



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

VITÓRIA ALVARENGA NUNES

**Estudo de casos de pacientes com variantes genômicas na
região cromossômica 22q11.2**

**Goiânia
2023**

VITÓRIA ALVARENGA NUNES

**Estudo de casos de pacientes com variantes genômicas na
região cromossômica 22q11.2**

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito obrigatório para a obtenção do Título de Bacharelado.

Orientadora: Profa. Dra. Lysa Bernardes Minasi

**Goiânia
2023**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA**

BANCA EXAMINADORA DA MONOGRAFIA

Acadêmica: Vitória Alvarenga Nunes

Orientadora: Profa. Dra. Lysa Bernardes Minasi

Membros:

1. Profa. Dra. Lysa Bernardes Minasi

2. Profa. Dra. Irene Plaza Pinto

3. Profa. MSc. Juliana Ferreira da Silva

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Susana Alvarenga Santana Nunes e Marcos Rodrigo Pereira Nunes, pelo apoio inabalável, amor e cuidado ao longo dos anos, bem como às minhas irmãs, Izabella Alvarenga Nunes e Ana Carolina Alvarenga Nunes por sempre acreditarem no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter concebido o dom da vida e a graça por ter conseguido uma bolsa de estudos, e a Nossa Senhora pela interseção e presença nos momentos mais difíceis da minha vida.

Aos meus pais, Marcos Rodrigo Pereira Nunes e Susana Alvarenga Santana Nunes, por todo o ensinamento que eles transmitiram, por todo o esforço e sacrifício que fizeram para que eu recebesse a melhor educação possível e por me ensinarem a valorizar o conhecimento e amar o próximo tão genuinamente. Sem o apoio deles eu não seria nada. Eles acreditaram em mim mesmo quando eu não acreditava; eles cuidaram de mim e me amaram quando eu não podia. Só cheguei aonde cheguei pois eles nunca permitiram que eu desistisse, apesar das minhas dores, disseram que eu teria sucesso. Grata por sempre estarem presentes, por passarem noites acordados cuidando de mim e por me incentivarem a ser uma pessoa melhor e a seguir adiante.

Agradeço as minhas irmãs, Ana Carolina Alvarenga Nunes e Izabella Alvarenga Nunes, por todo apoio, companheirismo e pela crença inabalável no potencial dessa irmãzinha caçula. Quando eu cheguei a este mundo, vocês já estavam aqui. Vocês vibraram e torceram por cada uma das minhas vitórias, choraram e lutaram por mim. Grata por me ensinarem tudo o que sabem e por sempre me manter segura.

Agradeço aos meus avós, Cleusa Maria Pereira da Silva, Osvaldo Nunes da Silva, Tânia Izabel Santana Alves e, *in memoriam* José Alves de Alvarenga, por ensinarem que um pouco de amor muda tudo, por me ensinarem os valores de humildade e coragem, e por compartilham comigo uma sabedoria admirável. Sou grata por demonstrarem o orgulho que sentem por mim e por vibrarem por cada conquista minha.

Aos meus amigos, Ana Lídia Miranda Albernaz Martins, Marcos Vinicius Sena de Oliveira, Marília Silva Brandão, Pamela Yakabe, por torcerem por mim, pelo carinho, apoio, incentivo e por cada conselho. Quero expressar minha sincera gratidão a Isabela de Oliveira Gomes e Julia Gabriela

Ramos da Costa por fazerem parte da minha vida acadêmica, por cuidarem de mim quando eu estava com problemas e por me ajudarem a manter a calma nos momentos de crises. Vocês têm minha eterna gratidão.

Agradeço à Pontifícia Universidade Católica de Goiás por me dar a chance e os recursos necessários para a conclusão deste trabalho. Agradeço também a todos os docentes, técnicos e discentes do Núcleo de Pesquisas Replicon (NPR), por me darem o apoio necessário durante todo o tempo que precisava disso.

Durante esses quatro anos de curso, tive a honra de ser orientada pela professora Dra. Lysa Bernardes Minasi. Agradeço a paciência, carinho, dedicação, calma e pelos ensinamentos que foram passados. Não poderia deixar de agradecer também a Lélia Luanne Gonçalves Ramos e a Dra. Irene Plaza Pinto pelo auxílio prestado durante a elaboração deste trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer ao PROUNI pela bolsa que me foi concedida ao longo de minha graduação, sem ela não teria conseguido concluir meus estudos.

Grata a todos!

