

Síndrome de DiGeorge (deleção do cromossomo 22q11.2): manejo e prognóstico

DiGeorge Syndrome (chromosome 22q11.2 deletion): therapeutics and prognosis

DOI:10.34117/bjdv9n1-276

Recebimento dos originais: 16/12/2022

Aceitação para publicação: 18/01/2023

Antônio Tito de Araújo Dantas

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: titomed98@yahoo.com

Kivia Ariana Rodrigues Vieira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: kivia03@hotmail.com

Marcelo Veras Tavares

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Unichristus

Endereço: Av. Dom Luís, 911, Meireles, Fortaleza - CE, CEP: 60160-230

E-mail: marceloverast@hotmail.com

Julianne de Area Leão Pereira da Silva

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD - UFMA)

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA, CEP: 65080-805

E-mail: juliannealp@yahoo.com.br

Lais Jaciara Costa Revil Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho - Campus Mauá

Endereço: R. Álvares Machado, 48, Vila Bocaina, Mauá - SP, CEP: 09310-020

E-mail: lais-jaciara@hotmail.com

Maria Eduarda Ibrahim Rocha Guimarães

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: dudaibrahimg@gmail.com

Kevin Waquim Pessoa Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Pr. Gonçalves Dias, 21, Centro, São Luís - MA, CEP: 65020-240

E-mail: kevinwpc1@gmail.com

Diego Almeida Alves

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. da Harmonia, Farol, Maceió - AL, CEP: 57081-350

E-mail: dicoalves68@hotmail.com

Raissa Melo Feitosa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: raissamelof@outlook.com

Sara Maria Maia Dantas

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Unifor

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE,

CEP: 60811-905

E-mail: saramariamdantas@gmail.com

Stéphanie Moreira Lima Pereira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFacid

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: stepmlima@outlook.com.br

João Vitor Lira de Abreu

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Unirg

Endereço: Av. Rio de Janeiro, Nº 1585, St. Central, Gurupi - TO, CEP: 77403-090

E-mail: joaovitorabreu25@gmail.com

Lucas Sousa Cavalcante

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: lucass1cavalcante@gmail.com

Julia de Albuquerque Dias

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Itpac - Santa Inês

Endereço: Santa Inês - MA, CEP: 65370-000

E-mail: juliadias59@gmail.com

Jacob Viana Mendes Sobrinho

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Itpac - Santa Inês
Endereço: Santa Inês - MA, CEP: 65370-000
E-mail: j01020355@gmail.com

Lina Monteiro Andrade Bona

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UniFacid
Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: lina_mab@hotmail.com

Geovana Alencar Freitas

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma
Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120
E-mail: geovana_alencaar@hotmail.com

Suellen Guimarães Melo Silva

Graduada em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma
Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120
E-mail: suelgms@gmail.com

Idell Bruno Gomes Silva

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário UniFacid
Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: idellbruno100@hotmail.com

Flávia Vieira Ferreira Baleeiro

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Nove de Julho - Campus Mauá
Endereço: R. Álvares Machado, 48, Vila Bocaina, Mauá - SP, CEP: 09310-020
E-mail: flaviavbaleeiro@hotmail.com

Julie Rocha Porto

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UniFacid
Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410
E-mail: rochajuliep@gmail.com

Bárbara Guerra Barbalho

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Ceuma
Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120
E-mail: babakgb@hotmail.com

Dio Luan Pereira dos Santos

Graduado em Enfermagem

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: R. Barão de Itapari, 227, Centro, São Luís - MA, CEP: 65020-070

E-mail: dioluan_enf@hotmail.com

Bárbara Luysla Silva Curvina

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: barbaracurvina@hotmail.com

Mariana Escabin de Mello Franco

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: mariescabin@hotmail.com

Bruna Portela Andrade Cardoso

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: bruna_portela@hotmail.com

Marcus Vitor Rios Pinto Pinheiro

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: marcus_vitor_rp@hotmail.com

Arthur Cardoso Xavier Sobrinho

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda

Endereço: R. Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda - PE,

CEP: 53030-030

E-mail: arthurcsx@gmail.com

Júlia Beatriz Barros Silva Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: jubarros1@outlook.com

