 2013). Green e cols. (2009) notaram a necessidade de estudos longitudinais prospectivos em curso para continuar a examinar a natureza dessas mudanças. Cabe salientar que, a maioria dos estudos que incluem crianças com a deleção 22q11.2 são de crianças mais velhas ou incluíam crianças e adultos e/ou examinavam a mudança ao longo do tempo, principalmente em relação aos sintomas de esquizofrenia (Hooper e cols., 2013).

Em 2014, Schneider e cols. verificaram que a presença de transtornos do espectro da esquizofrenia foram associados com menor funcionamento intelectual, enquanto ansiedade e transtornos de humor não foram. Isso foi consistente com achados da população geral mostrando que transtornos do espectro da esquizofrenia estão associados com prejuízos cognitivos amplos. Os mesmos autores constataram que, contrariamente a resultados já observados para as habilidades de comunicação e socialização, quando os efeitos da idade e da escala completa de QI foram controlados, a presença de transtornos de ansiedade estavam associados a habilidades de vida diária mais precárias e os distúrbios do espectro da esquizofrenia tinham uma relação quase significativa, enquanto os transtornos de humor não estivessem relacionados com as

habilidades de vida diária. Essas relações, segundo os autores, são consistentes com achados prévios e destacam a necessidade de reduzir a carga associada à morbidade psiquiátrica na síndrome de deleção 22q11.2 (Angkustsiri e cols., 2012; Butcher e cols., 2012; Schneider e cols., 2014).

Green e cols. (2009) relataram os dados de duas grandes coortes de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 de Israel e da Europa Ocidental para caracterizar o fenótipo neuropsiquiátrico da infância à idade adulta em uma grande amostra. Para tanto, avaliaram indivíduos com a síndrome (n=142) com idades entre 5 e 54 anos de idade, através de entrevistas clínicas estruturadas para transtornos psiquiátricos e versões apropriadas à idade dos testes de inteligência de Weschler. Os autores encontraram que os escores cognitivos foram inversamente associados à idade em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2, incluindo pacientes sem psicose. Especificamente, os índices de QI Verbal (VIQ) correlacionaram-se negativamente com a idade, e os indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 e distúrbios psicóticos concomitantemente tiveram escores de VIQ significativamente menores do que os indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 não-psicóticos (Green e cols, 2009).

1.7.2 Transtornos psicóticos

A síndrome de deleção 22q11.2 é a síndrome de microdeleção mais comum em humanos e é provavelmente a causa genética mais frequente de psicose sabida até hoje (Vogels e cols., 2002; Gothelf e cols., 2009; Faedda e cols., 2015) além de representar o maior fator de risco molecular para desenvolver esquizofrenia (Schneider e cols., 2014). Indivíduos com essa condição têm 25 a 30% mais chance de desenvolver esquizofrenia ou outros transtorno psiquiátricos, comparado com o risco de 3% da população geral para o mesmo acometimento (Karayiorgou e cols., 1995; Basset e cols., 2003; Xu e

cols., 2008; Armando e cols., 2012; Baughman e cols., 2015). Metade dos adolescentes afetados relataram experiências psicóticas transitórias, enquanto que até 30% dos adultos afetados foram diagnosticados com esquizofrenia (Murphy, 2002; Gothelf e cols., 2007; Green e cols., 2009; Armando e cols., 2012; Casarelli e cols., 2016) de acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) (Armando e cols., 2012). Essa frequência de transição é comparável as frequências mais altas observadas em grupos de ultra-risco (Ruhmann e cols., 2010; Armando e cols., 2012).

Em 1992, Shprintzen e cols. relataram pela primeira vez sintomas psicóticos, os quais foram descritos como semelhantes a “esquizofrenia paranoide crônica”, em 12 de 90 crianças e adultos com síndrome de deleção 22q11.2 (Shprintzen e cols., 1992; Prasad e cols., 2008). Subsequentemente, vários estudos descreveram a presença de sintomas psicóticos transitórios ou subliminares em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 (Feinstein e cols., 2002; Baker e Skuse, 2005; Debbane e cols., 2006; Gothelf e cols., 2007a; Prasad e cols., 2008).

A síndrome de deleção 22q11.2 é foco de pesquisa intensiva nos últimos 15 anos e representa um modelo homogêneo para estudar o efeito de uma deleção de genes no desenvolvimento da estrutura cerebral e sua função e, conseqüentemente, na emergência de transtornos psicóticos como a esquizofrenia (Gothelf e cols., 2008; Prasad e cols., 2008). Um em quatro pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 desenvolverão esquizofrenia, e um em cada seis pacientes desenvolverão transtorno depressivo maior (Murphy e cols., 1999; Maynard e cols., 2002).

Gothelf e cols. (2008) descreveram o fenótipo psiquiátrico de crianças, adolescente e adultos jovens com síndrome de deleção 22q11.2. Eles redefiniram o conceito de “fenótipo comportamental” e sugerem que a psicose cumpre o critério de

um fenótipo comportamental da síndrome (Gothelf e cols., 2008). Uma alta frequência de deleções na região 22q11.2 foi encontrada em crianças com esquizofrenia (Usiskien e cols., 1999; Gothelf e cols., 2007). Em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, um significativo aumento do risco de desenvolver transtornos psiquiátricos com um risco específico para os transtornos do espectro da esquizofrenia são descritos. De fato, aproximadamente um terço de todos os indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 desenvolvem algum transtorno psicótico semelhante a esquizofrenia (Murphy, 2002; Gothelf, 2007; Casarelli e cols., 2016). Outros autores também verificaram que manifestações iniciais dos sintomas psicóticos caracterizam quase um terço dos adolescentes e 17% dos pré-adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 (Jonas e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016).

A deleção 22q11.2 é o terceiro maior preditor de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia, com apenas um maior fator de risco atribuível como sendo o filho de dois pais com esquizofrenia ou o gêmeo monozigótico de um indivíduo afetado. Estudos de ligação e associação de indivíduos com esquizofrenia indicaram vários genes suscetíveis, dos quais três estão na região 22q11.2: catecol-o-metiltransferase (COMT), prolina desidrogenase (PRODH), e Gnb1L. A identificação dos fatores de risco para o surgimento de psicose na síndrome de deleção 22q11.2 é um dos principais objetivos de vários estudos longitudinais em larga escala que estão atualmente em curso (Gothelf e cols., 2008).

A esquizofrenia é uma manifestação tardia em cerca de 30% dos indivíduos com deleção 22q11.2 (Murphy, 2005; Calles Jr, 2011). Indivíduos com esquizofrenia têm uma prevalência aumentada de 80 vezes de microdeleção comparada à população geral (Karayiorgou e cols., 1995; Baker e Skuse, 2005). Indivíduos com esquizofrenia e microdeleção 22q11.2 não diferem dos casos idiopáticos na idade de início, perfis

sintomáticos ou respostas medicamentosas (Basset e cols., 2003; Baker e Skuse, 2005).

A esquizofrenia, assim como vários outros transtornos psiquiátricos parece possuir numerosos componentes genéticos e não-genéticos (Maynard e cols., 2001; Maynard e cols., 2002). O banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) listou cerca de 15 loci genéticos independentes que estão ligados à esquizofrenia, embora nenhum desses fatores genéticos possa ser considerado em todos os casos de esquizofrenia. Assim, muitos desses fatores são estreitamente relacionados com o risco de esquizofrenia em um grupo populacional, mas podem não estar associados em outras populações (Lachman e cols., 1998; Wei e Hemmings, 1999; Liou e cols., 2001; de Chaldee e cols., 2001; Maynard e cols., 2002). Entretanto, a ligação entre a esquizofrenia e a deleção 22q11.2 é relativamente robusta, uma vez que foi observada uma alta proporção de pacientes com a deleção e esquizofrenia em muitos estudos independentes (Bassett e Chow, 1999; Maynard e cols., 2002).

Na literatura existem poucos estudos psiquiátricos de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 sendo comparados sistematicamente com pacientes controles sem a síndrome de deleção 22q11.2, que apresentem déficits cognitivos e comportamentais correspondentes (Jolin e cols., 2006). As manifestações neuropsiquiátricas da deleção 22q11.2 em crianças e adolescentes variam consideravelmente, sendo que são de início precoce a esquizofrenia (Usiskin e cols., 1999; Jolin e cols., 2006) e o transtorno de humor bipolar (Papolos e cols., 1996; Jolin e cols., 2006).

Schecklmann e cols. (2013) realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre a função olfatória em transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes e relataram dois casos de autismo e transtorno obsessivo compulsivo. Segundo os autores, há uma evidência substancial de que a função olfatória pode servir como um

biomarcador em transtornos neuropsiquiátricos em adultos, como, por exemplo, a diminuição global da função olfativa da doença de Parkinson como parâmetro de diagnóstico pré-motor e diferencial precoce. Sabe-se que a dopamina é um relevante modulador de processos iniciais no bulbo olfatório, e transtornos com patologia dopaminérgica, como o transtorno de déficit de atenção, o autismo, a esquizofrenia e a síndrome de deleção 22q11.2, foram objeto de estudos (Doty, 2007; Kranick e Duda, 2008; Schecklmann e cols., 2013). Na síndrome de deleção 22q11.2, a haploinsuficiência do gene da catecol-O metiltransferase que codifica a enzima catabolizante da dopamina resulta em neurotransmissão dopaminérgica alterada. Essa haploinsuficiência resulta da deleção de uma cópia do gene *COMT*, resultando num aumento dos níveis dopaminérgicos. Esses pacientes estão em alto risco de desenvolver psicopatologias, como TDAH e psicoses, e podem apresentar graves deficiências olfativas em todos os domínios olfatórios (Romanos e cols., 2011; Schecklmann e cols., 2013). Os autores concluíram que no caso da deleção 22q11.2 há alto prejuízo na função olfatória e que a alteração mais consistente na função olfatória é relacionada a transtornos neuropsiquiátricos com forte influência da neurotransmissão dopaminérgica, o que acaba sendo o caso de alguns distúrbios de origem na infância como o TDAH. Cita ainda que essa conclusão é confirmada por um estudo demonstrando que a disfunção olfatória na esquizofrenia é mediada pelo gene *COMT* (Kamath e cols., 2012; Schecklmann e cols., 2013).

No seguimento de um estudo longitudinal de Gothelf e cols. (2007a), foram encontrados 32% (9 de 28) dos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 que desenvolveram um transtorno psicótico comparados com 4% (1 de 23) dos indivíduos controle. Os autores levantaram a hipótese de que crianças com a síndrome exibirão mais sintomas psiquiátricos sérios quando eles passam pela adolescência, quando

comparados a crianças com transtorno de aprendizado idiopático. Foi sugerido também que o desenvolvimento de transtornos psicóticos na síndrome de deleção 22q11.2 é um processo gradual com apresentação inicial de pródromos de sintomas psicóticos na infância (Gothelf e cols., 2007a; Prasad e cols., 2008).

Murphy (2002) sugeriu que a prevalência de esquizofrenia em indivíduos com transtorno de aprendizado é cerca de 3%, portanto, as altas frequências de esquizofrenia encontradas em adultos com síndrome de deleção 22q11.2 não podem ser satisfatoriamente explicadas por uma dificuldade de aprendizado subjacente (Murphy, 2002; Prasad e cols., 2008). Também, Murphy e cols. (1999) não verificaram uma correlação entre a presença de psicose e o prejuízo intelectual. Os pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 e esquizofrenia tinham um QI médio em uma faixa não incapacitante (Murphy e cols., 1999; Prasad e cols., 2008). Gothelf e cols. (2007a) encontraram que crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 tiveram significativamente mais transtornos psicóticos pelo DSM-IV comparados com um grupo controle de idade, sexo e QI-pareados. Portanto, as evidências sugerem que a deleção 22q11.2 contribui para as altas frequências de transtornos psicóticos em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2. Essas altas frequências não podem ser explicadas adequadamente pela presença de transtornos de aprendizagem (Gothelf e cols., 2007a; Prasad e cols., 2008).

Young e cols. (2011) encontraram 60% das crianças com síndrome de deleção 22q11.2 fechando critério para, ao menos, um diagnóstico psiquiátrico, sendo os diagnósticos mais frequentes incluíram TDAH e vários transtornos ansiosos (Lewandowski e cols., 2007; Young e cols., 2011; Hooper e cols., 2013). Na fase tardia da adolescência ou fase inicial da vida adulta, mais de 25% dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 desenvolveram doenças psiquiátricas maiores tais como

esquizofrenia, transtorno do humor bipolar, e depressão maior (Pulver e cols., 1994; Papolos e cols., 1996; Murphy e cols., 1999; Usiskin e cols., 1999; Baker e Skuse, 2005; Hooper e cols., 2013).

Jolin e cols. (2012) relataram estudos envolvendo crianças e adolescentes com confirmação laboratorial de síndrome de deleção 22q11.2 e que foram submetidos a avaliações psiquiátricas sistemáticas, no período entre 2000-2009. Os autores identificaram sete estudos, com um total de 323 crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 (idade média = 10,8 anos). Transtornos depressivos, mas não o transtorno do humor bipolar, foram mais predominantes do que a frequência da população geral de jovens sem a deleção. Transtornos ansiosos e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade foram os mais frequentes. Embora os eventos psicóticos e traços esquizotípicos fossem relatados, apenas dois adolescentes (<1%) tinham um transtorno psicótico (Jolin e cols., 2012).

Em 2014, Schneider e cols. investigaram 1.402 indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2, com idades entre 6 e 68 anos, que foram avaliados para transtornos psiquiátricos com instrumentos de diagnósticos validados, sendo que os dados para inteligência e funcionamento adaptativo estavam disponíveis para 183 participantes entre 6 e 24 anos. Como resultados, os transtornos psicóticos estavam presentes em 41% dos adultos com mais de 25 anos. O sexo masculino não predominou em transtornos psicóticos ou no transtorno do espectro autista. Regressões hierárquicas na amostra revelaram que as habilidades de vida diária foram preditas pela presença de transtornos de ansiedade. A psicopatologia não foi associada com habilidades de comunicação ou socialização. Os autores concluíram que esse foi o maior estudo de morbididade psiquiátrica sobre a síndrome de deleção 22q11.2, e que ele valida conclusões anteriores de que esta condição é um dos mais fortes fatores de risco para psicose. Transtornos do

desenvolvimento e de ansiedade também foram prevalentes. Finalmente, os autores destacaram que esses resultados afirmam a necessidade de monitorar e reduzir as complicações a longo prazo da psicopatologia na síndrome de deleção 22q11.2 (Schneider e cols., 2014).

As frequências combinadas de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo encontradas no estudo de Schneider e cols. (2014) foram similares a achados prévios (Green e cols., 2009; Murphy e cols., 1999; Baker e Skude, 2005; Antshel e cols., 2006; Vorstman e cols., 2006; Gothelf e cols., 2007; Antshel e cols., 2010; Schneider e cols., 2014), embora seja ainda maior do que para indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2, apurada em um ambiente não-psiquiátrico (Fung e cols., 2010; Schneider e cols., 2014). Os autores ainda notaram que o transtorno psicótico não-especificado, foi um diagnóstico mais comum em crianças e adolescentes do que a esquizofrenia. Isso pode ser devido ao fato de que alguns sujeitos jovens não satisfaçam os critérios de duração e/ou gravidade para um diagnóstico de esquizofrenia e/ou por alguma relutância em diagnosticar crianças com esquizofrenia (Schneider e cols., 2014).

Tang e cols. (2014), em estudo transversal com 112 indivíduos com idade de 8 a 45 anos e com diagnóstico confirmado de síndrome de deleção 22q11.2, identificaram dados compatíveis com psicopatologia comum nessa síndrome, além de que 79% dos indivíduos fecharam critério diagnóstico para um transtorno no momento da avaliação. Os diagnósticos de psicose foram feitos em 11% dos casos, síndrome da psicose atenuada em 21%, e 47% experienciavam sintomas prodrômicos significativos. O pico de ocorrência de risco de desenvolver sintomas psicóticos foi durante a adolescência (62% daqueles entre 12 e 17 anos). Os critérios para transtorno de humor foram fechados em 14% dos casos, 34% para transtornos de ansiedade e 31% para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Os cuidados de saúde mental foram recebidos por

63% dos indivíduos em suas vidas, mas apenas 40% com terapia continuada e 39% usando psicotrópicos. Os antipsicóticos foram usados em 42% dos participantes com psicose e nenhum dos participantes com sintomas positivos brandos. Metade daqueles indivíduos em risco para psicose não estavam recebendo cuidados de saúde mental (Tang e cols., 2014).

Ainda, Gothelf e cols. (2013) em estudo longitudinal em 2 centros de estudos, com 125 crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, constataram que os preditores para a presença de transtorno psicótico bem como para a severidade de sintomas positivos no seguimento do estudo foram idênticos, e possuíam um transtorno de ansiedade no início do estudo. Segundo este, 9 de 10 indivíduos com um transtorno psicótico emergente tiveram transtorno de ansiedade como quadro inicial. Os pesquisadores encontraram que a idade de início para um transtorno psicótico foi entre 14 e 22 anos em 82,6% dos casos. Concluíram que é importante avaliar a presença de transtornos ansiosos nas crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, como um fator de risco maior para a emergência de transtornos psicóticos, os quais usualmente ocorrem durante o final da adolescência nessa população de risco (Gothelf e cols., 2013). Muitos estudos transversais relataram sintomas prodrômicos leves em um terço a metade das crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 (Feinstein e cols., 2002; Baker e Skuse, 2005; Debanne e cols., 2006; Gothelf, 2007); entretanto, a sua metodologia era de sensibilidade limitada, baseando-se principalmente em relatórios dos pais e não em entrevistas clínicas diretas. Em outro estudo longitudinal de Gothelf e cols. (2007), 28 crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 foram avaliadas durante o final da infância e começo da adolescência, e novamente após 5 anos, (Gothelf e cols., 2007). Os autores notaram que a presença de sintomas psicóticos prodrômicos, sintomas ansiosos e depressivos, e menor QI verbal durante a infância predisse fortemente o

início dos sintomas psicóticos. O TOC foi o maior preditor entre os transtornos ansiosos; todos os quatro indivíduos que tinham TOC como linha de base, exibiram transtornos psicóticos no início da vida adulta. Embora o TDAH seja reconhecido como o transtorno psiquiátrico mais comum na síndrome de deleção 22q11.2 (40% a 50% dos indivíduos), a sua presença não parece representar um forte fator de risco para desenvolver subsequentemente um transtorno psicótico na criança (Gothelf e cols., 2007; Gothelf, 2007).

Green e cols. (2009) relataram os dados de duas grandes coortes de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 de Israel e da Europa Ocidental para caracterizar o fenótipo neuropsiquiátrico da infância à idade adulta em uma grande amostra. Para tanto, avaliaram indivíduos com a síndrome (n=142) com idades entre 5 e 54 anos de idade, através de entrevistas clínicas estruturadas para transtornos psiquiátricos e versões apropriadas à idade dos testes de inteligência de Weschler. Relataram que distúrbios psicóticos e depressão foram incomuns na infância, mas aumentaram de frequência durante a vida adulta [transtornos depressivos: 40,7% em adultos jovens (idades entre 18- 24 anos de idade); transtornos psicóticos: 32,1% em adultos (idade>24 anos de idade)] (Green e cols., 2009).

Embora a idade média de início da psicose na síndrome de deleção 22q11.2 tenha sido aproximadamente 21 anos de idade, semelhante àquela na população em geral (Bassett e Chow, 2003; Shprintzen e cols., 2005) estudos revelando comportamentos anormais em crianças não demonstraram dados que determinem se distúrbios prococes tais como TDAH e TOC prevejam psicose subsequente (Bearden e cols., 2005; Shprintzen e cols., 2005). Foi sugerido que a frequência de início precoce de psicose na síndrome de deleção 22q11.2 não seja particularmente alta comparada com a população geral, embora esses dados estejam longe de serem definitivos (Ivanov

e cols., 2003; Shprintzen e cols., 2005). Além disso, os estudos têm um conflito acerca da idade de início, da presença de sintomas negativos, e do funcionamento global de indivíduos com esquizofrenia e síndrome de deleção 22q11.2 (Bassett e cols., 1998; Murphy e cols., 1999; Bassett e cols., 2003; Prasad e cols., 2008). Amostras maiores e mais representativas são requeridas para solucionar as diferenças entre esses estudos (Prasad e cols., 2008). Dado o marcante elevado risco de transtornos do espectro da esquizofrenia, indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2 devem ser monitorados de perto para sintomas prodrômicos e completos de psicose (Schneider e cols., 2014; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

1.7.3 Autismo

A frequência dos transtornos do espectro autista é de cerca de 25 a 50% na população com síndrome de deleção 22q11 (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016). Segundo Baker e Vorstman (2012), o autismo e o TDAH são os diagnósticos mais frequentes durante a infância, enquanto a ansiedade e os transtornos de humor crescem durante a adolescência (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016). Assim, essa patologia é descrita como prevalente na síndrome de deleção 22q11.2 (Ogilvie e cols., 2000; Niklasson e cols., 2001; Dekker e Koot, 2003 ; William e Owen, 2004; Fine e cols., 2005; Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2006; Prasad e cols., 2008; Niklasson e cols., 2009; Baighman e cols., 2015; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Existem estudos descrevendo uma prevalência entre 14 a 45% de transtorno do espectro autista em indivíduos com a deleção 22q11.2 (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Fine e cols., 2005; Antshel e cols., 2006; Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2007; Gothelf e cols., 2008), com 5 a 11% dos indivíduos

tendo um transtorno autista “completo” (Fine e cols., 2005; Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2007; Gothelf e cols., 2008) com diagnóstico completo pelo DSM (Niklasson e cols., 2001; Fine e cols., 2005; Vorstman e cols., 2006; Antshel e cols., 2007; Gothelf, 2007).

