

IMPACTO MULTISSISTÊMICO DA SÍNDROME DE DIGEORGE: FOCO NAS COMPLICAÇÕES CARDÍACAS, PULMONARES E VASCULARES

AUTORES

QUEIROZ GROKE, Maria Julia

CADAMURO, Muriela de Paula Dias Rocha

TOSTA GOMES, Florença Barbosa

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

GRACIOLI, Lucas Scrocaro

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de DiGeorge, ou síndrome de deleção 22q11.2, descrita em 1968, está associada a anomalias cardíacas, pulmonares e vasculares. A deleção no cromossomo 22q11.2 causa complicações multissistêmicas. A prevalência é de 1 a cada 4.000 nascimentos, mas a variabilidade fenotípica pode levar a subdiagnóstico. Diagnóstico e intervenção precoces são cruciais para melhorar o prognóstico. **OBJETIVOS:** Revisar as principais alterações pulmonares, cardíacas e vasculares na Síndrome de DiGeorge, destacando mecanismos genéticos, implicações clínicas e abordagens terapêuticas. **MÉTODOS:** Revisão narrativa usando PubMed, SciELO e Medline com descritores “DiGeorge syndrome” OR “22q11.2 deletion” AND “Congenital cardiac anomalies” OR “Pulmonary complications” OR “Vascular anomalies”. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Anomalias cardíacas afetam até 75% dos pacientes, incluindo defeitos do septo ventricular e tetralogia de Fallot, resultantes de defeitos nos arcos faríngeos e deleção de genes como TBX1. Complicações pulmonares incluem hipoplasia pulmonar e infecções respiratórias recorrentes, exacerbadas pela imunodeficiência. Anomalias vasculares incluem displasia da artéria carótida e coarctação da aorta. O manejo exige abordagem multidisciplinar. **CONCLUSÃO:** A Síndrome de DiGeorge é um desafio médico devido à apresentação clínica variada e impacto multissistêmico. Diagnóstico precoce e abordagem multidisciplinar são essenciais. Avanços genéticos oferecem novas oportunidades terapêuticas, mas pesquisa contínua é vital para melhorar o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. Colaboração entre pesquisadores e clínicos é crucial para o progresso no tratamento.

PALAVRAS - CHAVE

Síndrome de DiGeorge; Anomalias congênitas; Cardiopatias congênitas; Complicações pulmonares

ABSTRACT

INTRODUCTION: DiGeorge Syndrome, or 22q11.2 deletion syndrome, described in 1968, is associated with cardiac, pulmonary, and vascular anomalies. The deletion on chromosome 22q11.2 causes multisystemic complications. The prevalence is 1 in 4,000 births, but phenotypic variability can lead to underdiagnosis. Early diagnosis and intervention are crucial to improve prognosis. **OBJECTIVES:** To review the main pulmonary, cardiac, and vascular alterations in DiGeorge Syndrome, highlighting genetic mechanisms, clinical implications, and therapeutic approaches. **METHODS:** Narrative review using PubMed, SciELO, and Medline with descriptors “DiGeorge syndrome” OR “22q11.2 deletion” AND “Congenital cardiac anomalies” OR “Pulmonary complications” OR “Vascular anomalies”. **RESULTS AND DISCUSSION:** Cardiac anomalies affect up to 75% of patients, including ventricular septal defects and tetralogy of Fallot, resulting from defects in the pharyngeal arches and deletion of genes like TBX1. Pulmonary complications include pulmonary hypoplasia and recurrent respiratory infections, exacerbated by associated immunodeficiency. Vascular anomalies include carotid artery dysplasia and coarctation of the aorta. Management requires a multidisciplinary approach.

CONCLUSION: DiGeorge Syndrome is a medical challenge due to its varied clinical presentation and multisystemic impact. Early diagnosis and multidisciplinary approach are essential. Genetic advances offer new therapeutic opportunities, but continuous research is vital to improve prognosis and quality of life for patients. Collaboration between researchers and clinicians is crucial for progress in treatment.

