

Síndromes de microdeleção e outras síndromes que o pediatra reconhece — 22q11.2, Williams, Noonan e Marfan

Como reconhecer, confirmar e acompanhar a deleção 22q11.2 e as síndromes de Williams, Noonan e Marfan, com o que é genético e pediátrico geral além do coração

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck

Referências: SBP, Ministério da Saúde, AAP, NICE, AEP, Johns Hopkins, Harvard, Oxford e Cambridge · Revisão: setembro de 2026

Gravidade em semáforo (● leve · ● moderada · ● grave), conduta ambulatorial e critérios para encaminhar ao especialista, ao pronto-socorro ou internar, com a comparação entre SBP/Ministério da Saúde e as referências internacionais (convergências e divergências).  [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

1. O que é e como se apresenta
2. Classificação de gravidade
3. Diagnóstico no consultório
4. Tratamento e seguimento
5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar
6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família
7. Comparação com as referências
8. Fontes

EM RESUMO

A **deleção 22q11.2** (cerca de 1 em 2.150 nascidos vivos) é a microdeleção mais comum: cardiopatia conotruncal, **hipocalcemia por hipoparatiroidismo**, **imunodeficiência de células T**, fenda ou insuficiência velofaríngea, atraso de fala e, na adolescência, risco aumentado de psicose. A **síndrome de Williams** une estenose aórtica supravalvar, **hipercalcemia**, hipertensão e personalidade muito sociável com ansiedade. A **síndrome de Noonan** une estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, **baixa estatura** e **alterações da coagulação**. A **síndrome de Marfan** é diagnosticada pelos **critérios de Ghent revisados (2010)**: raiz aórtica, cristalino e escore sistêmico. O pediatra suspeita, pede o primeiro exame, garante ecocardiograma e rastreios e coordena a equipe (🟢); encaminha com prioridade à genética médica toda suspeita sem diagnóstico (🟡); e envia ao pronto-socorro a **convulsão ou tetania por hipocalcemia**, a dor torácica súbita no Marfan, a síncope, a insuficiência cardíaca e a febre toxêmica na imunodeficiência (🔴). As lesões cardíacas e a periodicidade do ecocardiograma estão em **Cardiopatias nas síndromes genéticas**, ao qual este documento remete.

1. O que é e como se apresenta

SÍNDROME	CAUSA E HERANÇA	PISTAS NO CONSULTÓRIO
Deleção 22q11.2 (DiGeorge, velocardiofacial)	Deleção no cromossomo 22, em geral nova; herdada de um genitor em parte dos casos	Cardiopatia conotruncal; hipocalcemia neonatal ou de estresse; infecções de repetição; fenda palatina ou submucosa, voz anasalada, regurgitação nasal; dificuldade alimentar; atraso de fala; anomalias renais; plaquetopenia leve
Williams (7q11.23, gene da elastina)	Deleção quase sempre nova	Fácies típica (lábios cheios, íris estrelada), irritabilidade, cólica e constipação no lactente, hipercalcemia , estenose supravalvar, hipertensão, hérnias, personalidade muito amigável e desinibida , ansiedade e fobias (cerca de 70%), TDAH (AAP 2020)
Noonan (via RAS-MAPK; <i>PTPN11</i> em cerca de 50%)	Autossômica dominante, às vezes herdada de genitor pouco afetado	Hipertelorismo, ptose, orelhas baixas e rodadas, pescoço alado, <i>pectus</i> , criptorquidia, baixa estatura em cerca de 80% , estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, hematomas fáceis (SPSP 2021; AEP 2019)
Marfan (<i>FBN1</i>)	Autossômica dominante; parte dos casos é nova	Estatura alta, envergadura aumentada, aracnodactilia, sinais do punho e do polegar, <i>pectus</i> , escoliose, estrias, miopia alta e luxação do cristalino , prolapso mitral, dilatação da raiz aórtica , pneumotórax

Critérios de Ghent revisados (Loeys 2010) — sem história familiar, Marfan exige: raiz aórtica com **escore-z ≥ 2** (ou dissecção) + **luxação do cristalino, ou + variante em *FBN1*, ou + escore sistêmico ≥ 7** (máximo de 20 pontos: punho e polegar, *pectus*, retropé valgo, pneumotórax, ectasia dural, escoliose, estrias, miopia, prolapso mitral e outros); ou luxação do cristalino + *FBN1* já associada à aorta. Com história familiar, basta um achado cardinal ou o escore ≥ 7 . **Abaixo de 20 anos**, usa-se "doença do tecido conjuntivo inespecífica" (escore ≥ 7 ou aorta limítrofe, sem *FBN1*) ou "Marfan potencial" (*FBN1* presente, aorta abaixo de escore-z 3), com seguimento cardiológico e oftalmológico. Excluir Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos vascular e **homocistinúria** (hábito marfanoide com deficiência intelectual e trombose — erro inato tratável).

