

Síndrome de DiGeorge: um relato de caso

DiGeorge's Syndrome: a case report

DOI:10.34117/bjdv8n8-343

Recebimento dos originais: 21/06/2022

Aceitação para publicação: 29/07/2022

Iago Ferraz Vasconcelos Reis

Médico Graduado

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE

E-mail: iagovasconcelos@gmail.com

Isadora Dantas Sakr Khouri

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto

Endereço: Rua Dois, S/N, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto – MG

E-mail: isadoradantas10@hotmail.com

Iasmin Dantas Sakr Khouri

Médica Graduada

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, S/N, São Pedro, Juiz de Fora - MG

E-mail: iiasminkhouri@gmail.com

Carolina Catharino Mendonça

Médica Graduada

Instituição: Universidade de Cuiabá

Endereço: Av. Manoel José de Arruda, 3100, Jardim Europa, Cuiabá – MT

E-mail: carolcmendonca86@gmail.com

Laura de Vasconcelos Machado

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Faculdade Ceres – Campus São José do Rio Preto

Endereço: Av. Anísio Haddad, 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio

Preto – SP

E-mail: lauravm251997@gmail.com

Thainá Braga Moraes

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Barão de Mauá

Endereço: Rua Ramos de Azevedo, 423, Jardim Paulista, Ribeirão Preto – SP

E-mail: thainabmoraes@outlook.com

Ana Paula Sampaio Ferreira Santos Magalhães

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Faculdade Ceres – Campus São José do Rio Preto

Endereço: Av. Anísio Haddad, 6751, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto – SP

E-mail: dra.anapaulasampaio@hotmail.com

Ana Clara Monteiro Caixeta

Médica Graduada

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) – Campus Porto Nacional

Endereço: Rua Dois, Quadra 07, S/N, Jardim dos Ipês, Porto Nacional – TO

E-mail: anaclara_mc@hotmail.com

Cindy Danyelle Ferreira Brandão Silva

Médica Graduada

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

Endereço: Avenida Filadélfia, 568, Setor Oeste, Araguaína – TO

E-mail: cindydanyelle@hotmail.com

Melina Figueiredo Machado Braz

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: Av. Frei Galvão, 12, Gramame, João Pessoa - PB

E-mail: melina_braz@hotmail.com

Caroline de Oliveira Gomes

Discente do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: Av. Frei Galvão, 12, Gramame, João Pessoa - PB

E-mail: caroll.jp@hotmail.com

Gerivaldo Alves Neiva Segundo

Médico graduado

Instituição: Universidade de Cuiabá

Endereço: Av. Manoel José de Arruda, 3100, Jardim Europa, Cuiabá – MT

E-mail: gerivaldo_segundo@outlook.com

Ana Carolina Falcão Bezerra

Discente do curso de Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: Av. Frei Galvão, 12, Gramame, João Pessoa – PB, Brasil

E-mail: carolafbezerra@gmail.com

Yuri da Silva Brasil

Especialização em Cardiologia Clínica pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto, Especialização em Hemodinâmica pela Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto
Instituição: Faculdade de Medicina de Fernandópolis
Endereço: Av. Napoleão Selmi Dei, 778, Vila Harmonia, Araraquara - SP
E-mail: yuridasilvabrasil@gmail.com

Diego Marquesi Costa Roque

Especialização em Cardiologia Clínica pelo Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto
Instituição: Universidade Metropolitana de Santos
Endereço: Av. General Francisco Glycerio, 8, Encruzilhada, Santos - SP
E-mail: diegomcroque@gmail.com

Gabriel Toledo Guerra

Médico Graduado
Instituição: Universidade de Franca
Endereço: Av. Dr. Armando de Sáles Oliveira, 201, Parque Universitário, Franca – SP
E-mail: gabrielfront125@gmail.com

Gabriel Reis Rachid

Médico Graduado
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, S/N, São Pedro, Juiz de Fora – MG
E-mail: chadib20@gmail.com

Ana Flávia Oliveira Corcino

Médica Graduada
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora
Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, S/N, São Pedro, Juiz de Fora - MG
E-mail: anaflaviacorcino@gmail.com