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	CROMOSSOMO 22	10
1.2	SÍNDROMES QUE ENVOLVEM A REGIÃO 22q11.2	12
1.2.1	Síndrome de DiGeorge	15
1.2.2	Síndrome da Microduplicação do Cromossomo 22q11.2	16
1.2.3	Síndrome Velocardiofacial	17
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	MÉTODO(S)	19
4	RESULTADOS	20
	RELATO DE CASO 1	22
	RELATO DE CASO 2	23
	RELATO DE CASO 3	23
	RELATO DE CASO 4	24
	RELATO DE CASO 5	25
	RELATO DE CASO 6	26
	RELATO DE CASO 7	27
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÕES	35
7	REFERÊNCIAS	36

A região 22q11.2 é uma das mais complexas do genoma humano e está associada a diversas síndromes, como a deleção 22q11.2 e a microduplicação 22q11.2. A deleção nessa região é a mais comum e pode levar aos distúrbios neuropsiquiátricos. Já a síndrome de microduplicação 22q11.2 é menos comum e apresenta sintomas diferentes da síndrome de deleção, afetando o desenvolvimento craniofacial e podendo estar associada a alterações imunológicas, fenda palatina e anormalidades cardíacas. Esse estudo objetivou reportar casos que apresentaram variantes genômicas envolvendo a região 22q11.2. O Estudo foi conduzido no Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás. Foram examinados 84 prontuários de pacientes com indicação clínica para deficiência intelectual, atraso global do desenvolvimento e/ou Anomalias Congênitas Múltiplas, e que haviam realizado a Análise Cromossômica por Microarranjo. Sete dos 84 pacientes apresentaram alterações na região cromossômica 22q11.2. Os pacientes com alterações cromossômicas em 22q11.2 apresentam características de achados clínicos e fenotípicos compatíveis com a literatura científica.

Palavras-Chave: Cromossomo 22. CNV. Distúrbios do neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

The 22q11.2 region is one of the most complex in the human genome and is associated with various syndromes, such as 22q11.2 deletion syndrome and 22q11.2 microduplication syndrome. Deletion in this region is the most common and can lead to neuropsychiatric disorders. On the other hand, 22q11.2 microduplication syndrome is less common and presents different symptoms from the deletion syndrome, affecting craniofacial development and potentially being associated with immunological changes, cleft palate, and cardiac abnormalities. This study aimed to report cases that presented genomic variants involving the 22q11.2 region. The study was conducted at the Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás. A total of 84 medical records of patients with clinical indications of intellectual disability, global developmental delay, and/or multiple congenital anomalies (MCA), who had undergone Chromosomal Microarray Analysis, were examined. Seven out of the 84 patients showed alterations in the 22q11.2 chromosomal region. The patients with chromosomal alterations in 22q11.2 exhibited clinical and phenotypic characteristics consistent with the scientific literature.

Keywords: Chromosome 22. CNV. Neurodevelopmental disorders.

1.1 CROMOSSOMO 22

O cromossomo é uma estrutura filamentosa, composta por DNA e proteína, que abriga as informações genéticas na forma de genes. Na maioria das vezes, o material genético é encontrado na forma de cromatina, em que durante o processo de divisão celular adquire uma forma condensada, atingindo o máximo de compactação na fase de metáfase da divisão celular, sendo reconhecidos como cromossomos (PIMENTEL *et al.*, 2017).

Os cromossomos são encontrados no núcleo de cada célula eucariótica e sofrem replicação e divisão ao longo do ciclo celular, garantindo que cada nova célula somática tenha um conjunto completo de cromossomos. Dessa forma, o número e a estrutura variam entre as espécies, sendo que nos humanos existem 22 pares de cromossomos autossomos e um par de cromossomos sexuais (XX e XY) herdados um de cada progenitor (GRIFFITHS *et al.*, 2013; NHGRI, 2023).

A morfologia cromossômica é composta por dois braços, curto (p) e longo (q), por um centrômero ou constrição primária, que é a região de cromatina mais condensada, e por telômeros (GRIFFITHS *et al.*, 2013).

O centrômero é responsável pela separação dos cromossomos durante a divisão celular. Os cromossomos são classificados em quatro tipos, com base na disposição dos centrômeros, são eles: metacêntrico, submetacêntrico, acrocêntrico e telocêntrico. Os metacêntricos possuem centrômero no meio do cromossomo, enquanto os submetacêntricos possuem um centrômero ligeiramente deslocado para uma das extremidades, resultando em um braço curto e outro longo. Já os acrocêntricos apresentam um centrômero próximo a uma de suas extremidades. Por fim, os telocêntricos têm seu centrômero em uma das extremidades, apresentando apenas um braço, sendo que este tipo não é observado em humanos (Figura 1) (GRIFFITHS *et al.*, 2013; PIMENTEL *et al.*, 2017).