2. Classificação de gravidade

GRAVIDADE	CRITÉRIOS CLÍNICOS	CONDUTA
● Leve	Diagnóstico confirmado, estável, rastreios em dia	Seguimento pelo pediatra com a lista de vigilância; revisões com genética e especialistas
● Moderada	Suspeita sem diagnóstico (cardiopatia conotruncal, fenda com hipocalcemia ou infecções, fácies de Williams ou Noonan, hábito marfanoide); cálcio alterado sem sintomas; linfopenia; atraso de fala ou escolar; baixa estatura acentuada; sangramento fácil antes de cirurgia; aorta que cresceu; ansiedade intensa ou sinais iniciais de psicose	Encaminhar com prioridade à genética médica pediátrica e ao especialista do problema, com os exames iniciais pedidos
● Grave	Tetania, laringoespasma ou convulsão (22q11.2); febre toxêmica com imunodeficiência; dor torácica ou dorsal súbita , dispneia súbita ou perda visual súbita (Marfan); síncope ; insuficiência cardíaca; sangramento ativo (Noonan); vômitos, desidratação e letargia por hipercalcemia (Williams); psicose aguda ou risco de suicídio	Pronto-socorro ; estabilizar e transportar

Fatores que elevam a gravidade: na 22q11.2, período neonatal, infecção, cirurgia e puberdade (hipocalcemia de estresse) e células T muito baixas; no Williams, os 2 primeiros anos e a sedação; no Noonan, cardiomiopatia no primeiro ano e deficiência de fator XI; no Marfan, escore-z alto ou crescimento rápido da aorta, história familiar de dissecção, estimulantes e esporte de contato.

3. Diagnóstico no consultório

SÍNDROME	EXAME GENÉTICO DE ESCOLHA	OBSERVAÇÃO
22q11.2	MLPA ou microarray (FISH se for o único); depois, testar os pais (Óskarsdóttir 2023)	Cariótipo não detecta; microarray é 1ª linha no atraso global (MS, Portaria Conjunta nº 21/2020)
Williams	FISH, MLPA ou microarray	Como em "Atraso global e deficiência intelectual"
Noonan	Painel de RASopatias ou exoma (SPSP 2021)	Diagnóstico clínico; 20–30% sem variante identificada
Marfan	FBN1 ou painel de aortopatias + ecocardiograma com escore-z + lâmpada de fenda	O painel separa Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos vascular

Rastreios além do coração:

- **22q11.2** (Óskarsdóttir 2023): cálcio total e iônico, PTH, magnésio, 25(OH)D, creatinina, TSH e T4 livre; **hemograma com subpopulações de linfócitos** (CD3, CD4, CD8, CD19, T *naïve*) e, depois de 1 ano, imunoglobulinas e anticorpos vacinais; ultrassonografia renal; audiometria; olhos; palato, fala e deglutição. Depois, cálcio ao menos anual e **em toda situação de estresse**; tireoide a cada 1–2 anos; escoliose a partir de 6 anos.
- **Williams** (AAP 2020): **cálcio a cada 4–6 meses até 2 anos e depois a cada 2 anos**; cálcio/creatinina urinária; ultrassonografia renal; TSH; **PA nos dois braços em toda consulta**.
- **Noonan** (AEP 2019; SPSP 2021): curva específica (há curvas brasileiras); **hemograma, TP, TTPa e fator XI**, com o hematologista se houver sangramento ou antes de cirurgia.
- **Marfan** (AAP 2013 e 2023): **oftalmologista com lâmpada de fenda ao diagnóstico e anualmente**; escoliose e *pectus* em toda consulta.

Não pode passar: toda convulsão na 22q11.2 exige dosagem de cálcio, mas a epilepsia também é mais frequente; hipercalcemia por excesso de vitamina D; Turner na menina baixa com fenótipo "tipo Noonan" (cariótipo); neurofibromatose tipo 1 e Legius; homocistinúria no hábito marfanoide.

Notificação obrigatória (compulsória) na DNV das anomalias congênitas identificadas ao nascer (Portaria GM/MS nº 10.175/2026).