Olga Santana Gomes

Discente do curso de Medicina
Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde
Endereço: Av. Marechal Mascarenhas de Moraes, 4861, Imbiribeira, Recife - PE
E-mail: olga_santana4@hotmail.com

Marcus Alexandre Sá Peixoto

Discente do curso de Medicina
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto
Endereço: Rua Dois, S/N, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto – MG
E-mail: marcus.peixoto@aluno.ufop.edu.br

Patrícia Tôrres Brandão

Discente do curso de Medicina
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto
Endereço: Rua Dois, S/N, Campus Morro do Cruzeiro, Ouro Preto – MG
E-mail: patricia.torres@aluno.ufop.edu.br

Eduarda Miranda Peixoto

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Governador Ozanam Coelhos

Endereço: Rua Doutor Adjalme da Silva Botelho, 20, Seminário, Ubá - MG

E-mail: eduardamirandap@gmail.com

Victor Campos Mesquita

Médico Graduado

Instituição: Universidade de Cuiabá

Endereço: Av. Manoel José de Arruda, 3100, Jardim Europa, Cuiabá – MT

E-mail: victorcamposmesquita@gmail.com

Samara Sary Eldim Campanati

Médica Graduada

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM)

Endereço: Av. Nossa Senhora da Penha, 2190, Bela Vista, Vitória – ES, Brasil

E-mail: samaracampanati@hotmail.com

Vanessa de Ávila Santos

Médica Graduada

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

Endereço: Avenida Filadélfia, 568, Setor Oeste, Araguaína – TO

E-mail: vanessa_deavila@hotmail.com

Maira Segato Almeida da Silva

Médica Graduada

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

Endereço: Avenida Filadélfia, 568, Setor Oeste, Araguaína – TO

E-mail: mairasegat@gmail.com

Hatus Medeiros Costa

Médico Graduado

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Endereço: Av. Fernando Correa da Costa, 2.367, Boa Esperança, Cuiabá – MT

E-mail: hatusmedeiros@gmail.com

Jessica Reis Lopes

Discente do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

Endereço: Avenida Filadélfia, 568, Setor Oeste, Araguaína – TO

E-mail: jessica123reis2017@gmail.com

Sandyla Leite de Sousa

Discente do Curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI

E-mail: sandylla.leite@gmail.com

RESUMO

O presente artigo objetivou apresentar o caso clínico de uma paciente pediátrica diagnosticada com a síndrome de DiGeorge e que foi admitida no setor de Cardiologia Pediátrica para correção de malformação cardíaca. Este trabalho se trata de um estudo descritivo, do tipo relato de caso, que visou analisar as principais manifestações desse distúrbio genético, bem como suas abordagens diagnósticas e terapêuticas. A criança foi submetida à correção de defeito cardíaco característico da anomalia e evoluiu com parada cardiorrespiratória, prontamente revertida, e com crise convulsiva no pós-operatório. A anomalia possui espectro clínico diverso, com repercussões que impactam sobremaneira no equilíbrio eletrolítico e nos sistemas imunológico e cardiovascular, exigindo reconhecimento em tempo hábil e a adoção de condutas assertivas para reduzir a morbidade do portador.

Palavras-chave: Síndrome de DiGeorge, genética, medicina clínica.

ABSTRACT

This article aims to present the clinical case of a pediatric patient diagnosed with DiGeorge syndrome and who was admitted to the Pediatric Cardiology sector for correction of cardiac deformity. This work is a critical case study, which aimed to study the main manifestations of this genetic, as well as its diagnostic and therapeutic approaches. The child was sent to the correction of heart defect of the alteration and evolved with cardiorespiratory arrest, reverted, and with a convulsive crisis in the postoperative period. The anomaly has a diverse clinic, with significant repercussions on the balance of the cardiovascular system, recognition and spectrum in the skillful systems and the adoption of assertive behaviors to reduce the carrier.

Keywords: DiGeorge Syndrome, genetics, clinical medicine.