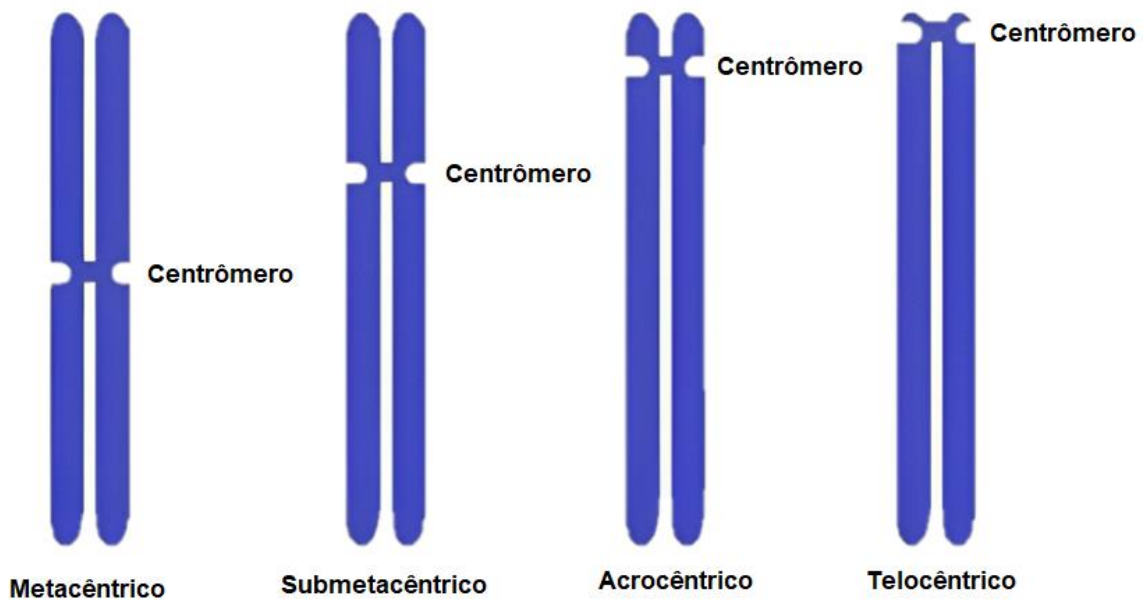


Figura 1: Quatro tipos diferentes de cromossomos e a localização dos centrômeros. (FONTE: Google imagens).

O cromossomo 22 é um cromossomo acrocêntrico (Figura 2), o segundo menor dos autossomos, possuindo mais de 800 genes e mais de 40 milhões de pares de bases, dos quais 70% já foram determinados (NCBI, 2023).

Ao longo dos anos, foram descritas várias síndromes relacionadas ao cromossomo 22, sendo essas anormalidades identificadas mais especificamente na região 22q11.2, que está, em grande parte, associada a uma deleção (ZINKSTOK *et al.*, 2019).