Ana Clara Abreu Mendes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: mendesclara123@gmail.com

Arthur Fernando Lacerda Borba de Arruda

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife - PE, CEP: 51021-140

E-mail: arthur.borba1234@gmail.com

Marialice Wanderley Bezerra de Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife - PE,

CEP: 51021-140

E-mail: marialice2008@hotmail.com

Fernanda Moreira Henriques

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife - PE, CEP: 51021-140

E-mail: nandamhenriques@gmail.com

Thalita Martins Bezerra

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: thalita_martins_124@hotmail.com

Daniel Victor Viana Rodrigues Nunes

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Pr. Gonçalves Dias, 21, Centro, São Luís - MA, CEP: 65020-240

E-mail: danielmg30@hotmail.com

Ana Délia Pereira Nunes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: anadelia01@hotmail.com

RESUMO

A síndrome de DiGeorge (SDG), também conhecida como síndrome velocardiofacial, é uma condição neurogenética autossômica dominante de interesse global caracterizada pela microdeleção do cromossomo 22q11.2, na qual não há predileção por gênero ou raça. A doença é conhecida pela tríade clássica as cardiopatias congênitas, timo hipoplásico – ou aplásico – e hipocalcemia decorrente da hipoplasia paratireoidiana. O diagnóstico da síndrome baseia-se em dois exames laboratoriais, a Hibridização Genômica Comparativa baseada em microarray (aCGH) e a Hibridização por Fluorescência *in situ* (FISH), ambas com a finalidade de investigar o distúrbio genético e o tratamento consiste em tratar as alterações decorrentes da patologia. O objetivo estudo é analisar o manejo e o prognóstico da síndrome de DiGeorge por meio de um apanhado de casos clínicos. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, de natureza quantitativa, que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *Cochrane Library*

como bases de dados para a seleção dos artigos, todos na língua inglesa. Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2017 a 2022. De acordo com as literaturas analisadas, foi observado que a SDG requer diligência por parte dos profissionais da saúde no que concerne ao seu manejo, vide os vários fenótipos, desde leves a graves, da patologia. Por ter envolvimento multissistêmico, é essencial que, mesmo antes do diagnóstico, os distúrbios inerentes à síndrome sejam tratados e sujeitos à suspeição por intermédio da equipe, a qual necessita ter conhecimento acerca dessa possibilidade, haja vista a eventualidade de um pior prognóstico aos pacientes portadores.

Palavras-chave: Síndrome de DiGeorge, deleção cromossômica, manejo, prognóstico.

ABSTRACT

DiGeorge syndrome (DGS), also known as velocardiofacial syndrome, is an autosomal dominant neurogenetic condition of global interest characterized by microdeletion of chromosome 22q11.2, in which there is no gender or race predilection. The disease is known for the classic triad of congenital heart disease, hypoplastic – or aplastic – thymus and hypocalcemia resulting from parathyroid hypoplasia. The diagnosis of the syndrome is based on two laboratory tests, microarray-based Comparative Genomic Hybridization (aCGH) and Fluorescence in situ Hybridization (FISH), both with the purpose of investigating the genetic disorder and the treatment consists of treating the alterations arising from the pathology. The objective of this study is to analyze the management and prognosis of DiGeorge syndrome through a collection of clinical cases. This is an integrative bibliographic review, of a quantitative nature, which used PubMed (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Cochrane Library platforms as databases for the selection of articles, all in English. Literature published with a time frame from 2017 to 2022 was used. According to the analyzed literature, it was observed that DGS requires diligence on the part of health professionals regarding its management, see the various phenotypes, from mild to severe, of the disease. As it has multisystem involvement, it is essential that, even before the diagnosis, the disorders inherent to the syndrome are treated and subject to suspicion by the team, which needs to be aware of this possibility, given the eventuality of a worse prognosis for the patients with the syndrome.