4. Tratamento e seguimento

O pediatra mantém a lista de vigilância, vacinas, crescimento, desenvolvimento e escola e coordena a rede de doenças raras (Portaria GM/MS nº 199/2014). **Aconselhamento genético:**

o afetado tem **50% de risco** de transmitir as quatro condições; testar os pais na 22q11.2 e no Noonan e fazer ecocardiograma nos parentes de primeiro grau no Marfan.

Deleção 22q11.2

- **Vacinas:** inativadas no calendário (SBP e PNI), influenza anual. **Vacinas vivas** (BCG, rotavírus, tríplice viral, varicela, febre amarela, dengue) seguem o **Manual dos CRIE 2023**: não se aplicam na deficiência da imunidade celular (Tabela 9; Quadro 2, alto grau) — decisão do CRIE com o imunologista, após as subpopulações de linfócitos. O Manual não fixa limiar; a IDSA (CD3 > 500/ μ L, CD4 > 500/ μ L, CD8 > 200/ μ L, mitógenos normais) e o consenso 2023 (evitar com CD4 < 400) são apoio. **No RN com suspeita, adiar a BCG** até a avaliação; o rotavírus tem limite de idade.
- **Hemocomponentes irradiados** até a avaliação imunológica, sobretudo na cirurgia cardíaca (Óskarsdóttir 2023).
- **Cálcio:** vitamina D de prevenção (SBP); cálcio e calcitriol só com o endocrinologista, **sem hipercorrigir** (nefrocalcinose).
- **Palato:** fonoaudiologia precoce; **sem adenoidectomia sem a equipe de fenda** (piora a insuficiência velofaríngea).
- **Saúde mental:** ansiedade, TDAH e TEA; **risco muito aumentado de esquizofrenia** a partir da adolescência (isolamento, alucinações, queda escolar).

Williams

- **Vitamina D:** a AAP 2020 manda **evitar polivitamínico com vitamina D na primeira infância**; a SBP não tem posição específica. Conduta do site: dosar o cálcio antes; **com hipercalcemia, não iniciar ou suspender a vitamina D** e encaminhar ao endocrinologista ou nefrologista; com cálcio normal, decidir com o especialista. Não restringir cálcio da dieta sem supervisão.
- Hipertensão e sedação: ver Cardiopatias; tratar a constipação.
- **Comportamento:** a sociabilidade excessiva expõe a riscos (estranhos, internet, abuso) — orientar a família.

Noonan

- **GH:** indicação do endocrinologista (SPSP 2021); na Anvisa, a bula do Norditropin® inclui o Noonan (até 0,066 mg/kg/dia; bula de 2023); com cardiomiopatia hipertrófica, junto com o cardiologista (AEP 2019).
- **Hemostasia:** **evitar AAS** se houver coagulopatia (AEP 2019); triagem antes de qualquer procedimento, inclusive dentário.

Marfan

- **Aorta:** betabloqueador ou **losartana** desde o diagnóstico ou na dilatação progressiva, **prescritos e titulados pelo cardiologista** (AAP 2023); na metanálise de 7 ensaios (Lancet

2022), o BRA reduziu pela metade o crescimento da raiz aórtica.

- **Esporte:** manter **exercício aeróbico moderado; restringir esporte de contato, competitivo e isométrico** (AAP 2013); liberação conforme "Avaliação cardiológica pré-participação esportiva".
- **Evitar descongestionantes e estimulantes de rotina; metilfenidato só com aval do cardiologista** (AAP 2013).

Medicamentos que o pediatra usa nessas crianças:

MEDICAMENTO	DOSE	INTERVALO	DURAÇÃO	OBSERVAÇÃO E REFERÊNCIA
Gluconato de cálcio 10% (hipocalcemia sintomática)	1–2 mL/kg (10–20 mg/kg de cálcio elementar), máx. 20 mL , diluído	IV lento em 5–15 min	Até cessar a tetania ou a crise	Só com monitor cardíaco ; sem monitor, priorizar o transporte (SBP, DC nº 181/2024; máx. 20 mL: PALS do site)
Midazolam (crise ≥ 5 min)	IN 0,2; bucal 0,3; IM 0,2 mg/kg; máx. 10 mg	Pode repetir 1 vez	Resgate	Padrão do site (29/09/2026)
Vitamina D (prevenção)	400 UI/dia no 1º ano; 600 UI/dia de 1 a 18 anos	1x/dia	Contínua	SBP 2024; no Williams, só com cálcio normal e com o especialista (AAP 2020)
Paracetamol	10–15 mg/kg/dose; máx. 75 mg/kg/dia e 4 g/dia	4–6 h (máx. 5 doses/dia)	Até 48–72 h sem reavaliação	Bula e padrão do site; preferido no Noonan com coagulopatia
Dipirona	15 mg/kg/dose	6 h (máx. 4 doses/dia)	Enquanto febre ou dor	Não < 3 meses ou < 5 kg (bula)
Betabloqueador ou losartana (Marfan); somatropina (Noonan)	Conforme cardiologista ou endocrinologista	—	Contínuo	AAP 2023; SPSP 2021

Não alternar antitérmicos.

