

# Vacinas Vivas em Crianças com Síndrome de DiGeorge/ Deleção 22q11.2

## Live Vaccine in Children with DiGeorge/22q11.2 Deletion Syndrome



Mariana MIRANDA<sup>1,2</sup>, Andreia Teixeira MARTINS<sup>1,3</sup>, Sara CARVALHO<sup>1,4</sup>, Ana SERRA-CAETANO<sup>5,6</sup>, Isabel ESTEVES<sup>1,5,7</sup>, José Gonçalo MARQUES<sup>1,5,7</sup>

Acta Med Port 2019 Jul–Aug;32(7–8):514–519 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.9802>

### RESUMO

**Introdução:** A síndrome de DiGeorge/deleção 22q11.2 pode apresentar um grau variável de imunodeficiência, condicionando a utilização de vacinas vivas. Este estudo teve como objetivo documentar os efeitos adversos de vacinas vivas e possível relação com alterações imunitárias em crianças com síndrome de DiGeorge/deleção 22q11.2 parcial.

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo por revisão dos processos clínicos das crianças com deleção do cromossoma 22q11.2 e fenótipo de síndrome de DiGeorge, seguidos num centro de referência de imunodeficiências primárias. Foi realizada colheita de dados, incluindo: características demográficas; história médica; historial de vacinação com vacinas vivas; contagem de linfócitos T-CD4+ e respostas proliferativas linfocitárias a antígenos e mitógenos; reações adversas; falências vacinais.

**Resultados:** Foram incluídas 23 crianças com síndrome de DiGeorge/deleção 22q11.2, 65,2% do sexo masculino e idade média de diagnóstico de 11,3 meses. Destas, 18 crianças (78%) receberam a vacina *bacillus Calmette-Guérin*: todas com evidência de atividade tímica; três apresentaram linfopenia T-CD4+ moderada e respostas proliferativas linfocitárias anormais; uma com respostas proliferativas linfocitárias anormais para mitógenos, quatro para derivado de proteína purificada e uma para toxóide tetânico. A vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola foi administrada a 15 crianças, três com imunossupressão moderada e respostas proliferativas linfocitárias anormais. A vacina viva atenuada contra poliomielite foi administrada a quatro crianças sem imunossupressão e a vacina contra o rotavírus a três crianças, uma com imunossupressão moderada. Não foram reportadas reações adversas.

**Discussão:** Estes dados estão de acordo com as conclusões de outros estudos internacionais.

**Conclusão:** Na nossa amostra, as vacinas vivas atenuadas foram bem toleradas, incluindo em crianças com linfopenia T-CD4+ moderada e com respostas proliferativas linfocitárias a antígenos/mitógenos anormais.

**Palavras-chave:** Criança; Cromossomas Humanos Par 22; Deleção Cromossómica; Síndrome de DiGeorge; Transtornos Cromossómicos; Vacinas Atenuadas/efeitos adversos; Vacinas Virais/efeitos adversos

### ABSTRACT

**Introduction:** Children with DiGeorge syndrome/chromosome 22q11.2 deletion syndrome might have a variable degree of immunodeficiency, which may limit the use of live vaccines. The aim of this study was to review the adverse effects of live vaccines and possible relation with immune status in patients with DiGeorge Syndrome/partial 22q11.2 deletion syndrome.

**Material and Methods:** Retrospective study with analysis of the clinical records of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome phenotype, followed in a Primary Immunodeficiency center. Data were collected on: demographic characteristics; medical and vaccination history with live vaccines; T-CD4+ lymphocyte counts and lymphocyte proliferative responses to antigens and mitogens; adverse reactions; vaccine failure.

**Results:** Twenty three children with DiGeorge syndrome/22q11.2 deletion syndrome were included, 65.2% male, with average age at diagnosis of 11.3 months. Eighteen children (78%) received bacillus Calmette-Guérin vaccine: all with evidence of thymic activity; three presented moderate T-CD4+ lymphopenia and abnormal lymphocyte proliferative responses; one had abnormal lymphocyte proliferative responses for mitogens, four for purified protein derivative and one for tetanus toxoid. Measles, mumps and rubella vaccine was administered to 15 children, three of them with moderate immunosuppression and abnormal lymphocyte proliferative responses. Live attenuated polio vaccine was administered to 4 children without immunosuppression and the rotavirus vaccine to three children, one with moderate immunosuppression. No significant adverse reactions were reported.