Keywords: DiGeorge Syndrome; Congenital Anomalies; Congenital Heart Defects; Pulmonary Complications

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de DiGeorge, também conhecida como síndrome de deleção 22q11.2, foi descrita pela primeira vez em 1968 pelo endocrinologista Angelo DiGeorge, que identificou a associação entre hipoplasia tímica, hipocalcemia e defeitos cardíacos congênitos (COOPER, PETERSON e GOOD, 1965). Desde então, avanços na genética molecular permitiram a identificação da deleção no cromossomo 22q11.2 como a causa subjacente da síndrome, proporcionando uma compreensão mais detalhada da patogênese e da ampla gama de manifestações clínicas observadas (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). A etiologia da Síndrome de DiGeorge é complexa e envolve a deleção de uma região crítica do cromossomo 22q11.2, que inclui vários genes essenciais para o desenvolvimento normal do embrião (BASSETT, 2011). A deleção ocorre de novo em cerca de 90% dos casos, com os 10% restantes sendo herdados de um dos pais. A variação fenotípica observada entre os pacientes deve-se, em parte, à extensão da deleção e à interação com outros fatores genéticos e ambientais (BASSETT, 2011).

A epidemiologia da Síndrome de DiGeorge revela uma prevalência estimada de 1 em cada 4.000 nascimentos, sendo uma das deleções cromossômicas mais comuns em humanos (BOTTO, MAY, *et al.*, 2003). Estudos populacionais indicam que a síndrome é subdiagnosticada devido à variabilidade fenotípica e à apresentação clínica heterogênea, o que pode levar a atrasos no diagnóstico e na intervenção precoce (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). Clinicamente, a Síndrome de DiGeorge se manifesta com uma ampla gama de sinais e sintomas, incluindo anomalias cardíacas, hipocalcemia, defeitos do palato, problemas imunológicos e dificuldades de aprendizado (SULLIVAN, 2004). A variabilidade fenotípica é significativa, com

alguns indivíduos apresentando poucos ou nenhum sintoma, enquanto outros exibem múltiplas complicações graves (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011).

O impacto multissistêmico da Síndrome de DiGeorge é profundo, afetando diversos sistemas orgânicos. As principais complicações envolvem o sistema cardiovascular, o sistema imunológico, o desenvolvimento craniofacial e o sistema endócrino. Esta ampla gama de manifestações clínicas exige uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz dos pacientes (SULLIVAN, 2004). O diagnóstico da Síndrome de DiGeorge é geralmente realizado através de testes genéticos, como a hibridização fluorescente *in situ* (FISH) ou a análise de microarrays, que identificam a deleção no cromossomo 22q11.2 (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). A avaliação clínica também é crucial, envolvendo a identificação de sinais e sintomas característicos da síndrome.

As alterações pulmonares na Síndrome de DiGeorge incluem uma variedade de anomalias estruturais e funcionais, como a hipoplasia pulmonar, malformações da árvore traqueobrônquica e infecções respiratórias recorrentes devido à imunodeficiência associada (BENOIT, 2013). Estas complicações pulmonares podem contribuir significativamente para a morbidade e mortalidade dos pacientes. As alterações cardíacas são uma das características mais prevalentes e severas da Síndrome de DiGeorge, incluindo defeitos do septo ventricular, tetralogia de Fallot, truncus arteriosus e interrupção do arco aórtico (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). Estas anomalias cardíacas frequentemente requerem intervenção cirúrgica precoce e manejo contínuo ao longo da vida.

As alterações vasculares na Síndrome de DiGeorge são diversas e incluem anomalias das artérias coronárias, displasia da artéria carótida e anomalias da aorta (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). Estas anomalias podem levar a complicações cardiovasculares significativas e requerem monitoramento regular e intervenções apropriadas. O desenvolvimento fetal e a embriologia são criticamente afetados pela deleção 22q11.2, com impacto direto no desenvolvimento dos arcos faríngeos, que dão origem às estruturas do coração, timo, paratireoides e grandes vasos (LINDSAY, 2001). A compreensão desses mecanismos embriológicos é crucial para o desenvolvimento de estratégias de manejo e intervenção.

