



Síndrome de DiGeorge e suas manifestações ultrassonográficas pré-natais

DiGeorge syndrome and its prenatal ultrasonographic manifestations

El síndrome de DiGeorge y sus manifestaciones ecográficas prenatales

Gabriele Brum Sena¹, Nara Rúbia Fernandes Serruya¹, Júlia Fialho Cauduro², Fernando Lopes².

RESUMO

Objetivo: Analisar a Síndrome de DiGeorge e suas manifestações ultrassonográficas pré-natais. **Revisão bibliográfica:** A Síndrome de DiGeorge é uma condição genética autossômica dominante decorrente da depleção do braço longo do cromossomo 22 (22q11.2). Essa síndrome afeta cerca de 1 a cada 3 mil nascidos vivos e apresenta distintos sinais e sintomas. As manifestações mais frequentes incluem malformações cardíacas, imunodeficiência decorrente de malformações tímicas, alterações craniofaciais, agenesia das paratireoides e anormalidades laringotraqueais. A ultrassonografia obstétrica é um método de baixo custo e já incluso na rotina pré-natal que pode ser útil no auxílio diagnóstico mais precoce. Suspeita-se da síndrome principalmente ao deparar-se com malformações cardíacas no segundo trimestre, sendo indicado investigação genética com o teste de análise de fluorescência in situ (FISH) para detecção da microdeleção do cromossomo 22. O tratamento baseia-se em suporte multiprofissional de forma individual aos fenótipos apresentados em cada indivíduo. **Considerações finais:** A Síndrome de DiGeorge possui múltiplos fenótipos e dessa forma o uso de tecnologias como a ultrassonografia pré-natal é viável como rastreio inicial para testes mais específicos como o FISH, buscando melhorar o desfecho obstétrico e fetal. Mais estudos para padronização dos achados da síndrome podem se tornar úteis para facilitar o rastreio.

Palavras-chave: Síndrome de DiGeorge, Síndrome da Deleção 22q11, Ultrassonografia pré-natal, Genética médica.

ABSTRACT

Objective: To analyze DiGeorge Syndrome and its prenatal sonographic manifestations. **Literature review:** DiGeorge Syndrome is an autosomal dominant genetic condition resulting from depletion of the long arm of chromosome 22 (22q11.2). This syndrome affects around 1 in 3,000 live births and presents distinct signs and symptoms. The most frequent manifestations include cardiac malformations, immunodeficiency due to thymic malformations, craniofacial alterations, parathyroid agenesis and laryngotracheal abnormalities. Obstetric ultrasound is a low-cost method that is already included in the prenatal routine and can be useful for early diagnosis. The syndrome is suspected mainly when cardiac malformations are found in the second trimester, and genetic investigation is indicated with the fluorescence in situ analysis (FISH) test to detect the microdeletion of chromosome 22. Treatment is based on multi-professional support, individually tailored to the phenotypes presented in each individual. **Final considerations:** DiGeorge Syndrome has multiple phenotypes and so the use of technologies such as prenatal ultrasound is viable as an initial screening for more specific tests such as FISH, with the aim of improving obstetric and fetal outcomes. Further studies to standardize the syndrome's findings may prove useful in facilitating screening.

Keywords: DiGeorge Syndrome, 22q11 Deletion Syndrome, Prenatal ultrasound, Medical genetics.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el síndrome de DiGeorge y sus manifestaciones ecográficas prenatales. **Revisión de la literatura:** El síndrome de DiGeorge es una enfermedad genética autosómica dominante que resulta de la depleción del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.2). Este síndrome afecta aproximadamente a 1 de cada

¹ Educação Continuada Itinerante (E.C.I.), Manaus - AM.

² Universidade Federal do Amazonas- Faculdade de Medicina (UFAM-FM), Manaus - AM.

3.000 nacidos vivos y presenta signos y síntomas distintivos. Las manifestaciones más frecuentes incluyen malformaciones cardíacas, inmunodeficiencia debida a malformaciones tímicas, alteraciones craneofaciales, agenesia paratiroidea y anomalías laringotraqueales. La ecografía obstétrica es un método de bajo coste que ya está incluido en la rutina prenatal y puede ser útil para el diagnóstico precoz. El síndrome se sospecha principalmente cuando se detectan malformaciones cardíacas en el segundo trimestre, y la investigación genética está indicada con la prueba de análisis in situ de fluorescencia (FISH) para detectar la microdelección del cromosoma 22. El tratamiento se basa en un apoyo multiprofesional, adaptado individualmente a los fenotipos presentados en cada individuo. **Consideraciones finales:** el síndrome de DiGeorge presenta múltiples fenotipos, por lo que el uso de tecnologías como la ecografía prenatal es viable como cribado inicial para pruebas más específicas como la FISH, con el objetivo de mejorar los resultados obstétricos y fetales. La realización de nuevos estudios para estandarizar los hallazgos del síndrome puede resultar útil para facilitar el cribado.