**Discussion:** These data are in line with the findings of other international studies.

**Conclusion:** In our sample, live vaccines were well-tolerated, even in children with moderate T-CD4+ lymphopenia and abnormal lymphocyte proliferative responses to antigens/mitogens.

**Keywords:** Child; Chromosome Deletion; Chromosome Disorders; Chromosomes, Human, Pair 22; DiGeorge Syndrome; Vaccines, Attenuated/adverse effects; Viral Vaccines/adverse effects

### INTRODUÇÃO

A síndrome de DiGeorge (SDG) está geralmente associada com a microdeleção do cromossoma 22q11.2, na maioria

dos casos resultante de mutações *de novo* mas podendo corresponder a transmissão autossómica dominante. Com a frequência de 1 para 3000 a 6000 partos, é uma das

1. Unidade de Infeciologia Pediátrica. Departamento de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Pediatria. Hospital Espírito Santo de Évora. Évora. Portugal.

3. Departamento de Pediatria. Centro Hospitalar Baixo Vouga. Aveiro. Portugal.

4. Serviço de Imunoalergologia. Centro Hospitalar de Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

5. Centro de Imunodeficiências Primárias. Centro Académico de Medicina de Lisboa. Lisboa. Portugal.

6. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

7. Clínica Universitária de Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Mariana Miranda. [mariana\\_f\\_miranda@hotmail.com](mailto:mariana_f_miranda@hotmail.com)

Recebido: 16 de outubro de 2018 – Aceite: 06 de março de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2019



anomalias cromossômicas mais frequentes.<sup>1–3</sup> A deleção do cromossoma 22q11.2 (SD22q11.2) pode estar presente em outras síndromes, como a síndrome velocardiocárdica.<sup>2–4</sup>

A tríade clássica de características da SDG inclui anomalias cardíacas conotrunciais, hipoplasia do timo e hipocalcémia (devido a hipoplasia paratiroideia). Contudo, o fenótipo pode ser bastante variável, podendo estar associado a anomalias anatómicas e imunológicas, entre outras.<sup>2,5</sup>

Aproximadamente 75% das crianças com SD22q11.2 apresentam imunossupressão ligeira a moderada por hipoplasia tímica, com defeito na produção de células T, ou alterações habitualmente não graves da função das células T, frequentemente sem tradução clínica (SDG parcial). Nos doentes com linfopenia T observa-se frequentemente um aumento progressivo da contagem destas células com a idade, pela expansão do pool de células T de memória.<sup>6–8</sup> A SDG completa surge em menos de 1% dos casos correspondendo a uma imunodeficiência combinada grave.<sup>1,5–7</sup>

As deficiências humorais associadas a SDG parcial, são sobretudo deficiência de imunoglobulina A e menor resposta a antígenos polissacarídicos.<sup>7,9</sup>

As vacinas vivas estão contraindicadas em indivíduos com imunodeficiência celular grave, mas podem ser consideradas em crianças com imunodeficiência celular ligeira ou moderada, como as crianças com SDG parcial. A evicção de vacinas vivas tem sido questionada visto que o risco de infeção natural continua presente e existe evidência crescente de que a função das células T é normal na maioria das crianças com SDG.<sup>10–12</sup>

Alguns autores propuseram que as vacinas vivas poderão ser administradas com segurança em crianças com SDG, com mais de um ano de idade, que apresentem os seguintes critérios: presença de anticorpos para vacinas inativadas; respostas proliferativas a antígenos e mitógenos normais ou praticamente normais; contagem de células T CD8+ acima de 300 cells/mm<sup>3</sup>; contagem de células T CD4+ acima 500 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>10,13</sup>

A determinação periódica dos níveis de anticorpos (a cada 6 a 12 meses) e re-imunização podem ser necessárias nas crianças com SDG, dado que os níveis de manutenção de títulos de anticorpos protetivos podem estar diminuídos.<sup>13</sup>