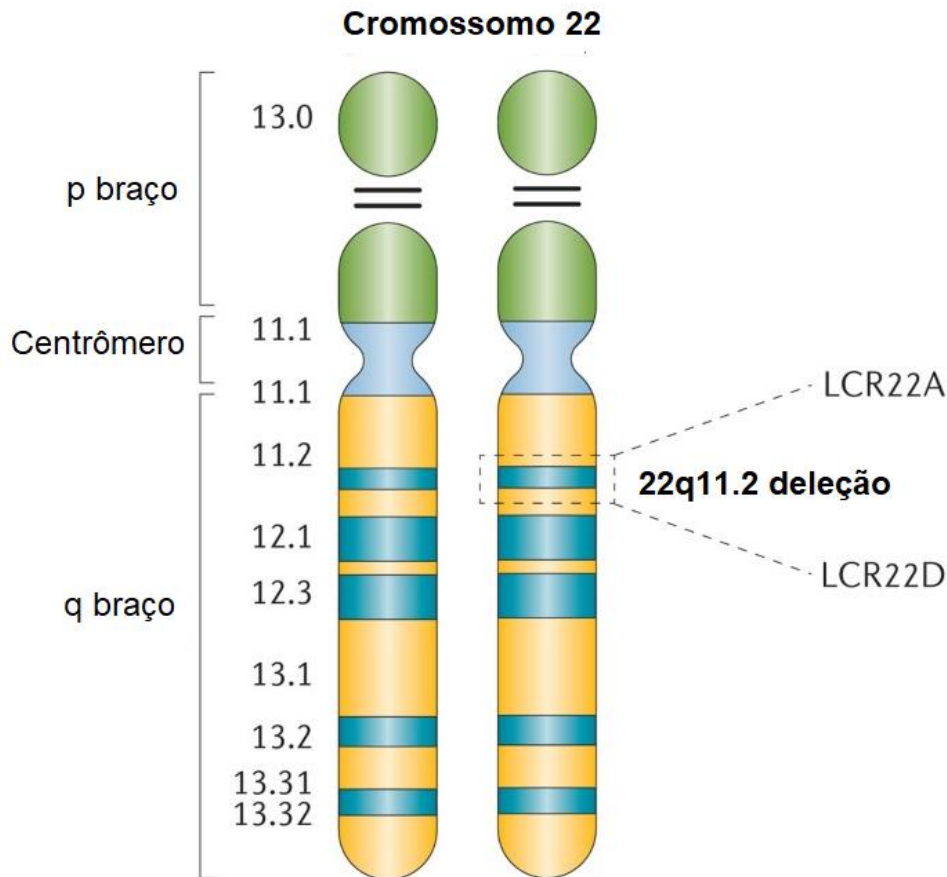


Figura 2: Ideograma do Cromossomo 22. Representação do cromossomo 22 mostrando os braços curto (p) e longo (q), e região do centrômero. A deleção 22q11.2 é mostrada por linhas tracejadas na banda 22q11.2 e ocorre no braço longo de um dos cromossomos (MCDONALD-MCGINN *et al.*, 2019).

1.2 SINDROMES QUE ENVOLVEM A REGIÃO 22q11.2

O *locus* 22q11.2 é uma das regiões mais complexas do genoma humano, com oito repetições de poucas cópias (LCR) (do inglês *Low Copy Repeat*), denominadas de LCRA a LCRH, originadas a partir de eventos duplicações, resultando em instabilidade genética. Essas LCRs são conhecidas por mediar rearranjos genômicos nessa região, resultando em distúrbios genômicos. As LCR22s predisõem eventos de recombinação homóloga não alélica que resultam em rearranjos em 22q11.2 devido a *crossovers* desiguais durante a meiose, a deleção em um cromossomo deve resultar na duplicação do outro cromossomo (Figura 3) (OU *et al.*, 2008; ROGDAKI *et al.*, 2020; VERVOORT; VERMEESCH, 2022).

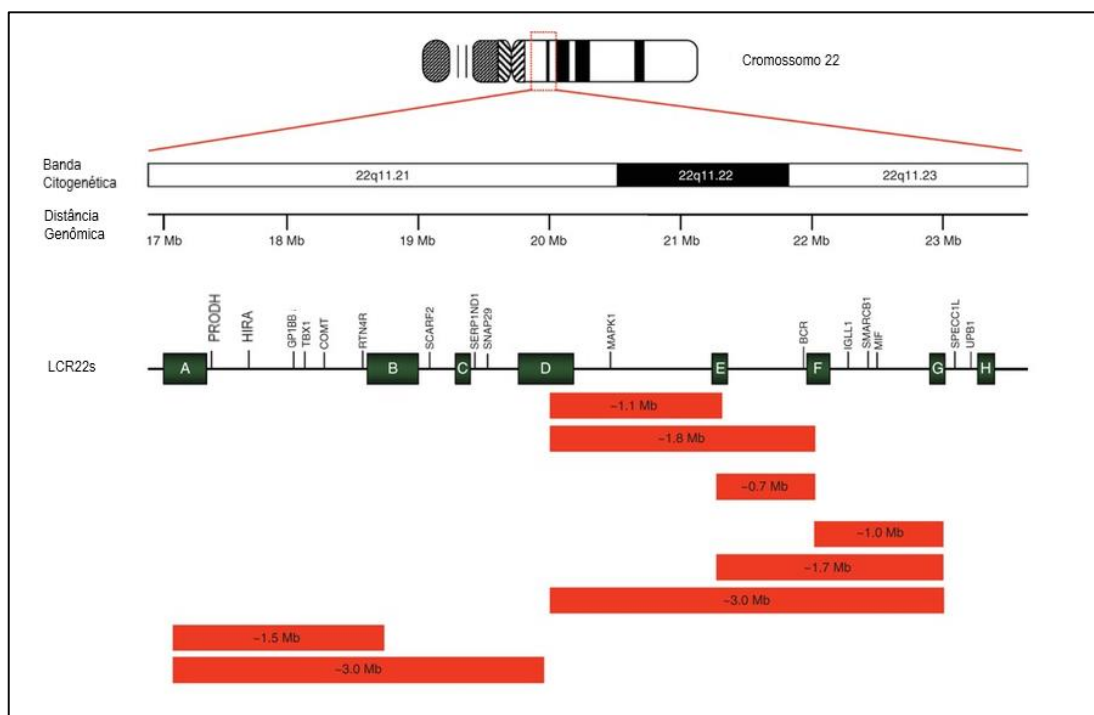


Figura 3: Representação esquemática das perdas cromossômicas na região 22q11.2. Fonte: Adaptado de MIKHAIL *et al.*, 2014.

Segundo achados científicos, a deleção de 3 milhões de pares de bases (Mb) na região cromossômica 22q11.2 é a mais comum. No entanto, há outros rearranjos que podem ocasionar em microdeleções e microduplicações, que levam ao desenvolvimento de diversos transtornos neuropsiquiátricos (ROZAS *et al.*, 2019; VERVOORT *et al.*, 2019; XUE *et al.*, 2021).