Palabras clave: Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Delección 22q11, Ecografía prenatal, Genética médica.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de DiGeorge é uma condição clínica que resulta da combinação de diversos sinais e sintomas decorrentes do desenvolvimento deficiente de estruturas que derivam do arco faríngeo na embriogênese e foram descritas pela primeira vez por Angelo DiGeorge em 1965 (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). A tríade clássica da Síndrome de DiGeorge consiste em malformações cardíacas, malformações tímicas e hipoplasia de paratireoide com conseqüente hipocalcemia (REIS IFV, et al., 2022).

De acordo com o Projeto Crânio-Face Brasil (2014), a alteração gênica envolvida é uma microdeleção 22q11.2 que pode se manifestar tanto como a Síndrome de DiGeorge quanto como a síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome cardiofacial de Cayler, síndrome de Sedlackova e síndrome da face de anomalia conotruncal, sendo as diferenças entre elas baseadas no fenótipo expressado. Dessa forma é possível verificar que se trata de uma alteração genética complexa e de apresentação variável.

As manifestações clínicas desta doença incluem principalmente malformações cardíacas (BUTENSKY A, et al., 2021), incluindo tetralogia de Fallot, alterações do arco aórtico, *truncus arteriosus*, defeito do septo interventricular e persistência do ducto arterial. Além disso, pode-se apresentar imunodeficiência em decorrência de malformação tímica, alterações craniofaciais, agenesia das paratireoides com conseqüente hipocalcemia, malformações renais, malformações do trato geniturinário, alterações no trato gastrointestinal, acometimento dentário, distúrbios do sistema nervoso central, doenças de cunho psiquiátrico, restrição de crescimento intrauterino, anormalidades laringotraqueais, malformações esqueléticas, polidactilia e déficit do desenvolvimento neuropsicomotor (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022).

Para o rastreio da doença, o uso de ultrassonografia obstétrica é recomendado (TRAISRISILP K, et al., 2020). Entretanto, apenas a pesquisa do painel genético do indivíduo pode confirmar o diagnóstico de forma definitiva (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022), incluindo o teste de análise de fluorescência in situ, conhecido por teste de FISH (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). O prognóstico para a Síndrome de DiGeorge é variável, podendo envolver apenas questões de cunho psicossocial até complicações das manifestações fenotípicas da doença (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015).

Neste artigo, o objetivo foi aprofundar o conhecimento sobre os sinais e sintomas que podem ser distinguidos pela ultrassonografia obstétrica a fim de auxiliar profissionais da saúde no manejo e rastreio da Síndrome de DiGeorge.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A Síndrome de DiGeorge consiste em uma condição genética autossômica dominante cuja origem está em uma depleção do cromossomo 22, mais especificamente em seu braço longo, na região q11.2 (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). Esta alteração somática, chamada de microdeleção, ocorre em

apenas um dos cromossomos 22 e somente 10% de todos os casos possuem histórico familiar, com as alterações sendo herdadas diretamente de um dos pais (ZHANG Z, et al., 2021).

De acordo com Jing XY e Li DZ (2024) e Dantas ATA, et al. (2023), entre as síndromes de microdeleção observadas na espécie humana, a Síndrome de DiGeorge é a de ocorrência mais comum. Além disso, a síndrome afeta cerca de 1 a cada 3 mil nascidos vivos (JONAS RK, et al., 2014), porém é possível que seja subdiagnosticada pelo fato de muitos casos apresentarem fenótipos sutis e pouco perceptíveis (DANTAS ATA, et al., 2023).

A idade gestacional média para o diagnóstico geralmente ocorre antes da 22ª semana de gestação, podendo-se observar 14,8% antes da 18ª semana, 61,1% antes de 22ª semana e 70,4% antes do nascimento (GADSBØLL K, et al., 2024). Apesar do descrito que a maioria dos casos são detectados durante o período gestacional, devido as variabilidades fenotípicas, já foi relatado na literatura diagnósticos tardios como aos 38 anos de idade (KUENSTNER W, et al., 2024). Isso demonstra a complexidade e variação em relação aos padrões dentro da própria Síndrome de DiGeorge.