Poucos estudos caracterizaram a utilização de vacinas vivas e as reações adversas associadas nas crianças com SDG. Este estudo tem como objetivo contribuir para a avaliação da segurança de vacinas vivas, incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) e extra-PNV, e documentar a possível relação entre a presença de alterações imunitárias e o risco de complicações em crianças com SDG parcial.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo com avaliação das crianças com SD22q11.2 (comprovada por teste de FISH — *fluorescence in situ hybridization*) e fenótipo de SDG, acompanhadas na consulta de Imunodeficiências Primárias do Centro Hospitalar de Lisboa Norte de 2000 a 2016. Foi realizada a colheita dos seguintes dados, com recurso aos respetivos

processos clínicos: características demográficas (género e idade); idade de diagnóstico; complicações clínicas (incluindo patologia cardíaca, respiratória, otorrinolaringológica ou endócrina, ausência de timo); histórico de vacinação com vacinas vivas atenuadas e data de administração, incluindo a vacina *bacillus Calmette-Guérin* (BCG), vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola (VASPR), vacina viva contra poliomielite (VAP) e vacinas contra rotavírus (Rotateq® ou Rotarix®); reações adversas locais, durante o período máximo de seguimento de 12 meses após vacinação com BCG ou 56 dias para as restantes vacinas vivas; história passada ou registos médicos de doenças preveníveis por vacinas vivas; imunofenotipagem dos linfócitos (por citometria de fluxo) e respostas proliferativas a antígenos e mitógenos. Na ausência de registos médicos, os dados foram colhidos por questionário realizado via carta ou telefone aplicado aos pais/responsáveis legais.

As reações adversas às vacinas vivas foram definidas como qualquer conjunto de sinais/sintomas sugestivos de reação adversa a vacina previamente administrada, de acordo com os clínicos que avaliaram as crianças e registaram a informação no boletim de saúde infantil e juvenil/ em relatório específico. Para a vacina da BCG foram pesquisar abcessos locais, linfadenite, osteomielite/osteíte, lesões cutâneas multifocais e doença disseminada (ganglionar, pulmonar, hepatoesplênica, ocular ou meníngea). Para todos os efeitos adversos registados foram pesquisar hospitalizações associadas, morbidade e mortalidade.

As doenças preveníveis por vacinas vivas consideradas foram sarampo, parotidite, rubéola e rotavírus, que se manifestavam em crianças com esquema de vacinação completo. O diagnóstico teve como base a história clínica, exame e/ou confirmação laboratorial (requerida no caso da infeção por rotavírus).

De acordo com a percentagem de células CD4 em relação do total de linfócitos, a amostra foi caracterizada em: imunossupressão grave se inferior a 15%; imunossupressão moderada se entre 15% e 24%; e sem imunossupressão se superior ou igual a 25%.

A percentagem de células emigradas do timo (CD31+ e CD45RA+) foi classificada em: normais, se adequadas; anormais, se diminuídas ou ausentes. As respostas proliferativas a antígenos específicos e mitógenos foram classificadas em: normais, se positivas ou adequadas; anormais, se baixas ou negativas. Os estudos linfoproliferativos foram realizados no laboratório de Imunologia clínica do Instituto de Medicina Molecular (Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa).

Foi realizada análise descritiva das características demográficas, antecedentes patológicos, função imunológica, antecedentes de doenças preveníveis por vacinas vivas em crianças vacinadas, reações adversas e cobertura vacinal.

Os representantes legais de todas as crianças elegíveis para o estudo foram informados e foi colhido o consentimento informado para participação no estudo. Os autores procederam de acordo com os regulamentos estabelecidos

pela Comissão de Investigação Clínica e Ética da instituição, que aprovou o estudo.

## RESULTADOS

### Amostra

Foram incluídas 23 crianças, nascidas entre 1999 e 2015, todas com diagnóstico clínico de SDG e confirmação pós-natal de deleção cromossómica 22q11.2 por técnica de FISH ou CGH-array. A maioria dos casos teve confirmação genética durante o primeiro ano de vida (Tabela 1). Várias destas crianças foram vacinadas previamente ao diagnóstico de SDG/SD22q11.2.

Identificaram-se seis casos com aplasia tímica. A maioria das crianças apresentava doença cardíaca hemodinamicamente significativa (n = 15/65,2%) e grande parte foi submetida a cirurgia cardíaca (n = 10/43,5%). A maioria das crianças com doença cardíaca receberam confirmação precoce por FISH e raramente foram expostas a vacinas vivas no primeiro ano de vida.

Observaram-se quatro casos de imunossupressão moderada (19%), num total de 21 crianças estudadas (dois resultados de estudo linfoproliferativo desconhecido), tendo duas destas crianças manifestado imunossupressão antes do primeiro ano de vida. Não houve nenhum caso de imunossupressão grave.