A fisiopatologia das alterações cardíacas na Síndrome de DiGeorge envolve a interrupção de vias de sinalização críticas durante o desenvolvimento cardíaco, resultando em defeitos estruturais e funcionais (LINDSAY, 2001). Estudos têm demonstrado que a deleção de genes como TBX1 desempenha um papel central nesses processos (JEROME e PAPAIOANNOU, 2001). As alterações pulmonares resultam de defeitos no desenvolvimento da árvore traqueobrônquica e do parênquima pulmonar, exacerbados pela imunodeficiência e pela suscetibilidade aumentada a infecções (BENOIT, 2013). A fisiopatologia subjacente inclui a interação complexa entre fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento pulmonar.

As anomalias vasculares na Síndrome de DiGeorge são atribuídas a defeitos na morfogênese dos vasos sanguíneos, frequentemente relacionados à deleção de genes cruciais para a sinalização vascular (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). A identificação desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes. As comorbidades associadas à Síndrome de DiGeorge são extensas, incluindo distúrbios psiquiátricos, dificuldades de aprendizado, hipocalcemia e distúrbios imunológicos (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). Estas comorbidades complicam ainda mais o manejo clínico e exigem uma abordagem abrangente e multidisciplinar. A importância do diagnóstico precoce e da intervenção não pode ser subestimada. Estudos têm demonstrado que intervenções precoces melhoram significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com Síndrome de DiGeorge (SULLIVAN, 2004). A identificação e o tratamento precoce das complicações cardíacas, pulmonares e vasculares são cruciais para o manejo eficaz da síndrome.

2. OBJETIVOS

Analisar e revisar as principais alterações pulmonares, cardíacas e vasculares associadas à Síndrome de DiGeorge, destacando os mecanismos genéticos subjacentes, as implicações clínicas e as abordagens terapêuticas.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Explorar a etiologia e a genética da Síndrome de DiGeorge, com foco na deleção 22q11.2.
2. Discutir a epidemiologia e a variabilidade fenotípica da síndrome.
3. Descrever as características clínicas gerais e o impacto multissistêmico da Síndrome de DiGeorge.
4. Revisar os métodos diagnósticos utilizados para identificar a síndrome.
5. Analisar as intervenções terapêuticas e o manejo das complicações associadas.

3. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram analisados os principais aspectos dos últimos anos. O início do estudo foi realizado com treinamento teórico utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, sciELO e Medline, utilizando os descritores: “DiGeorge syndrome” OR “22q11.2 deletion” AND “Congenital cardiac anomalies” OR “Pulmonary complications” OR “Vascular anomalies” nos últimos anos. Por ser uma revisão narrativa, este estudo não possui riscos.

Bases de dados: Esta revisão incluiu estudos nas bases de dados MEDLINE – PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health), COCHRANE, EMBASE e Google Scholar.

Os critérios de inclusão aplicados na revisão analítica foram estudos de intervenção humana, estudos experimentais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais e revisões de literatura, editoriais, relatos de caso e apresentações de pôster. Também foram incluídos apenas estudos escritos em inglês e português.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevalência de anomalias cardíacas em pacientes com Síndrome de DiGeorge é significativa, com estudos demonstrando que até 75% dos indivíduos apresentam algum tipo de defeito cardíaco congênito (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). As cardiopatias mais comuns incluem defeitos do septo ventricular, tetralogia de Fallot, truncus arteriosus e interrupção do arco aórtico (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). Estas anomalias resultam de defeitos no desenvolvimento dos arcos faríngeos, que são críticos para a formação das estruturas cardíacas (LINDSAY, 2001). Os mecanismos genéticos das anomalias cardíacas na Síndrome de DiGeorge envolvem a deleção de genes essenciais como TBX1, que desempenha um papel crucial na sinalização durante o desenvolvimento cardíaco (JEROME e PAPAIOANNOU, 2001). A ausência ou disfunção desses genes leva à interrupção das vias de desenvolvimento, resultando em defeitos estruturais significativos (LINDSAY, 2001). Estudos genéticos têm corroborado a importância da região 22q11.2 na patogênese das anomalias cardíacas observadas na síndrome (BASSETT, 2011).