Fisiopatogenia

O gene mais implicado nas manifestações clínicas cardioraciais, endócrinas e imunológicas é o TBX1, seguido do gene CRKL, entretanto, o fenótipo desta síndrome é extremamente variado decorrente da influência poligênica mesmo em pacientes com os mesmos padrões de microdeleção cromossômica (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). As alterações morfológicas sistêmicas múltiplas decorrerem de distúrbios no desenvolvimento da terceira bolsa faríngea e da quarta bolsa faríngea em associação a alterações do quarto arco aórtico (NOËL AC, et al., 2014).

Como consequência dessas localizações, é observado com mais frequência achados como malformações cardíacas, hipoplasia tímica e aplasia das paratireoides (DANTAS ATA, et al., 2023). Anatomicamente e funcionalmente, o tálamo, o putâmen e núcleo caudado apresentam alterações estruturais que podem estar diretamente relacionadas com performance cognitiva prejudicada, funções comportamentais e comorbidades psiquiátricas (CHEON E, et al., 2022 e CHING CR, et al., 2020).

Quadro clínico e diagnóstico

Devido ao acometimento sistêmico e múltiplo da Síndrome de DiGeorge, diversas sintomatologias estão implicadas no quadro clínico. Uma revisão de literatura de Óskarsdóttir S, et al. (2023) constatou que o quadro clínico apresenta-se principalmente com hipossalivação (podendo aumentar a ocorrência de cáries dentárias), malformação dentária, má oclusão dentária, erros de refração (prejudicando a acuidade visual), dificuldade para a fala e deglutição, hérnias da parede abdominal, constipação intestinal, doença do refluxo gastroesofágico, otite média crônica, distúrbios do sono, perda auditiva, imunodeficiência devido a linfopenia (decorrente da malformação tímica), escoliose, disfunção miccional, criptorquidia, hipospádia, fimose, plaquetopenia, hipocalcemia sintomática, epilepsia, microcefalia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor como um todo, além de anemia hemolítica em alguns casos e até mesmo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Transtornos mentais, tais como depressão e ansiedade, surgem como consequência do isolamento social dos indivíduos portadores da doença (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022). Algumas características de dismorfismo facial estão presentes em relatos de caso, tais como raiz nasal baixa, apagamento do filtro nasolabial e hipoplasia de face média (SILVA CB e BRUSTOLONI YM, 2019). Há também as implicações clínicas das malformações cardíacas congênitas tais como arritmias, fadiga e morte súbita (ÓSKARSDÓTTIR S, et al., 2023). No que diz respeito ao acometimento neurológico dentro do espectro da Síndrome de DiGeorge, podem existir prejuízos na memória verbal, com impacto na consolidação da memória (MAEDER J, et al., 2020).

Os indivíduos portadores desta doença possuem dificuldades para reconhecer expressões faciais adequadamente no seu dia a dia, além de apresentarem comumente hiperatividade e/ou déficits intelectuais (PEYROUX E, et al., 2019). Apesar de alguns sintomas neuropsiquiátricos apresentados pelos pacientes se

assemelharem a esquizofrenia, transtorno do espectro autista, transtorno depressivo maior e transtorno afetivo bipolar, as alterações presentes nestas doenças são as mesmas que as encontradas na Síndrome de DiGeorge, portanto devem ser consideradas como diagnósticos psiquiátricos diferenciais (CHEON EJ, et al., 2022).

De acordo com Schindewolf E, et al. (2018), em uma coorte de 42 pacientes, foi possível observar na ultrassonografia fetal de 21 a 36 semanas, que 95% dos pacientes apresentaram doença cardíaca congênita. Em relação aos outros sistemas, foram observadas as seguintes frequências de acometimento sistêmico: sistema nervoso central (38%), sistema gastrointestinal (14%), sistema geniturinário (17%), sistema pulmonar (7%), sistema musculoesquelético (19%) e alterações faciais (21%). Dessa forma é visível a predominância de alterações cardíacas sendo necessário atenção redobrada na assistência pré-natal em casos suspeitos da síndrome.