Entretanto, assim como o TDAH, essas frequências não são maiores do que outras desordens neurogenéticas (25-65%), como, por exemplo, síndrome do X frágil, esclerose tuberosa, síndrome de Angelman e síndrome de Smith-Lemli-Opitz (Zafeiriou e cols., 2007; Gothelf e cols., 2008). Afora isso, ainda não há relatos de altas frequências de deleção 22q11.2 em indivíduos com transtorno autista na população em geral. É possível que as frequências relatadas de transtorno autista e TDAH em síndromes neurogenéticas reflitem uma armadilha dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) que não são adequados para crianças com deficiência no desenvolvimento (Gothelf e cols., 2008). Soma-se ao fato de que as frequências do transtorno do espectro autista na população com síndrome de deleção 22q11.2 variam (Ousley e cols., 2013).

Vorstmann e cols. (2006) avaliaram 60 crianças e adolescentes holandeses com síndrome de deleção 22q11.2 confirmada por FISH, concluindo que 30% deles satisfazem o critério para o transtorno do espectro autista. Antshel e cols. (2007) encontraram que 17 de 41 crianças (41,5%) com síndrome de deleção 22q11.2 fecharam critério para o transtorno do espectro autista. Em contraste, Fine e cols. (2005) identificaram o transtorno do espectro autista em apenas 14% de 98 crianças com síndrome de deleção 22q11.2. Embora as diferenças nas estratégias de avaliação ou nos métodos de avaliação diagnóstica possam contribuir para a variação nas frequências do transtorno do espectro autista, a evidência claramente sugere que o transtorno do espectro autista ocorra numa substancial minoria de indivíduos com síndrome de

deleção 22q11.2. Outras evidências de associação entre síndrome de deleção 22q11.2 e transtorno do espectro autista vêm a partir de estudos da análise do genoma que identificaram deleções no 22q11.2 não diagnosticadas em pacientes com transtorno do espectro autista numa frequência aproximada de 1% (Levy e cols., 2001; Sanders e cols., 2011; Ousley e cols., 2013)

Muitos estudos encontraram uma alta prevalência de transtorno do espectro autista em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (Niklasson e cols., 2001; Fine e cols., 2005; Vorstman e cols., 2006; Prasad e cols., 2008). Fine e cols. (2005) usando medidas de rastreio rigorosas e uma entrevista diagnóstica estruturada em 98 crianças com síndrome de deleção 22q11.2 encontrou que 14% (14) das crianças fecharam critério para um transtorno do espectro autista (Fine e cols., 2005; Prasad e cols., 2008). Usando metodologia similar, Vorstmann e cols. (2006) encontraram que 50% (n=30) de uma amostra de 60 crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 fecharam critério para transtorno do espectro autista. Além disso, os autores relataram sintomas psicóticos em 27% (n=16) da amostra dos quais 12% (n=7) fecharam critério para transtorno psicótico. Cinco dos sete indivíduos que tinham um transtorno psicótico também fechavam diagnóstico para um transtorno de ansiedade. Os autores sugeriram que os transtornos do espectro autista e psicótico são sintomas maiores para o fenótipo de crianças com síndrome de deleção 22q11.2. Além disso, eles sugerem que os sintomas de autismo identificados nesse estudo deve ser um reflexo das anormalidades neurodesenvolvimentais identificadas em indivíduos com esquizofrenia e os sintomas de autismo identificados devem representar pródromos de sintomas psicóticos ao invés de exclusivamente um transtorno de ansiedade (Vorstman e cols., 2006; Prasad e cols., 2008).

Schneider e cols. (2014) verificaram que o transtorno do espectro autista foi

frequente em todas as faixas etárias, mas teve seu pico na adolescência. Esse achado foi inesperado, visto que a prevalência é tipicamente menor em adolescentes do que em grupos jovens da população geral. Segundo os autores, muitos fatores podem explicar esses resultados. Primeiro, a prevalência do espectro autista foi baseada num subgrupo de pacientes (N=548, 39% do grupo de estudo), sendo que, instrumentos apropriados de diagnóstico foram usados somente em sete coortes. Isso pode ter aumentado a variabilidade dos resultados entre as faixas etárias. Em segundo lugar, a frequência de transtorno do espectro autista foi altamente variável entre as coortes, variando de 0% (coorte de Roma) a 80% (coorte de Maastricht, avaliada com o Mini PAS-ADD). No grupo de adolescentes, 72% dos participantes diagnosticados com transtorno do espectro autista pertenceu a coorte de Utrecht, um grupo com uma alta frequência de transtorno do espectro autista (54%). A variação pode ser devida a diferenças na referência de apuração, funcionamento intelectual e/ou ferramentas de avaliação (Schneider e cols, 2014). Os autores comentam que, na verdade, apenas três coortes basearam o seu diagnóstico tanto no “Autism Diagnostic Interview-Revised” quanto no “Autism Diagnostic Observation Schedule”, que são os padrões ouro para a avaliação de distúrbios do espectro autista. Em terceiro lugar, os autores colocam que esse deve ser o caso de, no mínimo, um subgrupo de adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 que apresentam um padrão de sintomas que se assemelha ao autismo e é caracterizado em parte por déficits sociais (Angkustsiri e cols., 2013; Schneider e cols., 2014). Isso pode estar de acordo com achados prévios de estudos dimensionais que mostraram comprometimento do funcionamento social em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 (Shashi e cols., 2012; Schneider e cols., 2012; Schneider e cols., 2014). Também, um decréscimo no funcionamento social durante a adolescência deve ser um marcador inicial para o desenvolvimento da psicose nessa população, do que na

população geral (Yuen e cols., 2013; Schneider e cols., 2014). Estudos futuros são necessários para um melhor delineamento do fenótipo social na síndrome de deleção 22q11.2, que parece estar associado com o início da psicose (Schneider e cols., 2014). Esses resultados indicam que a síndrome de deleção 22q11.2 é caracterizada por déficits sociais e distúrbios de atenção sem transtorno de conduta proeminente. Esse padrão de déficits foi previamente descrito como parte de um fenótipo neuropsiquiátrico central de síndrome de deleção 22q11.2 (Baker e Vorstman, 2012; Schneider e cols., 2014).

Radoeva e cols. (2014) testaram a hipótese de que PRODH e COMT estão associados com transtorno do espectro autista em jovens com síndrome de deleção 22q11.2 e encontraram que esses indivíduos que possuíam alelos de baixa atividade de PRODH e COMT (rs4819756A e rs4680A) foram mais suscetíveis a ter transtorno do espectro autista em comparação com indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2 e com alelos de alta atividade para esses genes ($p < 0,05$). Logo, os autores sugeriram que PRODH e COMT devem interagir contribuindo para o fenótipo do espectro autista em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Radoeva e cols., 2014).

Ross e cols. (2013) examinaram a correlação entre a concentração de citocinas séricas e escores algorítmicos da Entrevista do Diagnóstico de Autismo – Revisada em 16 pacientes com síndrome de deleção 22q11.2. Eles verificaram que IL-1 β e a proporção entre IL-6 e IL-10 foram correlacionadas com escores sociais, enquanto INF- γ e IL-12 (p70) foram correlacionados com comportamentos repetitivos (Ross e cols., 2013; Aresvik e cols., 2015).

Entretanto, a forma como esses pacientes apresentam o autismo continua sendo controversa. Pode-se argumentar que os déficits sociais das crianças que têm síndrome de deleção 22q11.2 refletem em ferramentas sociais pobres secundárias aos déficits cognitivos. Atrasos de linguagem e anormalidades de comunicação, como outros

aspectos do autismo, são igualmente comuns na síndrome de deleção 22q11.2, e relacionados, ao menos em parte, ao atraso de desenvolvimento global e anomalias de palato. O apoio a uma associação não específica entre síndrome de deleção 22q11.2 e autismo são as elevadas frequências de autismo relatadas em muitas outras síndromes (Gothelf, 2007).

Os possíveis mecanismos fisiológicos que ligam a síndrome de deleção 22q11.2 com o transtorno do espectro autista ainda são desconhecidos (Muldoon e cols., 2015). Muldoon e cols. (2015) hipotetizaram que a hipocalcemia no início da infância influencia o fenótipo neurocomportamental da síndrome de deleção 22q11.2. Num desenho de coorte longitudinal de pacientes com síndrome de deleção 22q11.2, os autores coletaram os níveis séricos de cálcio ajustados à albumina de 151 participantes variando de recém-nascidos a 19,5 anos (média de 2,5 anos). Em seguida, os autores examinaram um subconjunto de 20 lactentes e crianças desse grupo para a associação entre o menor nível de cálcio no registro e as pontuações no “Communication and Symbolic Behavior Scales- Developmental Profile Infant-Toddler Checklist” (CSBS-DP ITC). A idade média da testagem do cálcio foi 6,2 meses enquanto a idade média (DP) de avaliação do CSBS-DP ITC foi 14,3 meses. O cálcio baixo foi associado com comprometimento significativamente maior no CSBS-DP ITC social ($p<0,05$), fala ($p<0,01$) e domínios simbólicos ($p<0,05$), em modelos de regressão ajustados por sexo, idade na extração de sangue e idade na avaliação psicológica. Mesmo assim, esses achados são limitados pelo pequeno tamanho da amostra de crianças com dados combinados de cálcio e CSBS-DP ITC e, portanto, tal achado exigirá a replicação em uma coorte maior com avaliações longitudinais. Considerando o papel de regulação do cálcio no neurodesenvolvimento e na neuroplasticidade, o baixo teor de cálcio durante o desenvolvimento precoce do cérebro pode ser um fator de risco para resultados

neurocomportamentais adversos (Muldoon e cols., 2015).

Gothelf e cols. (2008) acreditam que um déficit nas ferramentas sociais pode ser considerado um sintoma de autismo somente quando as ferramentas sociais exibidas estão muito abaixo do que poderíamos esperar de acordo com o nível cognitivo do indivíduo. Como os critérios do DSM (Diagnóstico Manual e Estatístico de Transtornos Mentais) não provêm essas normas, os clínicos geralmente tendem a categorizar alguns comportamentos como patológicos quando eles são, na verdade, normais dentro do contexto do nível de desenvolvimento da criança individualmente. Portanto, mais estudos são necessários para determinar se o autismo e TDAH, ou subtipos desses transtornos, são de fato fenótipos comportamentais de síndrome de deleção 22q11.2 (Gothelf e cols., 2008).

1.7.4 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é o transtorno psiquiátrico mais prevalente em pacientes com a síndrome de deleção 22q11.2 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994; Papolos e cols., 1996; Bassett e cols., 1998; Arnold e cols., 2001; Niklasson e cols., 2001; Niklasson e cols., 2002; Feinstein e cols., 2002; Ivanov e cols., 2003; Gothelf e cols., 2004; William e Owen, 2004; Gothelf e cols., 2005; Jolin e cols., 2006; Antshel e cols., 2006; Zagursky e cols., 2006; Gothelf, 2007; Lewandowski e cols., 2007; Prasad e cols., 2008; Niklasson e cols., 2009; Calles Jr., 2011; Young e cols., 2011; Jolin e cols., 2012; Hooper e cols., 2013; Schneider e cols., 2014; Swillen e McDonald-McGinn, 2015; Baighman e cols., 2015; Casarelli e cols., 2016). A ocorrência chegaria a, aproximadamente, um terço até a metade de todas as crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 (Gothelf e cols., 2004a; Antshel e cols., 2006;

Zagursky e cols., 2006; Prasad e cols., 2008). Porém, vários estudos não deixam claro a faixa etária envolvida. Muitas vezes os autores englobam crianças e adolescentes em suas amostras, dificultando a separação entre essas duas fases da vida.

Alguns autores citam frequências entre 35% a 46% de TDAH em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Gothelf, 2007). Outros autores descrevem uma prevalência entre 30 a 40% (Niklasson e cols., 2009; Tang e cols., 2014; Casarelli e cols., 2016) e, ainda, de 37 a 59% (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994; Papolos e cols., 1996; Bassett e cols., 1998; Arnold e cols., 2001; Niklasson e cols., 2002; Feinstein e cols., 2002; Ivanov e cols., 2003; Jolin e cols., 2006). A prevalência de TDAH em escolares e crianças sem a deleção 22q11.2 é de 3 a

5% (Solanto, 2001; Prasad e cols., 2008). Feinstein e cols. (2002) investigaram 28 crianças com síndrome de deleção 22q11.2, com idades até 29 anos, e combinaram cognitivamente com controles, verificando que ambos grupos apresentavam uma alta prevalência de psicopatologia incluindo TDAH, embora não tenham encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os autores sugerem que as altas frequências de psicopatologia relatadas em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 devem ser um reflexo dos prejuízos cognitivos, mais do que especificamente à síndrome de deleção 22q11.2. Entretanto, os autores reconheceram que o viés de verificação e a amostra pequena devem ter confundido esses resultados (Feinstein e cols., 2002; Prasad e cols., 2008).

Alguns autores especificaram que, durante os anos pré-escolares e escolares iniciais, o transtorno psiquiátrico mais frequente era o TDAH e transtorno opositor desafiante (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004a; Gothelf e cols., 2007).

Schneider e cols. (2014) investigaram uma amostra de 1.402 indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2 e diagnosticaram o TDAH em 37,10% das crianças, sendo este o diagnóstico mais comum nessa fase. Porém, o estudo envolvia indivíduos com idades entre 6 a 68 anos, sendo que os dados para inteligência e funcionamento adaptativo estavam disponíveis para 183 participantes entre 6 e 24 anos. Embora o TDAH fosse menos frequente em adultos (15,59%) a frequência foi ainda maior do que nos adultos na população geral (4,40%) (Kessler e cols., 2006; Schneider e cols., 2014), sendo mais prevalente no sexo masculino (Maughan e cols., 2004; Gothelf e cols., 2004a; Merikangas e cols., 2010; Schneider e cols., 2014; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Esses achados são consistentes com aqueles observados por Antshel e cols. (2013) e Schneider e cols. (2014), sugerindo que o TDAH possa persistir até a idade adulta em muitos indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2. Na maioria dos casos o subtipo desatento prevaleceu, confirmando achados de estudos prévios (Green e cols., 2011; Schneider e cols., 2014). Esse padrão contrasta com dados da população geral e indivíduos com déficit intelectual, que indica a predominância do tipo combinado (Ahuja e cols., 2013; Schneider e cols., 2014).

Ainda é debatido na literatura se o TDAH predominantemente desatento é uma desordem separada, ao invés de um subtipo de TDAH. De fato, alguns dados apontam fatores neurobiológicos e ambientais específicos quem levam ao desenvolvimento do TDAH predominantemente do tipo desatento (Grizenko e cols., 2010; Schneider e cols., 2014).

Gothelf e cols. (2004) focaram na variabilidade fenotípica da síndrome de deleção 22q11.2 através de entrevistas psiquiátricas com os pais das crianças com a síndrome de deleção 22q11.2. Dos 51 pacientes com idades entre 6 anos a 20 anos com a síndrome, 21 (41.2%) receberam um diagnóstico de TDAH. Desses, 14 apresentavam

o subtipo combinado (hiperativo-impulsivo e desatento) e 7 o tipo desatento. Houve também uma significativa proporção de 6:1 homens em relação a mulheres, de TDAH na síndrome de deleção 22q11.2. Outro importante achado desse estudo foi uma prevalência aumentada do TDAH em parentes de primeiro grau de pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 e TDAH, sugerindo uma influência genética (Gothelf e cols., 2004; Zagursky e cols., 2006).

A avaliação clínica do TDAH em crianças que possuem síndrome de deleção 22q11.2 está passando por mudanças. Professores e clínicos devem considerar a idade mental das crianças, que geralmente fica de 2 a 4 anos atrás da idade cronológica naqueles com a síndrome de deleção 22q11.2 (Shprintzen, 2000; Gothelf, 2007), e mensurar o tempo que a criança pode esperar para concentrar-se adequadamente. A desatenção também deve ser distinguida da incapacidade para seguir um programa escolar que pode ser muito difícil para o nível acadêmico da criança, especialmente naquelas que tem síndrome de deleção 22q11.2 (Gothelf, 2007), lembrando que o diagnóstico clínico não é particularmente estável ao longo do tempo (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016). Além disso, os pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 apresentam um fenótipo de TDAH bastante variável. A prevalência transversal de TDAH diminui acentuadamente após a infância (Green e cols., 2009; Casarelli e cols., 2016). Antshel e cols. (2013), verificaram que a persistência de TDAH na adolescência em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 é predita por variáveis da infância, incluindo frequências elevadas de TDAH na família e o histórico de depressão na infância (Antshel e cols., 2013; Casarelli e cols., 2016). Segundo Baker e Vorstman (2012), o autismo e o TDAH são os diagnósticos mais frequentes durante a infância, enquanto a ansiedade os transtornos de humor crescem durante a adolescência (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016).

Zagursky e cols. (2006) avaliaram clinicamente e através de entrevistas estruturadas 52 crianças e adolescentes com TDAH e seus pais. A prevalência do TDAH nessa amostra foi de aproximadamente 10 vezes a população geral, que, segundo o DSM IV, está entre 5% a 10% (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, 1994; Zagursky e cols., 2006). Os autores acreditam que a conscientização sobre a possibilidade de prevalência maior de TDAH na síndrome de deleção 22q11.2, particularmente o subtipo desatento, seja importante porque provavelmente será negligenciada pelos pais e médicos. Os autores verificaram uma prevalência de 65% de TDAH em sua amostra, porcentagem um pouco mais alta do que as frequências de 41% a 55% encontradas em outros estudos de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (Feinstein e cols., 2002; Niklasson e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Zagursky e cols., 2006). A intervenção realizada com essas crianças pode interromper a progressão da doença psiquiátrica e melhorar o resultado (Zagursky e cols., 2006). Na população geral, o subtipo hiperativo-desatento é o mais comum no TDAH (Biederman e Faraone, 2004; Zagursky e cols., 2006).

Em amostras populacionais de crianças sem deleção 22q11.2, o TDAH ocorreu em 5% dos indivíduos (American Psychiatric Association, 1994; Jolin e cols., 2012). Estudos visando verificar o risco de TDAH em familiares de indivíduos afetados encontrou um aumento de risco para TDAH nos irmãos de probandos com TDAH (Biederman, 2005; Jolin e cols., 2012).

Desatenção e hiperatividade já foram relatados em síndromes genéticas associadas com deficiência intelectual (Dykens, 2000; Jolin e cols., 2012). Antshel e cols. (2006), encontraram perfis cognitivos, medidos por escores de QI similares entre crianças com síndrome de deleção 22q11.2 com e sem TDAH. Entretanto, os pais classificaram os filhos que tinham síndrome de deleção 22q11.2 e TDAH como tendo

mais prejuízos nas medidas da função executiva (a habilidade de auto-regulamentação, planejamento e organização) em comparação a pais de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 sem TDAH (Antshel e cols., 2006; Jolin e cols., 2012). Os autores citaram ainda que acompanhamentos longitudinais serão necessários para determinar se as crianças com síndrome de deleção 22q11.2 e TDAH, com déficits na função executiva, têm transtornos psiquiátricos mais graves (Jolin e cols., 2012).