1 INTRODUÇÃO

O termo “síndrome”, na medicina, indica a existência de uma condição mórbida que contempla uma variedade expressiva de sinais e sintomas, sem, contudo, traduzir-se, obrigatoriamente, em doença. No que tange àquelas de origem genética, estas são decorrentes de mecanismos complexos, que podem advir de mutações em genes e cromossomos específicos, bem como de alterações extrínsecas ao organismo fetal. O espectro de manifestação de cada transtorno genético é amplo, podendo haver acometimento variável de órgãos e sistemas, sendo possível observar, em alguns casos, comprometimento preferencial de determinadas estruturas em certas síndromes (ABARCA-BARRIGA HH, et al., 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a prevalência das condições genéticas oscila entre 3% e 10% em todo o mundo e resulta em impactos importantes para os sistemas de saúde no aspecto econômico, além de afetar a esfera psicossocial do paciente síndrômico e de seus familiares. No Brasil, esta tendência também pode ser

verificada, destacando-se, ainda, o fato de os defeitos congênitos, sobretudo as malformações, representarem a segunda causa de mortalidade infantil precoce no país, dado que sinaliza um alerta para profissionais e autoridades em saúde (ARTMANN E, et al., 2021).

Entre as desordens genéticas mais comuns, ressaltam-se as síndromes de Down, a de Klinefelter e a de Turner. Por outro lado, existem distúrbios considerados raros, assim denominados por afetarem menos que 65 indivíduos a cada 100.000, como é o caso da doença de Huntington, marcada por uma mutação no cromossomo 4, da síndrome de Patau, caracterizada pela trissomia do cromossomo 13, e da síndrome de DiGeorge, esta última ocasionada por uma microdeleção no braço do cromossomo 22, em suas região e zona 1 (del22q11) (SOUZA MPC, et al., 2019; IRIART JAB, et al., 2019).

A primeira descrição da síndrome de DiGeorge (SDG) data de 1965 e foi realizada pelo endocrinologista pediátrico norte-americano Angelo DiGeorge, que relatou o caso de quatro pacientes com ausência do timo, imunodeficiência celular e hipoparatiroidismo. Anos mais tarde, identificou-se que outras doenças como a síndrome velocardiofacial e a anomalia conotruncal facial correspondiam à SDG previamente descrita por apresentarem aspectos fenotípicos semelhantes, além de resultarem de alterações nas mesmas regiões cromossômicas, exemplificando a ampla dimensão da síndrome (MOLEBATSI K & OLASHORE AA, 2018; KUO CY, et al., 2018).

Frente a este cenário e diante da relevância do tema, o presente artigo objetivou a descrição de um relato de caso com vistas a compreender as principais manifestações da síndrome de DiGeorge, bem como suas abordagens diagnósticas e terapêuticas. Para ampliar o debate acerca desta condição, procedeu-se a revisão da literatura sobre a temática.

2 RELATO DE CASO

B.A.M.V., feminina, 05 meses, feoderma, foi encaminhada para centro terciário no dia 15/04/2022 para a realização de cirurgia eletiva para correção de interrupção de arco aórtico do tipo B, identificada por angiotomografia e secundária à síndrome de DiGeorge. A paciente foi trazida pela mãe que informou que a criança foi diagnosticada com a anomalia ainda em fase intrauterina, e que, desde o nascimento, cursou com múltiplos episódios convulsivos, além de sepses (a última adequadamente tratada há dois meses) e paralisia diafragmática, com abordagem cirúrgica prévia para pexia diafragmática.

À anamnese, constatou-se que a criança nasceu a termo por parto cesáreo, com APGAR 8/8, peso de 1.970 gramas, estatura de 43 centímetros e evoluiu com discreto atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, enquanto à ectoscopia observou-se micrognatia, fenda palatina, baixa implantação auricular e face alongada. Ao exame físico, B.A.M.V. encontrava-se hipoativa, porém reativa à manipulação, e as principais alterações evidenciadas foram a presença de sopro sistólico grau III/VI panfocal, edema de membros inferiores e telangiectasias em tórax anterior.

No dia 17/04/2022, a paciente foi levada ao bloco cirúrgico e foi concretizada a correção da interrupção aórtica, com interposição de prótese, fechamento de canal arterial persistente (PCA) e cerclagem de artéria pulmonar. Ao final do procedimento, no entanto, a mesma evoluiu com parada cardiorrespiratória, revertida após um ciclo de ressuscitação cardiopulmonar. Cerca de três horas após a cirurgia, a criança apresentou uma crise convulsiva do tipo tônico-clônica generalizada, cessada após o uso de Diazepam IV 0,3 mg/kg.