Outro estudo de coorte dirigido por Freud LR et al. (2024) determinou que o diagnóstico pré-natal de cardiopatia congênita em pacientes com a depleção 22q11.2 associou-se a uma redução das complicações durante o parto e do risco de descompensação cardíaca em comparação com o diagnóstico pós-natal. Entretanto, devido a variabilidade fenotípica e da incerteza quanto aos efeitos dos genes envolvidos no desenvolvimento fetal, estudos de coortes tornam-se complexos e limitados, pois as manifestações pré-natais podem passar despercebidas e limitar o acesso ao manejo clínico precoce (XUE J, et al., 2021).

Suspeita-se de Síndrome de DiGeorge quando, à ultrassonografia obstétrica, encontram-se malformações cardíacas a partir do segundo trimestre (GÖKTOLGA Ü, et al., 2008; SCHINDEWOLF E, et al., 2018; TRAIRISILP K, et al., 2020). Ao avaliar pacientes com características compatíveis com a síndrome, o diagnóstico pode ser confirmado por investigação do painel genético do indivíduo (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022).

Outras alterações pré-natais sugestivas, tais como polidrâmio na 31ª semana, hipoplasia ou aplasia tímica, artéria umbilical única, atresia duodenal e polidactilia pós-axial, também podem direcionar a mesma investigação (TRAIRISILP K, et al., 2020). O estudo genético é realizado por meio do teste de análise de fluorescência in situ, mais conhecido como teste de FISH, para detecção da microdeleção na região q11.2 do braço longo do cromossomo 22 (ISGANDAROVA K, et al., 2021).

Apesar dos notáveis avanços no diagnóstico, a Síndrome de DiGeorge permanece sendo de difícil reconhecimento pelos profissionais da saúde, especialmente em regiões com pouca quantidade de recursos (KUENSTNER W, et al., 2024). Espera-se que ainda mais tecnologias surjam para auxiliar cada vez mais no rastreamento e diagnóstico, permitindo que escolhas sensatas sejam tomadas tanto pelos médicos quanto pelos pais, com o objetivo de melhorar a sobrevida e o prognóstico dos pacientes (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015).

Em decorrência da grande quantidade de sintomas, a Síndrome de DiGeorge pode ser tardiamente diagnosticada ou mesmo classificada como outra doença (PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL, 2014). Outros fatores que podem atrasar o diagnóstico desta doença é a existência de fenótipos oligossintomáticos (ISGANDAROVA K, et al., 2021) e as diferenças étnicas entre os pacientes, como evidenciado em um relato de caso (KUENSTNER W, et al., 2024).

Assim, alguns dos principais diagnósticos diferenciais consistem nas demais síndromes de deleção cromossômica 22q11.2, como a síndrome de VATER, síndrome de CHARGE, Shprintzen-Goldberg, síndrome cardiocfacial de Cayler e síndrome de Sedlackova. Tais condições clínicas apresentam um fenótipo diferenciado, apesar de uma alteração genética semelhante (PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL, 2014).

Apresentações ultrassonográficas pré-natais

As apresentações ultrassonográficas pré-natais são múltiplas e podem ser utilizadas para rastreamento pré-natal da Síndrome de DiGeorge (TRAIRISILP K, et al., 2020), podendo ser cardíacas, endócrinas, imunológicas, geniturinárias, musculoesqueléticas ou próprias da gestação, sendo a maioria dos achados a partir do segundo trimestre gestacional (SCHINDEWOLF E, et al., 2018). Apesar disso, alterações precoces

podem ser percebidas na ultrassonografia de primeiro trimestre como a translucência nucal aumentada, achado inespecífico que pode ocorrer em outras síndromes (BLAGOWIDOW N, et al., 2023).

Na coorte realizado por Gadsbøll K, et al. (2024), em que estudou aberrações de 22q11.2, foi evidenciado que durante o rastreio pré-natal foi possível detectar 95.3% das malformações na ultrassonografia morfológica de segundo trimestre e que, em 41.3% dos fetos acometidos com a síndrome de deleção apresentavam algum tipo de mal formação pré-natal.