Yi e cols. (2014) investigaram crianças com e sem doença cardíaca congênita e seu impacto sob transtornos psiquiátricos e não acharam diferenças significativas nas prevalências entre as duas situações. Em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 com doença cardíaca congênita, as frequências foram de 41% para transtornos de ansiedade, 37% para TDAH e 71% para transtornos psicóticos. Em crianças com a síndrome de deleção 22q11.2 e sem doença cardíaca congênita, as frequências foram 33% para transtornos ansiosos, 41% para TDAH e 64% para transtornos psicóticos. Em comparação, o grupo de doença cardíaca congênita sem a síndrome de deleção, apresentou frequências menores de psicopatologia (25% de transtornos de ansiedade, 6% de TDAH e 13% de transtornos psicóticos). Similarmente, os grupos de síndrome de deleção 22q11.2, independentemente do status de doença cardíaca congênita, tiveram significativo maior déficit neurocognitivo em vários domínios, comparados com o grupo com apenas doenças cardíacas congênitas. Eles concluíram que doenças cardíacas congênitas em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 tem um maior impacto na prevalência de transtornos psiquiátricos e está associado com o aumento de déficits neurocognitivos. Esses achados, logo, sugerem que a deleção 22q11.2 por si só confere significativa vulnerabilidade neuropsiquiátrica nessa população (Yin e cols., 2014).

Entretanto, o TDAH não é um fenótipo de síndrome de deleção 22q11.2 porque não cumpre os seguintes critérios: primeiro, frequências similarmente altas de TDAH

(25- 60%) foram relatadas em associação com outras síndromes neurogenéticas também, incluindo X-frágil, Williams, Prader-Willi, e Turner (Wigren e Hansen, 2005; Leyfer e cols., 2006; Russell e cols., 2006; Sullivan e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008); em segundo lugar, nenhum caso de deleção 22q11.2 foi identificado em crianças com TDAH na população geral (Bastain e cols., 2002; Gothelf e cols., 2008). Assim, nós podemos assumir que TDAH é um caminho comum, não específico para uma variedades de fatores de risco afetando o desenvolvimento do cérebro e seu funcionamento. Além disso, as características clínicas do TDAH parecem ser demasiado amplas e heterogêneas para qualificar o transtorno como um fenótipo comportamental de qualquer condição clínica. Para clarificar essa questão, nós necessitamos comparar mais endofenótipos neurocognitivos específicos relacionados ao TDAH entre indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 e outras síndromes neurogenéticas (Gothelf e cols., 2008).

1.7.5 Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A ocorrência de transtorno obsessivo compulsivo (TOC) já foi relatada em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Vogels e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Gothelf e cols., 2004b; Antshel e cols., 2006; Prasad e cols., 2008; Gothelf e cols., 2009; Faedda e cols., 2015; Casarelli e cols., 2016), sendo considerado como um dos mais prevalentes (Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006). As frequências relatadas variam de 32% (grupo combinado de crianças e adolescentes) (Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006), 33% (idade média de 18 anos) (Gothelf e cols., 2004b; Prasad e cols., 2008), até uma grande variação de 4 a 33% (crianças em idade escolar) (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008).

Jolin e cols. (2012) pontuaram que a frequência de crianças com TOC sem a síndrome de deleção 22q11.2 nos Estados Unidos foi de 16%. Feinstein e cols. (2002) haviam encontrado frequências de TOC similares em pacientes com síndrome de deleção 22q11 e controles com prejuízos cognitivos similares (Feinstein e cols., 2002; Jolin e cols., 2012). O TOC pode ter relação com transtornos de humor na idade adulta.

Em 2004, Gothelf e cols. Investigaram 43 pacientes com a síndrome de deleção 22q11.2, 25 homens e 18 mulheres, com idade entre 6 e 40 anos, com enfoque TOC. Verificaram que 14 (32,6%) dos pacientes fechavam critério para TOC, salientando que as frequências e a severidade das compulsões foi alta em toda a amostra, sendo que em 35 pacientes (83,4%) havia pelo menos um sintoma para obsessão ou compulsão. O sintoma mais comum, abrangendo mais de 25% dos pacientes afetados, no subgrupo com transtorno obsessivo compulsivo foi obsessão com contaminação, obsessões agressivas, preocupações somáticas, acumulações, questões repetitivas e limpeza. No subgrupo sem transtorno obsessivo compulsivo, os sintomas mais comuns foram obsessões de contaminação e compulsão por limpeza e questões repetitivas (ruminações). A idade média do aparecimento do início transtorno obsessivo compulsivo foi de 10,7 anos e do transtorno obsessivo propriamente dito de 13,1. Os diagnósticos psiquiátricos mais comuns nos 14 pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 com transtorno obsessivo compulsivo foram fobia específica (7), transtorno oppositor desafiante (4), transtorno de ansiedade generalizada (3) e transtorno distímico (3). Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, estereotípias, perseverações, depressão psicótica, e transtorno de ajustamento foram encontradas em um paciente cada (7%). Pacientes com transtorno obsessivo compulsivo foram similares em idade (17,6 versus 18,6) e em QI total (73,3 versus 75,4) comparando com pacientes sem transtorno obsessivo compulsivo. A idade média de início de TOC da amostra foi 13,1 anos. Além

disso, 7 pacientes (16,3%) apresentavam transtornos psiquiátricos (4 com esquizofrenia, 2 com transtorno esquizoafetivo e 1 com depressão psicótica), incluindo 6 dos 23 adultos (26,1%). A idade média do começo da psicose foi 19,1 anos. Nove pacientes (20,9%) tinham transtorno distímico, um tinha transtorno depressivo maior e nenhum dos pacientes fechou o critério de DSM-IV para transtorno afetivo bipolar. Dezesesseis pacientes (37,2%) tinham TDAH, 10 do tipo misto e 6 predominantemente do tipo desatento. Dois (4,7%) dos pacientes apresentavam estereotípias e apenas um paciente tinha tiques motores. Não houve diferenças significativas encontradas nas frequências de qualquer transtorno psiquiátrico entre homens e mulheres. Seis dos 43 casos de síndrome de deleção 22q11.2 (14%) foram do tipo herdadas: uma mãe e seus três filhos, e uma mãe e sua filha. O QI médio da amostra foi o seguinte: total, 74,7; verbal, 75,6; e de performance, 77,8. Os pacientes foram recrutados do departamento de genética clínica de dois dos maiores hospitais da região central de Israel e representam mais de 90% dos pacientes com FISH positivo diagnosticados no departamento desde 1995 quando FISH foi introduzido em Israel (Gothelf e cols., 2001). O estudo foi restrito a pacientes nos quais a síndrome de deleção 22q11.2 foi confirmada através de hibridização in situ fluorescente (FISH) (Gothelf e cols., 2004). Finalmente, Gothelf e cols. (2004b) ainda sugerem que as altas taxas de TOC encontradas em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 podem fornecer um insight para as bases genéticas do TOC (Gothels e cols., 2004b; Prasad e cols., 2008).

Por outro lado, para Gothelf (2007) relata que alguns comportamentos anormais vistos em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 não fechavam critérios definidos pela classificação oficial de transtornos mentais, o Manual Diagnóstico e Estatístico de

Transtornos Mentais, Quarta Edição Revisada, Texto Revisado (DSM-IV-TR). O autor usou como exemplo comportamentos repetitivos estereotipados, que são comuns e

devem ser interpretados como TOC (Gothelf, 2007).

Um estudo de Gothelf e cols. (2004), relatou que o TOC foi notado em um terço dos indivíduos que tinham síndrome de deleção 22q11.2. Os rituais mais prevalentes foram lavagem e limpeza excessivas, acumulação e preocupações somáticas. Entretanto, a apresentação difere do TOC visto em adultos ou em crianças tipicamente em desenvolvimento. Obsessões são muito menos comuns, e geralmente não há tentativa de resistir às compulsões ou o reconhecimento da anormalidade de sua natureza, tal como a motivação para mudar esses hábitos é baixa. Normalmente, o comportamento repetitivo é relacionado com perguntas (Gothelf e cols., 2004) que muitas vezes estão relacionadas a eventos futuros devido aos quais a criança está ansiosa ou ansiosa a realizar. Por exemplo, as crianças com síndrome de deleção 22q11.2 a quem foi prometido um brinquedo novo, podem repetidamente e incansavelmente perguntar a seus pais, “Quando nós vamos para a loja de brinquedos?”. Debbane e cols. (2005) sugeriram que crianças que possuem síndrome de deleção 22q11.2 podem estar preocupadas com o tempo porque a sua percepção sobre o tempo está prejudicada (Debbane e cols., 2005). Perguntas repetitivas e outros comportamentos repetitivos também são comuns em crianças com outras síndromes genéticas, como, por exemplo, síndromes de Williams e de Prader-Willi, e em crianças com outras deficiências de desenvolvimento, como transtorno do espectro autista (Dykens e cols., 1996; Mervis e Klein-Tasman, 2000; Gothelf, 2007). Como esses não são os sintomas mais comumente vistos em crianças tipicamente em desenvolvimento e com TOC, alguns clínicos os definem separadamente como comportamentos perseverantes ou estereotipados (Gothelf, 2007).

1.7.6 Transtornos de Ansiedade

Transtornos ansiosos são comuns em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (Swillen e cols., 1999; Murphy e cols., 1999; Woodin e cols., 2001; Cuneo, 2001;

Feinstein e cols., 2002; William e Owen, 2004 ;Gothelf e cols, 2004; Gothelf e cols. 2004b; Baker e Skuse, 2005; Jolin e cols., 2006; Antshel e cols., 2006; Lewandowski e cols., 2007; Prasad e cols., 2008; Gothelf e cols, 2008; Jolin e cols., 2009; Young e cols., 2011; Hooper e cols., 2013; Baighman e cols, 2015; Swillen eMcDonald-McGinn, 2015). Fobias simples foram relatadas em 61% das crianças com síndrome de deleção 22q11.2 (Feinsteins e cols., 2002; Jolin e cols., 2006), fobia social em 22,6% das crianças, além de transtorno de ansiedade generalizada e de separação (16,7%) (Vogels e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2009; Calles Jr., 2011; Faedda e cols., 2015). Também foram descritas fobia específica e fobia social (23-61%), transtorno de ansiedade generalizada (17-29%) e transtorno de ansiedade de separação (16-21%) (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols.,2004; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008).

Antshel e cols. (2006) detectou um número significativo de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 com transtorno de ansiedade generalizada (16,7%) (Antshel e cols., 2006; Calles Jr., 2011). Os transtornos de ansiedade, especialmente fobias específicas, transtorno de ansiedade social, e transtorno de ansiedade de separação, são descritos entre 30 a 40% dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2. Nesses pacientes, as frequências de ansiedade aumentam durante a adolescência e no início da vida adulta (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016).

A frequência de transtornos ansiosos na infância entre as idades de 9 e 17 anos, sem síndrome de deleção 22q11.2, é de 13% (Schaffer e cols., 1996; Jolin e cols., 2012). Jolin e cols. (2012) citam os transtornos de ansiedade como os transtornos psiquiátricos mais frequentes em crianças com síndrome de deleção 22q11.2.

Ansiedades, medos e fobias são frequentemente relatadas em crianças com

síndromes genéticas associadas com deficiência intelectual (Dykens, 2000; Jolin e cols., 2012). Emerson (2003) em estudo de base populacional de crianças com déficit intelectual (sem deleção 22q11.2) encontrou que essas crianças são 2,5 vezes mais propensas a ter transtornos ansiosos do que crianças sem déficit intelectual. Os transtornos ansiosos podem ser precursores de sérios transtornos psiquiátricos, como depressão maior (Axelson e Birmaher, 2001; Jolin e cols., 2012). Para determinar se as crianças com síndrome de deleção 22q11.2 e um transtorno de ansiedade estão em risco de desenvolver transtornos de humor, se faz necessária a realização de mais estudos (Jolin e cols., 2012). Além disso, transtornos de humor e de ansiedade possuem uma trajetória de desenvolvimento distinta, o que é consistente com achados de outros estudos prévios (Green e cols., 2009; Fung e cols., 2010; Schneider e cols., 2014). Como na população geral, transtornos de humor e de ansiedade foram comorbidades comuns (Schneider e cols., 2014). Os autores ainda constataram que os transtornos de ansiedade foram especialmente prevalentes entre crianças e adolescentes e que seus dados destacaram a relevância da ansiedade em pelo menos alguns indivíduos. O transtorno de ansiedade generalizada, a fobia específica e a fobia social foram os transtornos de ansiedade mais frequentes durante a infância e a adolescência. Considerando que a frequência de fobia específica é semelhante aquela de indivíduos com deficiência intelectual, fobia social e transtorno de ansiedade generalizada parecem estar aumentados na síndrome de deleção 22q11.2 (Dekker e Koot, 2003; Schneider e cols., 2014). Esses achados, segundo os autores, combinados com a alta frequência de transtorno do espectro autista, indica que as dificuldades no domínio social devem representar características chave na síndrome de deleção 22q11.2 (Baker e Vorstman, 2012; Schneider e cols., 2014).

Baker e cols. (2005) encontraram como respectivos odds ratio de transtorno

ansioso ou de humor cerca de 2,6 e 2,0 vezes maior entre indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 comparados a controles (Baker e cols., 2005). Porém, enquanto muito estudos verificaram a ocorrência de diagnósticos psiquiátricos específicos em síndrome de deleção 22q11.2 existem, surpreendentemente, poucos estudos que acessaram comorbidades psiquiátricas específicas (Ousley e cols., 2013).

Em 2009, Jolin e cols. pesquisaram 24 crianças com idade média de 9,7 anos e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, selecionadas de forma randomizada. Para tanto, as crianças e os seus pais foram investigadas utilizando entrevistas diagnósticas estruturadas e padronizadas. Um diagnóstico foi considerado presente quando os critérios diagnósticos do DSM-IV foram atendidos na entrevista com o pai ou com a criança. Em 79% da amostra foi possível fechar critério para ao menos um transtorno psiquiátrico do DSM-IV e mais de um terço fecharam em mais de um diagnóstico. Transtornos ansiosos (54%) foram comuns. Os pesquisadores concluíram que transtornos afetivos, ansiosos, de atenção e comportamentais foram relativamente comuns nesse grupo de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2. Nenhuma criança fechou critério para transtorno afetivo bipolar ou esquizofrenia (Jolin e cols., 2009).

Ainda sobre a associação de transtornos ansiosos com outros quadros psiquiátricos, Gothelf e cols. (2013), em um estudo longitudinal em dois centros, investigaram 125 crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2. Constataram que os preditores para a presença de transtorno psicótico, bem como para a severidade de sintomas positivos no seguimento do estudo foram idênticos. Verificaram que 9 de 10 indivíduos com um transtorno psicótico emergente tiveram transtorno de ansiedade como quadro inicial. O estudo encontrou que a idade de início para um transtorno psicótico foi entre 14 e 22 anos em 82,6% dos casos. Concluíram que é

importante avaliar a presença de transtornos ansiosos nas crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, como um fator de risco maior para a emergência de transtornos psicóticos, os quais usualmente ocorrem durante o final da adolescência nessa população (Gothelf e cols., 2013).

Baker e Vorstman (2012) verificaram que o autismo e o TDAH são os diagnósticos mais frequentes durante a infância, enquanto que a ansiedade os transtornos de humor aumentam durante a adolescência (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016). Segundo Gothelf e cols. (2008) não é surpreendente que muitos tipos de deficiências de desenvolvimento sejam acompanhadas por problemas comportamentais e transtornos psiquiátricos, considerando que todas as crianças com deficiência de desenvolvimento compartilham fatores de risco comuns de isolamento social e rejeição, deficiências nas habilidades sociais e de vida diária, baixa-estima e superproteção dos pais (Gothelf e cols., 2008).

1.7.7 Transtornos de Humor

Altas frequências de transtornos afetivos em crianças e em adultos com síndrome de deleção 22q11.2 já foram relatadas (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Vogels e cols., 2002; William e Owen, 2004; Gothelf e cols., 2004b; Gothelf e cols., 2009; Antshel e cols., 2006; Prasad e cols., 2008; Faedda e cols., 2015; Baghman e cols., 2015; Swillen e McDonald-McGinn, 2015). Além disso, alguns pesquisadores afirmam que um em quatro pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 desenvolverão esquizofrenia, e um em cada seis pacientes desenvolverão transtorno depressivo maior (Murphy e cols., 1999; Maynard e cols., 2002). Outros autores dizem ser de início precoce, entre crianças e adolescentes com a síndrome, o transtorno de humor bipolar (Papoulos e cols., 1996; Jolin e cols., 2006). Os transtornos mais prevalentes

consistentemente já relatados incluem os transtornos depressivos (28%- 37%) (Arnold e cols., 2001; Niklasson e cols., 2002; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Jolin e cols., 2006) e episódios depressivos (Papolos e cols., 1996; Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf., 2007). Também, já foi descrito que os transtornos de humor (particularmente transtorno de depressão maior e distímia) estão presentes em 20 a 30% dos pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 (Antshel e cols., 2006; Casarelli e cols., 2016). A ocorrência, em geral, de problemas comportamentais incluindo ansiedade, depressão e obsessões (características internalizantes), mais do que agressividade ou raiva (características externalizantes) na síndrome (Swillen e cols., 1999; Woodin e cols., 2001; Cuneo, 2001).

O aumento da prevalência de transtornos de humor, incluindo depressão unipolar e bipolar em síndrome de deleção 22q11.2 já é reconhecido (Papolos e cols., 1996; Arnold e cols., 2001; Baker e cols., 2005; Ousley e cols., 2013). Por exemplo, Baker e cols. (2005) encontraram como respectivos odds ratio de transtorno ansioso ou de humor cerca de 2,6 a 2,0 vezes maior entre indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 quando comparados a controles. Enquanto muito estudos verificaram a ocorrência de diagnósticos psiquiátricos específicos em síndrome de deleção 22q11.2 existem, surpreendentemente, poucos estudos que detectaram comorbidades psiquiátricas específicas (Ousley e cols., 2013).

Porém, segundo Baker e Vorstman (2012), o autismo e o TDAH são os diagnósticos mais frequentes durante a infância, enquanto a ansiedade os transtornos de humor crescem durante a adolescência (Baker e Vorstman, 2012; Casarelli e cols., 2016), sendo que mais de 25% desses indivíduos desenvolverão doenças psiquiátricas maiores tais como esquizofrenia, transtorno do humor bipolar, e depressão maior no final da adolescência e início da idade adulta (Pulver e cols., 1994; Papolos e cols.,

1996; Murphy e cols., 1999; Usiskin e cols., 1999, Baker e Skuse., 2005; Hooper e cols., 2013). Ainda, Antshel e cols. (2006) comparando 84 crianças com síndrome de deleção 22q11.2, com idade média de 11,75 anos e 55% do sexo masculino, com amostras pareadas e controles na comunidade (Antshel e cols., 2006). No grupo com síndrome de deleção 22q11.2, 10 crianças (12%) foram diagnosticadas com transtorno de depressão maior, o que foi significativamente maior do que nos controles. O grupo com síndrome de deleção 22q11.2 foi também o único grupo nos quais as crianças foram diagnosticadas com transtorno distímico e transtorno bipolar (Antshel e cols., 2006; Calles Jr, 2011). Ainda sobre o transtorno bipolar em crianças em síndrome de deleção 22q11.2, um grupo de 26 pacientes com idades entre 5 a 34 anos com a síndrome foram avaliados para doenças psiquiátricas (Carlson e cols., 1997). Considerando o diagnóstico do espectro do transtorno bipolar (ex: bipolar tipo I, bipolar tipo II, ciclotimia, e a mania do transtorno esquizoafetivo), 12 dos 19 pacientes com idade menor que 18 anos e 6 dos 7 pacientes com mais de 18 anos, fecharam critério diagnóstico para espectro bipolar (Calles Jr, 2011).

Por outro lado, Schneider e cols. (2014), afirmam que a prevalência do transtorno de humor bipolar não parece ser maior em indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 do que na população geral, um padrão consistente com achados em estudos prévios (Antshel e cols., 2006; Green e cols., 2009; Jolin e cols., 2009; Antshel e cols., 2010; Fung e cols., 2010; Schneider e cols., 2014). Isso contrasta com relatos iniciais sobre o fenótipo psiquiátrico da síndrome de deleção 22q11.2 que indicou transtorno bipolar em pequenas coortes (Papolos e cols., 1996; Gothelf e cols., 1999; Schneider e cols., 2014). Papolos e cols. (1996) detectaram uma frequência extremamente alta (52%) de transtorno afetivo bipolar em crianças e jovens adultos com síndrome de deleção 22q11.2. Este achado teve um impacto tremendo na prática clínica

e levou a prescrição de estabilizadores de humor numa grande proporção de pacientes (Gothelf e cols., 2007d; Gothelf e cols., 2008). Entretanto, os achados não foram confirmados em estudos posteriores, que observaram frequências relativamente altas, 10 a 20%, para transtorno depressivo maior e distímia em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, mas frequências de apenas 2 a 4% para o transtorno afetivo bipolar (Murphy e cols., 1999; Feinstein e cols., 2002; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008).