Keywords: DiGeorge Syndrome, chromosome deletion, therapeutics, prognosis.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de DiGeorge (SDG), também conhecida como síndrome velocardiofacial, é o distúrbio de microdeleção cromossômica mais comum, com deleção do cromossomo 22q11.2 e, por se tratar de uma patologia autossômica dominante, é considerada hereditária. Estima-se que a doença ocorra em 1 a cada 3.000 nascidos vivos e 1 a cada 1.000 fetos. A doença é conhecida pela tríade clássica as cardiopatias congênitas, timo hipoplásico – ou aplásico – e hipocalcemia decorrente da hipoplasia paratireoidiana (SULLIVAN, 2019; REIS *et al.*, 2022; KRAUS *et al.*, 2018; KUO *et al.*, 2018).

Ademais, as manifestações clínicas não se limitam apenas à tríade, como também a outras anomalias congênitas, como distúrbios da formação do palato e face, gastrointestinais e renais, imunológicos, atraso cognitivo e doenças psiquiátricas ((FUNATO, 2022; CIRILLO *et al.*, 2022; BERNSTOCK *et al.*, 2020).

A SDG, por ter um quadro clínico é baseado em uma expressão variável de fenótipos que variam de formas leves a graves e com risco de vida, tendo em vista o acometimento multissistêmico, por vezes possui seu diagnóstico atrasado. Ademais, a falta de reconhecimento a respeito dos testes genéticos também o retarda (FUNATO, 2022; CIRILLO *et al.*, 2022; BERNSTOCK *et al.*, 2020; GARKABY *et al.*, 2022).

O diagnóstico da síndrome baseia-se em dois exames laboratoriais, a Hibridização Genômica Comparativa baseada em *microarray* (aCGH) e a Hibridização por Fluorescência *in situ* (FISH), ambas com a finalidade de investigar a deleção de 22q11.2 (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015).

É provável que mais avanços tecnológicos melhorem a precisão futuramente e, durante os rastreios pré-natais das anormalidades cromossômicas, permitam que os pais façam escolhas informadas, se preparem para o manejo obstétrico e neonatal e ofereçam a oportunidade de melhorar a sobrevivência e o prognóstico da SDG nos portadores (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2015; BEGUM *et al.*, 2021; NI *et al.*, 2018).

Sob outra perspectiva, o manejo clínico da síndrome consiste em fonoaudiologia e reabilitação motora nos casos de acometimento da cognição, calcioterapia e suplementação de 1,25-dihidroxicolecalciferol – forma ativa da vitamina D – nos casos de hipoparatiroidismo, o qual cursa com hipocalcemia, antibioticoprofilaxia nos casos de imunodepressão e imunoglobulina intravenosa a cada quatro semanas para aqueles com hipogamaglobulinemia e infecções severas (SHAH; SINNOT, 2022; SINGH; KUMARI 2019).

Nesse sentido, o objetivo do seguinte estudo é analisar o manejo e o prognóstico da síndrome de DiGeorge (deleção do cromossomo 22q11.2) por meio de um apanhado de casos clínicos.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, de natureza quantitativa, cuja abordagem segue os fundamentos de metodologia científica propostos por Köche (2016). que utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Eletronic Library On-line*

(SciELO) e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos.

Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2017 a 2022, na língua inglesa, que abordavam sobre o manejo e prognóstico de pacientes portadores da Síndrome de DiGeorge. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software Microsoft® Excel®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), no idioma inglês, com os operadores booleanos “OR” e “AND”, como mostra o Quadro 1.

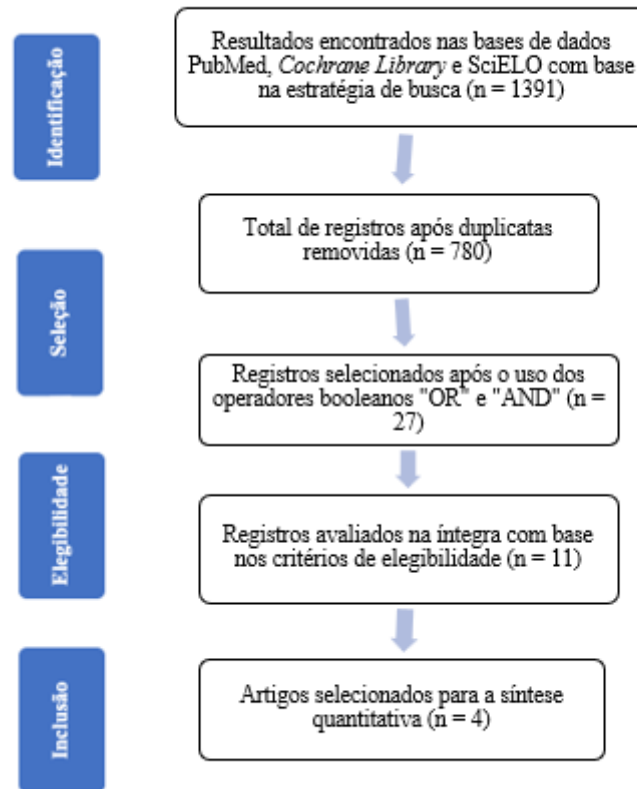
Quadro 1. Estratégia de busca do estudo.