Ainda no mesmo estudo verificou-se idade materna média de 30,2 anos, translucência nucal média de 1.89mm e tempo de diagnóstico em sua maioria (61.1%) dado em menos de 22 semanas de idade gestacional e com 70.4% dos casos detectados antes do nascimento (GADSBØLL K, et al., 2024). As malformações cardíacas congênitas são as de maior destaque na Síndrome de DiGeorge (KARIM JN, et al., 2022), e dessa forma tornam-se os sinais ultrassonográficos mais específicos para suspeição de doença (JIANG X, et al., 2024). Na coorte de Schindewolf E, et al. (2018), foi evidenciado essa predileção com 95% dos casos positivos para malformações cardíacas congênitas.

Dentre as malformações encontradas na literatura, estão a tetralogia de Fallot associada ou não a atresia da valva pulmonar, defeito do septo interventricular, interrupção ou alteração do arco aórtico (SCHINDEWOLF E, et al., 2018; TRAIRISILP K, et al., 2020; JIANG X, et al., 2024), anel vascular (SCHINDEWOLF E, et al., 2018; JIANG X, et al., 2024), *truncus arteriosus*, síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SCHINDEWOLF E, et al., 2018) e malformação arterial subclavicular direita (TRAIRISILP K, et al., 2020; JIANG X, et al., 2024).

Apesar de alterações labiopalatais serem comuns na síndrome de deleção 22q11.2, esta ocorre apenas em até 10% dos casos na Síndrome de DiGeorge, não sendo específica para esta doença (NOËL AC, et al., 2014; MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). Hipoplasia e aplasia tímicas são relatadas como um achado que favorece maior suspeição para a doença (TRAIRISILP K, et al., 2020), porém há discordância a respeito da incidência deste achado na ultrassonografia pré-natal, variando desde 2,7% até 92% dos casos, possivelmente devido ao método utilizado para rastreio e identificação (NOËL AC, et al., 2014).

Ainda tratando-se do mesmo estudo de Schindewolf E, et al. (2018), foi relatado entre os achados do sistema nervoso central casos de aumento do tamanho ventricular assimétrico e proeminência do cavum do septo pelúcido. Malformações esqueléticas perceptíveis à ultrassonografia obstétrica na Síndrome de DiGeorge incluem polidactilia (TRAIRISILP K, et al., 2020), anomalias vertebrais, pé torto congênito bilateralmente, encurtamento de ossos longos e pectus carinatum. Entretanto, esses achados são raros e podem surgir associados ou não as malformações cardíacas características (SCHINDEWOLF E, et al., 2018).

O aumento da translucência nucal e ausência do osso nasal também podem ser observados em alguns casos, mas são inespecíficos (JIANG X, et al., 2024). Ao se tratar do sistema genitourinário, a dilatação pielocalicial, doença renal policística (SCHINDEWOLF E, et al., 2018; JIANG X, et al., 2024), displasia renal (NOËL AC, et al., 2014; JIANG X, et al., 2024), agenesia uterina ou vaginal, hipospádia e agenesia renal são achados pré-natais possíveis na microdeleção 22q11.2 (NOËL AC, et al., 2014).

Já as alterações gastrointestinais podem envolver desde fístula traqueoesofágica até ânus imperfurado, hérnia de cordão umbilical e veias varicosas umbilicais, porém em menor escala (SCHINDEWOLF E, et al., 2018). Malformações congênitas pulmonares da Síndrome de DiGeorge são evidenciadas em apenas 7% dos casos com achados de hérnia diafragmática congênita e malformação de vias aéreas (SCHINDEWOLF E, et al., 2018).

A utilização de tecnologias como a ultrassonografia 3D, permite a identificação de alterações craniofaciais nesta doença genética ainda no período intraútero, entretanto, apenas 21% dos casos apresentaram tais achados; nos casos positivos foram encontrados redução do tamanho das orelhas (achado mais específico), micrognatia, hipotelorismo ou hipertelorismo e nariz bulboso (SCHINDEWOLF E, et al., 2018). Em relação aos achados próprios da gestação como o polidrâmio, é algo inespecífico e pode ser consequência de malformações labiopalatais e gastrointestinais (SCHINDEWOLF E, et al., 2018). Há ainda casos reportados

de oligodrômio e restrição de crescimento intrauterino, sem malformações secundárias (TRAISRISILP K, et al., 2020; JIANG X, et al., 2024).