A mudança de humor na síndrome de deleção 22q11.2 usualmente é descrita como parte do TDAH ou comportamento opositor, e tende a ocorrer na ausência de outros sintomas necessários para um diagnóstico de episódio maníaco, por exemplo, pensamentos megalomaniacos, aumento da energia, diminuição da necessidade para dormir e aceleração do pensamento (Gothelf, 2007).

Schneider e cols. (2014) acreditam que seja possível que alguns indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 experienciem períodos de labilidade no humor sem fechar critério para um episódio completo de mania ou hipomania. Corroborando com essa informação, inicialmente, Papolos e cols.(1996) relataram altas frequências de transtorno bipolar (47%) em um grupo de crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2, embora estudos subsequentes tenham falhado em replicar esse achado (Papolos e cols., 1996; Prasad e cols., 2008). Em 1996, Papolos e cols., do grupo Montefiore, conduziram um estudo sistemático sobre transtornos psiquiátricos em um grupo de 25 pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 clinicamente diagnosticada.

Foram incluídos 19 crianças e adolescentes com idade entre 5 a 18 anos (média 12,6 anos) e seis adultos. Nas crianças e adolescentes, os autores verificaram uma prevalência maior (53%) de transtorno de humor bipolar (principalmente do tipo II), seguido por TDAH (47%), transtornos ansiosos (21%), transtornos depressivos (21%) e

transtorno opositor desafiante (TOD) (11%). Os seis adultos do grupo possuíam um diagnóstico de transtorno do humor bipolar e quatro tinham sintomas psicóticos. Os autores propuseram uma possível associação entre transtorno do humor bipolar e síndrome de deleção 22q11.2 (Papolos e cols., 1996; Jolin e cols., 2006).

Em 2002, Feinstein e cols. verificaram uma frequência aumentada de depressão maior em controles (21%) quando comparados a pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 (14%), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (Feinstein e cols., 2002; Jolin e cols., 2012).

Gothelf e cols. (2013) realizaram estudo longitudinal em dois centros de estudo envolvendo 125 crianças e adolescentes com a síndrome de deleção 22q11.2, e concluíram que a frequência de transtornos de humor tende a diminuir durante a infância e aumentar durante a adolescência (Gothelf e cols., 2013). Adicionalmente, Green e cols. (2009) relataram os dados de duas grandes coortes de indivíduos com síndrome de deleção 22q11.2 de Israel e da Europa Ocidental para caracterizar o fenótipo neuropsiquiátrico da infância à idade adulta. Para tanto, avaliaram indivíduos com a síndrome (n=142) com idades entre 5 e 54 anos de idade, através de entrevistas clínicas estruturadas para transtornos psiquiátricos e versões apropriadas à idade dos testes de inteligência de Weschler. Os autores verificaram que distúrbios psicóticos e depressão foram incomuns na infância, mas aumentaram de frequência durante a vida adulta. Identificaram transtornos depressivos em 40,7% dos adultos jovens, com idades entre 18 e 24 anos de idade; transtornos psicóticos em 32,1% dos adultos, com idade maior que 24 anos (Green e cols., 2009).

A prevalência do transtorno de humor bipolar é pequena em jovens sem síndrome de deleção 22q11, variando de 0% a 2% (Merikangas e Avenevoli., 2002; Jolin e cols., 2012). A mania foi encontrada em 1,5% dos controles. Aneja e cols. (2007)

também encontraram que sintomas maníacos não foram mais prevalentes em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 quando comparadas com os grupos controles. Entretanto, a depressão na infância foi associada com um aumento do risco de transtorno bipolar em crianças sem síndrome de deleção 22q11.2 (Geller e cols., 2001; Jolin e cols., 2012). Assim, um acompanhamento de crianças com síndrome de deleção 22q11.2 é necessário para determinar se eles estão em risco aumentado de ter transtorno do humor bipolar (Jolin e cols., 2012).

Os déficits na função executiva foram encontrados em pacientes com transtorno do humor bipolar e esquizofrenia, sendo que o TOC pode ter relação com transtornos de humor na idade adulta (Heinrichs e Zakzanis., 1998; Pavuluri e cols., 2006; Jolin e cols., 2012). Henin e cols. (2007) em estudo retrospectivo de adultos com e sem transtorno de humor bipolar, encontraram que pacientes com transtorno de humor bipolar tinham taxas significativamente maiores de transtornos ansiosos na infância e transtornos disruptivos, incluindo TDAH e TOC (Henin e cols., 2007).

Em 2014, Tang e cols. realizaram um estudo transversal com 112 indivíduos, com idades entre 8 e 45 anos, com diagnóstico confirmado de síndrome de deleção 22q11.2. Encontraram dados compatíveis com psicopatologia comum nessa síndrome, além de que 79% fecharam critério diagnóstico para um transtorno no momento da avaliação. Os critérios para transtorno de humor foram fechados em 14% dos casos (Tang e cols., 2014).

1.8 Outros transtornos psiquiátricos

Os transtornos mais prevalentes consistentemente relatados incluem transtorno oppositor desafiante (Papolos e cols., 1996; Murphy e cols., 1999; Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; William e Owen, 2004; Gothelf e cols., 2004a; Jolin e cols.,

2006; Gothelf e cols., 2007; Gothelf e cols., 2008; Baighman e cols., 2015) com uma frequência de 11 a 43% dos casos (Papolos e cols., 1996; Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Jolin e cols., 2006) e em outros estudos entre 16 a 43% (Arnold e cols., 2001; Feinstein e cols., 2002; Gothelf e cols., 2004; Antshel e cols., 2006; Gothelf e cols., 2008). Schneider e cols. (2014) verificaram que a prevalência do transtorno opositor desafiante foi ligeiramente maior do que na população geral, mas foi similar ao que foi descrito em jovens com deficiência intelectual (Dekker e Koot, 2003; Kessler e cols., 2012; Schneider e cols., 2014). Os indivíduos diagnosticados com transtorno opositor desafiante que mostraram um maior grau de comprometimento dentro da família são frequentemente descritos como introvertidos por pessoas de fora da família. Comparado com o transtorno opositor desafiante, o transtorno de conduta foi raramente diagnosticado, sugerindo que distúrbios disruptivos graves estão sub representados na síndrome de deleção 22q11.2 (Schneider e cols., 2014).

Na síndrome de deleção 22q11.2, anormalidades do desenvolvimento inicial de crianças afetadas são descritas, como hipotonia, atraso psicomotor e alterações motoras de desempenho (Van Aken e cols., 2007; Casarelli e cols., 2016). Porém, esses indivíduos não foram investigados no final da infância e na adolescência (Casarelli e cols., 2016). Igualmente, a maioria dos indivíduos afetados têm déficit de linguagem, motor, de processamento visoespacial, função executiva, memória e cognição social (Golding- Kushner e cols., 1984; Gerdes e cols., 1999; Bearden e cols., 2001; Kiley-Brabeck e Sobin, 2006; De Smedt e cols., 2007; Ousley e cols., 2007; Van Aken e cols., 2007; Goldenberg e cols., 2012; Howley e cols., 2012; Yin e cols., 2014).

A alta proporção de transtornos de linguagem em crianças com deleção 22q11.2 está relacionada em parte com a frequência de disfunção de palato, na forma de insuficiência velo faríngea ou fenda palatina (Cuneo, 2001). Anormalidades da fala,

incluindo atraso de início da fala; mais tempo do que o esperado para o desenvolvimento da função cognitiva, em crianças pré-escolares; hipernasalidade, erros fonológicos e motores; e o uso de linguagem compensatória em crianças de todas as idades (Rommel e cols., 1999; Solot e cols., 2001; Cuneo, 2001). As habilidades de linguagem expressiva são mais prejudicadas do que as habilidades de linguagem receptiva (Solot e cols., 2001; Cuneo, 2001). Em crianças de idade escolar, a fala prejudicada e o desenvolvimento da linguagem se mantêm presente (Cuneo, 2001). O desenvolvimento da linguagem permanece inferior à capacidade cognitiva, não sendo encontrada correlação entre o prejuízo de linguagem e o QI (Solot e cols., 2001; Cuneo, 2001). A terapia otimizada para crianças com deleção 22q11.2 requer avaliação completa, tanto de ferramentas de fala quanto de linguagem (Cuneo, 2001).

As dificuldades de aprendizagem foram parte do fenótipo da síndrome de deleção 22q11.2 originalmente descrito por Shprintzen e cols. em 1978. Com o aumento da identificação de pessoas com a deleção, um padrão de disfunção cognitiva ou fenótipo comportamental se tornou aparente (Flint e Yule, 1994; Cuneo, 2001). O fenótipo comportamental é um padrão característico de observações motoras, cognitivas, linguísticas e sociais, consistentemente associadas com um transtorno biológico ou genético (Flint e Yule, 1994; Cuneo, 2001). Anomalias características foram relatadas no desenvolvimento motor, neurodesenvolvimento e comportamento (Cuneo, 2001).

Bebês e crianças pequenas com a deleção 22q11.2 demonstram um atraso de desenvolvimento tanto em atividades motoras, como engatinhar e andar (Swillen e cols., 1997; Cuneo, 2001). Muitas têm hipotonia (Lipson e cols., 1991; Cuneo, 2001), o que diminui com a idade (Cuneo, 2001). Crianças de mais idade têm atraso nas habilidades motoras, especialmente a coordenação equilíbrio (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001).

Indivíduos com a síndrome de deleção 22q11.2 possuem ferramentas sociais pobres e déficits na atenção e no pensamento (Cuneo, 2001). O tipo de problema comportamental e a disfunção cognitiva parecem estar relacionados: quanto maior o prejuízo intelectual, mais severos são os problemas de pensamento (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001). O tipo e a extensão dos problemas comportamentais não diferem entre meninos e meninas, e esses problemas aumentam com a idade (Swillen e cols., 1999; Cuneo, 2001).

Em crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 foi relatado um temperamento comum e sintomas comportamentais que incluem ferramentas sociais pobres, problemas com interação social, retraimento social, um “afeto brando com a mínima expressão facial” e a exibição de comportamentos extremos como inibição e impulsividade ou seriedade e timidez (Golding-Kushner e cols., 1985; Swillen e cols., 1999a; Prasad e cols., 2008). Além disso, já foi descrito que crianças com síndrome de deleção 22q11.2 exibiram um significativo apego com a mãe ou outro cuidadores, e exibiam comportamento de apego, o qual pode ser associado com ansiedade de separação (Swillen e cols., 2000; Vogels e cols., 2002; Prasad e cols., 2008).

O perfil neurocognitivo também é altamente variável, tanto entre indivíduos quanto durante o curso de desenvolvimento. Da infância em diante, atrasos motores, frequentemente com hipotonia, e déficits de fala/linguagem são comumente observados (Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Estudos transversais usando relatórios dos pais e professores mostraram que crianças com síndrome de deleção 22q11.2 apresentavam comportamentos internalizantes significativos quando comparados aos colegas (Swillen e cols., 1999; Briegel e cols., 2008; Swillen e McDonald-McGinn, 2015), a crianças com atrasos de fala (Swillen e cols., 2001 e Swillen; McDonald-McGinn, 2015) e a crianças com

fissuras (Jansen e cols., 2007; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

O aumento na frequência da maioria dos transtornos psiquiátricos em crianças com síndrome de deleção 22q11.2 é similar aquelas em crianças com outros transtornos de desenvolvimento (Feinstein e cols., 2002; Baker e Skuse, 2005; Swillen e McDonald-McGinn, 2015).

Briegel e cols. (2008) investigaram um total de 126 pacientes na Fundação Alemã para síndrome de deleção 22q11.2 diagnosticados por FISH, com idades entre 4 e 17 anos. Os cuidadores primários de 77 indivíduos (61,1%) preencheram e enviaram questionários. O estudo compreendeu 43 meninos e 34 meninas com a síndrome, com idades entre 4 e 16 anos. Trinta e oito crianças tinham 4 a 6 anos de idade, 23 participantes com 7 a 10 anos, e 16 participantes com 11 a 16 anos de idade. Quarenta e seis dos 76 participantes não conseguiram caminhar antes dos 19 meses de idade, e 50 de 65 não conseguiram falar mais de três palavras, exceto “mãe” e “papai”, antes dessa idade. Trinta e seis dos 77 participantes foram para o jardim de infância. Trinta e três dos 41 indivíduos restantes participaram de uma escola especializada em fornecer educação para crianças com necessidades especiais. Onze desses trinta e três sujeitos frequentaram escolas para alunos com deficiência intelectual. Vinte e dois pais estimaram a inteligência de seus filhos como normal, 27 como abaixo da média, e 20 com deficiência intelectual. Oito cuidadores primários não conseguiram tomar uma decisão acerca do tema (Briegel e cols., 2008).

No mesmo estudo de Briegel e cols. (2008), quarenta e seis dos 76 indivíduos (28 homens e 18 mulheres) foram avaliados clinicamente em pelo menos uma das escalas CBCL (Child Behaviour Checklist). Trinta e cinco dos 76 indivíduos (24 meninos, 11 meninas) tiveram um escore de problema total na faixa clínica ($T > 63$). Vinte e seis dos 76 (15 homens, 11 mulheres) foram classificados clinicamente para

problemas sociais, 23 dos 76 (16 homens e 7 mulheres) para problemas internalizantes e 18 dos 76 (12 homens e 6 mulheres) para problemas de atenção e problemas externalizantes. Escores significativamente altos puderam ser encontrados para homens nas escalas de problemas ($p=0,04$) e escala de problemas internalizantes ($p=0,044$). Crianças sem um defeito cardíaco congênito tiveram escores significativamente menores em escalas de problemas sociais ($p=0,019$), depressão ansiosa ($p=0,01$), problemas internalizantes ($p=0,04$) e problemas totais ($p=0,027$) do que indivíduos com defeito cardíaco. Os indivíduos que tinham sido classificados como mentalmente incapacitados por seus cuidadores primários tiveram resultados significativamente mais elevados nas escalas CBCL do que o restante do grupo de estudo: problemas sociais ($p=0,008$), problemas de pensamento ($p=0,000$), problemas de atenção ($p=0,000$), comportamento delinquente ($p=0,000$), comportamento agressivo ($p=0,02$), externalizantes ($p=0,004$) e problemas totais ($p=0,001$). Os cuidadores primários de todos os 49 indivíduos com idade entre 6 e 17 anos preencheram o questionário “VSK” (Behaviour and Social Communication Questionnaire) e onze indivíduos atingiram ou ultrapassaram o limite, indicando um possível transtorno de espectro autista. Os indivíduos que tinham sido classificados como portadores de deficiência intelectual apresentaram resultados no VSK significativamente maiores ($p=0,004$). Indivíduos com um possível transtorno do espectro autista apresentaram resultados significativamente maiores em seguimentos de escala CBCL: arredios ($p=0,004$), problemas sociais ($0,011$), problemas de pensamento ($p=0,010$), problemas de atenção ($0,023$) e problemas totais ($0,030$). Os autores concluíram que, comparados com a população geral, crianças e adolescentes com síndrome de deleção 22q11.2 apresentam um marcante aumento das frequências de problemas comportamentais clínicos que são positivamente correlacionados com o estresse dos pais, parecendo aumentar ainda mais com a idade

das crianças (Briegel e cols., 2008).

Na verdade, não é surpreendente que muitos tipos de deficiências de desenvolvimento sejam acompanhadas por problemas comportamentais e transtornos psiquiátricos, considerando que todas as crianças com deficiência de desenvolvimento compartilham fatores de risco comuns de isolamento social e rejeição, deficiências nas habilidades sociais e de vida diária, baixa-estima e superproteção dos pais (Gothelf e cols., 2008).

Faedda e cols. (2015) descreveram o desenvolvimento de catatonia em uma adolescente com síndrome de deleção 22q11.2 que não foi diagnosticada até os 15 anos de idade, afirmando também que a catatonia pode ser uma apresentação relativamente comum em pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 com manifestações psiquiátricas refratárias ao tratamento (Faedda e cols., 2015; Casarelli e cols., 2016).

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho visamos revisar os achados psiquiátricos presentes em crianças com a síndrome de deleção 22q11.2. Utilizamos os descritores “22q11 Deletion Syndrome”, “DiGeorge Syndrome”, “psychiatric disorders” e “child”. A revisão não se limitou a um período específico de tempo e englobou todos os estudos presentes neste banco de dados até janeiro de 2017. Foram incluídos na revisão trabalhos em língua inglesa e espanhola.

A síndrome de deleção 22q11.2 possui mais de 180 achados fenotípicos descritos, nenhum patognomônico. Logo, o indivíduo acometido pode ter características evidentes de alguma síndrome, ou simplesmente não demonstrar fenótipo compatível. Acomete múltiplos órgãos e necessita de vários especialistas da área da saúde para manejá-la, embora muitas vezes o médico geneticista acabe sendo o primeiro a diagnosticá-la. Como o diagnóstico se dá, principalmente, através de método FISH, e não através do “teste do pezinho” convencional. Muitos casos passam despercebidos na clínica cotidiana e muito pouco se sabe a respeito na clínica do médico generalista, apesar da crescente gama de artigos no tema. Nota-se, igualmente, a grande variabilidade de transtornos psiquiátricos na síndrome, sendo inclusive considerada como o maior preditor biológico para esquizofrenia.

Embora vários transtornos psiquiátricos tenham sido citados, muitos estudos concordam que, na faixa etária da infância, há um discreto aumento de transtornos ansiosos e de déficit de atenção e hiperatividade, porém poucos estudos abarcam apenas a faixa etária infantil, e muito pouco se pesquisou, ainda hoje, sobre a problemática no período da infância, período em que podemos planejar o correto manejo dos pais e dos profissionais de saúde.

Somam-se a isso o fato de não termos muitos estudos na área de forma longitudinal e prospectiva, com amostras maiores, reduzindo assim as limitações metodológicas. Com mais estudos no tema poderíamos prospectar manejos adequados frente à família e ao paciente, melhorar suas qualidades de vida e introduzir métodos diagnósticos e medicamentosos em tempo.

3. OBJETIVO

Revisar os transtornos psiquiátricos em crianças com síndrome de deleção 22q11.2

4. METODOLOGIA

Realizamos uma revisão utilizando-se do banco de dados PubMed e dos descritores “*22q11 Deletion Syndrome*”, “*DiGeorge Syndrome*”, “*psychiatric disorders*” “*child*”. A revisão se deu até janeiro de 2017. Foram incluídos na revisão trabalhos de língua inglesa e espanhola.

5 REFERÊNCIAS

AACAP. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *JamAcad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(Suppl):27S–45S.

Ahuja A, Martin J, Langley K, Thapar A. Intellectual disability in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2013; 163:890–895. e1.

Alsobrook JP 2nd, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessivecompulsive disorder in females but not males. *Am J Med Genet*. 2002; 114:116–120

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

Aneja, A., Fremont, W.P., Antshel, K.M., Faraone, S.V., AbdulSabur, N., Higgins, A.M., et al. Manic symptoms and behavioral dysregulation in youth with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J. Child Adolesc. Psychopharm.* 2007; 17, 105– 114.

Angkustsiri K, Leckliter I, Tartaglia N, Beaton EA, Enriquez J, Simon TJ. An examination of the relationship of anxiety and intelligence to adaptive functioning in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2012; 33:713–720.

Angkustsiri K, Goodlin-Jones B, Deprey L, Brahmabhatt K, Harris S, Simon TJ. Social impairments in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS): autism spectrum disorder or a different endophenotype? *J Autism Dev Disord*. Sep 18.2013 Epub ahead of print.

Antshel KM, Conchelos J, Lanzetta G, et al. Behavior and corpus callosum morphology relationships in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Psychiatry Res* 2005;138:235–45.

Antshel, K. M. Fremont, W.; Roizen, N.J.; Shprintzen, R.; Higgins, A.M.; Dhamoon, A.; Kates, W.R. ADHD, major depressive disorder And simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with Velocardiofacial syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2006, 45, 596-603.

Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, Abdulsabur N, Higgins AM, Shprintzen RJ, Kates WR. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). *J Autism Dev Disord*. 2007; 37:1776–1786.

Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49:333–344.

Antshel KM, Hendricks K, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates

WR. The longitudinal course of attention deficit/hyperactivity disorder in velo-cardio-facial syndrome. *J Pediatr*. 2013; 163:187–193. e1.

Aresvik DM, Lima K, Øverland T, Mollnes TE e Abrahamsen TG. Increased Levels of Interferon-Inducible Protein 10 (IP-10) in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2016, 83, 188–194

Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res* 2001;52:167–70

Armando M, Papaleo F e Vicari S. COMT Implication in Cognitive and Psychiatric Symptoms in Chromosome 22q11 Microdeletion Syndrome: A Selective Review. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 2012, 11, 273-281

Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R. 2001. Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet*. 2001 ; 105:354–362.