("Chromosome deletion"[MeSH Terms]) OR ("Chromosome deletion"[All Fields]) AND ("DiGeorge Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("DiGeorge Syndrome"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms]) OR ("therapeutics"[All Fields]) OR ("treatment"[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms]) OR ("prognosis"[All Fields])

Fonte: Autores (2022).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: Documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão e duplicatas, conforme a Figura 1, baseada no *checklist* PRISMA (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).

Figura 1. *Flowchart* da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2022).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 1391 resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline) e *Cochrane Library*, com 20 na base SciELO. Desses, 611 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva.

Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 780 artigos, dentre os quais 697 foram excluídos. Sendo assim, 11 artigos foram avaliados na íntegra e, em seguida, 4 atenderam os objetivos esperados. Todos os quatro artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Tabela 1 – Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e SciELO.

obra	Título da obra	Autor	Objetivo	Caso
	<i>Schizophrenia in DiGeorge Syndrome: A Unique Case Report</i>	RIZVI <i>et al.</i> , 2018	Relatar o caso único de uma paciente afro-americana de 21 anos portadora da síndrome de DiGeorge com características psicóticas	Mulher afro-americana, 21 anos, apresentou características psicóticas e o achado incidental de calcificações dos gânglios basais na tomografia computadorizada (TC) de crânio. Inicialmente, presumiu-se que a paciente tinha síndrome de <i>Fahr</i> no contexto de calcificações idiopáticas dos gânglios basais e características psicóticas. Os testes genéticos realizados revelaram a deleção de 22q11.2, sendo estabelecido o diagnóstico da síndrome de DiGeorge. Observou-se forte predisposição genética para a esquizofrenia em pacientes com SDG.
	<i>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with 22q11.21 microduplication: a case report</i>	DELL'E DERA <i>et al.</i> , 2021	Relatar o caso de uma paciente portadora da síndrome de DiGeorge associada à síndrome de <i>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser</i>	Garota caucasiana, 15 anos, com sinais clínicos sugestivos de síndrome de <i>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser</i> (sMRKH). Por meio da análise de hibridização genômica comparativa baseada em matriz (a-CGH), notou-se microduplicação no braço longo do cromossomo 22, característica da síndrome MRKH e aplasia mülleriana. Notou-se que a sMRKH é uma das características clínicas da SDG, tendo em vista o fenótipo variável causado pela expressão gênica alterada.
	<i>Late diagnosed DiGeorge syndrome in a 44-year-old female: a rare cause for recurrent syncopes in adulthood- a case report</i>	ISGANDAROVA <i>et al.</i> , 2021	Relatar o caso de uma paciente do sexo feminino com diagnóstico tardio da síndrome de DiGeorge com episódios recorrentes de síncope devido a suspeita de eventos arritméticos secundários à hipocalcemia	Mulher, 44 anos, foi encaminhada para investigação mais aprofundada de episódios de síncope recorrentes e prolongamento transitório do segmento QT documentado com hipocalcemia. O exame cardiológico anterior, incluindo angiografia coronária e ressonância magnética cardíaca, não houve alterações. A dismorfia facial característica leve e a hipocalcemia transitória foram fortemente sugestivas da SDG, sendo o diagnóstico confirmado por testes genéticos. A substituição de cálcio foi iniciada e nenhum episódio recorrente de síncope ou eventos arritmicos foram relatados durante 12 meses de acompanhamento.
	<i>DiGeorge syndrome: consider the diagnosis</i>	ZALEWSKA <i>et al.</i> , 2021	Relatar o caso de uma paciente de 63 anos com sintomas psiquiátricos diagnosticados com SDG,	Mulher, 63 anos, portadora de SDG, síndrome de <i>Fahr</i> e síndrome mosaico de <i>Turner</i> apresentou, como uma das principais manifestações clínicas das doenças genéticas, a depressão