Tratamento e Manejo Clínico

Devido as suas diversas manifestações clínicas, os indivíduos portadores desta síndrome necessitam de acompanhamento multiprofissional ao longo da vida, incluindo aconselhamento genético, sendo fundamental o diagnóstico o mais breve possível (MELO KM e CARVALHO BTC, 2007). A terapêutica empregada visa tratar ou aliviar os sintomas decorrentes da síndrome, pois ela não possui cura (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022). A equipe de saúde responsável pelo acompanhamento dos pacientes deve estar ciente das diversas manifestações possíveis dentro do espectro da Síndrome de DiGeorge, permitindo, além do diagnóstico correto e precoce, a tomada rápida de decisões com o objetivo de impedir cenários clínicos indesejados (ISGANDAROVA K, et al., 2021).

De modo geral, a terapêutica é instaurada visando principalmente o controle adequado das infecções de repetição decorrentes da imunodeficiência, correção das anomalias cardíacas, manejo dos distúrbios hidroeletrólíticos e fonoterapia para adequação da fala e alimentação (SILVA CB e BRUSTOLONI YM, 2019). Ao longo da vida, os indivíduos com a microdeleção podem vir a apresentar desordens mentais e psiquiátricas, especialmente na presença de um diagnóstico tardio (BUJIS PCM, et al., 2021; SANTAMBROGIO J, et al., 2020), necessitando acompanhamento por uma equipe multidisciplinar de saúde mental.

Prognóstico

Cerca de 4% das crianças afetadas pela Síndrome de DiGeorge morrem aos 3 ou 4 meses de idade, enquanto os pacientes adultos apresentam risco de morte prematura por volta dos 40 anos de idade (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). Indivíduos portadores da Síndrome de DiGeorge apresentam dificuldades em suas atividades de vida diária apresentando transtornos de cunho psicossocial e cognitivo (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015). Uma infância estressante em decorrência ao isolamento social pode gerar frustração e dificuldades para a formação de um vínculo social adequado na maturidade (CORTÉS-MARTÍN J, et al., 2022).

Em se tratando dos casos em que o diagnóstico é tardio, perde-se a oportunidade para aconselhamento genético e orientações, com conseqüente prejuízo para o paciente e as gerações futuras (KUENSTNER W, et al., 2024). Após o nascimento, indivíduos portadores da Síndrome de DiGeorge podem apresentar alto risco de descompensação cardíaca e, também, de retardo na velocidade de crescimento e de desenvolvimento (FREUD LR, et al., 2024). Além disso, devido as múltiplas apresentações da doença, o prognóstico deve ser realizado de forma individual, focando no diagnóstico precoce e com conseqüente melhora da sobrevida dos pacientes (MCDONALD-MCGINN DM, et al., 2015; DANTAS ATA, et al., 2023; ÓSKARSDÓTTIR S, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de DiGeorge é uma síndrome de múltiplos fenótipos. O uso de tecnologias como a ultrassonografia obstétrica pode auxiliar no rastreamento da síndrome, principalmente ao apresentar o achado mais comum que são as malformações cardíacas congênitas. O diagnóstico dos casos suspeitos só é realizado por meio do teste de análise de fluorescência in situ, o teste de FISH, que visualiza a microdeleção específica (22q11.2). O diagnóstico mais breve possível auxilia tanto no planejamento pré-natal quanto após o nascimento da criança, propiciando cuidado especializado e multidisciplinar. A ausência de uma padronização entre os achados ultrassonográficos mais específicos revela-se um desafio ao rastreamento da Síndrome de DiGeorge, fazendo-se necessário caracterização por meio de estudos mais recentes e com maior número amostral tanto para a categorização dos achados quanto para o desenvolvimento de tecnologias mais modernas para o diagnóstico mais preciso. Ademais, há poucos artigos que realmente diferenciem a deleção 22q11.2 como Síndrome de DiGeorge ou alguma das suas outras variantes clínicas, o que pode comprometer a interpretação de tais estudos.