Nesta amostra foram identificados três casos de diminuição da atividade tímica. A maioria das crianças apresentavam respostas proliferativas a mitogénios

Tabela 1 – Características da amostra

Total	23
<b>Demográficas</b>	
Género masculino, % (n)	65,2% (15)
<b>Historial médico</b>	
<b>Deleção do cromossoma 22q11.2, % (n)</b>	
Pós-natal	100,0% (23)
<b>Idade de confirmação, (meses)</b>	
Média	11,3
Intervalo	1 – 74
<b>Aplasia tímica, % (n) (total = 8) <sup>a</sup></b>	
Por exploração cirúrgica	26,1% (6)
	13,0% (3)
<b>Doença cardíaca, % (n)</b>	65,2% (15)
<b>Cirurgia cardíaca, % (n)</b>	43,5% (10)
<b>Mortalidade, % (n)</b>	4,3% (1)
<b>Estudo imunológico</b>	
<b>CD4+, % (n) (total n = 21) <sup>b</sup></b>	
Sem imunossupressão (≥ 25%)	80,9% (17)
Imunossupressão moderada (15% a 24%)	19,0% (4)
Imunossupressão severa (< 15%)	0
<b>CD31, CD45RA, % (n) (total n = 21) <sup>b</sup></b>	
Diminuído	14,3% (3)
Normal	85,7% (18)
<b>Respostas proliferativas a mitogénios, % (n) (total n = 16) <sup>b</sup></b>	
Resposta diminuída	6,25% (1)
Resultados inconclusivos	6,25% (1)
Normal	87,5% (14)
<b>Respostas proliferativas a antigénios<sup>b</sup></b>	
<b>Derivado de proteína purificada (PPD), % (n) (total n = 16)</b>	
Resposta diminuída/negativa	25,0% (4) / 25,0% (4)
Normal	50,0% (8)
<b>Candida albicans (CA), % (n) (total n = 15)</b>	
Resposta diminuída/negativa	40,0% (6) / 33,3% (5)
Normal	26,7% (4)
<b>Toxóide tetânico (TT), % (n) (total n = 10)</b>	
Resposta diminuída/negativa	20,0% (2) / 20,0% (2)
Normal	60,0% (6)

<sup>a</sup> Dados sobre a presença do timo só estavam disponíveis em 8 dos casos; <sup>b</sup> Contagem de células T, respostas proliferativas a antigénios e mitogénios não estavam disponíveis para todas as crianças na altura imediatamente precedente à vacinação.

BCG: vacina contra *bacillus* Calmette-Guérin; VASPR: vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola; VAP: vacina viva atenuada contra poliomielite.

normais. Contudo, metade das crianças apresentavam respostas proliferativas a antígenos específicos anormais ( $n = 12/52,2\%$ ). A resposta proliferativa ao toxóide tetânico foi anormal em quatro crianças: três destas com resposta proliferativa anormal ao derivado de proteína purificada (PPD) e uma com imunossupressão moderada ( $CD4+ de 22,9\%/1056\text{ células}/\mu\text{L}$ ); todas tinham previamente esquema da vacina contra o tétano completo para a idade (uma menos de um mês antes do estudo).

Faleceu precocemente uma criança que apresentava estudo imunitário normal devido a comorbilidades cardíacas.

### Doenças preveníveis por vacinas vivas

Nenhuma das crianças apresentou clínica, diagnóstico ou confirmação laboratorial de doenças preveníveis pelas vacinas vivas estudadas (incluindo crianças que tenham feito esquema completo de imunização contra a doença em causa).

### Cobertura vacinal e reações adversas às vacinas vivas

Os resultados pormenorizados da amostra de cada vacina encontram-se nas Tabelas 2 e 3.

Foi administrada BCG em 19 (82,6%) crianças: 17 com evidência de atividade tímica, atestada pela presença de células T *naïve* e células recentemente emigradas do timo ( $CD31+$ ). Destas, três crianças apresentavam imunossupressão moderada com linfopenia  $CD4+$  (15% a 24%) e respostas proliferativas anormais. Das 14 crianças com contagens  $CD4+$  normais, uma apresentava resultados inconclusivos para as respostas proliferativas e cinco com resultados anormais.

Foi administrada VASPR em 15 (65,2%) crianças: das 14 com estudo conhecido todas tinham evidência de atividade tímica. Três crianças apresentavam imunossupressão moderada com linfopenia  $CD4+$  e respostas proliferativas anormais; das 11 crianças com contagens  $CD4+$  normais, quatro apresentavam respostas proliferativas anormais.

Foi administrada VAP em quatro (17,4%) crianças: todas tinham evidência de atividade tímica. Todas as crianças apresentavam contagens  $CD4+$  normais, uma apresentava resultados inconclusivos para as respostas proliferativas a mitógenos e três apresentavam resultados anormais.