síndrome de *Fahr* e síndrome
mosaico de *Turner*

resistente a medicamentos a longo
prazo com distúrbios do sono e
alucinação orgânica. Distúrbios
afetivos levaram a paciente à
tentativa de suicídio.

Fonte: Autores (2022).

A síndrome de DiGeorge (SDG), também conhecida como síndrome velocardiofacial, é uma condição neurogenética autossômica dominante de interesse global caracterizada pela microdeleção do cromossomo 22q11.2, na qual não há predileção por gênero ou raça (ZALEWSKA *et al.*, 2021; DELLE'DERA *et al.*, 2021).

Trata-se de uma patologia que afeta um a cada três mil nascidos vivos e seu quadro clínico é baseado em uma expressão variável de fenótipos que variam de formas leves a graves e com risco de vida, tendo em vista seu acometimento multissistêmico, primariamente caracterizada pelo desenvolvimento defeituoso do sistema de bolsas faríngeas, e tem como tríade clássica as anomalias cardíacas, timo hipoplásico e hipocalcemia decorrente da hipoplasia paratireoidiana. Ademais, outras anomalias congênitas associadas além da tríade são encontradas, como dismorfismos craniofaciais, infecções de repetição, fenda palatina, patologias autoimunes, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e nefropatia (RIZVI *et al.*, 2018; ZALEWSKA *et al.*, 2021).

A síndrome, no entanto, pode passar despercebida por muitos anos ou até por toda a vida, tendo em vista que existem pacientes com pouco ou nenhum sintoma. Por outro lado, quando existe a suspeita pela equipe médica, a doença pode ser diagnosticada por meio do exame de sangue (ISGANDAROVA *et al.*, 2021; RIZVI *et al.*, 2018).

As técnicas empregadas são a Hibridização Genômica Comparativa baseada em *microarray* (aCGH), a qual permite investigar simultaneamente milhares de sequências genômicas para a detecção de falhas segmentares invisíveis no exame de cariótipo, e a Hibridização por Fluorescência *in situ* (FISH), a qual é capaz de detectar a deleção hemizigótica de três megabases (Mb) no braço longo do cromossomo 22, com inclusão do gene *TBX1* entre repetições de baixa cópia LCR22-1 e LCR22-3 (ISGANDAROVA *et al.*, 2021; RIZVI *et al.*, 2018).

Não existe cura para a SDG, no entanto, a depender da severidade da doença e da quantidade de sistemas acometidos, é necessário o acompanhamento multiprofissional e intervenção das sequelas deixadas por essa síndrome (RISVI *et al.*, 2018; DELL'EDERA *et al.*, 2021).

No primeiro caso, uma mulher afro-americana de 21 anos sem histórico psiquiátrico anterior foi levada pela mãe ao serviço de emergência de um hospital de referência devido à agressividade e paranoia, com delírios persecutórios e síndrome de *Capgras* (acusava os familiares de serem substitutos). O teste toxicológico foi realizado e com resultado negativo para canabinoide urinário e 3,4-metilenodioximetametamina (*ecstasy*). Ademais, ensaios para hormônio estimulante da tireoide, pesquisa de doenças venéreas também se encontravam nos limites da normalidade (RIZVI *et al.*, 2018).

Um painel metabólico completo foi realizado, e o cálcio sérico foi encontrado baixo (4,14 mg/dL), sendo encaminhada ao ambulatório de endocrinologia, no qual foi prescrito carbonato de cálcio intravenoso, além de olanzapina e aripiprazol, posteriormente descontinuados devido aos efeitos extrapiramidais, como rigidez e distonia dos músculos do pescoço e mandíbula. Por conseguinte, foram iniciados a quetiapina, lorazepam, pimavanserina, com melhora da psicose (RIZVI *et al.*, 2018).