Para investigação da causa da crise, foi solicitada nova revisão laboratorial que evidenciou hipocalcemia (cálcio sérico 6,4 mg/dL), sendo iniciada a correção com gluconato de cálcio em dose de ataque. Dois dias depois, a criança foi transferida do CTI para a enfermaria de cardiologia, onde se optou por manter a paciente em observação por mais oito dias para melhor controle do quadro clínico e otimização da prescrição domiciliar.

3 DISCUSSÃO

A síndrome de DiGeorge trata-se de uma deleção classificada como rara em razão de sua prevalência mundial, que, conforme consta na literatura, afeta 1 indivíduo a cada 3.000 a 6.000 nascidos vivos, produzindo, ainda, de acordo com alguns estudos, aproximadamente 14 casos a cada 100.000 pessoas (KRAUS C, et al., 2018). Embora pouco frequente, este distúrbio representa a segunda causa mais comum de anormalidade genética em todo o mundo, sendo o primeiro lugar ocupado pela síndrome de Down (FU CH, et al., 2015).

A idade de detecção da SDG é variável, endossando a dificuldade em firmar o diagnóstico sindrômico em certas situações. Nesse sentido, a pesquisa brasileira realizada por Fomin ABF et al. (2010) constatou que menos de 30% dos casos foram diagnosticados antes dos 4 anos de idade, estando em consonância com o trabalho de Kraus C et al. (2018) que verificou que a média de idade das crianças em que houve o reconhecimento

da deleção 22q11 foi de 3,9 anos e que poderiam existir mais de 1.800 jovens acima de 18 anos sem confirmação diagnóstica (FOMIN A, et al., 2010; KRAUS C, et al., 2018).

No tocante à distribuição da SDG entre os sexos, há uma equivalência entre homens e mulheres, não devendo ser considerado um fator de risco para a síndrome, assim como os aspectos étnicos e raciais (DU Q, et al., 2019). Além disso, o acaso em que se instalam as microdeleções é reforçado pelo fato de que a maior parte dos indivíduos com SDG não apresentava histórico familiar dessa anomalia, sendo apenas 7% das ocorrências herdadas por um dos pais afetados, e se confirma por não serem encontradas correlações com o maior risco futuro de um novo filho com a mesma anormalidade (ABRAITYTE S, et al., 2020).

O comprometimento do cromossomo 22, que define a SDG, pode gerar a perda de aproximadamente 40 genes, sendo que, em determinadas situações mais complexas, tal deficiência pode atingir mais de 230 genes (JALBRZIKOWSKI M, et al., 2015). Ainda que desconhecidas as funções da maior parte destes, é sabido que existe uma influência no desenvolvimento dos arcos faríngeos, que estão presentes no período embrionário e originam, posteriormente, estruturas situadas na face, no pescoço, no tórax superior e no coração, principalmente (HADDAD RA, et al., 2019).

Diante da deleção da região 22q11, portanto, há prejuízo na maturação dos órgãos, tecidos e glândulas contemplados nas áreas supracitadas. No que diz respeito aos fenótipos, mais de 150 já foram registrados, sendo comum a divisão dessas manifestações entre alterações físicas e psicológicas. Com relação aos primeiros dismorfismos, estes podem estar ausentes em muitos casos, enquanto em outros são registradas alterações como alargamento da face superior e estreitamento da face inferior, protrusão do queixo, platibasia, fenda palatina, úvula bífida, perda auditiva e anomalias da coluna cervical (FU CH, et al., 2015; FUNATO N, 2022).

Sobre os impactos nos âmbitos intelectual e psicológico do indivíduo acometido há diversos relatos publicados. Em longo prazo, os portadores da síndrome apresentaram risco aumentado para psicose, podendo os transtornos psiquiátricos como esquizofrenia e autismo afetar a qualidade de vida de mais de 30% dos pacientes identificados com SDG (JALBRZIKOWSKI M et al., 2015). Ademais, atrasos nos marcos do desenvolvimento e, em idades mais avançadas, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) são notórios, existindo, possivelmente, um subdiagnóstico do TDAH em virtude da expressão de um subtipo pouco marcante (HOEFFDING LK, et al., 2017).