Existem dois tipos diferentes de síndromes que foram descobertas na região 22q11.2: Síndrome da Microdeleção 22q11.2 (OMIM#611867) e Síndrome da Microduplicação 22q11.2 (OMIM#608363). As anormalidades que se desenvolvem como resultado de uma deleção no cromossomo 22 (especificamente, no *locus* q11.2) são incomuns, com prevalência de 1:4.000 nascidos vivos (CORTÉS-MARTÍN *et al.*, 2022).

Segundo Cortés - Martín e colaboradores (2022), o tipo mais comum de microdeleção cromossômica é a Síndrome da Deleção 22q11.2 (DS) (do inglês *Deletion syndrome* - OMIM#611867), além da Síndrome de DiGeorge (OMIM#188400) e a Síndrome Velocardiofacial (OMIM#192430). A DS tem sido associada a um aumento significativo no risco de desenvolver distúrbios

neuropsiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno de *déficit* de atenção e hiperatividade, deficiência intelectual e outros (ZINKSTOK *et al.*, 2019).

A Síndrome de Deleção 22q11.2 é caracterizada por uma combinação única de características faciais, deficiência intelectual e/ou atraso no desenvolvimento (como visto em aproximadamente 30-50% das pessoas com a síndrome) e alterações cardíacas que podem resultar em morte precoce (DAVIES *et al.*, 2020; VILLALÓN-REINA *et al.*, 2020). O Quadro 1 apresenta um resumo dos principais achados clínicos e fenotípicos das síndromes de deleção 22q11.2, síndrome DiGeorge, síndrome Velocardiofacial e síndrome da microduplicação 22q11.2.

Quadro 1: Principais achados clínicos e fenotípicos da Síndromes de deleção 22q11.2, Síndrome de DiGeorge, Síndrome Velocardiofacial e Síndrome da microduplicação 22q11.2.

Manifestações clínicas e fenotípicas	Síndrome da Deleção 22q11.2	Síndrome da Microduplicação 22q11.2	Síndrome de DiGeorge	Síndrome Velocardiofacial
Crescimento	Atraso no crescimento	Atraso no crescimento	Baixa estatura (20% dos adultos)	Baixa estatura
Achado Cardíaco	Defeito do Septo ventricular Tetralogia de Fallot (TOF) Anomalias do arco aórtico	Malformações cardíacas congênitas	Malformações cardiovasculares (26% dos adultos) Tetralogia de Fallot (TOF) Interrupção do arco aórtico	Anormalidade congênita (85% dos casos) Tetralogia de Fallot (TOF)
Achado palatino	Fenda palatina Insuficiência velofaríngea Fenda Labial	Insuficiência velofaríngea Palato ogival	Fenda palatina Palato ogival	Fenda palatina Insuficiência velofaríngea Hipotonia faríngea
Características Craniofaciais	Microcefalia Micrognatia	Micrognatia Dobras epicânticas	Micrognatia Déficits auditivos (28% dos adultos) Fissuras palpebrais curtas	Microcefalia Fissuras palpebrais estreitas Retrognatia
Sistema nervoso central	Deficiência Intelectual Atraso no desenvolvimento Hipotonia Convulsões	Atraso no desenvolvimento psicomotor Deficiência Intelectual Hipotonia Convulsões	Convulsões (40%) Dificuldades de aprendizagem leves a moderadas Atraso no desenvolvimento psicomotor Esquizofrenia (22% dos adultos)	Dificuldade de aprendizagem Deficiência Intelectual Características autistas Agressão

1.2.1 SÍNDROME DE DIGEORGE

O Dr. Angelo DiGeorge descreveu a síndrome de DiGeorge (SDG) (do inglês *DiGeorge Syndrome* – OMIM#188400) pela primeira vez em 1965, após estudos revelarem a presença de imunodeficiência, hiperparatireoidismo e cardiopatia congênita em seus pacientes (LACKEY; MUZIO, 2019).

A SDG caracteriza-se por ser uma patologia congênita com apresentação fenotípica generalizada causada por uma deleção no braço longo do cromossomo 22, apresentando sintomas decorrentes de alterações no desenvolvimento de estruturas com origem nos arcos faríngeos, nomeadamente na terceira e quarta faringes (CIRILLO *et al.*, 2022; LACKEY; MUZIO, 2019).

Segundo Lackey e Muzio (2019), aproximadamente 90% dos casos de SDG são causados diretamente por uma deleção no cromossomo 22 no locus q11.2, que está relacionada a mutações do tipo *de novo*, que são alterações que ocorrem em um indivíduo sem serem observadas no genoma dos pais.