Arvystas M, Shprintzen RJ. Craniofacial morphology in the velo-cardio-facial syndrome. *J Craniofac Genet Devel Biol* 1984;4:39–45.

Axelson, D.A., Birmaher, B., 2001. Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress. Anxiety* 14, 67–78.

Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics. B: Neuropsychiatric Genetics* 2003;123, 64–69.

Baker K, Skuse D. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: Psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005; 186:115–120.

Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S, Scambler P, Skuse D. COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 2005;58:23–31.

Baker K, Vorstman J. Is there a core neuropsychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome? *Curr Opin Neurol*. 2012; 25:131–137.

Barnea-Goraly N, Menon V, Krasnow B, Ko A, Reiss AL, Eliez S. Investigation of White matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1863–9.

Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, et al. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998;81: 328–337.

Bassett, A.S., Chow, E.W., 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1999;46, 882–891.

Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*.

2003; 160(9):1580–1586.

Bassett, A.S., Chow, E.W.C., Husted, J., Weksberg, R., Caluseriu, O., Webb, G.D., Gatzoulis, M.A. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005 ; 138, 307–313.

Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current Psychiatry Reports.* 2008; 10:148–157.

Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium: Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159:332–339. e1.

Bastain TM, Lewczyk CM, Sharp WS, et al. Cytogenetic abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 ; 41:806–810.

Baughman ST, Morris E, Jensen K, Austin J. Disclosure of psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome in medical genetics: a 12-year, retrospective chart review. *Am J Med Genet A.* 2015;167(10): 2350–2356.

Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, Moss E, McDonald-McGinn D, Zackai E, et al. The Neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: Selective deficit in visuospatial memory. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2001; 23(4):447–464.

Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, Sokol S, Kanes SJ, McDonald-McGinn DM, et al. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:1700–1702.

Bender HU, Almashanu S, Steel G, Hu CA, Lin WW, Willis A, et al. Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet* 2005;76:409–420.

Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42(1):33–84.

Berrettini WH. Genetics of psychiatric disease. *Annu Rev Med.* 2000; 51:465–79.

Biederman J, Faraone SV. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorder* 6 (Suppl. 1), 2002;S7–16.

Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol. Psychiatry.* 2005 ; 57, 1215–1220.

Bish JP, Pendyal A, Ding L, Ferrante H, Nguyen V, McDonald-McGinn D, et al. Specific cerebellar reductions in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Neuroscience Letters.* 2006;399:245–8.

Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiryeveva N, Holt A 3rd, Butler MG, Cooley LD: Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogen Genome Res* 2009, 124(2):113–120.

Botto, L.D; May K.; Femhoff, P.M; Correa, A.; Coleman, K.; Rasmussen, S.A; et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion, phenotype; incidence; and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*, 2003, 112 (1 Pt 1), 101-107

Briegel W, Schneider M e Schwab KO. 22q11.2 deletion syndrome: behaviour problems of children and adolescents and parental stress. *Journal compilation* © 2008 Blackwell Publishing Ltd, *Child: care, health and development*, 34, 6, 795–800

Bruining H, de SL, Swaab H, de Jonge M, Kas M, van Engeland H, Vorstman J. Dissecting the clinical heterogeneity of autism spectrum disorders through defined genotypes. *PLoS One*. 2010; 5:e10887.

Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012; 14:836–843.

Calles Jr. JL. Cognitive-Adaptive Disabilities. *Pediatr Clin N Am* 58. 2011;189–203

Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 2006;129:1218–28.

Campbell LE, Daly E, Toal F, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain* 2006;129(pt 5): 1218–28

Carey, A.H., Kelly, D., Halford, S., Wadey, R., Wilson, D., Goodship, J., et al. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 1992 ; 51, 964–970.

Carlson C, Papolos D, Pandita RK, et al. Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am J Hum Genet* 1997; 60(4):851–9.

Chegar BE, Tatum SA, Marrinan E, et al. Upper airway asymmetry in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70:1375–1381.

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75:807– 821

Chow EW, Mikulis DJ, Zipursky RB, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS. Qualitative MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1999;46:1436–42.

Coman I L, Gnirke M H, Middleton F A, Antshel K M, Fremont W, Higgins A M, Shprintzen R J, e Kates WR. The effects of gender and Catechol O-Methyltransferase

(COMT) Val108/158Met polymorphism on emotion regulation in Velo- Cardio-Facial

Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome): a fMRI study. *Neuroimage*. 2010 November 15; 53(3): 1043–1050.

Cohen SM, Nadler JV. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Res* 1997a; 761:271–282

Cohen SM, Nadler JV. Proline-induced inhibition of glutamate release in hippocampal area CA1. *Brain Res* 1997b;769:333–339.

Cuneo, BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. 2001, *Cardiovascular Medicine* 13:465–472

Czarnecki PM, Van Dyke DL, Vats S, et al. A mother with VCFS and unilateral dysplastic kidney and her fetus with multicystic dysplastic kidneys: additional evidence to support the association of renal malformations and VCFS. *J Med Genet* 1998;35:348.

Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol* 2013;4:322.

Davis, J.O., Phelps, J.A., Bracha, H.S. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1995;21,357–366.

Debbane M, Glaser B, Gex-Fabry M, et al. Temporal perception in velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia* 2005;43:1754–62

Debbane M, Glaser B, David MK, et al. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res* 2006;84:187–193.

Debbane M, Schaer M, Farhoumand R, et al. Hippocampal volume reduction in 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropsychologia* 2006;44:2360–2365.

de Chaldee, M., Corbex, M., Campion, D., Jay, M., Samolyk, D., Petit, M., Thibaut, F., Laurent, C., Mallet, J. No evidence for linkage between COMT and schizophrenia in a French population. *Psychiatry Res.* 2001;102, 87–90.

Dekker MC, Koot HM. DSM-IV disorders in children with borderline to moderate intellectual disability. I: prevalence and impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42:915–922.

de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, et al.: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet* 1981; 57:253–256.

Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder : preclinical and clinical evidence. *Jornal of Clinical Psychiatry* 2004;65 (Suppl. 14), 11–17.

Desmaze C, Scambler P, Prieur M, Halford S, Sidi D, Le Deist F, Aurias A. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescent in situ hybridization. *Hum Genet.* 1993; 90:663–665.

De Smedt B, Devriendt K, Fryns J-P, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial syndrome: An update. *J Intellect Disabil Res.* 2007; 51(9):666–670.

De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res.* 2007; 51:666–670

DeRosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Goldberg TE, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. COMT genotype and manic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 87(1-3):28–31.

Devriendt K, Moerman P, Van Schoubroeck D, Vandenberghe K, et al. Chromosome 22q11 deletion presenting as the Potter sequence. *J Med Genet* 1997;34:423–425.

Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet.* 1998; 5:789–790.

Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, Marino B. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. 2003; *Clin Genet* 63: 308–313

Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(Suppl 3):S225–S228

Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1992;44:261–8.

Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: Consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet.* 1992a; 50:924–933.

Driscoll, D.A., Spinner, N.B., Budarf, M.L., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Goldberg, R.B., Shprintzen, R.J., Saal, H.M., Zonana, J., Jones, M.C., Mascarello, J.T., Emanuel, B.S., 1992b. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1992b ;44, 261–268.

Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in DGS and VCFS: Implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993; 30:813–817.

Dufour F, Schaer M, Debbané M, Farhoumand R, Glaser B, Eliez S. Cingulate gyral reductions are related to low executive functioning and psychotic symptoms in 22q 11.2 deletion syndrome. *Neuropsychologia* 2008;46:2986–92.

Duijff SN, Klaassen PWJ, de Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2012; 200:462–468.

Dunham I, Shimizu N, Roe BA, et al.: The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999; 402:489–496.

Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:995–1002

Dykens, E.M. Psychopathology in children with intellectual disability. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2000 ; 41, 407–417.

Dykens EM, Hodapp RM. Three steps toward improving the measurement of behavior in behavioral phenotype research. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007; 16:617–630.

Edelbrock, C., Costello, A.J., Dulcan, M.K., Conover, N.C., Kala, R. Parent– child agreement on child psychiatric symptoms assessed via structured interview. *J. Child Psychol. Psychiat.* 1986; 27, 181–190.

Edelmann L, Pandita RK, Morrow BE. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:1076– 8610.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci US A* 2001;98:6917–22

Eicher PS, McDonald-McGinn DM, Fox CA, et al. Related Articles, Links Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *J Pediatr* 2000;137:158–64.

Eliez S, Schmitt JE, White CD, et al. Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry* 2000;157:409–15

Eliez S, Blasey CM, Menon V, et al. Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genet Med* 2001;3:49–55

Eliez S, Blasey CM, Schmitt EJ, et al. Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2001;158:447–453.

Eliez S, Barnea-Goraly N, Schmitt JE, Liu Y, Reiss AL. Increased basal ganglia volumes in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2). *Biological Psychiatry* 2002;52:68–70

Emanuel BS. Deletions and microdeletions of 22q11. 2 in Velo-Cardio-Facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1993b; 44:261–268.

Emanuel, B.S., McDonald-McGinn, D., Saitta, S.C., Zackai, E.H. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv. Pediatr.* 2001; 48, 39–73.

Emerson, E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2003 ; 47, 51–58.

Evers LJ, De Die-Smulders CE, Smeets EE, Clerkx MG, Curfs LM. The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age. *Genet Couns.* 2009; 20:307–315.

Fabbro A, Rizzi E, Schneider M, Debbane M, Eliez S. Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 21(7):379–385.

Faedda GL, Wachtel L E, Higgins AM e Shprintzen RJ. Catatonia in an Adolescent With Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2015;9999A:1–4.

Fallgatter AJ, Lesch KP. 22q11.2 deletion syndrome as a natural model for COMT haploinsufficiency-related dopaminergic dysfunction in ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacol* 2006:1–5.

Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW: *Genetics of Mental Disorders: A Guide for Students, Clinicians, and Researchers.* New York: Guilford Press; 1999.

Feinstein C, Eliez S, Blasey C, Reiss AL. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry.* 2002;51: 312–318

Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11. 2 deletion syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:461–470.

Flint J, Yule W: Behavioral phenotypes. In *Child and Adolescent Psychiatry*, edn 3. Edited by Rutter M, Faylor E, Hersov L. Oxford: Blackwell Scientific; 1994:666–687.

Fryburg JS, Lin KY, Golden WL. Chromosome 22q11. 2 deletion in a boy with Opitz (G/BBB) syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 62:274–275.

Feinstein C, Eliez S, Blasey C, et al. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry.* 2002 51:312–318.

Freneau RT Jr, Caron MG, Blakely RD. Molecular cloning and expression of a high affinity L-proline transporter expressed in putative glutamatergic pathways of rat brain. *Neuron* 1992;8:915–926.

Frigerio M ,Passeri E,Filippis T,Rusconi D, Valaperta R,Carminati M, Donnangelo A, Costa E, Persani L,Finelli P e Corbetta S. SNPs and real-time quantitative PCR method for constitutional allelic copy number determination, the VPRED1 marker case. *BMC Medical Genetics* 2011, 12:61

Fryburg JS, Lin KY, Golden WL. Chromosome 22q11.2 deletion in a boy with Opitz (G/BBB) syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:274–275.

Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome (letter). *Am J Psychiatry*. 2010; 167:998.

Funke B, Pandita RK, Morrow BE. Isolation and characterization of a novel gene containing WD40 repeats from the region deleted in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome on chromosome 22q11. *Genomics* 2001;73:264–71

Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J.L. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depression. *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158, 125–127.

Geller DA, Biederman J, Faraone SV, Craddock K, Hagermoser L, Zaman N, Frazier JA, Coffey BJ, Spencer TJ. 2002. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: Fact or artifact? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41:52–58.

Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, LaRossa D, Randall P, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1999; 85(2):127–133.

Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B. Cayler Cardiofacial syndrome and del 22q11: Part of CATCH22 phenotype. *Am J Med Genet*. 1994; 30:807–812.

Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia : meta-analysis of case-control and family-based studies. *American Journal of Psychiatry* . 2003;160, 469–476.

Glaser B, Debbane M, Hinard C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. No evidence for an effect of COMT Val158Met genotype on executive function in patients with 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2006;163:537–539.

Glaser B, Schaer M, Berney S, Debbane M, Vuilleumier P, Eliez S. Structural changes to the fusiform gyrus: a cerebral marker for social impairments in 22q11.2 deletion syndrome? *Schizophrenia Research* 2007;96:82–6.

Goldberg R, Marion R, Borderon M, et al.: Phenotypic overlap between velo-cardio-facial syndrome (VCF) and the DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 1985, 37:A54.

Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Genet*. 1993;45: 313–319

Goldenberg PC, Calkins ME, Richard J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Mitra N, et al. Computerized neurocognitive profile in young people with 22q11.2 deletion syndrome compared to youths with schizophrenia and at-risk for psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B(1):87–93.

Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: Language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1984;5(3):259–266.

Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:492–498.

Goodman BK, Rutberg J, Lin WW, Pulver AE, Thomas GH. Hyperprolinaemia in patients with deletion (22)(q11.2) syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:847–848.

Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child.* 1998; 79:348–351.

Gothelf D, Frisch A, Munitz H, et al. Velocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am J Med Genet* 1997;72:455–61.

Gothelf D, Frisch A, Munitz H, Rockah R, Laufer N, Mozes T, Hermesh H, Weizman A, Frydman M. Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res.* 1999; 35:105–112.

Gothelf D, Lombroso PJ. 2001. Velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40:489–491.

Gothelf D, Gruber R, Presburger G, et al. Methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1163–1169.

Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, Burg M, Nahmani A, Frydman M, et al. Obsessive-Compulsive Disorder in Patients With Velocardiofacial (22q11 Deletion) Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2004 ;126B:99–105

Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, Burg M, Nahmani A, Frydman M, et al. Obsessive compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet* 2004a;126: 99–105

Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, Reiss AL. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Neuroscience.* 2005; 8(11):1500–1502

Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, Reiss AL. Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry.* 2007; 164(4):663–669.

Gothelf D, Penniman LC, Gu E, et al. Developmental trajectories of brain structure in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study. *Schizophr Res.* 2007d; 96:72–81.

Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A, Zohar A H, Presburger G, Burg M, et al. Association of the low-activity COMT 158Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiofacial syndrome. *International Journal of Neuropsychopharmacology.*

2007;10, 301–308.

Gothelf D. Velocardiofacial Syndrome. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2007; 16:677–693

Gothelf D, Aviram-Goldring A, Burg M, Steinberg T, Mahajnah M, Frisch A, et al. Cognition, psychosocial adjustment and coping in familial cases of velocardiofacial syndrome. *J Neural Transm*. 2007;114: 1495–1501

Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, Brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Developmental disabilities research reviews*. 2008;14: 59 – 68

Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil*. 2009;2:149–167.

Gothelf D; Schneider M, Green T, Debbané M, Frisch A, Glaser B, et al. Risk Factors and the Evolution of Psychosis in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Longitudinal 2-Site Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2013; 52:11

Graf WD, Unis AS, Yates CM, et al. Catecholamines in patients with 22q11.2 deletion syndrome and the low-activity COMT polymorphism. *Neurology* 2001;57:410–416.

Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbané M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48(11):1060– 1068.

Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, et al. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011; 21:589–595.

Grizenko N, Paci M, Joobar R. Is the inattentive subtype of ADHD different from the combined/hyperactive subtype? *J Atten Disord*. 2010; 13:649–657.

Greenberg F, Crowder WE, Paschall V, Colon-Linares J, Lubianski B, Ledbetter DH. Familial DiGeorge syndrome and associated partial monosomy of chromosome 22. *Hum Genet*. 1984; 65:317–319.

Greenberg F, Elder FFB, Haffner P, Northrup H, Ledbetter DH. Cytogenetic findings in a prospective series of patients with DiGeorge anomaly. *Am J Hum Genet*. 1988; 43:605– 611.

Habel A, Herriot R, Kumararatne D, Allgrove J, Baker K, Baxendale H, et al. Towards a safety net for management of 22q11. 2 deletion syndrome: Guidelines for our times. *Eur J Pediatr*. 2014; 173:757–765.

Hagerman RJ. Psychopharmacological interventions in fragile X syndrome, fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Smith-Magenis

syndrome, and velocardiofacial syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999;5:305–13.

Harrison, P. J. & Owen, M. J. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*. 2003; 361, 417–419.

Hayward C, Sanborn K. Puberty and the emergence of gender differences in psychopathology. *J Adolesc Health*. 2002; 30:49–58.

Heineman-De Boer, J., Van Haelst, M. J., Cordia-De Haan, M. & Eemer, F. Behavior problems and personality aspects of 40 children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling*. 1999; 10, 89–93.

Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K.. Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998; 12, 426–445.

Heinz A, Smolka MN. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*. 2006; 17(3):359–67.

Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Hirshfeld-Becker, D.R., Sachs, G.S., Wu, Y., Yan, L., Ogutha, J., Nierenberg, A.A., 2007. Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study. *J. Affect. Disord*. 90, 51–57.

Henry JC, Van Amelsvoort T, Morris RG, Owen MJ, Murphy DG, Murphy KC. An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia*. 2002; 40:471–478.

Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: The experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: An exploratory study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008; 146A(18):2355–2360. [10.1002/ajmg.a.32466](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32466)

Hercher L, Bruenner G. Living with a child at risk for psychotic illness: the experience of parents coping with 22q11 deletion syndrome: an exploratory study. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 2355–2360. [PubMed: 18698620]

Hieronimus S, Bec-Roche M, Pedetour F, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol* 2006;155:47–52.

Hook, E.B., Cross, P.K., Schreinemachers, D.M. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*. 1983,249, 2034–2038.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013; 34(5):1758–1769.

Howley SA, Prasad SE, Pender NP, Murphy KC. Relationship between reaction time, fine motor control, and visual-spatial perception on vigilance and visual-motor tasks in 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2012; 33(5):1495–1502.

Hurlemann R, Hawellek B, Matusch A, Kolsch H, Wollersen H, Madea B, Vogele K, Maier W, Dolan RJ. Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci*. 2005; 25(27):6343–9.

Hwang VJ, Maar D2, Regan J, Angkustsiri K, Simon TJ e Tassone F. Mapping the deletion endpoints in individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome by droplet digital PCR. *BMC Medical Genetics* 2014, 15:106

Inoue K, Lupski JR. 2003. Genetics and genomics of behavioural and psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2003,13:303–309.

Jansen PW, Duijff SN, Beemer FA, Vorstman JA, Klaassen PW, Morcus ME, Heineman- de Boer JA. Behavioral problems in relation to intelligence in children with 22q11. 2 deletion syndrome: A matched control study. *Am J Med Gen A*. 2007; 143A:574–580.

Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/ velocardiofacial syndrome). *Journal of Pediatrics*. 2001; 139:715–723.

Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, *Tbx1*. *Nat Genet*. 2001; 27:286–291.

Jolin EM, Weller EB e Weller RA. A Biologic Model to Study the Genetics of Psychotic, Mood, and Anxiety Disorders: The Velocardiofacial Syndrome. *Current Psychiatry Reports* 2006, 8:90–95

Jolin EM, Weller EB, e Weller RA. Velocardiofacial Syndrome: Is There a Neuropsychiatric Phenotype? *Current Psychiatry Reports* 2006, 8:96–101. *Current Science Inc*. ISSN 1523-3812

Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Weller EB. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Affect Disord*. 2009; 119(1):177–180.

Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11. 2 deletion syndrome. *J Affect Disord*. 2012; 136(3):222–228.

Jonas R, Montoyo C, Bearden CE. The 22q11. 2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry*. 2014; 75:351–360.

Jugurnauth SK, Chen C, Barnes MR, Li T, Lin S, Liu H, Collier DA e Breen G. A COMT gene haplotype associated with methamphetamine abuse. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011, 21:731–740

Kahn JP, Meyers JR. Treatment of comorbid panic disorder and schizophrenia: evidence for a panic psychosis. *Psychiatr Ann*. 2000; 30:29–33

Kamath V, Moberg PJ, Gur RE, Doty RL, Turetsky BI. Effects of the val(158)met catechol-O-methyltransferase gene polymorphism on olfactory processing in schizophrenia. *Behav Neurosci.* 2012;126(1):209–215

Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 2004;129: 29–34.

Karayiorgou, M., Morris, M. A., Morrow, B., et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1995, 92, 7612-7616.

Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92: 7612–6

Karayiorgou, M.; Morris, M.A.; Morrow, B.; Shprintzen, R.J.; Goldberg, R.; Borrow, J.; Gos, A.; Nestadt, G.; Wolyniec, P.S.; Lasseter, V.K. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7612-7616.

Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:4572–4575.

Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P, Ott J, Gogos JA. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999, 45:1178–1189.

Kates WR, Burnette CP, Jabs EW, et al. Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis. *Biol Psychiatry* 2001;49:677–84

Kates WR, Burnette CP, Bessette BA, et al. Frontal and caudate alterations in velocardiofacial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *J Child Neurol* 2004;19:337–42

Kates WR, Antshel KM, Willhite R, Bessette BA, Abdulsabur N, Higgins AM. Gender-moderated dorsolateral prefrontal reductions in 22q11.2 deletion syndrome: implications for risk for schizophrenia. *Child Neuropsychology* 2005;11:73–85

Kates WR, Miller AM, Abdulsabur N, et al. Temporal lobe anatomy and psychiatric symptoms in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:587–595.

Kates WR, Antshel KM, Abdulsabur N, Colgan D, Funke B, Fremont W, et al. A gender-moderated effect of a functional COMT polymorphism on prefrontal brain morphology and function in velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;14:274–280.

- Kates WR, Antshel K, Fremont W, Shprintzen R, Strunge L, Burnette C, Higgins A. Comparing phenotypes in patients with idiopathic autism to patients with velocardiofacial syndrome (22q11.2 DS) with and without autism. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A:2642–2650.
- Kates WR, Bansal R, Fremont W, Antshel KM, Hao X, Higgins AM, Peterson BS. Mapping cortical morphology in youth with velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *Journal of the American Hooper et al. Page 11 Res Dev Disabil*. Author manuscript; available in PMC 2014 May 01. *Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011; 50(3):272–282. e272.
- Kates WR, Antshel KM, Faraone SV, Fremont WP, Higgins AM, Shprintzen RJ, McCarthy C. Neuroanatomic predictors to prodromal psychosis in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome): a longitudinal study. *Biological Psychiatry*. 2011; 69(10):945–952.
- Kawame H, Adachi M, Tachibana K, et al. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *J Pediatr* 2001;139:892–895.
- Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomaly with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr*. 1982; 101:197–200.
- Kelly D, Goldberg R, Wilson D, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1993;45:308–312.
- Keshavan MS, Amirsadri A. Early intervention in schizophrenia: current and future perspectives. *Current Psychiatry Reports*. 2007; 9(4):325–328.
- Keshavan M, Prasad K, Pearlson G. Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? *Int Rev Psychiatry*. 2007; 19: 397–406
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:716–723.
- Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69:372–380.
- Kiley-Brabeck K, Sobin C. Social skills and executive function deficits in children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Appl Neuropsychol*. 2006; 13(4):258–268.
- Kirkpatrick JA Jr, DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;103:32–7
- Kirscher RE. Palatal anomalies and velopharyngeal dysfunction associated with velocardio-facial syndrome. In: *Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding*

microdeletion disorders. Cambridge (MA): Cambridge University Press; 2005. p. 83–104

Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals*. 2008; 16(1):35–40

LaCassie Y, Arriaza MI. Letter to the editor. Opitz GBBB syndrome and the 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62:318.

Lachman, H.M., Nolan, K.A., Mohr, P., Saito, T., Volavka, J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1988; 155, 835–837.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol Omethyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243–250.

Lachman HM, Morrow B, Shprintzen RJ, et al. Association of codon 108/158 catechol-o- methyl transferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of VCFS. *Amer J Med Genet* 1996;67:468–472.

Leana-Cox, J., Pangkanon, S., Supovitz, K., Curtin, M., & Wulfsberg, E. (1995). Phenotypic variability associated with del(22)(q11.2): A report of five familial cases. *American Journal of Human Genetics*, 57, A95

Lewandowski KE. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv Rev Psychiatry*. 2007; 15(5):233–44.

Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapil TR. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007; 144(1):27–36.

Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, et al. 2006. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141:615–622.

Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, et al. Rare de novo and transmitted copy number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* 2011; 70(5):886–97

Li T, Ma X, Sham PC, et al. Evidence for association between novel polymorphisms in the PRODH gene and schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet* 2004;129B:13–15.

Lima K, Folling I, Eiklid KL, Natvig S, Abrahamsen TG. Agedependent clinical problems in a Norwegian national survey of patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:983–9.

Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS, et al. Velocardio- facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions. *American Journal of Medical Genetics* 1995;57:514–22.

Lindsay, E.A.. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat. Rev. Genet.* 2001 ; 2, 858–868.

Liou, Y.J., Tsai, S.J., Hong, C.J., Wang, Y.C., Lai, I.C. Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology.* 2001; 43, 11–14.

Lipson A, Yuille D, Angel M, et al.: Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognize. *J Med Genet* 1991, 28:596–604.

Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995; 34(13):4202–10.

MacKenzie-Stepner K, Witzel MA, Stringer DA, et al. Abnormal carotid arteries in the velocardiofacial syndrome: A report of three cases. *Plast Reconstr Surg* 1987;80:347–351.

MaOttet MC, Schaer M, Cammoun L, Schneider M, Debbané M, Thiran JP, Eliez S. Reduced Fronto-Temporal and Limbic Connectivity in the 22q11.2 Deletion Syndrome: Vulnerability Markers for Developing Schizophrenia? *PLOS ONE* . www.plosone.org. 2013; 8:3, e58429.

Mansour A, Wang F, Goldberg R, et al. Ocular findings in the velo-cardio-facial syndrome. *J Pediatr Ophthalmol* 1987;24:263–266. 1987.

Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-Omethyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new COMT and psychiatric disorders in VCFS 307. *Pharmacological Reviews.* 1999 51, 593–628.

Marino B, Mileto F, Digilio MC, et al. Congenital cardiovascular disease and velocardiofacial syndrome. In: Murphy KC, Scambler PJ, editors. *Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders.* Cambridge (MA): Cambridge University Press; 2005. p. 47–82

Martin N, Mikhaelian M, Cytrynbaum C, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome: Attitudes towards Disclosing the Risk of Psychiatric Illness. *J Genet Couns.* 2012

Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, Ikeda K, Nishibatake M, Ando M, Momma K. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11. 2. *Am J Med Genet.* 1994; 53:285–289.

Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H. Conduct disorder and

oppositional defiant disorder in a national sample: Developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45:609–621.

Maynard, T.M., Sikich, L., Lieberman, J.A., LaMantia, A.S. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2001; 27, 457–476.

Maynard TM, Haskell GT, Lieberman JA, LaMantia A. 22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Int. J. Devl Neuroscience* 20 2002; 407–419

McDermid HE, Morrow BD: Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002, 70:1077–1088.

McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, et al. Autosomal dominant “Opitz” GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1995;59:103–13.

McDonald-McGinn DM, Low D, Zackai EH. Letter to the Editor: What's in a name? The 22q11. 2 deletion. *Am J Med Genet*. 1997a; 72:247.

McDonald-McGinn, D.M., Kirschner, R., Goldmuntz, E., Sullivan, K., Eicher, P., Gerdes, M., et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet. Counsel.* 1999; 10, 11–24.

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! *Genetics in Medicine*. 2001; 3:23– 29

McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011;90:1–18

McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K, et al. Autosomal dominant Optiz GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1995; 59:103-113.

McGee, R., William, S., Poulton, R., 2000. Hallucinations in nonpsychotic children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39, 12–13.

McGuffin P, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2003; 5(2):121–7.

McLean, S., Saal, H., Spinner, N., Emanuel, B., & Driscoll, D. Velo-cardio-facial syndrome: Intrafamilial variability of the phenotype. *American Journal of Diseases of Children*, 1993; 147(11), 1212–1216

Merikangas, K.R., Avenevoli, S. Epidemiology of mood and anxiety disorders in children and adolescents, In: Tsuang, M.T., Tohen, M. (Eds.), *Textbook in Psychiatric Epidemiology*, 2nd ed. Wiley-Liss, Inc., New York, NY. 2002; pp. 657–670.

Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardiofacial/ DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619–629.

Mervis CB, Klein-Tasman BP. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:148–58

Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T, Basel-Vanagaite L, Weizman A, Gothelf D. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Medical Genetics*. 2012; 13:122.

Michielon G, Marino B, Formigari R, et al. Genetic syndromes and outcome after surgical correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2006;81:968–975.

Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet* 1998;72:210–215.

Mitnick RJ, Bello JA, Shprintzen RJ. Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1994;54:100–6.

Mitnick RJ, Bello JA, Golding-Kushner KJ, et al. The use of magnetic resonance angiography prior to pharyngeal flap surgery in patients with velo-cardio-facial syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:908–919.

Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002;51:775–787.

Moore RY, Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 1979; 2:113–68.

Morrow, B.; Goldberg, R.; Carlson, C.; Das Gupta, R.; Sirotkin, H.; Collins J.; Dunham I.; O'Donnell H.; Scambler P.; Shprintzen R. Molecular definition of the 22q11 deletions in velo cardiofacial syndrome. *Am. J. Hum Genet*, 1995, 56 (6), 1391-1403.

Moss E, Wang P, McDonald-McGinn DM, et al.: Characteristic cognitive profile in patients with a 22q11.2 deletion: verbal IQ exceeds nonverbal IQ. *Am J Hum Genet* 1995; 57(suppl):A20.

Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr*. 1999; 134: 193–198

Morris E; Inglis A; Friedman J, Austin J. Discussing the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: an exploration of clinical practice among medical geneticists. *Genet Med*. 2013 September ; 15(9): 713–720.

Muldoon M, Ousley OY, Kobrynski LJ, Patel S, Oster ME, Fernandez-Carriba S, et al. The effect of hypocalcemia in early childhood on autism-related social and communication skills in patients with 22q11 deletion syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 September ; 265(6): 519–524.

Murphy,K.C., Jones,L. A. &Owen,M. J. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry*. 1999; 56, 940-945.

Murphy KC, Owen M. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 179: 397–402

Murphy KC. Schizophrenia and velocardio-facial syndrome. *Lancet* 2002; 359:426–430.

Murphy KC. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2004 ;48(Pt 6):524–530.

Murphy KC. Annotation: velo-cardio-facial syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46(6):563–71.

Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W, et al. Deep sequencing reveals 50 novelgenes for recessive cognitive disorders. *Nature*. 2011; 478:57–63.

Nickel RE, Pillers D-AM, Merkens M, et al. Velo-cardial-facial syndrome and DiGeorge sequence with meningomyelocele and deletions of the 22q11 region. *Am J Med Genet* 1994;52:445–449.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001; 3:79–84.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44:44–50.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Attention deficits in children with 22q.11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47(12):803–807.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2009; 30:763–773.

Ogilvie CM, Moore J, Daker M, Palferman S, et al. Chromosome 22q11 deletions are not found in autistic patients identified using strict diagnostic criteria. *International Molecular Genetics Study of Autism Consortium*. *Am J Med Genet*. 2000;96:15–17.

O’Hanlon JF, Ritchie RC, Smith EA, et al. Replacement of antipsychotic and antiepileptic medication by L-alpha-methyldopa in a woman with velocardiofacial syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:117–119.

Olszewski AK, Radoeva PD, Fremont W, Kates WR, Antshel KM. Is child intelligence associated with parent and sibling intelligence in individuals with developmental disorders? An investigation in youth with 22q11. 2 deletion (velo-cardio-facial)

syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014; 35:3582–3590.

Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11.2 deletion syndrome: A population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child.* 2004; 89:148–151.

Ousley O, Rockers K, Dell ML, Coleman K, Cubells JF. A review of neurocognitive and behavioral profiles associated with 22q11 deletion syndrome: Implications for clinical evaluation and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2007; 9(2):148–158.

Ousley OY, Smearman E, Fernandez-Carriba S, Rockers KA, Coleman K, Walker EF, Cubells JF. Axis I psychiatric diagnoses in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome. *European Psychiatry* 28. 2013;417–422

Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(1):14–27.

Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: Does hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry* 1996;153:1541–1547.

Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, Qin J, Zhang H, Mukai J, et al. Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci.* 2005; 8:1586–1594.

Pavuluri, M.N., Schenkel, L.S., Aryal, S., Harral, E.M., Hill, S.K., Herbener, E.S., Sweeney, J.A. Neurocognitive function in unmedicated and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am. J. Psychiatry* 2006.16, 286–293.

Paylor R, Glaser B, Mupo A, Ataliotis P, Spencer C, Sobotka A, et al. *Tbx1* haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: Implications for 22q11 deletion syndrome. *PNAS.* 2006; 103; 7729–7734

Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57: 1053–8

Prasad SE, Howley S, e Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome, developmental disabilities research reviews. 2008;14: 26 – 34

Prescott K, Ivins S, Hubank M, et al. Microarray analysis of the *Df1* mouse model of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Genet* 2005;116:486–96

Prinzie P, Swillen A, Vogels A, et al. Personality profiles of youngsters with velo-cardiofacial syndrome. *Genet Couns* 2002;13:265–80

Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprinzen RJ, Lamacz M, Volyniec PS, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their

relatives. *J Nerv Mental Dis.* 1994; 182:476–478

Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics.* 2003;118, 103–109.

Radoeva PD, Ioana L, Coman JL, Salazar CA, Gentile KL, Higgins AM, et al. Association between Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Velo-Cardio-Facial (22q11.2 Deletion) Syndrome and PRODH and COMT Genotypes. *Psychiatr Genet.* 2014; 24(6): 269–272.

Rauch A, Zink S, Zweier C et al. Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. *J MedGenet* 2005;42:871–6

Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, van Amelsvoort T, Zinkstok J, Manouvrier-Hanu S, et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007; 16:83–91.

Reiss A, Eliez S, Schmitt J, Patwardhan A, Haberecht M. Brain imaging in neurogenetic conditions: realizing the potential of behavioral neurogenetics research. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000; 6: 186–197

Ricchetti ET, States L, Hosalkar HS, et al. Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:1751–1760.

Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005;147:90–96.

Romanos M, Ehrlis AC, Baehne CG, Jacob C, Renner TJ, Storch A, Briegel W, Walitza S, Lesch KP, Fallgatter AJ. Reduced NoGo-anteriorisation during continuous performance test in deletion syndrome 22q11.2. *Journal of Psychiatric Research* 44 (2010) 768–774

Romanos M, Schecklmann M, Kraus K, Fallgatter AJ, Warnke A, Lesch KP, Gerlach M. Olfactory deficits in deletion syndrome 22q11.2. *Schizophr Res.* 2011; 129(2–3):220–221

Rommel N, Vantrappen G, Swillen A, et al. Retrospective analysis of feeding and speech disorders in 50 patients with velocardiofacial syndrome. *Genet Couns* 1999;10:71–78.

Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Silva-Prado H, Sada P, et al. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2001; 158:1899–1903

Ross HE, Guo Y, Coleman K, Ousley O, Miller AH. Association of IL-12p70 and IL-6:IL-10 ratio with autism-related behaviors in 22q11.2 deletion syndrome: a preliminary report. *Brain Behav Immun* 2013;31:76–81.

Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects. *Disabil Rehabil Psychol.* 2006; 31:945–955.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;339:1138–1139.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997; 34:798–804.

Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 2011;70(5):863–85.

Scambler PJ, Carey AH, Wyse RKH, Roach S, Dumanski JO, Nordenskjold M, Williamson R. Microdeletion within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics.* 1991; 10:201–206.

Scambler, P. J., Kelly, D., Lindsay, E., Williamson, R., Goldberg, R., Shprintzen, R., et al.. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet*, 1992; 339(8802), 1138–1139

Scambler PJ: The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2000, 9:2421–2426.

Schaer M, Schmitt JE, Glaser B, et al. Abnormal patterns of cortical gyrification in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2): an MRI study. *Psychiatry Res* 2006;146:1–11.

Schaer M, Debbane M, Bach Cuadra M, Ottet MC, Glaser B, Thiran JP, Eliez S. Deviant trajectories of cortical maturation in 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS): A cross- sectional and longitudinal study. *Schizophrenia Research.* 2009.

Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, Romanos M. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm.* 2013; 120:121–130

Schneider M, Van der Linden M, Glaser B, Rizzi E, Dahoun SP, Hinard C, Bartoloni L, Antonarakis SE, Debbané M, Eliez S. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res.* 2012; 196:277–284.

Schreiner MJ, Lazaro MT, Jalbrzikowski M, Bearden CE. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: insights from 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropharmacology.* 2013; 68:157–173.

Schneider M, Debbane M, Bassett AS, Chow EW, Fung WL, van den Bree M, et al. International consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome:

Results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiat.* 2014; 171:627–639.

Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *Journal of Neuroscience.* 1998; 18, 2697–2708.

Shaffer, D., Fisher, P., Dulcan, M.K., Davies, M., Piacentini, J., Schwab-Stone, M.E., et al. The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3 (DISC-2.3): description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA study. *Methods for the epidemiology of child and adolescent mental disorders study. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1996; 35, 865–877.

Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, Hu P, Rose BA, Driscoll DA, et al. Chromosome 22- specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: Genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:489–501.

Shashi V, Muddasani S, Santos CC, Berry MN, Kwapil TR, Lewandowski E, et al. Abnormalities of the corpus callosum in nonpsychotic children with chromosome 22q11 deletion syndrome. *Neuroimage* 2004;21:1399–406

Shashi V, Keshavan MS, Howard TD, Berry MN, Basehore MJ, Lewandowski E, et al. Cognitive correlates of a functional COMT polymorphism in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Genet* 2006;69:234–238.

Shashi V, Berry MN, Keshavan MS. Mechanistic approach to understanding psychosis risk in velocardiofacial syndrome. *Current Pediatric Reviews.* 2009; 5(2):89–104.

Shashi V, Keshavan MS, Kaczorowski J, Schoch K, Lewandowski KE, McConkie-Rosell A, et al. Socioeconomic status and psychological function in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: Implications for genetic counseling. *J Genet Couns.* 2010; 19:535–544.

Shashi V, Veerapandiyan A, Schoch K, Kwapil T, Keshavan M, Ip E, Hooper S. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. *J Intellect Disabil Res.* 2012; 56:865–878.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, Young D. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velocardio-facial syndrome. *Cleft Palate J.* 1978; 15(1):56–62.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Young D, et al. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981;67:167–172.

Shprintzen RJ. Palatal and pharyngeal anomalies in craniofacial syndromes. *Birth Defects* 1982;18(1): 53–78.

Shprintzen RJ. Pierre Robin, micrognathia, and airway obstruction: the dependency of treatment on accurate diagnosis. *Int Anesthesiol Clin* 1988;26:84–91.

- Shprintzen RJ, Golding-Kushner KJ. Evaluation of velopharyngeal insufficiency. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:519–36
- Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, et al. Late-onset psychosis in the velo- cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:141–142.
- Shprintzen RJ, Singer L. Upper airway obstruction and the Robin sequence. *Int Anesthesiol Clin* 1992;30:109–114.
- Shprintzen RJ, Goldberg RB, Golding-Kushner KJ. Late-onset psychosis in the velo- cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:141– 142.
- Shprintzen RJ, Morrow B, Kucherlapati R. Vascular anomalies may explain many of the features of velocardio- facial syndrome (Abstract). *Am J Hum Genet* 1997;61:34A.
- Shprintzen Page 12 *Dev Disabil Res Rev*. Author manuscript; available in PMC 2010 January 12. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Reviews* 2000a;6:142–147.
- Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000b;33:1217–1240.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinct behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6:142–7. Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, et al. Velo-cardio-facial syndrome: implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet* 2001;105: 354–62
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. *Current Opinions in Pediatrics* 2005a;17:725–730.
- Shprintzen, RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy, SB.; Allanson, J., editors. *Management of Genetic Syndromes*. Vol. 2. New York: Wiley-Liss; 2005b. p. 615-632.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 2005c;20:187–193.
- Shprintzen R J. Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 Years of Study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008 ; 14(1): 3–10.
- Simon TJ, Bish JP, Bearden CE, et al. A multilevel analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children. *Dev Psychopathol* 2005;17:753–84
- Simon TJ, Bearden CE, Mc-Ginn DM, et al. Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex* 2005;41:145–55
- Simon TJ, Ding L, Bish JP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Gee J. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *Neuroimage* 2005b;25:169–80

Sinderberry B , Brown S, Hammond P, Stevens AF , Schall U, Murphy D G M , Murphy KC , Campbell LE. Subtypes in 22q11.2 deletion syndrome associated with behaviour and neurofacial morphology. *Research in Developmental Disabilities* 34; 2013; 116–125

Singh, S., Murphy, B., & O'Reilly, R. Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotypes: Updates with an epigenetic hypothesis. *Journal of Medical Genetics*, 2002; 39, 71

Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2000;41:373–379.

Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, et al. Networks of attention in children with the 22q11 deletion syndrome. *Dev Neuropsychol* 2004;26:611–26

Sobin, C. Kiley-Brabeck, K.; Daniels, S. Neuropsychological characteristics of children with the 22q11.2 deletion syndrome: a descriptive analysis *Child. Neuropsychol.*, 2005, 11 39-53.

Solanto MV. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Solanto MV, Castellanos F, editors. *Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience*. New York: Oxford University Press. 2001; p 3–30.

Solot CB, Gerdes M, Kirschner RE, et al.: Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med* 2001, 3:67–71.

Sporn A, Addington A, Reiss AL, et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry* 2004;9:225–6

Sorensen KM, Agreggaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn.* 2010; 12:147–151.

Stoddard J, Niendam T, Hendren R, Carter C, Simon TJ. Attenuated positive symptoms of psychosis in adolescents with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2010; 118(1):118–121.

Straub RE, Weinberger DR. Schizophrenia genes-famine to feast. *Biol Psychiatry* 2006;60:81–83.

Sullivan K, Hatton D, Hammer J, et al. 2006. ADHD symptoms in children with FXS. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2275–2288.

Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M. & Fryns, J.P. Intelligence and psychosocial adjustment in velo-cardio-facial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 1997; 34, 453–458.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquiere P, Fryns JP. The

behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): From infancy to adolescence. *Genet Couns.* 1999; 10(1):79–88.

Swillen, A., Vandeputte, L., Cracco, J., Maes, B., Ghesquiere, P., Devriendt, K. & Fryns, J.P. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Journal of Child Neuropsychology*, 1999; 5, 230–241.

Swillen A, Vogels A, Devriendt K, et al.: Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. *Am J Med Genet* 2000, 97:128–135.

Swillen A, Devriendt K, Ghesquiere P, Fryns JP. Children with a 22q11 deletion versus children with a speech-language impairment and learning disability: Behavior during primary school age. *Genet Couns.* 2001; 12:309–317.

Swillen A e McDonald-McGinn DM. Developmental Trajectories in 22q11.2 Deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 June ; 169(2): 172–181.

Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Muller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(1):49–53.

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, Whinna DA, Kohler CG, Souders MC, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but under-treated. *Psychol Med.* 2013; 9:1–11.

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, Whinna DA, Kohler CG, Souders MC, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS, Gur RC, e Gur RE. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med.* 2014; 44(6): 1267–1277.

Tatum SA III, Chang J, Havkin N, Shprintzen RJ. Pharyngeal flap and the internal carotid in velo-cardiofacial syndrome. *Arch Facial Plast Surg* 2002;4:73–80.

Tezenas Du Montcel ST, Mednizibal H, Ayme S, Levy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion. *J Med Genet.* 1996; 33:719.

The Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation, Inc. web site. 2007. <http://www.vcfsef.org/vcfs.html>

Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS, Harrison PJ. Catechol-O-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *Synapse* 2004; 51:112–118.

Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry.* 2006; 60:141–151.

Tunbridge EM, Lane TA, Harrison PJ. Expression of multiple catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA variants in human brain. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:834–839.

US Department of Energy Office of Science: DOEgenomes. org. <http://doegenomes.org>. Accessed December 22, 2005.

Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 38:12, 1536–1543.

Van Aken K, De Smedt B, Van Roie A, Gewillig M, Devriendt K, Fryns JP, Simons J, Swillen A. Motor development in school-age children with 22q11 deletion (velocardiofacial DiGeorge syndrome). *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49:210–213.

Van Amelsvoort T, Daly E, Henry J, Robertson D, Ng V, Owen M, et al. Brain anatomy in adults with velocardiofacial syndrome with and without schizophrenia: preliminary results of a structural magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 2004;61:1085–96

Van den Bree MBM, Miller G, Mansell E, Thapar A, Flinter F, Owen MJ. The internet is parents' main source of information about psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) *European Journal of Medical Genetics. European Journal of Medical Genetics.* 2013; 56(8):439–441.

Van Esch H, Groenen P, Fryns JP, et al.: The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns* 1999; 10:59–65.

Van Geet C, Devriendt K, Eyskens B, et al. Velocardiofacial syndrome patients with a heterozygous chromosome 22q11 deletion have giant platelets. *Pediat Res* 1998;44:607– 611.

Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B, Gewillig M, Feenstra L, Fryns JP. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience. *Genet Couns* 1999; 10: 3–9

Vogels A, Verhoeven WMA, Tuinier S, De Vriendt K, Swillen A, Curfs IMG, Frijns JP. The psychopathological phenotype of velo-cardiofacial syndrome. *Ann G_en_et* 2002; 45:89–95.

Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA, et al. The 22q11.2 deletion in children: High rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45(9):1104–1113.

Vorstman JAS, Turetsky BI, Sijmens-Morcus MEJ, de Sain MG, Dorland B, Sprong M, et al. Proline Affects Brain Function in 22q11DS Children with the Low Activity COMT158 Allele. *Neuropsychopharmacology.* 2009 February; 34(3): 739–746.

Vorstman JA, Breetvelt E, Duijff S, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M, et al. the International 22q11.2 Brain Behavior Syndrome Consortium. A cognitive decline precedes the onset of psychosis in patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA*. 2015 Feb 25. Epub ahead of print.

Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367:2175–2184.

Wei, J., Hemmings, G.P. Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia. *Psychiatr. Genet*. 1999; 9, 183–186.

Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett AS, Chow EW, Squire JA: A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC Genomics* 2005, 6:180.

Wigren M, Hansen S. ADHD symptoms and insistence on sameness in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005;49 (Part 6):449–456.

Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Male-to-male transmission of the velocardio-facial syndrome: A case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Devel Biol* 1985;5:175–180.

Williams NM, Owen MJ. Genetic abnormalities of chromosome 22 and the development of psychosis. *Current Psychiatry Reports*. 2004; 6(3):176–182.

Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neuroscience* 2004; 27, 683–690.

Woodin M, Wang PP, Aleman D, et al. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001;3:34–9

Worthington S, Colley A, Fagan K, et al. Anal anomalies: an uncommon feature of velocardiofacial (Shprintzen) syndrome? *J Med Genet* 1997;34:79–82.

Worthington S, Turner A, Elber J, et al. 22q11 deletion and polymicrogyria--cause or coincidence? *Clin Dysmorphol* 2000;9:193–197.

Wraith JE, Super M, Watson GH, Phillips M. Velo-cardio-facial syndrome presenting as holoprosencephaly. *Clin Genet* 1985;27:408–410.

Wulfsberg, E.A., Leana-Cox, J., Neri, G. What's in a name? Chromosome 22q abnormalities and the DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomalies face syndromes. *Am. J. Med. Gen.* 1996 ;65, 317–319.

Yi JJ, Tang SX, McDonald-McGinn DM, Calkins ME, Whinna DA, Souders MC, et al. Contribution of Congenital Heart Disease to Neuropsychiatric Outcome in School-Age Children with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014; 0(2): 137–147.

Young D, Shprintzen RJ, Goldberg R. Cardiac malformations in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Cardiol* 1980;46:43–48.

Young AS, Shashi V, Schoch K, Kwapil T, Hooper SR. Discordance in diagnoses and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Asian J Psychiatry*. 2011; 4(2):119–124.

Yuen T, Chow EW, Silversides CK, Bassett AS. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res*. 2013; 151:221–225.

Xu, B., Roos, JL.; Levy, S.; van Rensburg, E.J.; Gogos, J.A.; Karayiorgou, M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat. Genet.*, 2008, 40, 880-885.

Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. 2007. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev* 29:257–272.

Zagursky K, Weller RA, Jessani N, et al. 2006. Prevalence of ADHD in children with velocardiofacial syndrome: a preliminary report. *Curr Psychiatry Rep* 8:102–107.

Zarchi O, Diamond A, Weinberger R, Abbott D, Carmel M, Frisch A, et al. A comparative study of the neuropsychiatric and neurocognitive phenotype in two microdeletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. *European Psychiatry* 2014;29:203–210

Zim S, Schelper R, Kellman R, et al. Thickness and histologic and histochemical properties of the superior pharyngeal constrictor muscle in velocardiofacial syndrome. *Arch Facial Plas Surg* 2003;5:503–507

Zinkstok J, van Amelsvoort T. Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22Q11.2 Deletion Syndrome: a review. *Child Neuropsychol* 2005; 11:21–3

REVIEW ARTICLE

22q11.2 deletion syndrome: A review of psychiatric disorders in children

Carla Papandreus da Silveira¹, Rafael Fabiano Machado Rosa^{1,2,3}, Glaucia Chiyoko Akutagava Martins⁴, Paulo Ricardo Gazzola Zen^{1,2,3}

1 Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Clinical Genetics, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

3 Graduate Program in Biosciences, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

4 Graduate Program in Psychiatry and Legal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Prof. Paulo Ricardo Gazzola Zen

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Phone: 55-51-33038771

Fax: 55-51-33038810

ABSTRACT

Objective: To review psychiatric findings described in the literature in children with 22q11.2 deletion syndrome. **Data sources:** A literature review was conducted using ‘22q11 Deletion Syndrome’, ‘DiGeorge Syndrome’, ‘psychiatric disorders’, and ‘child’ as descriptors, with the search strategy limited to PubMed/Medline. No publication date restrictions were imposed. The database was last searched in January 2017. Articles published in English and Spanish were included. **Data synthesis:** The phenotypic spectrum of 22q11.2 deletion syndrome encompasses more than 180 different types of manifestations, but none of the symptoms is pathognomonic. In addition, individuals may exhibit a wide variety of psychiatric findings in childhood. A high prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety disorders has been reported in these patients. The findings are not yet definitive regarding a higher prevalence of psychiatric disorders in this age group, despite the well-documented association between 22q11.2 deletion syndrome and psychiatric disorders. **Conclusions:** There remains a paucity of research relating psychiatric disorders and 22q11.2 deletion syndrome in children. Given the extent of involvement associated with the syndrome, investigating prodromes and psychiatric manifestations since childhood may facilitate the management of this condition.

Keywords: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge syndrome, psychiatric disorders, child.

INTRODUCTION

Chromosome 22q11.2 deletion syndrome is a genetic disorder associated with a microdeletion of genes located in the long arm (q) of chromosome 22 (Carey et al., 1992; Driscoll et al., 1992a,b; Kelly et al., 1993; Botto et al., 2003; Shprintzen, 2008; Romanos et al., 2010; Jolin et al., 2012). It is considered the most common microdeletion syndrome in humans (Vogels et al., 2002; Gothelf et al., 2009; Faedda et al., 2015). The deletion may include more than 30 genes (Lindsay, 2001; Jolin et al., 2012). It usually occurs spontaneously during meiosis, but may also occur as an inherited condition (Emanuel et al., 2001; Jolin et al., 2012). The inheritance pattern of the syndrome has been described as autosomal dominant (Shprintzen et al., 1978; Williams et al., 1985; Shprintzen, 2008). However, in 90% of cases, the syndrome is due to a *de novo* deletion (Ryan et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 2001; Gothelf, 2007; Schreiner et al., 2013; Tang et al., 2014). It is one of the most common multiple anomaly syndromes in humans. Clinical manifestations are highly variable and may involve multiple organs and systems (McDonald-McGinn et al., 1999; Jolin et al., 2012).

Prior to the identification of the missing chromosome 22 fragment, 22q11.2 deletion syndrome was known by different names, which were related to the many possible signs and symptoms of the condition (Driscoll et al., 1993; Wulfsberg et al., 1996; Jolin et al., 2012). Other names for this condition include DiGeorge syndrome, Shprintzen syndrome, velocardiofacial syndrome, conotruncal syndrome, and the acronym CATCH22 (Conotruncal heart defect, Abnormal face, T-cell deficiency, Clefting, and Hypocalcemia). This diversity of names reflects the phenotypic variability that may result from 22q11.2 deletion. Due to the variability of symptoms, patients with

22q11.2 deletion syndrome used to be classified into the different above-mentioned syndromes based on the relative severity of each symptom before the common genetic mechanism was identified (McDonald McGinn et al., 2001; Maynard et al., 2002; Bassett e Chow, 2008; Tang et al., 2014). The phenotypic spectrum of 22q11.2 deletion syndrome is extremely broad and encompasses more than 180 different types of manifestations, including congenital anomalies, learning disabilities, and psychiatric disorders. Therefore, because none of these symptoms was found to be pathognomonic, it was suggested to rename the condition ‘22q11.2 deletion syndrome’ (Shprintzen, 2000a; Cuneo, 2001; Robin and Shprintzen, 2005; Shprintzen, 2005a,b; Gothelf, 2007; VCFS Educational Foundation, 2007; Shprintzen, 2008; Antshel et al., 2010; Bassett et al., 2011; Michaelovsky et al., 2012; Davies, 2013; Schreiner et al., 2013; Tang et al., 2014; Aresvik et al., 2015).

About 35% of patients with 22q11.2 deletion syndrome develop psychiatric disorders throughout life, mainly schizophrenia and bipolar mood disorder (Paylor et al., 2006). However, other disorders are also associated with this syndrome, including attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), anxiety disorders, depressive disorders, and obsessive-compulsive disorder (OCD) (Coman et al., 2015). The neuropsychiatric phenotype of the syndrome results from the extent of affected genes together with the genomic and environmental context, leading to different neurodevelopmental diseases (Hiroi et al., 2013). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome represents a homogeneous model to study the effect of gene deletion on the development of brain structure and function and, consequently, on the onset of psychiatric disorders (Gothelf et al., 2008; Prasad et al., 2008).

Making psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome, however, requires further investigation. Early psychiatric screening and

monitoring are warranted in individuals with 22q11.2 deletion syndrome due to the high incidence of psychiatric morbidity. The psychiatric investigation of these individuals provides a window into the diagnosis of mental illness and also helps to guide the most appropriate management for a relatively large, at-risk population (Jolin et al., 2009; Tang et al., 2014). Given the importance of this issue, the aim of the present study was to review behavioral and cognitive findings described in the literature associated with 22q11.2 deletion syndrome in children.

MATERIALS AND METHODS

A literature review was conducted using ‘22q11 Deletion Syndrome’, ‘DiGeorge Syndrome’, ‘psychiatric disorders’, and ‘child’ as descriptors, with the search strategy limited to PubMed/Medline. No publication date restrictions were imposed. The database was last searched in January 2017. Articles published in English and Spanish were screened. Only articles that provided information related to childhood were included.

RESULTS

A total of 6 studies involving 1099 children were included (Gothelf et al., 2007; Jolin et al., 2009; Green et al., 2009; Gothelf et al., 2013; Schneider et al., 2014; Tang et al., 2014). Our review showed a slight female predominance and prevalence of anxiety disorders, supporting the reported findings in this age group (children), such as ADHD, OCD, and phobia. Data from the studies included in the present review are summarized in Table 1.

Intellectual developmental disorders

In 22q11.2 deletion syndrome, the neurocognitive profile is highly variable both between individuals and during the course of development. From childhood onwards, motor delays and speech/language deficits are commonly observed. During the preschool and early school years, learning difficulties are common. Cognitive impairment is present in 25 to 46% of individuals with 22q11.2 deletion syndrome, and most of them have mild to moderate impairment in the borderline IQ range (IQ 70-84) (Swillen et al., 1997; Gerdes et al., 1999; Moss et al., 1999; Cuneo, 2001; Simon et al., 2005; Jolin et al., 2006; Gothelf et al., 2007; Swillen and McDonald-McGinn, 2015), but significant deficits can also be observed in IQ scores and in verbal and performance domains (Gerdes et al, 1999; Moss et al, 1999; Cuneo, 2001; Jolin et al, 2006). Children with 22q11.2 deletion syndrome also have deficits in executive function, attention, and verbal memory (Lewandowski et al., 2007; Shashi et al., 2009; Hooper et al., 2013). The cognitive profile of individuals with 22q11.2 deletion syndrome is characterized by difficulties in areas of reading, spelling, and memory, more specifically in visuospatial and arithmetic memory (Simon et al., 2005; Gothelf, 2007).

Psychotic disorders

Chromosome 22q11.2 deletion syndrome is probably the most common genetic cause of psychosis currently known (Vogels et al., 2002; Gothelf et al., 2009; Faedda et al., 2015), and is a major molecular risk factor for developing schizophrenia (Schneider et al., 2014). Affected individuals have a 25 to 30% greater chance of developing schizophrenia or other psychiatric disorders compared to a 3% chance in the general

population (Karayiorgou et al., 1995; Basset et al., 2003; Xu et al., 2008; Armando et al., 2012; Baughman et al., 2015).

Several cross-sectional studies have reported mild prodromal symptoms in one-third to one-half of children with 22q11.2 deletion syndrome (Feinstein et al., 2002; Baker and Skuse, 2005; Debanne et al., 2006; Gothelf, 2007). However, the methods used are of limited sensitivity, relying mainly on parent reports rather than on face-to-face clinical interviews. Gothelf et al. (2007) evaluated 28 children with 22q11.2 deletion syndrome during the period from late childhood to early adolescence, and again after 5 years. The presence of prodromal psychotic symptoms, anxiety and depressive symptoms, and lower verbal IQ scores in childhood strongly predicted the onset of psychotic symptoms. OCD was a major predictor among anxiety disorders. All four individuals with OCD had psychotic disorders in early adulthood. Although ADHD is recognized as the most common psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome (affecting 40-50% of individuals), its presence in childhood does not seem to be a strong risk factor for the subsequent development of psychotic disorders (Gothelf et al., 2007; Gothelf, 2007).

Autism spectrum disorders

Autism and ADHD are more commonly diagnosed during childhood, while anxiety and mood disorders tend to develop during adolescence (Baker and Vorstman, 2012; Casarelli et al., 2016). Several studies have found a high rate of autism spectrum disorders in children with 22q11.2 deletion syndrome: 14 to 45% of autism spectrum disorder (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Fine et al., 2005; Antshel et al., 2006; Vorstman et al., 2006; Antshel et al., 2007; Gothelf et al., 2008) and 5 to 11% of autistic disorder (Fine et al., 2005; Vorstman et al., 2006;

Antshel et al., 2007; Gothelf et al., 2008). In the general population, the rate of autism spectrum disorders is only 1% (*DSM-5*, 2014).

However, like ADHD, the rate of autism spectrum disorders is not higher than that observed in other neurogenetic disorders (25-65%), such as fragile X syndrome, tuberous sclerosis, Angelman syndrome, and Smith-Lemli-Opitz syndrome (Zafeiriou et al., 2007; Gothelf et al., 2008). Also, there are no reports of high rates of 22q11.2 deletion syndrome in individuals with autism spectrum disorders in the general population. In children and adolescents with this syndrome, Vorstman et al. (2006) found a rate of 30% and Antshel et al. (2007) of 41.5% of autism spectrum disorders, whereas, in contrast, Fine et al. (2005) found a rate of only 14%.

ADHD

The prevalence of ADHD in school-age children without 22q11.2 deletion syndrome is estimated at 5 to 7% (Solanto, 2001; Prasad et al., 2008). An ADHD worldwide-pooled prevalence of 5.29% was reported for children and adolescents in the general population (Polanczyk et al., 2007), and a systematic review, also involving children and adolescents with ADHD in the general population, found a prevalence of 5.9 to 7.1% (Willcutt, 2012). Some authors have reported that, during the preschool and early school years, ADHD and oppositional defiant disorder are the most common psychiatric disorders (Murphy et al., 1999; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004a; Gothelf et al., 2007).

ADHD is recognized as the most prevalent psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994; Papolos et al., 1996; Bassett et al., 1998; Arnold et al., 2001; Niklasson et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Niklasson et al., 2002; Ivanov et

al., 2003; Gothelf et al., 2004; William and Owen, 2004; Gothelf et al., 2005; Antshel et al., 2006; Jolin et al., 2006; Zagursky et al., 2006; Gothelf, 2007; Lewandowski et al., 2007; Prasad et al., 2008; Niklasson et al., 2009; Calles Jr., 2011; Young et al., 2011; Jolin et al., 2012; Hooper et al., 2013; Schneider et al., 2014; Baighman et al., 2015; Swillen and McDonald-McGinn, 2015; Casarelli et al., 2016). The prevalence of ADHD ranges from 35 to 46% in children with 22q11.2 deletion syndrome (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004a; Antshel et al., 2006; Zagursky et al., 2006; Gothelf, 2007; Prasad et al., 2008). However, many of these studies did not report the age group investigated. Authors often include both children and adolescents in their samples, making it difficult to distinguish between these two phases of life.