O que, de fato, caracteriza a tríade da SDG são as anomalias cardíacas, a hipoplasia ou aplasia tímica e a hipocalcemia. O envolvimento cardíaco contempla, na maior parte dos casos, comprometimentos nas vias de saída do coração, manifestando-se sob a forma de malformações conhecidas, como a tetralogia de Fallot, a comunicação interventricular, “truncus arteriosus” e a interrupção do arco aórtico do tipo B. Tais defeitos, embora possam ter sintomatologia heterogênea, ou mesmo inexistente, podem implicar em pior prognóstico quando não abordados de modo precoce (UNOLT M, et al., 2018).

Quanto à hipocalcemia, verificada em até 80% dos casos de SDG, a principal origem encontra-se nas paratireóides. A deformidade das glândulas, ocasionada pela deleção 22q11, resulta na não produção de paratormônio (PTH) e consequente redução do nível sérico de cálcio. Essa redução, permanente ou transitória, pode cursar com tetania, tremores e convulsões, como demonstrado neste relato de caso, resultando em prejuízos à qualidade de vida do paciente (CABRER M, et al., 2018). Sobre o último componente da tríade, a insuficiência do gene T-box 1 (tbX1) exerce papel importante na sua ocorrência (GIARDINO G, et al., 2020).

A hipoplasia ou ausência do timo se traduz, especialmente, na deficiência da imunidade celular com baixa contagem de linfócitos T. Mais de 90% das pessoas com SDG apresentam apenas diminuição das células tímicas, não requerendo transplante para o distúrbio e convivendo com menor risco de óbito. No entanto, a função tímica deficitária incute na maior propensão ao desenvolvimento de infecções de etiologias variadas, principalmente as respiratórias, além de favorecer o surgimento de afecções oportunistas, que podem evoluir com choque séptico e desfechos fatais. Uma vez que o timo regula a população de células T autorreativas, a insuficiência do órgão gera repercussões autoimunes como a anemia hemolítica e a trombocitopenia, que incrementam os sinais e sintomas que representam a SDG (ALEMAYEHU T e DERIBESSA SJ, 2020).

Dados o amplo espectro da síndrome e a possibilidade de diversos desfechos, o reconhecimento em tempo hábil desta condição torna-se imperativo. A demora para o surgimento dos primeiros indícios da SDG pode adiar o diagnóstico e que este seja aventado pelos pais, quando a anomalia não é suspeitada ainda na triagem neonatal ou nos exames invasivos fetais, apenas quando há atraso nos desenvolvimentos motor e da linguagem. A confirmação, no entanto, é realizada por meio de testes genéticos produzidos a partir do ano de 1990 e capazes de identificar microdeleções, como são a hibridização fluorescente in situ (“FISH”), a amplificação multiplex de sondas

dependente de ligação (“MLPA”) ou a hibridização genômica comparativa (HGC), que variam em custo e disponibilidade em todo o mundo (GRASSI MS, et al., 2022; KRAUS C, et al., 2018).

Para além da importância da descoberta precoce da SD, o manejo adequado dos pacientes é essencial. A abordagem terapêutica desta deleção é multidisciplinar e predominantemente voltada para os sintomas e para o controle das potenciais repercussões dos componentes da tríade sindrômica, contando com médicos, fisioterapeutas e psicólogos para o restabelecimento físico e psicológico do portador da SDG. Nesse sentido, podem ser necessárias cirurgias corretivas dos defeitos cardíacos, evitando que as cardiopatias cianóticas evoluam com maior gravidade, reparos de defeitos palatinos ou transplante tímico, este mais raro e opção para pacientes com atimia. Ademais, são consideradas partes da conduta, sobretudo em quadros agudos, a reposição eletrolítica com gluconato de cálcio e a infusão de imunoglobulina e, para todos os indivíduos, a monitorização do aspecto imunológico através da contagem de células imunes e do surgimento de possíveis novos distúrbios (SILVA IMW e LOPES VLGS, 2022).