A inexistência de crianças com imunossupressão vacinadas com VAP reflete provavelmente a evicção intencional da vacina nas crianças com comprometimento de células T.

Foi administrada vacina contra rotavírus em apenas duas crianças (uma vacinada com esquema completo de Rotateq® e outra com Rotarix®): as duas tinham evidência de atividade tímica. Uma criança apresentava imunossupressão moderada com linfopenia  $CD4+$ , com normal resposta proliferativa a mitógenos.

Em nenhum dos vacinados foram reportadas reações adversas para cada vacina no período pós vacinação considerado. Não se registaram hospitalizações ou mortalidade associada a nenhuma das vacinas vivas estudadas.

### DISCUSSÃO

Na nossa amostra não se observaram reações adversas significativas a vacinas vivas atenuadas em portadores de  $SDG/SD22q11.2$ , incluindo em crianças com moderada linfopenia de células T  $CD4+$  e com respostas proliferativas para mitógenos e antígenos diminuídas. Nenhuma criança apresentava imunodeficiência grave, que constitui uma contra-indicação formal para a administração de vacinas vivas.<sup>1,5–7</sup>

Estes dados estão de acordo com as conclusões de outros estudos recentes: um estudo retrospectivo que avaliou 82 crianças com  $SDG$  identificou apenas seis crianças (7,3%) com reações adversas ligeiras a VASPR (incidência semelhante à da população geral), sem relato de reações adversas moderadas ou graves; outro estudo retrospectivo multicêntrico de 194 crianças com  $SDG$ , com uma taxa de cobertura vacinal com VASPR de 77%, incluindo 35 crianças com imunossupressão moderada e seis com imunossupressão grave, demonstrou que apenas 14% apresentaram reações adversas após a VASPR, a maioria ligeiras, sem mortalidade associada. Ambos estes estudos concluíram que as vacinas vivas foram frequentemente administradas a crianças com  $SDG$ , geralmente bem toleradas em doentes com imunossupressão ligeira a moderada.<sup>1,13</sup>

Este estudo apresenta algumas limitações, particularmente pela reduzida dimensão da amostra e o seu carácter retrospectivo, com colheita de informação através dos pais quando não existiam registos clínicos, diminuindo a objetividade. Contudo, e embora sendo apenas descritivo, tem o mérito de ser adaptado aos esquemas vacinais nacionais,

Tabela 2 – Cobertura vacinal, reações adversas e doenças preveníveis por vacinas vivas

Alterações imunitárias (Total, n)	BCG	VASPR	VAP	Rotavírus	Reações adversas às vacinas	Doenças preveníveis pelas vacinas
Sem imunossupressão (17)	16	12	4	1	Não	Não
Imunossupressão moderada (4)	3	3	—	1	Não	Não
Atividade tímica ↓ (3)	2	2	1	—	Não	Não
RP a mitógenos ↓ (1)	1	1	—	—	Não	Não
RP a antígenos ↓ /negativa						
PPD (8)	7	6	2	1	Não	Não
CA (11)	8	7	2	2		
TT (4)	3	2	1	1		

BCG: vacina contra *bacillus* Calmette-Guérin; VASPR: vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola; VAP: vacina viva atenuada contra poliomielite; RP: respostas proliferativas; PPD: derivado de proteína purificada; CA: *Candida albicans*; TT: toxoide tetânico.

Tabela 3 – Caracterização imunológica e morbimortalidade de doenças preveníveis por vacinas vivas