A SDG afeta cerca de 0,1% das gestações, e sua taxa de nascidos vivos, para ambos os sexos, é estimada em 1:6.000 indivíduos. (LACKEY; MUZIO, 2019). A diferença de prevalência entre fetos e recém-nascidos pode estar relacionada ao fato de que microdeleções na região 22q11.2 têm a capacidade de produzir estruturas embrionárias letais, levando ao crescimento anormal de tecidos e órgãos ao longo do desenvolvimento fetal, bem como a presença de deficiência de células T (LACKEY; MUZIO, 2019; SINGH; KUMARI, 2019).

De acordo com as pesquisas realizadas por Mokrysheva e colaboradores (2019), os pacientes com a SDG apresentam distúrbios craniofaciais, com a existência de fendas palpebrais estreitas, boca pequena e orelhas dimórficas pequenas. Outras manifestações clínicas que podem ser encontradas na SDG incluem alterações do sistema imunológico, presença de fenda palatina, modificações nas paratireoides, timo e veia cardíaca, que resultaram em anormalidades do desenvolvimento cardíaco, como observado em aproximadamente 77% das pessoas com a síndrome (WOOLMAN *et al.*, 2019; ALTSHULER *et al.*, 2022).

A cardiopatia congênita é um achado raro que pode ser identificado assim que o bebê nasce. Este diagnóstico precoce tem o potencial de salvar a vida do paciente. Devido aos inúmeros sintomas que uma pessoa com essa síndrome pode apresentar, os tratamentos devem se concentrar no monitoramento a longo prazo, tratamento de convulsões e distúrbios psiquiátricos (SINGH; KUMARI, 2019).

1.2.2 SÍNDROME DA MICRODUPLICAÇÃO 22q11.2

As microduplicações ocorrem no mesmo *loci* da Síndrome de DiGeorge. Assim como as microdeleções, elas contêm oito LCRs, no entanto as duplicações na região q11.2 do cromossomo 22 são menos relatadas (YU *et al.*, 2019).

Conforme descrito por Sun e colaboradores (2021), a Síndrome da microduplicação 22q11.2 (OMIM#608363) ocorre com menos frequência e estima-se que essa frequência seja a metade da síndrome de deleção 22q011.2. Embora apresente uma grande variedade de fenótipos, a maioria dos pacientes são assintomáticos, sendo os sintomas neurológicos os mais prevalentes (SUN *et al.*, 2021; BARTIK *et al.*, 2022).

Os pacientes com Síndrome da Microduplicação (OMIM#608363) manifestam uma diversidade de sintomas, incluindo paralisia facial, problemas respiratórios, anormalidades cardíacas e déficits neurológicos (YU *et al.*, 2019; OMIM, 2023).

De acordo com o banco de dados do OMIM, os pacientes apresentam características como: atraso do crescimento; microcefalia e micrognatia. Além disso, pode ser observado hipotonia, pregas epicânticas, fissuras palpebrais, orelhas displásicas, de implantação baixa com hélices grossas (OMIM, 2023).

Juntamente com as características clínicas listadas acima, os pacientes possuem outras alterações, como: malformações cardíacas congênitas e variáveis, insuficiência velofaríngea, hipotonia, no sistema nervoso central, observam-se atrasos no desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual, dificuldades de aprendizagem e atraso na fala (OMIM, 2023).

1.2.3 SINDROME VELOCARDIOFACIAL

Semelhante às doenças mencionadas anteriormente, a Síndrome Velocardiofacial (VCFS) (do inglês *Velocardiofacial Syndrome* - OMIM#192430) é provocada por uma deleção na região 22q11.2. A frequência de VCFS varia de 1:2.000 a 1:7.000 e, embora a maioria dos relatos de casos seja do tipo *de novo*, essa síndrome ocasionalmente apresenta uma condição genética hereditária (HOLTY, 2020; OMIM, 2023).

Segundo Luca e colaboradores (2022), entre 75-80% dos pacientes com VCFS têm defeitos cardíacos, no entanto essa condição não é necessária para o diagnóstico da doença. Cerca de 52% das alterações do músculo cardíaco envolvem obstrução do arco aórtico tipo B, 34% tronco arterial comum, 16% tetralogia de Fallot (combinação defeitos cardíacos) e 5-10% defeito arterial.

Pacientes com VCFS apresentam sintomas psiquiátricos comportamentais como: alterações de humor, traços autistas, agressividade e paranoia. Como resultado, essa síndrome se distingue por ser um atraso no desenvolvimento que afeta a capacidade da criança de se sociabilizar e se comunicar (HOLTY, 2020; LUCA *et al.*, 2022; OMIM, 2023).