Ainda, uma vez que a síndrome pode acarretar uma maior carga de morbidade para o portador, o aconselhamento genético e o entendimento desta condição por profissionais de saúde tornam-se imprescindíveis. Conforme apontam dados da literatura, a mortalidade geral da SDG oscila entre 4% e 14% e incide mais significativamente em menores de quatro anos. Deve-se considerar, ainda, sob esse ponto de vista, que a identificação precoce da condição, juntamente com a abordagem cardiológica oportuna, quando necessária, implica em maior sobrevida do paciente, na medida em que grande parte dos óbitos diretamente relacionados à síndrome esteve associada aos defeitos cardíacos produzidos por ela (VAN L, et al., 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SDG, embora rara, representa a segunda causa de anormalidade genética mais frequente no mundo. A possibilidade de acometimento cardíaco e do sistema imunológico imprime à anomalia um caráter de maior gravidade, exigindo cautela no manejo deste distúrbio, bem como seu reconhecimento nas fases iniciais de evolução, de modo a favorecer a monitorização do paciente e minimizar o risco de desfechos negativos.

REFERÊNCIAS

ABARCA-BARRIGA HH, et al. Tratamiento de las enfermedades genéticas: presente y futuro. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 2021; 21(2): 399-416.

ABRAITYTĖ S, et al. Unexpected combination: DiGeorge syndrome and myeloperoxidase deficiency. *BMJ Case Report*, 2020; 13(2): e232741.

ALEMAYEHU T e DERIBESSA SJ, 2020. A First Case Report of DiGeorge Syndrome from Ethiopia Highlights Challenges in Identifying and Treating Children with Primary T-Cell Deficiencies in Low Resource Settings. *Case reports in immunology*, 2020; 8157212.

ARTMANN E, et al. Análise estratégica de um centro de genética médica em um instituto de pesquisa nacional em saúde no Brasil: desafios para o SUS. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021; 26(2): 3481-3492.

CABRER M, et al. Hypocalcemia due to 22q11.2 deletion syndrome diagnosed in adulthood. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 2018; 2018: 17-0140.

DU Q, et al. The Genetics and Epigenetics of 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Genetic*, 2020; 10: 1365.

FOMIN ABF, et al. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. *Clinics*, 2010; 65(9): 865-869.

FU CH, et al. Noncardiac DiGeorge syndrome diagnosed with multiplex ligation-dependent probe amplification: A case report. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 2015; 114(8): 769-773.

FUNATO N. Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome. *Journal of Developmental Biology*; 10(2): 18.

GIARDINO G, et al. T-Cell Immunodeficiencies With Congenital Alterations of Thymic Development: Genes Implicated and Differential Immunological and Clinical Features. *Front Immunology*, 2020; 11: 1837.

GRASSIMS, et al. Cytogenomics Investigation of Infants with Congenital Heart Disease: Experience of a Brazilian Center. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2022; 118(1): 61-67.

HADDAD RA, et al. A case report of T-box 1 mutation causing phenotypic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 2019; 5: 13.

HOEFFDING LK, et al. Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry*, 2017; 74(3): 282-290.

IRIART JAB, et al. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2019; 24(10): 3637-3650.

JALBRZIKOWSKI M, et al. Transcriptome Profiling of Peripheral Blood in 22q11.2 Deletion Syndrome Reveals Functional Pathways Related to Psychosis and Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*, 2015; 10(7): e0132542.

KRAUS C, et al. DiGeorge syndrome: Relevance of psychiatric symptoms in undiagnosed adult patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2018; 130(7-8): 283-287.

KUO CY, et al. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Current Allergy and Asthma Reports*, 2018; 18(12):75.

MOLEBATSI K, OLASHORE AA. Early-onset psychosis in an adolescent with DiGeorge syndrome: A case report. *South African Journal of Psychiatry*, 2018; 24: 1164.

SILVA IMW, LOPES VLGS. "An overview of the trajectory of Brazilian individuals with 22q11.2 deletion syndrome until diagnosis." *Orphanet journal of rare diseases*, 2022; 17(1): 67.

SOUZA MPC, et al. Chromosomal analyses in genetic counseling of patients with developmental and congenital abnormalities from Belém, Pará State, Brazil: a retrospective study of 17 years. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2019; 10: e201901597.

UNOLT M, et al. Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018; 176(10): 2087-2098.

VAN L, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2019; 21: 2328–2335.