Após a realização de uma TC de crânio de controle, foram observadas extensas calcificações assimétricas bilaterais envolvendo os gânglios basais bilaterais, incluindo o globo pallidus, putamen, caudado, tálamo, dentate e substância branca subcortical. Após revisão pelo departamento de Neuropsiquiatria, a paciente foi inicialmente diagnosticada com síndrome de *Fahr*, com base na calcificação idiopática dos gânglios da base e no hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hiperfosfatemia do paciente encontrados através do exame de sangue, além da alta suspeita de síndrome de DiGeorge, devido à forte correlação entre a psicose e a síndrome, sendo realizados testes genéticos confirmatórios por meio do FISH, com evidência da deleção de 22q11.2 (RIZVI *et al.*, 2018).

Na história patológica progressiva da paciente, as únicas alterações foram longos quirodáctilos, pododáctilos e deficiência auditiva, além de atraso da linguagem. Por outro lado, a paciente recebeu alta com um regime de quetiapina 400 mg duas vezes ao dia (RIZVI *et al.*, 2018).

Desse modo, observa-se que a síndrome de DiGeorge, por ser uma doença genética multissistêmica, pode levar a sintomas psiquiátricos, e é essencial que a equipe multiprofissional, além de suspeitar e diagnosticar precocemente por meio dos testes genéticos, saiba manejar corretamente os distúrbios intrínsecos à patologia. No caso da paciente, destacavam-se as irregularidades metabólicas, psiquiátricas, além das calcificações dos gânglios basais, um raro achado que merece mais estudos nos portadores de SDG, haja vista a escassez literária a esse respeito (RIZVI *et al.*, 2018).

Sob outra perspectiva, a pimavanserina, um agonista inverso e seletivo da serotonina (5-HT_{2A}), é um antipsicótico que não age nas vias dopaminérgicas e, por isso, não causa efeitos extrapiramidais. Em virtude disso, por ser uma medicação nova, em fase de testes e com evidência de resultados satisfatórios, é interessante que mais meta-análises e ensaios clínicos randomizados sejam implementados (RIZVI *et al.*, 2018).

O segundo caso se trata de uma adolescente de 15 anos, levada pelos pais para um hospital devido à amenorreia e dor abdominal inespecífica. Ela foi submetida a exames físicos e complementares, sem evidência de cardiopatias, fenda palatina ou perda auditiva, apenas com alterações na ultrassonografia abdominal e pélvica, a qual evidenciou um útero hipoplásico (23 mm de diâmetro longitudinal) em comparação com a idade dos ovários (DELL'EDERA *et al.*, 2021).

A paciente foi então submetida a uma ressonância nuclear magnética (RNM) (Figura 1), a qual confirmou a ausência de útero e de dois terços superiores da vagina, com presença de ramos finos e tecido fibrótico, com características sexuais secundárias normais. Desse modo, o diagnóstico de síndrome de *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* (sMRKH) do tipo 1 foi estabelecido (DELL'EDERA *et al.*, 2021).

Figura 1. RNM com ponderação em T2 demonstrando, em corte sagital, ausência do útero (estrela).



Fonte: DELL'ERA *et al.* (2021).

Análises de hibridação genômica comparativa citogenética e baseada em matriz (a-CGH) foram realizadas no sangue periférico da paciente, seus pais e seus irmãos e irmãs, sendo detectada microduplicação *de novo* de aproximadamente 3,1 Mb no cromossomo 22q11.2. Foram observados treze dos 44 genes localizados nessa região relacionados a doenças genéticas, dentre eles, o TBX1, que está intimamente relacionado

à síndrome de DiGeorge e que é responsável pelo fenótipo da sMRKH. Nesse sentido, compreende-se que o fenótipo de pacientes com a SDG é muito variável, desde simples alterações comportamentais até múltiplos distúrbios orgânicos (DELL'EDERA *et al.*, 2021).