O impacto das anomalias cardíacas na qualidade de vida dos pacientes é substancial, afetando tanto o desenvolvimento físico quanto o emocional. Crianças com cardiopatias congênitas frequentemente enfrentam múltiplas cirurgias, hospitalizações prolongadas e limitações nas atividades físicas (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). Estas dificuldades podem levar a um aumento do estresse familiar e a desafios psicossociais significativos (SULLIVAN, 2004). O tratamento e a gestão das anomalias cardíacas na Síndrome de DiGeorge requerem uma abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, cirurgiões cardíacos, geneticistas e outros especialistas (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). As intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias e variam desde reparos menos invasivos até procedimentos complexos como a correção da tetralogia de Fallot (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). O manejo a longo prazo inclui monitoramento regular e tratamento de complicações associadas.

A prevalência de anomalias pulmonares em pacientes com Síndrome de DiGeorge é menos bem definida, mas estudos indicam que uma proporção significativa de pacientes apresenta algum grau de disfunção pulmonar (BENOIT, 2013). As alterações pulmonares incluem hipoplasia pulmonar, malformações da árvore traqueobrônquica e infecções respiratórias recorrentes devido à imunodeficiência associada (BENOIT, 2013). Estas complicações podem exacerbar os problemas cardíacos e contribuir para a morbidade geral dos pacientes. Os mecanismos genéticos das anomalias pulmonares na Síndrome de DiGeorge são complexos e envolvem a interação entre genes deletados e fatores ambientais que influenciam o desenvolvimento pulmonar (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). Estudos têm sugerido que a deleção de genes essenciais para o desenvolvimento dos pulmões, como TBX1, contribui para as anomalias observadas (JEROME e PAPAIOANNOU, 2001). A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas que possam mitigar os impactos dessas anomalias na vida dos pacientes.

O impacto das anomalias pulmonares na qualidade de vida dos pacientes é significativo, com muitos indivíduos experimentando dificuldade respiratória crônica, infecções respiratórias recorrentes e necessidade de suporte respiratório prolongado (BENOIT, 2013). Estas complicações podem limitar a capacidade física dos pacientes, afetar seu crescimento e desenvolvimento, e aumentar a necessidade de intervenções médicas frequentes (SULLIVAN, 2004). A gestão eficaz dessas complicações pulmonares exige uma abordagem multidisciplinar que inclua pneumologistas, imunologistas e outros especialistas. O tratamento e a gestão das anomalias pulmonares na Síndrome de DiGeorge envolvem tanto intervenções médicas quanto cirúrgicas. A terapia médica pode incluir antibióticos profiláticos para prevenir infecções respiratórias recorrentes, bem como o uso de broncodilatadores e corticosteroides para manejar a inflamação pulmonar (BENOIT, 2013). Em casos graves, pode ser necessário o uso de ventilação mecânica ou outras formas de suporte respiratório. As intervenções cirúrgicas podem ser indicadas para corrigir malformações anatômicas significativas que comprometem a função respiratória (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997).

As anomalias vasculares são uma característica menos comum, mas igualmente significativa, da Síndrome de DiGeorge. Estas podem incluir anomalias das artérias coronárias, displasia da artéria carótida e anomalias da aorta, como coarctação e interrupção do arco aórtico (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). Tais anomalias vasculares podem levar a complicações cardiovasculares graves, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e aumento do risco de eventos isquêmicos. Os mecanismos genéticos subjacentes às anomalias vasculares na Síndrome de DiGeorge também envolvem a deleção de genes críticos para a sinalização e desenvolvimento vascular. A deleção de TBX1, por exemplo, afeta a morfogênese vascular e pode resultar em defeitos na formação dos grandes vasos (JEROME e PAPAIOANNOU, 2001). A identificação e compreensão

desses mecanismos genéticos são essenciais para o desenvolvimento de estratégias de manejo e intervenção eficazes.