5. Quando encaminhar ao pronto-socorro ou internar

- **Tremores, câibras, espasmo carpopodal, estridor ou convulsão** na 22q11.2 (ou no RN com cardiopatia conotruncal).
- Febre com aspecto toxêmico ou má perfusão na imunodeficiência.

- **Dor torácica, dorsal ou abdominal súbita, falta de ar súbita** (pneumotórax) ou **perda visual súbita, flashes ou "cortina"** (descolamento de retina) no Marfan.
- **Síncope**, palpitações sustentadas ou insuficiência cardíaca.
- Vômitos e letargia no lactente com Williams; sangramento ativo no Noonan; psicose aguda ou ideação suicida.

Como encaminhar

1. Monitorar FC, FR, PA, SpO2 e glicemia; **oxigênio para manter SpO2 entre 94% e 98%** (em cardiopatia cianótica, a meta do cardiologista).
2. **Convulsão**: via aérea, midazolam (crise ≥ 5 min = estado de mal), colher cálcio, magnésio e glicemia se não atrasar; **gluconato de cálcio IV só com monitor**.
3. **Suspeita de dissecação**: repouso, sem vasoconstritores, analgesia, transporte imediato.
4. **Imunodeficiência**: avisar o serviço — hemocomponentes irradiados, nada de vacina viva.
5. **SAMU (192)** e contato com o hospital que acompanha a criança; relatório com síndrome, último ecocardiograma, cálcio e linfócitos recentes e medicamentos.

6. Orientações de retorno e sinais de alerta para a família

- **22q11.2**: "Formigamento, câibras, tremores ou convulsão podem ser cálcio baixo — pronto-socorro. Nenhuma vacina de vírus vivo sem liberação do imunologista. Mudança de comportamento na adolescência merece consulta."
- **Williams**: "Não dê vitaminas com vitamina D sem falar com o médico. Vômitos, prisão de ventre forte e irritabilidade podem ser cálcio alto. Ensine regras de segurança com estranhos."
- **Noonan**: "Antes de cirurgia ou dentista, avise que ele tem Noonan; não use AAS."
- **Marfan**: "Exercício moderado sim; luta, futebol de contato e musculação pesada não. Sem descongestionante. Dor súbita no peito ou nas costas, falta de ar súbita ou perda de visão: emergência."

7. Comparação com as referências

ITEM	SBP	MINISTÉRIO DA SAÚDE	AAP	NICE	AEP	JOHNS HOPKINS	HARVARD	OXFORD / CAMBRIDGE
22q11.2 — seguimento	Sem documento específico localizado	Microarray (Portaria Conjunta 21/2020); rede de raras (Portaria 199/2014)	Consenso internacional (Óskarsdóttir 2023)	Sem diretriz localizada	Hipoparatiroidismo congênito mais comum (2019)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
22q11.2 — vacinas vivas	Calendário 2026/2027; sem critério específico	CRIE 2023: sem vivas na deficiência celular	IDSA: CD4 > 500; consenso 2023: evitar se CD4 < 400	Sem posição localizada	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Williams	Sem documento específico localizado	Sem documento específico	AAP 2020: cálcio seriado, sem polivitamínico com vitamina D	Sem diretriz localizada	Talla final (2019)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Noonan	Sem documento nacional (SPSP 2021, regional)	Sem PCDT	Sem relatório localizado	Sem diretriz localizada	Protocolo 2019: coagulação, sem AAS, GH	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE
Marfan — diagnóstico	Sem documento específico localizado	Sem documento específico	Ghent revisado 2010 (AAP 2013 e 2023)	Sem diretriz localizada	Hábito marfanóide no diferencial (2019)	Sem posição específica localizada	Sem posição institucional; coautor da AAP 2023	Segue o NICE
Marfan — tratamento e esporte	Pré-participação esportiva (Biblioteca)	Sem documento específico	Betabloqueador ou BRA; sem contato nem isometria	Sem posição localizada	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Metanálise de Oxford (Lancet 2022): BRA