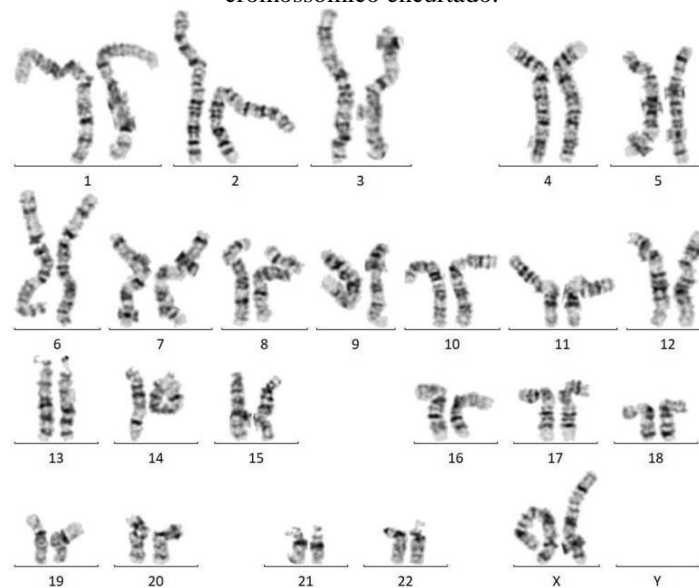
Já no terceiro caso, uma mulher de 44 anos, em 2019, foi internada em um hospital para avaliação de episódios recorrentes de síncope, associados a um intervalo longo do segmento QT e hipocalcemia. Quando criança, a paciente apresentava crises epiléticas, no entanto, sem necessidade de terapia contínua. No primeiro episódio sincopal, em 2014, os parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade, assim como o exame clínico e a TC de crânio. Entretanto, observou-se, no eletrocardiograma (ECG), um intervalo QT prolongado, além de hipocalcemia. O ecocardiograma evidenciou hipocinesia apical e a angiografia coronária revelou artérias coronárias normais (ISGANDAROVA *et al.*, 2021).

Dessa forma, a hipocalcemia foi interpretada como parte de um hipoparatiroidismo primário recém-diagnosticado, sendo instituídos o cálcio e a vitamina D. Entretanto, por descontinuidade do tratamento, outro episódio ocorreu em 2019, na sua casa, o que resultou em fratura na mandíbula e mão, sendo então levada ao hospital para uma melhor avaliação (ISGANDAROVA *et al.*, 2021).

Ao eletroencefalograma, o neurologista notou aumento de atividade epilética, sendo prescrito levetiracetam 500 mg duas vezes ao dia, e foi assumido que a causa foi, também, a hipocalcemia. Na admissão do hospital, foi realizado um ECG que evidenciou taquicardia supraventricular autolimitada súbita, sem compromisso hemodinâmico (ISGANDAROVA *et al.*, 2021).

Os exames laboratoriais mostraram hipocalcemia devido à diminuição da síntese de paratormônio. Sob outra perspectiva, foram observados alguns fenótipos na paciente, como dismorfia facial leve, com nariz proeminente, hipoplasia das narinas e orelhas diminuídas. Por meio do raciocínio clínico, tais características faciais combinadas à hipocalcemia transitória foram sugestivas da síndrome de DiGeorge. Através do teste genético, o diagnóstico foi confirmado, com evidência da microdeleção em 22q11.2 (Figura 2) (ISGANDAROVA *et al.*, 2021).

Figura 2. Cariótipo que demonstra microdeleção de parte do cromossomo 22, resultando em um braço cromossômico encurtado.



Fonte: ISGANDAROVA *et al.* (2021).

A substituição de cálcio foi iniciada e nenhum episódio recorrente de síncope ou eventos arrítmicos foram relatados durante 12 meses de acompanhamento. Nesse sentido, observa-se que o diagnóstico da síndrome foi tardio, tendo em vista as manifestações clínicas leves da paciente. Assim, é primordial que a equipe multidisciplinar obtenha conhecimento acerca da variedade de possíveis cenários clínicos, no intuito de facilitar a suspeição e instituir a terapêutica adequada aos pacientes portadores da SDG (ISGANDAROVA *et al.*, 2021).