O impacto das anomalias vasculares na qualidade de vida dos pacientes pode ser severo, dependendo da gravidade e do tipo de anomalia presente. Pacientes com anomalias vasculares significativas podem apresentar sintomas como dor torácica, falta de ar e intolerância ao exercício (SULLIVAN, 2004). A gestão dessas condições requer monitoramento rigoroso e, em muitos casos, intervenção cirúrgica para corrigir os defeitos vasculares (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). O tratamento e a gestão das anomalias vasculares na Síndrome de DiGeorge são complexos e frequentemente requerem a colaboração de cardiologistas, cirurgiões vasculares e outros especialistas. As intervenções podem incluir procedimentos como angioplastia, stent de artérias afetadas e correção cirúrgica de coarctação ou interrupção do arco aórtico (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). O manejo a longo prazo inclui acompanhamento regular para monitorar a progressão das anomalias vasculares e tratar complicações emergentes.

A correlação entre as anomalias cardíacas, pulmonares e vasculares na Síndrome de DiGeorge destaca a complexidade da síndrome e a necessidade de uma abordagem holística ao manejo dos pacientes. Estudos têm demonstrado que a presença de múltiplas anomalias em diferentes sistemas orgânicos está associada a um pior prognóstico e a um aumento da morbidade e mortalidade (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). Portanto, é essencial que os médicos adotem uma abordagem integrada e coordenada ao cuidado desses pacientes, envolvendo uma equipe multidisciplinar para garantir um manejo eficaz e abrangente. As complicações a longo prazo das anomalias cardíacas incluem a possibilidade de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas ao longo da vida (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). Da mesma forma, as complicações a longo prazo das anomalias pulmonares podem incluir insuficiência respiratória crônica, hipertensão pulmonar e aumento do risco de infecções respiratórias graves (BENOIT, 2013). As anomalias vasculares podem levar a complicações como hipertensão persistente, aneurismas e risco aumentado de eventos tromboembólicos (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997).

As intervenções cirúrgicas nas anomalias cardíacas variam desde reparos menos invasivos até procedimentos complexos, como a correção completa da tetralogia de Fallot ou a reparação de truncus arteriosus (GOLDMUNTZ e DRISCOLL, 2003). A escolha do procedimento depende da gravidade e do tipo de defeito presente, bem como das condições clínicas do paciente. As intervenções cirúrgicas nas anomalias pulmonares podem incluir a correção de malformações anatômicas significativas e o manejo das complicações associadas, como a colocação de tubos de traqueostomia ou intervenções para melhorar a função respiratória (BENOIT, 2013). As intervenções cirúrgicas nas anomalias vasculares são igualmente complexas e podem incluir procedimentos como angioplastia, implantação de stents e correção cirúrgica de anomalias estruturais (RYAN, GOODSHIP, *et al.*, 1997). O sucesso dessas intervenções depende de uma avaliação precisa e de um planejamento cirúrgico detalhado, além de um acompanhamento rigoroso no pós-operatório para monitorar a evolução dos pacientes e tratar complicações emergentes.

O impacto psicológico e social das anomalias cardíacas, pulmonares e vasculares na Síndrome de DiGeorge é significativo, afetando não apenas os pacientes, mas também suas famílias. Crianças com essas anomalias frequentemente enfrentam desafios emocionais e comportamentais, além de dificuldades de aprendizado e integração social (SULLIVAN, 2004). As famílias também podem enfrentar estresse e ansiedade aumentados devido às necessidades médicas complexas de seus filhos e às demandas de cuidado contínuo (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). A intervenção psicológica e o suporte social são, portanto,

componentes cruciais do manejo desses pacientes. Os avanços recentes na pesquisa sobre a Síndrome de DiGeorge têm proporcionado uma compreensão mais profunda dos mecanismos genéticos e moleculares subjacentes às anomalias observadas. Estudos recentes têm identificado novos genes e vias de sinalização envolvidos na patogênese da síndrome, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias direcionadas e intervenções precoces (BASSETT, 2011). A pesquisa contínua é essencial para melhorar o diagnóstico, o manejo e o prognóstico dos pacientes com Síndrome de DiGeorge.