Com base no banco de dados OMIM, a VCFS exhibe sintomas clínicos relacionados ao sistema cardiovascular, respiratório, neurológico e esquelético. A microcefalia, retrognatía, fissuras palpebrais, raiz nasal quadrada, fenda palatina e insuficiência velofaríngea, disgenesia pulmonar primária, hérnia umbilical, mãos e dígitos finos, são alguns dos sintomas e sinais para o diagnóstico precoce (HOLTY, 2020; OMIM, 2023).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Reportar casos que apresentaram variantes genômicas envolvendo a região 22q11.2, após avaliação dos prontuários dos pacientes atendidos no Núcleo de Pesquisas Replicon para realização da CMA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Selecionar os pacientes cujo resultado da CMA apresentou CNVs de ganho ou perda na região cromossômica 22q11.2.
- Reportar os achados clínicos e fenotípicos dos pacientes com alterações cromossômicas em 22q11.2 e comparar com dados da literatura científica.

3 MÉTODO(S)

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado no período de fevereiro a junho de 2023, no Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás (NPR/PUC Goiás). A coleta de dados ocorreu nos prontuários de pacientes atendidos no NPR/PUC Goiás desde o ano de 2013. Foram examinados 84 prontuários de pacientes com indicação clínica para deficiência intelectual (DI), atraso global do desenvolvimento (AGD) e/ou anomalias congênitas múltiplas (ACM), e que haviam realizado a Análise Cromossômica por Microarranjo (CMA). Foram selecionados os casos com variantes genômicas envolvendo a região 22q11.2 e, desses pacientes, foram coletadas as informações familiares, clínicas, laboratoriais e genéticas.

Foram excluídos do estudo àqueles pacientes que não apresentavam indicação clínica de DI, AGD e/ou ACM.

O estudo foi realizado com o consentimento dos pais ou responsáveis e obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUC Goiás (1721/2011), nos termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Foi usada a base de dados OMIM (do inglês, *Online Mendelian Inheritance in Man*) para comparação dos achados fenotípicos e clínicos obtidos dos pacientes e já reportado pelo OMIM. Para a construção dos heredogramas, a partir da história familiar, disponível nos prontuários, foi usada a ferramenta online - *Progeny Free Online Pedigree Tool*.

4 RESULTADOS

Fazendo análise dos prontuários foram encontrados sete casos de pacientes com indicação clínica para deficiência intelectual, atraso global do desenvolvimento e/ou anomalias congênitas múltiplas. Todos os pacientes realizaram cariótipo por bandeamento GTG que revelou em 6 casos, metáfases sem alterações numéricas e/ou estruturais, e um caso apresentou um cromossomo marcador (47,XX,+mar). Para os casos de 1 a 5 o CMA foi realizado no trio, já para os casos 6 e 7 o CMA foi realizado apenas nos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1: Características moleculares dos rearranjos identificados para os pacientes avaliados no estudo.

Caso	Idade (anos)	Sexo	Cariótipo	CNV	Citobanda	Tamanho (Mb)	Nomenclatura	Genes Mórbidos	Origem	Classificação
1	14	M	46,XY	Ganho	22q11.23	0.34	22q11.23q12.1(25,656,237-25,994,326)x3	-	Herança materna	Provavelmente Patogênica
2	12	F	46,XX	Perda	22q11.21	0.75	22q11.21(20,716,902-21,465,662)x1	<i>ZNF74, SCARF2, MED15, SNAP29, CRKL, LZTR1, SLC7A4</i>	Herança paterna	Provavelmente Patogênica
3	15	M	46,XY	Perda	22q11.21	2.88	22q11.21(18,916,842-21,800,797)x1	<i>DGCR5, DGCR9, DGCR10, DGCR2, DGCR11, DGCR14, GSC2, CLTCL1, HIRA, MRPL40, CLDN5, GPIBB, TBX1, GNB1L, ARVCF, DGCR8, DGCR6L, ZNF74, MED15, SNAP29, LZTR1, SLC7A4</i>	<i>de novo</i>	Patogênica
4	6	M	46,XY	Ganho	4q12	1.01	4q12q13.1(58,561,825-59,573,186)x3	-	Herança materna	Significado Clínico Incerto
				Perda	22q11.23	0.27	22q11.23q12.1(25,656,237-25,930,479)x1	-	<i>de novo</i>	Provavelmente Patogênica
5	4	F	46,XX	Ganho	22q11.22	0.69	22q11.22q11.23(22,962,196-23,652,512)x3	-	Herança materna	Provavelmente Patogênica
6	26	F	46,XX	Perda	22q11.21	2.5	22q11.21(18,916,842-21,465,659)x1	<i>DGCR5, DGCR9, DGCR10, DGCR2, DGCR11, DGCR14, GSC2, CLTCL1, HIRA, MRPL40, CLDN5, GPIBB, TBX1, GNB1L, ARVCF, DGCR8, DGCR6L, ZNF74, MED15, SNAP29, LZTR1 e SLC7A4</i>	NA	Patogênica
7	7	F	47,XX,+mar	Perda	16q24.3	0.17	16q24.3(89,151,360-89,319,419)x1	<i>CDH15, ZNF778</i>	NA	Provavelmente Patogênica
				Ganho	22q11.1	1.75	22q11.1q11.21(16,888,899-18,644,773)x4	<i>CECR7, CECR6, CECR5, CECR1, CECR3, CECR2, SLC25A18</i>	NA	Patogênica

M: Masculino, F: Feminino, CNV: Variação no Número de Cópias, Mb: Megabase, NA: Não Avaliado.