OCD

In individuals with 22q11.2 deletion syndrome, an OCD rate of 32% was reported for a combined group of children and adolescents (Gothelf et al., 2004; Jolin et al., 2006) and of 33% for individuals with a mean age of 18 years (Gothelf et al., 2004b; Prasad et al., 2008), ranging widely from 4 to 33% in school-age children (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Gothelf et al., 2008). Conversely, Jolin et al. (2012) reported a rate of 16% of American children with OCD without 22q11.2 deletion syndrome. Similar OCD rates have been found in patients with 22q11.2 deletion syndrome and controls with a similar degree of cognitive impairment (Feinstein et al., 2002; Jolin et al., 2012).

Anxiety disorders

In children with 22q11.2 deletion syndrome, specific phobia was reported in 61% of individuals (Feinstein et al., 2002; Jolin et al., 2006), while social phobia was

reported in 22.6% of individuals (Vogels et al., 2002; Antshel et al., 2006; Gothelf et al., 2009; Calles Jr., 2011; Faedda et al., 2015). In samples of children with 22q11.2 deletion syndrome with both simple phobia and social phobia, the prevalence rate was 23-61% (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Gothelf et al., 2008).

The rate of generalized anxiety disorder ranged from 16.7 to 29% in children with 22q11.2 deletion syndrome (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Gothelf et al., 2008; Calles Jr., 2011). When generalized and separation anxiety disorders were analyzed together, the prevalence rate was 16.7% (Vogels et al., 2002; Gothelf et al., 2009; Faedda et al., 2015). Regarding separation anxiety disorder alone, a rate of 16-21% was reported for children with 22q11.2 deletion syndrome (Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Gothelf et al., 2008).

Anxiety disorders, especially specific phobia, social anxiety disorder, and separation anxiety disorder, are found in 30-40% of patients with 22q11.2 deletion syndrome. The rate of anxiety disorders in children aged 9 to 17 years, without 22q11.2 deletion syndrome, is 13% (Shaffer et al., 1996; Jolin et al., 2012).

Mood disorders

The most prevalent disorders consistently reported in 22q11.2 deletion syndrome include depressive disorders (28-37%) (Arnold et al., 2001; Niklasson et al., 2002; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Jolin et al., 2006) and depressive episodes (Papolos et al., 1996; Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf., 2007). Mood disorders, particularly major depression and dysthymia, are present in 20 to 30% of patients (Antshel et al., 2006; Casarelli et al., 2016). It is also known that these patients

show a higher rate of behavior problems, including anxiety, depression, and obsession (internalizing characteristics), than of aggressiveness or anger (externalizing characteristics) (Swillen et al., 1999; Woodin et al., 2001; Cuneo, 2001).

The prevalence rate of bipolar mood disorder is relatively low in young individuals without 22q11.2 deletion syndrome, ranging from 0 to 2% (Merikangas and Avenevoli., 2002; Jolin et al., 2012), a rate similar to that of controls. Aneja et al. (2007) also found that the rate of manic symptoms in children with 22q11.2 deletion syndrome was similar to that of controls. However, childhood depression was associated with an increased risk of bipolar disorder in children without 22q11.2 deletion syndrome (Geller et al., 2001; Jolin et al., 2012).

Other disorders

Related disorders included oppositional defiant disorder, with a rate of 11-43% of cases (Papolos et al., 1996; Arnold et al., 2001; Feinstein et al., 2002; Gothelf et al., 2004; Antshel et al., 2006; Jolin et al., 2006; Gothelf et al., 2008). Briegel et al. (2008) investigated patients with 22q11.2 deletion syndrome using questionnaires completed by primary caregivers as a data collection tool. In addition, some patients were clinically evaluated on at least one of the Child Behavior Checklist (CBCL) scales. The authors concluded that, compared with the general population, children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome have increased rates of clinical behavior problems (e.g. internalizing and externalizing social problems, isolationism, somatic complaints, depression, anxiety, attention problems, delinquent and aggressive behavior), which are positively correlated with parental stress and appear to increase with child age.

DISCUSSION

Jolin et al. (2006) noted that most psychiatric studies of individuals with confirmed 22q11.2 deletions were conducted in relatively small clinical samples, raising concerns about verification bias. In addition, these studies often include combined groups of children, adolescents, and adults, with few studies focusing only on children (Jolin et al., 2006). In the same vein, Green et al. (2009) pointed out the need for prospective longitudinal studies to further investigate the nature of these psychiatric manifestations. Briegel et al. (2008) divided patients into two separate age groups, 4-6 years and 7-10 years, but the study was also extended to other age groups. There are few psychiatric studies in which children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome are systematically compared to controls without the syndrome but with a similar degree of cognitive and behavioral deficit (Jolin et al., 2006). The neuropsychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome in children and adolescents vary considerably, with an early onset of schizophrenia (Usiskin et al., 1999; Jolin et al., 2006) and bipolar mood disorder (Papolos et al., 1996; Jolin et al., 2006).

Most studies of children with 22q11.2 deletion syndrome include older children or both children and adults and/or examine changes over time, especially in relation to schizophrenia symptoms (Zagursky et al., 2006; Hooper et al., 2013). Psychiatric studies involving young patients with 22q11.2 deletion syndrome often have methodological limitations (Jolin et al., 2012). For example, children usually undergo no specific psychiatric assessment, as is often the case in retrospective studies (Zagursky et al., 2006). Most clinical studies have small samples and a cross-sectional design, with no follow-up over time (Jolin et al., 2006; Jolin et al., 2012). Also, a possible confounding factor was reported by Gothelf et al. (2008), who stated that it is not

surprising that many types of developmental disabilities are accompanied by behavior problems and psychiatric disorders, considering that all children with developmental disabilities share common risk factors for social isolation and rejection, impairment in social and daily living skills, low self-esteem, and parental overprotection.

Studies of psychiatric disorders in young individuals with 22q11.2 deletion syndrome have other methodological limitations such as lack of genetic testing in patients (Driscoll et al., 1993; Jolin et al., 2012), verification bias (Murphy et al., 1999; Jolin et al., 2012), informants' choice (Edelbrock et al., 1986; Jolin et al., 2012), and selection of diagnostic tools (Dykens, 2000; Jolin et al., 2012). Also noteworthy is that the detection of psychiatric disorder rates may be influenced by the methodology used (Jolin et al., 2012). Studies usually combine findings from children, adolescents, and adults, which may result in the underdiagnosis or overdiagnosis of certain disorders, especially when assessment is unable to detect developmental problems (Jolin et al., 2012). Another relevant issue is the lack of control groups (Jolin et al., 2006).

Although many important aspects of the psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome have already been elucidated, there is no clear information on the frequency of various disorders. This is probably due to the small number of patients in most studies, differences in data sources, and cultural biases. In addition, we found no studies in which comorbidity patterns have been extensively investigated between diagnostic categories and developmental stages in this population. It is also worth noting that the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders is now in its fifth edition, and some psychiatric diagnoses may be potentially altered.

Further prospective studies involving a larger number of individuals and focusing on interactions between clinical factors, genetics, cognitive phenotype, psychiatric phenotype, and environmental factors are warranted to clarify the complex

interaction between cognitive, mood, and psychotic symptoms, which are present in individuals with 22q11.2 deletion syndrome (Jonas et al., 2014; Swillen and McDonald-McGinns, 2015). This approach may help us to better understand the history of the psychiatric disease by identifying, for example, whether it continues into adulthood, resolves, or becomes acute (Jolin et al., 2012).

Bales et al. (2010) proposed the addition of a test for 22q11.2 deletion syndrome to newborn screening panels due to the highly variable phenotype of this condition and recognition of children with cardiac defects. Early diagnosis would potentially allow better management of serious complications, such as cardiac defects, hypocalcemia, and immunodeficiency (Bales et al., 2010). The proposed addition fills a need that has been identified in the existing literature, namely a need for early psychiatric assessment of patients with 22q11.2 deletion syndrome. The neonatal diagnosis of the syndrome would allow psychiatric follow-up from birth aiming at early detection of any psychiatric manifestations and implementation of therapeutic interventions.

CONCLUSION

Based on the present findings, there is a paucity of research seeking to relate psychiatric disorders and 22q11.2 deletion syndrome in samples involving only children. This provides fertile ground for further research specifically focused on children, especially if we also consider clinical and drug approaches, which have not been properly addressed as well. Additionally, as the syndrome is known to affect multiple organs and systems, it may be useful for patients, family members, and physicians to better understand the psychiatric prodromes associated with this condition since childhood, facilitating management and prognosis for these patients. The proposal

of educational programs aimed at disseminating such knowledge seems very interesting, especially if combined with early diagnosis.

REFERENCES

American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-5. 2014; 5ª edição.

Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, e cols. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). *J Autism Dev Disord* 2007;37(9):1776–86 .

Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, et al. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010; 49:333–344.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.

Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, et al ADHD, major depressive disorder, and simple phobias are prevalent psychiatric conditions in youth with velocardiofacial syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006.45:596–603.

Antshel KM, Stallone K, Abdulsabur N, Shprintzen R, Roizen N, Higgins AM, Kates WR. Temperament in velocardiofacial syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2007; 51(Pt 3):218–27.

Aresvik DM, Lima K, Overland T, et al. Increased Levels os Interferon-Inducible Protein 10 (IP-10) in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2016, 83, 188–194

Armando M, Papaleo F, Vicari S. COMT Implication in Cognitive and Psychiatric Symptoms in Chromosome 22q11.2 Microdeletion Syndrome: A Selective Review. *CNS & Neurological Disorders – DrugTargets*. 2012. 11, 273-281.

Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, et al.: Velocardio- facial syndrome: implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet* 2001, 105:354–362.

Baker K, Vorstman JA Is there a core neuropsychiatric phenotype in 22q11.2 deletion syndrome? *Curr Opin Neurol*, 2012, 25:131–137.

Bales A M, Zaleski C A, McPherson E W. Newborn screening programs: Should 22q11 deletion syndrome be added? *Genetics IN Medicine*, 2010, 12; 135-144.

Bassett, A. S., Hodgkinson, K., Chow, E. W., et al. *Am. J. Med. Genet.* 81, 1998, 328–337.

Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(9):1580–1586.

- Bassett AS, Chow EW. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current Psychiatry Reports*. 2008; 10:148–157.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2011; 159:332–9.e1.
- Baughman ST, Morris E, Jensen K, et al. Disclosure of psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome in medical genetics: a 12-year, retrospective chart review. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(10): 2350–2356.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, et al. A population-based study of the 22q11. 2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003; 112:101–107.
- Briegel W, Schneider M, Schwab O K. 22q11.2 deletion syndrome: behaviour problems of children and adolescents and parental stress. *Child: care, health and development*, 2008, 34, 6, 795–800.
- Calles Jr JL, Cognitive-Adaptive Disabilities. *Pediatr Clin N Am* 58 189–203. 2011.
- Carey, A.H., Kelly, D., Halford, S. et al. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *Am. J. Hum* 1992; *Genet*. 51, 964–970.
- Casarelli L, Minnei M, Pitzianti M, et al. Dopamine dysfunction in 22q11 deletion syndrome: possible cause of motor symptoms. *Psychiatric Genetics* 2016; 26:5; 187-192.
- Coman IL, Gnirke MH, Middleton FA, et al. The effects of gender and Catechol O-Methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism on emotion regulation in Velo- Cardio-Facial Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome): a fMRI Study. *Neuroimage*. 2010 November 15; 53(3): 1043–1050
- Cuneo, BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Current Opinion in Pediatrics* 2001, 13:465–472
- Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge syndrome and options for treating cases with complete athymia. *Front Immunol* 2013;4:322.
- Debbané M, Glaser B, David MK, Feinstein C, Eliez S. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11. 2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res*. 2006; 84:187–193.
- Driscoll, D.A., Budarf, M.L., Emanuel, B.S.. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am. J. Hum*. 1992; *Genet*. 50 924–933.

- Driscoll, D.A., Salvin, J., Sellinger, B., et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J. Med. Genet.* 30, 1993. 813–817.
- Dykens, E.M. Psychopathology in children with intellectual disability. *J. Child Psychol.* 2000. *Psychiatry* 41, 407–417.
- Edelbrock, C., Costello, A.J., Dulcan, M.K., et al. Parent– child agreement on child psychiatric symptoms assessed via structured interview. *J. Child Psychol.* 1986. *Psychiat.* 27, 181–190.
- Emanuel, B.S., McDonald-McGinn, D., Saitta, S.C., et al. The 22q11.2 deletion syndrome. *Adv. Pediatr.* 48, 2001. 39–73.
- Faedda GL, Wachtel LE, Higgins AM, et al. Catatonia in na adolescent with velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet A*, 2015. 167A:2150–2153.
- Feinstein C, Eliez S, Blasey C, et al. Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biol Psychiatry* 2002;51:312–318.
- Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, e cols. Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005;35(4): 461–70
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., et al. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depression. *Am. J. Psychiatry* 158, 2001, 125–127.
- Gerdes M, Solot C, Wang PB, et al.: Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 1999, 85:127–133.
- Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, et al. Obsessive compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet*, 2004^a, 126: 99–105.
- Gothelf D, Presburger G, Levy D, et al. Genetic, developmental, and physical factors associated with attention deficit hyperactivity disorder in patients with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet*, 2004^b, 126: 116–121
- Gothelf D, Eliez S, Thompson T, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci*, 2005. 8:1500–1502
- Gothelf D. Velocardiofacial Syndrome. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 16. 2007.677–693
- Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, et al. Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164:663–669.

Gothelf, D., Schaer, M., Eliez, S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 2008. 14(1), 59–68.

Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil* 2009; 2:149–167.

Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:1060–1068. 2009.

Henry JC, Van Amelsvoort T, Morris RG, et al. An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia*. 2002; 40:471–478.

Hiroi N, Takahashi T, Hishimoto A et al. Copy number variation at 22q11.2: from rare variants to common mechanisms of developmental neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2013;18(11):1153-65.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*, 2013, 34:1758–1769.

Ivanov D, Kirov G, Norton N, et al. Chromosome 22q11 deletions, velo-cardiofacial syndrome and early-onset psychosis. *Molecular genetic study. Br J Psychiatry* 2003, 183:409-413.

Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry*, 2014, 75:351–360.

Jolin EM, Weller EB, Weller RA. A Biologic Model to Study the Genetics of Psychotic, Mood, and Anxiety Disorders: The Velocardiofacial Syndrome. *Current Psychiatry Reports* 2006, 8:90–95

Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, et al. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Affective Disorders* 119 , 2009. 177–180

Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Jornal of Affective Disorders* 2012, 136, 222-228.

Karayorgou M, Morris MA, Morrow B, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, 92:7612–7616.

- Kelly D, Goldberg R, Wilson D, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. *Am J Med Genet* 1993;45:308–312.
- Lewandowski K.E., Shashi V., Berry P.M., et al. Schizophreniclike neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Med. Gen. B. Neuropsychiatr. Genet.* , 2007. 144B, 27–36.
- Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, Marks S e cols. Rare de novo and transmitted copy number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* 2011;70(5):886–97 [Epub 2011/06/11].
- Lindsay, EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat. Rev. Genet.* 2, 2001. 858–868.
- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-5. American Psychiatric Association, 5ª edição, 2014.
- Maynard, T.M., Haskell, G.T., Bhasin, N., et al. RanBP1, a velocardiofacial/DiGeorge syndrome candidate gene, is expressed at sites of mesenchymal/epithelial induction. *Mech. Dev.* 111, 2002. 177–180.
- McDonald-McGinn, D.M., Kirschner, R., Goldmuntz, E., et al.. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet. Counsel.* 10, 1999, 11–24.
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genetics in Medicine.* 2001; 3:23–29.
- Merikangas, K.R., Avenevoli, S. Epidemiology of mood and anxiety disorders in children and adolescents, In: Tsuang, M.T., Tohen, M. (Eds.), *Textbook in Psychiatric Epidemiology*, 2nd ed. 2002. Wiley-Liss, Inc., New York, NY, pp. 657–670.
- Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Medical Genetics.* 2012; 13:122.
- Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, et al.: Psychoeducational profile of the 22a1.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr* 1999, 134:193–198.
- Murphy KC, Jones LA, Owen JM. High prevalence of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 940–945.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S., et al. Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2001, 3, 79–84.
- Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, et al.: Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol* 2002, 44:44–50.

Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, et al. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2009; 30:763–773.

Ousley O Y, Smeerman E, Fernandez-Carriba S, et al. Axis I psychiatric diagnoses in adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome. *European Psychiatry* 28 , 2013, 417–422.

Papoulos DF, Faedda GL, Veit S, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*, 1996, 153: 1541–1547.

Paylor R, Glaser B, Mupo A, et al. 2006. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:7729–7734

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942–8

Prasad SE, Howley S, Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 2008, 14: 26 – 34.

Rosa RFM, Zen PRG, Roman T et al. Síndrome de deleção 22q11.2: compreendendo o CATCH22. *Rev. Paul. Pediatr.* 2009; 27:2; 211-220.

Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005; 147:90—96.

Romanos M, Ehli A, Baehne CG, et al. Reduced NoGo-anteriorisation during continuous performance test in deletion syndrome 22q11.2. *Journal of Psychiatric Research* 44 ,2010. 768–774

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997, 34:798–801.

Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 2011;70(5):863–85.

Schreiner MJ, Lazaro MT, Jalbrzikowski M, Bearden CE, et al. Converging levels of analysis on a genomic hotspot for psychosis: insights from 22q11.2 deletion syndrome. *Neuropharmacology*. 2013; 68:157–173.

Schneider M, Debbané M, Bassett AS, et al. International consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: Results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiat.* 2014; 171:627–639.

Shaffer, D., Fisher, P., Dulcan, M.D., et al. The NIMH diagnostic interview schedule for children version 2.3: description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA Study. *Methods for the epidemiology of child and adolescent mental disorders study*. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psych.*, 1996, 35 (7), 865–877.

Shashi V, Berry MN, Keshavan MS. Mechanistic approach to understanding psychosis risk in velocardiofacial syndrome. *Current Pediatric Reviews*. 2009; 5(2):89–104.

Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978;15:56–62.

Shprintzen, R.J., Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 6, 2000. 142–147

Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. *Current Opinions in Pediatrics* 2005a;17:725–730.

Shprintzen, RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy, SB.; Allanson, J., editors. *Management of Genetic Syndromes*. Vol. 2. New York: Wiley-Liss; 2005b. p. 615-632.

Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 Years of Study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008 ; 14(1): 3–10.

Simon TJ, Ding L, Bish JP, et al. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *Neuroimage*, 2005, 25:169–180.

Solanto MV. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Solanto MV, Castellanos F, editors. *Stimulant drugs and ADHD: basic and clinical neuroscience*. New York: Oxford University Press. 2001; p 3–30.

Swillen A, Devriendt K, Legius E, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velo-cardio-facial syndrome: A study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet*. 1997; 34:453–458.

Swillen, A., Vandeputte, L., Cracco, J., et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Journal of Child Neuropsychology*, 1999, 5, 230–241.

Swillen A, McDonald-McGinn DM. Developmental Trajectories in 22q11.2 Deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(2): 172–181.

Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychol Med*. 2014; 44(6): 1267–1277.

The Velo-Cardio-Facial Syndrome Educational Foundation, Inc. web site. 2007.
<http://www.vcfsef.org/vcfs.html>

Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA, Swaab H, Kahn RS, Engeland Hv. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early-onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(9):1104–13

Vogels A, Verhoeven WMA, Tuinier S, De Vriendt K, Swillen A, Curfs IMG, Frijns JP. The psychopathological phenotype of velo-cardiofacial syndrome. *Ann G_en_et* 45:89–95. 2002

Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006; 45:1104–1113.

Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul; 9(3):490-9.

Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB. Male-to-male transmission of the velo-cardio-facial syndrome: A case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Devel Biol* 1985;5:175–180.

Williams NM, Owen MJ: Genetic abnormalities of chromosome 22 and the development of psychosis. *Curr Psychiatry Rep* 2004, 6:176–182.

WoodinM, Wang PP, Aleman D, et al.: Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 2001, 3:34–39.

Wulfsberg, E.A., Leana-Cox, J., Neri, G. What's in a name? Chromosome 22q abnormalities and the DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomalies face syndromes. *Am. J. Med. Gen.* 65, 1996. 317–319.

Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, et al.: Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, 38:1536–1543.

Xu B, Ross JL, Levy S, et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat. Genet.* 2008. 40, 880-885.

Young AS, Shashi V, Schoch K, Kwapil T, Hooper SR. Discordance in Diagnoses and Treatment of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Asian J Psychiatr.* 2011; 4:119–124.

Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev.* 2007. 29:257–272.

Zagursky K, Weller R A, Jessani N, et al. Prevalence of ADHD in Children with Velocardiofacial Syndrome: A Preliminary Report. *Current Psychiatry Reports* 2006, 8:102–107.