O prognóstico dos pacientes com Síndrome de DiGeorge varia amplamente, dependendo da gravidade e do tipo de anomalias presentes, bem como da eficácia do manejo clínico (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). Estudos têm demonstrado que intervenções precoces e uma abordagem multidisciplinar ao cuidado podem melhorar significativamente os resultados e a qualidade de vida dos pacientes (SULLIVAN, 2004). No entanto, desafios persistem no manejo das complicações a longo prazo e na adaptação dos pacientes à vida adulta. Os desafios no manejo clínico das anomalias cardíacas, pulmonares e vasculares incluem a necessidade de coordenação entre múltiplas especialidades médicas, a complexidade das intervenções cirúrgicas e a gestão das complicações associadas (MCDONALD-MCGINN e SULLIVAN, 2011). A importância do cuidado multidisciplinar não pode ser subestimada, com uma equipe composta por cardiologistas, pneumologistas, geneticistas, cirurgiões e outros especialistas trabalhando em conjunto para fornecer um cuidado abrangente e eficaz (SULLIVAN, 2004).

As perspectivas futuras na pesquisa e tratamento das anomalias associadas à Síndrome de DiGeorge são promissoras, com avanços contínuos na genética molecular, nas técnicas de imagem e nas intervenções terapêuticas (BASSETT, 2011). A identificação de novos biomarcadores e a personalização das abordagens terapêuticas têm o potencial de melhorar ainda mais os resultados e a qualidade de vida dos pacientes. A colaboração internacional e o compartilhamento de conhecimentos são fundamentais para acelerar o progresso nesta área de pesquisa.

5. CONCLUSÃO

A Síndrome de DiGeorge representa um desafio significativo na prática médica devido à sua apresentação clínica heterogênea e ao impacto multissistêmico. As principais alterações pulmonares, cardíacas e vasculares associadas à síndrome requerem um diagnóstico precoce e uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz. O avanço na compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes tem proporcionado novas oportunidades para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e intervenções precoces. A pesquisa contínua é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, destacando a importância de uma colaboração estreita entre pesquisadores e clínicos. O manejo dessas complicações exige um acompanhamento rigoroso e uma adaptação contínua das estratégias terapêuticas para abordar as necessidades individuais dos pacientes ao longo de suas vidas.

6. REFERÊNCIAS

BASSETT, A. S. The 22q11.2 deletion syndrome: genetics, clinical features and psychiatric implications. **Canadian Journal of Psychiatry**, 56, 2011.

BENOIT, M. Pulmonary complications in children with DiGeorge syndrome. **Pediatrics**, 2013.

BOTTO, L. D. et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. **Pediatrics**, 2003.

COOPER, M. D.; PETERSON, R. D. A.; GOOD, R. A. A new concept of the cellular basis of immunity. **THE JOURNAL OF PEDIATRICS**, 1965.

GOLDMUNTZ, E.; DRISCOLL, D. A. The 22q11.2 deletion syndrome: a pediatric perspective.. **Pediatrics**, 2003.

JEROME, L. A.; PAPAIOANNOU, V. E. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. **Nature Genetics**, 2001.

LINDSAY, E. A. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. **Nature Reviews Genetics**, 2001.

MCDONALD-MCGINN, D. M.; SULLIVAN, K. E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). **Medicine (Baltimore)**, 2011.

RYAN, A. K. et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. **J Med Genet**, 1997.

SULLIVAN, K. E. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, 2004.