No último caso, uma paciente de 35 anos com um diagnóstico cardíaco de tetralogia de Fallot e ausência unilateral de uma artéria pulmonar, após investigação por meio de testes genéticos que evidenciaram microdeleção do cromossomo 22q11.2, descobriu ser portadora da síndrome de DiGeorge. Nesse âmbito, enfatiza-se a importância da triagem para a SDG em adultos com cardiopatia congênita e, também, que os testes neonatais abrangam o rastreamento da patologia (ZALEWSKA *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

A síndrome de DiGeorge ou velocardiofacial requer diligência por parte dos profissionais da saúde no que concerne ao seu manejo, vide os vários fenótipos, desde leves a graves, da patologia. Por ter envolvimento multissistêmico, é mister que, mesmo antes do diagnóstico da doença, os distúrbios inerentes à síndrome sejam tratados efetivamente e sujeitos à suspeição por intermédio da equipe, a qual necessita ter

conhecimento acerca dessa possibilidade, haja vista a eventualidade de um pior prognóstico aos pacientes portadores.

REFERÊNCIAS

ALTSHULER, Ellery; SAIDI, Arwa; BUDD, Jeffrey. DiGeorge syndrome: consider the diagnosis. **BMJ Case Reports CP**, v. 15, n. 2, p. e245164, 2022.

BEGUM, Noorjahan et al. DiGeorge syndrome presenting with seizure in neonatal period: a case report. **BIRDEM Medical Journal**, v. 11, n. 2, p. 128-132, 2021.

BERNSTOCK, Joshua D. et al. Recurrent microdeletions at chromosome 2p11. 2 are associated with thymic hypoplasia and features resembling DiGeorge syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 358-367. e2, 2020.

CIRILLO, Emilia et al. DiGeorge Syndrome. In: **Genetic Syndromes: A Comprehensive Reference Guide**. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 1-7.

FUNATO, Noriko. Craniofacial Phenotypes and Genetics of DiGeorge Syndrome. **Journal of Developmental Biology**, v. 10, n. 2, p. 18, 2022.

GARKABY, Jenny et al. An unusual presentation of DiGeorge syndrome. **LymphoSign Journal**, v. 9, n. 2, p. 52-56, 2022.

ISGANDAROVA, Khuraman; MOLATTA, Stephan; SOMMER, Philipp. Late diagnosed DiGeorge syndrome in a 44-year-old female: a rare cause for recurrent syncope in adulthood—a case report. **European Heart Journal-Case Reports**, v. 5, n. 5, p. ytab166, 2021.

KÖCHE, José Carlos. **Fundamentos de metodologia científica**. Editora Vozes, 2016.

KRAUS, Christoph et al. DiGeorge syndrome. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 130, n. 7, p. 283-287, 2018.

KUO, Caroline Y.; SIGNER, Rebecca; SAITTA, Sulagna C. Immune and genetic features of the chromosome 22q11. 2 deletion (DiGeorge Syndrome). **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 18, n. 12, p. 1-7, 2018.

MCDONALD-MCGINN, Donna M. et al. 22q11. 2 deletion syndrome. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-19, 2015.

NI, Chao et al. Role of DiGeorge syndrome critical region gene 9, a long noncoding RNA, in gastric cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 11, p. 2259, 2018.

REIS, Iago F. V. et al. Síndrome de DiGeorge: um relato de caso: DiGeorge's Syndrome: a case report. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 60150–60161, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n8-343.

RIZVI, Sukaina et al. Schizophrenia in DiGeorge syndrome: a unique case report. **Cureus**, v. 10, n. 8, 2018.

SHAH, Anvay; SINNOTT, Bridget. Newly diagnosed hypoparathyroidism as the initial presentation of DiGeorge syndrome in a 26-year-old man. **AACE Clinical Case Reports**, 2022.

SINGH, Anushi; KUMARI, Rekha. Digeorge Syndrome–Chromosome 22q11 Deletion Syndrome: An Update and Review. **Amarjeet Kaur Sandhu**, v. 11, n. 1, p. 30, 2019.

SULLIVAN, Kathleen E. Chromosome 22q11. 2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. **Immunological Reviews**, v. 287, n. 1, p. 186-201, 2019.