REFERÊNCIAS

1. BUIJS PCM, et al. Cognitive Behavioral Therapy in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Case Study of Two Young Adults With an Anxiety Disorder. *Journal of Intellectual Disabilities*, 2021; 25(4): 695–704.
2. BUTENSKY A, et al. Cardiac Evaluation of Patients with 22q11.2 Duplication Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2021; 185(3): 753-58.
3. CHEON EJ, et al. Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: A review of ENIGMA findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2022; 76(5): 140-161.
4. CHING CR, et al. Mapping Subcortical Brain Alterations in 22q11.2 Deletion Syndrome: Effects of Deletion Size and Convergence with Idiopathic Neuropsychiatric Illness. *American Journal of Psychiatry*, 2020; 177(7): 589-600.
5. CORTÉS-MARTÍN J, et al. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children*, 2022; 9(1168): 1-13.
6. DANTAS ATA, et al. DiGeorge Syndrome (Chromosome 22q11.2 Deletion): Therapeutics and Prognosis. *Brazilian Journal of Development*, 2023; 9(1): 3995-4012.
7. FREUD LR, et al. Prenatal vs Postnatal Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome: Cardiac and Noncardiac Outcomes Through 1 Year of Age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2024; 230(368): 12.
8. GADSBØLL K, et al. Decoding 22q11.2: Prenatal Profiling and First- Trimester Risk Assessment in Danish Nationwide Cohort. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2024; 63(1): 34-43.
9. GÖKTOLGA Ü, et al. Prenatal Diagnosis of Digeorge Syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008; 47(4): 441-442.
10. ISGANDAROVA K, et al. 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*, 2021; 5(5): 166.
11. JIANG X, et al. Prenatal Diagnosis and Genetic Study of 22q11.2 Microduplication in Chinese Fetuses: A Series of 31 Cases and Literature Review. *Molecular Genetix and Genomic Medicine*, 2024; 12(7): 2498.
12. JING XY, LI DZ. Improved Outcomes in Patients with Prenatally Detected 22q11.2 Deletion Syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2024; 230(4): 49.
13. JONAS RK, et al. The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window Into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. *Biological Psychiatry*, 2014; 75(5): 351–360.
14. KARIM JN, et al. First-trimester Ultrasound Detection of Fetal Heart Anomalies: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2022; 59(1): 11-25.
15. KUENSTNER W, et al. DiGeorge Syndrome Diagnosed at Age 38: Challenges in Low-resource Settings and Implications of a Missed Diagnosis. *JCEM Case Reports*, 2024; 2(7): 136.
16. MAEDER J, et al. Long-term verbal memory deficit and associated hippocampal alterations in 22q11.2 deletion syndrome. *Child Neuropsychology*, 2020; 26(3): 289-311.
17. MCDONALD-MCGINN DM, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015; 1: 15071.
18. MELO KM, CARVALHO BTC. Síndrome de DiGeorge: Aspectos clínico-imunológicos e manejo. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 2007; 30(2): 47-50.
19. NOËL AC, et al. Fetal Phenotype Associated With the 22q11 Deletion. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2014; 164(11): 2724-2731.
20. ÓSKARSDÓTTIR, S, et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 2023; 25(3): 100338.
21. PEYROUX E, et al. Subthreshold social cognitive deficits may be a key to distinguish 22q11.2DS from schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 2019; 13(2): 304-307.
22. PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL – BRASIL. Guia de Manejo Clínico para Pacientes com Síndrome de Deleção 22q11.2. CNPq. 2014. Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cranio-face-brasil/profissionais-da-saude/publicacoes-de-interesse>. Acessado em: 12 de junho de 2024.

23. REIS IFV, et al. DiGeorge's Syndrome: a case report. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8(8): 60150-60161.
24. SANTAMBROGIO J, et al. Percorso psichiatrico e psicologico per una giovane donna con sindrome da delezione del cromosoma 22 e disabilità intellettiva: Un buon outcome. *Rivista di Psichiatria*, 2020; 55(2): 106-111.
25. SCHINDEWOLF E, et al. Expanding the Fetal Phenotype: Prenatal Sonographic Findings and Perinatal Outcomes in a Cohort of Patients with a Confirmed 22q11.2 Deletion Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018; 176(8): 1735-1741.
26. SILVA CB e BRUSTOLONI YM. A difícil tarefa de diagnosticar precocemente a Síndrome de DiGeorge na população pediátrica: um relato de caso. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde*, 2019; 5(1): 18-22.
27. TRAIRISILP K, et al. Prenatal Screening of DiGeorge (22q11.2 Deletion) Syndrome by Abnormalities of the Great Arteries Among Thai Pregnant Women. *Obstetrics and Gynecology Science*, 2020; 63(3): 330-336.
28. XUE J, et al. 22q11.2 Recurrent Copy Number Variation-Related Syndrome: A Retrospective Analysis of our own Microarray Cohort and a Systematic Clinical Overview of ClinGen Curation. *Translational Pediatrics*, 2021; 10(12): 3273–3281.
29. ZHANG Z, et al. Chomatin Modifications in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, 2021; 41(8): 1853-1864.