Vacina viva realizada	BCG	VASPR	VAP	Rotavírus
<b>Total, % (n) (total n = 23)</b>	82,6% (19)	65,2% (15)	17,4% (4)	8,7% (2)
<b>Estudo imunológico</b>				
<b>CD4+, % (n)</b>				
Sem imunossupressão (≥ 25%)	73,7% (14)	73,3% (11)	100,0% (4)	50,0% (1)
Imunossupressão moderada (15% a 24%)	15,8% (3)	20,0% (3)	0	50,0% (1)
Imunossupressão grave (< 15%)	0	0	0	0
Desconhecido	10,5% (2)	6,7% (1)	0	0
<b>CD31, CD45RA, % (n) <sup>a</sup></b>				
Diminuído	10,5% (2)	13,3% (2)	25,0% (1)	0
Normal	89,5% (17)	80,0% (12)	75,0% (3)	100,0% (2)
<b>Respostas proliferativas a mitogénios, % (n) <sup>a</sup></b>				
Resposta diminuída	5,3% (1)	6,7% (1)	0	0
Normal	52,6% (10)	60,0% (9)	25,0% (1)	100,0% (2)
Resultados inconclusivos/não realizado	42,1% (8)	33,3% (5)	75,0% (3)	0
<b>Respostas proliferativas a antigénios<sup>a</sup></b>				
<b>Derivado de proteína purificada (PPD), n</b>				
Resposta diminuída/negativa	36,8% (7)	40,0% (6)	50,0% (2)	50,0% (1)
Normal	26,4% (5)	26,7% (4)	50,0% (2)	50,0% (1)
Resultados inconclusivos/não realizado	36,8% (7)	33,3% (5)	0	0
<b>Candida albicans (CA), n</b>				
Resposta diminuída/negativa	42,1% (8)	46,7% (7)	50,0% (2)	100,0% (2)
Normal	15,8% (3)	20,0% (3)	50,0% (2)	0
Resultados inconclusivos/não realizado	42,1% (8)	33,3% (5)	0	0
<b>Toxóide tetânico (TT), n</b>				
Resposta diminuída/negativa	15,8% (3)	13,3% (2)	25,0% (1)	50,0% (1)
Normal	26,3% (5)	33,3% (5)	50,0% (2)	50,0% (1)
Resultados inconclusivos/não realizado	57,9% (11)	53,4% (8)	25,0% (1)	0
<b>Reações adversas às vacinas, n<sup>b</sup></b>			0	
<b>Doenças preveníveis pelas vacinas, n<sup>c</sup></b>			0	
<b>Mortalidade associada às vacinas, n</b>			0	

<sup>a</sup> Contagem de células T, respostas proliferativas a antigénios e mitogénios não estavam disponíveis para todas as crianças na altura imediatamente precedente a vacinação; <sup>b</sup> Com um período de janela de 12 meses para a BCG e 56 dias para as outras vacinas vivas estudadas; <sup>c</sup> Doenças preveníveis por vacinas vivas em crianças que tenham feito esquema completo de vacinação contra doença em causa (sarampo, parotidite, rubéola, varicela ou rotavírus).

BCG: vacina contra *bacillus* Calmette-Guérin; VASPR: vacina tríplice contra o sarampo, parotidite e rubéola; VAP: vacina viva atenuada contra poliomielite.

incluindo vacinas do PNV e extra-PNV em contexto de vacinação sem cuidados específicos de vigilância.

Estudos prospetivos controlados, randomizados e com amostras representativas são necessários para estabelecer recomendações formais para a vacinação com vacinas vivas em crianças com SDG/SD22q11.2 (como por exemplo, para definir um valor mínimo de células T CD4+ a partir do qual a vacinação com vacinas vivas será segura). Até termos estes dados, a decisão de administrar vacinas vivas deve ser feita caso-a-caso, após discussão dos benefícios e riscos com os doentes e/ou pais.<sup>1,5,13</sup>

## CONCLUSÃO

Na nossa amostra, as vacinas vivas atenuadas foram bem toleradas, incluindo em crianças com imunossupressão ligeira a moderada. Admitimos que este estudo possa contribuir para uma meta-análise de estudos semelhantes, que permita estabelecer recomendações para a vacinação com vacinas vivas em crianças com SDG/SD22q11.2.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Susana Silva, Adriana Albuquerque e Alcinda Melo, membros do Centro de Imunodeficiências Primárias do Centro Académico de Medicina de Lisboa e Instituto de Medicina Molecular (Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa), pela colaboração no estudo destas crianças.

## PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido qualquer subsídio relativamente ao presente artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics*. 2014;133:e946–54.
2. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011;159:332.
3. Digilio MC, Angioni A, De Santis M, Lombardo A, Giannotti A, Dallapiccola B, et al. Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*. 2003;63:308.
4. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine*. 2011;90:1–18.
5. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*. 2003;112:e325.
6. Pillero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood*. 2004;103:1020.
7. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:17.
8. Harris JM, Hazenberg MD, Poulin JF, Higuera-Alhino D, Schmidt D, Gotway M, et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretations and caveats. *Clin Immunol*. 2005;115:138.
9. Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinum M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child*. 2002;86:422.
10. Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiency, *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;4:10.1016.
11. Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, Shearer WT. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol*. 2004;112:106–12.
12. Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P, et al. Causality Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment network. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012;30:5791–8.
13. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, Al-Zaharani D, Atkinson A, Roifman CM, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:868–9.