Leitura: nenhuma das quatro síndromes tem documento da SBP nem protocolo do Ministério da Saúde, e NICE, Johns Hopkins, Harvard, Oxford e Cambridge não têm diretriz clínica localizada. O site segue a SBP nos itens gerais, o Ministério da Saúde no que existe (CRIE 2023, Portarias 21/2020 e 199/2014) e, no restante, os consensos adotados pela AAP e pela AEP, que convergem no essencial. Há duas divergências. Nas vacinas vivas da 22q11.2, o site segue o CRIE 2023 (sem vivas na deficiência celular; decisão do CRIE com o imunologista); a IDSA (CD4 > 500) e o consenso de 2023 (evitar abaixo de 400) divergem no limiar e servem de apoio. Na vitamina D do Williams, a SBP indica 400 UI para todo lactente e a AAP 2020 manda evitar polivitamínico com vitamina D; como a SBP não trata do Williams, o site condiciona a vitamina D ao cálcio normal e ao especialista.

PONTOS PRÁTICOS

1. Cardiopatia conotruncal, fenda palatina, hipocalcemia ou infecções de repetição: pense em 22q11.2 e peça MLPA ou microarray — o cariótipo não vê a deleção.
2. Na suspeita de 22q11.2, adie a BCG e as vacinas vivas até a avaliação dos linfócitos T; inativadas no calendário.
3. Convulsão ou tetania na 22q11.2 é pronto-socorro; dose o cálcio, mas lembre que a epilepsia também é mais frequente.
4. Williams: cálcio seriado, vitamina D só com cálcio normal, PA em toda consulta e orientação sobre a sociabilidade excessiva.
5. Noonan: curva própria, coagulação antes de procedimentos e sem AAS.
6. Marfan: Ghent revisado, olho e aorta todo ano, BRA ou betabloqueador com o cardiologista, aeróbico moderado sem contato nem isometria; dor torácica súbita é dissecação até prova em contrário.

Veja também, nesta Biblioteca: **Cardiopatias nas síndromes genéticas e Avaliação cardiológica pré-participação esportiva** (Cardiologia); **Avaliação Dismorfológica do RN, Avaliação do Recém-Nascido com Dismorfismos e Hipocalcemia Neonatal** (Neonatologia); **Cálcio, vitamina D e raquitismo e Deficiência de hormônio de crescimento e uso do GH** (Endocrinologia); **Atraso global do desenvolvimento e deficiência intelectual — investigação etiológica**; **Vacinação da criança imunocomprometida e com doenças crônicas (CRIE)**; **Baixa estatura**.

8. Fontes

- Óskarsdóttir S et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2023 (versão em espanhol, 2024). [PDF](#)
- Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais, 6ª ed., 2023. [PDF](#)
- Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 199/2014 — Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. bvsms.saude.gov.br
- Morris CA, Braddock SR; AAP Council on Genetics. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*, 2020. [PDF](#)
- SPSP, Departamento Científico de Endocrinologia. Síndrome de Noonan e tratamento com hormônio de crescimento, 2021. [PDF](#)
- AEP. Ballesta-Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protocolos*, 2019. [PDF](#)

- AEP. Sánchez del Pozo J et al. Aspectos endocrinológicos de los síndromes dismórficos. Protocolos, 2019. [PDF](#)
- Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet, 2010. [PDF](#)
- Tinkle BT, Saal HM; AAP Committee on Genetics. Health supervision for children with Marfan syndrome. Pediatrics, 2013. [PDF](#)
- Tinkle BT, Lacro RV, Burke LW; AAP Council on Genetics. Health supervision for children and adolescents with Marfan syndrome. Pediatrics, 2023. [PubMed](#)
- Pitcher A et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome — individual patient data meta-analysis. Lancet, 2022;400:822–31. [PubMed](#)
- Novo Nordisk. Norditropin® FlexPro® — bula profissional (Reg. MS 1.1766.0006), 2023. [PDF](#)

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076 · Professor do Centro Universitário Max Planck

Rua das Orquídeas, 667 — Sala 203 — Medical Tower Office Premium — Indaiatuba/SP
(19) 99114-9114 · pediatra.stefani@gmail.com · www.neonatologia.com.br

Conteúdo de caráter educativo, sem substituir a avaliação médica individual. Critérios, doses e condutas são referência e devem ser confirmados em protocolo/bula atualizados, individualizados e conduzidos sob especialista.