Abaixo estão relatados os 7 casos com as informações obtidas dos prontuários de cada paciente e os respectivos heredogramas.

Relato do caso 1

Criança do sexo masculino, com suspeita de Síndrome de Dubowitz. É o segundo filho de um casal não-consanguíneo. Na época da assinatura do TCLE, o paciente tinha 14 anos, altura de 1,45cm e peso de 47kg. O parto foi cesáreo, com 32 semanas. Nasceu com atresia de esôfago, fez cirurgia e teve três paradas cardíacas e respiratórias, 72 horas após a cirurgia. Durante 3 meses ficou hospitalizado, sendo que 45 dias na UTI. O paciente realizou tratamento com o endocrinologista devido a um *déficit* de crescimento.

No histórico familiar materno, a mãe do paciente mencionou uma prima de segundo grau diagnosticada com Síndrome de Tourette. E em relação ao histórico familiar paterno, o pai tem 7 irmãos todos casados e com filhos, tem um sobrinho que nasceu com fenda labial e uma tia com dificuldades na fala com suspeita de paralisia infantil (Figura 4).

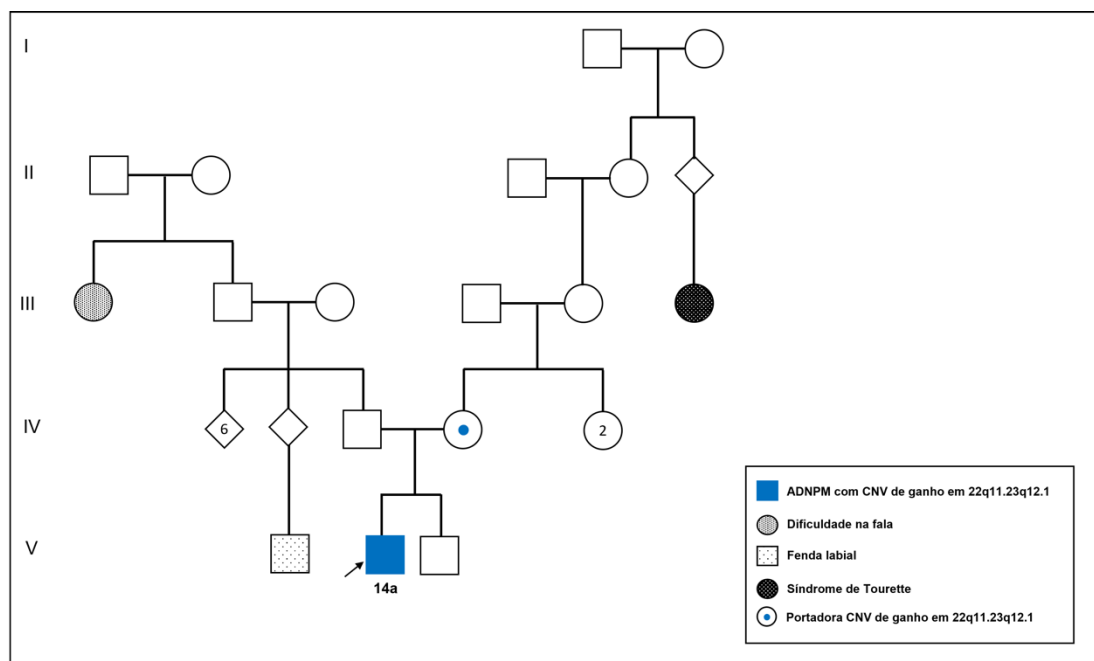


Figura 4: Heredograma do probando com sinal clínico de deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com um ganho na região cromossômica 22q11.23q12.1.

Relato do caso 2

Criança do sexo feminino foi encaminhada para o laboratório para a realização CMA. É a segunda filha de um casal não-consanguíneo. Durante a assinatura do TCLE, a paciente tinha 12 anos, altura de 1,45cm, peso de 28,5kg, perímetro cefálico de 50cm, cintura de 57cm, distâncias oculares de 4,5cm e apresentava irritabilidade. O parto foi cesáreo, com 32 semanas. A recém-nascida pesava 3020g, com comprimento de 45cm, perímetro cefálico de 34cm e perímetro torácico 34cm. Com 3 meses apresentou epilepsia (mioclonia) e refluxo.

Nos dados familiares, a paciente possui uma irmã mais velha que nasceu com uma má formação no coração e fez a correção cirúrgica com 9 meses de idade (Figura 5).

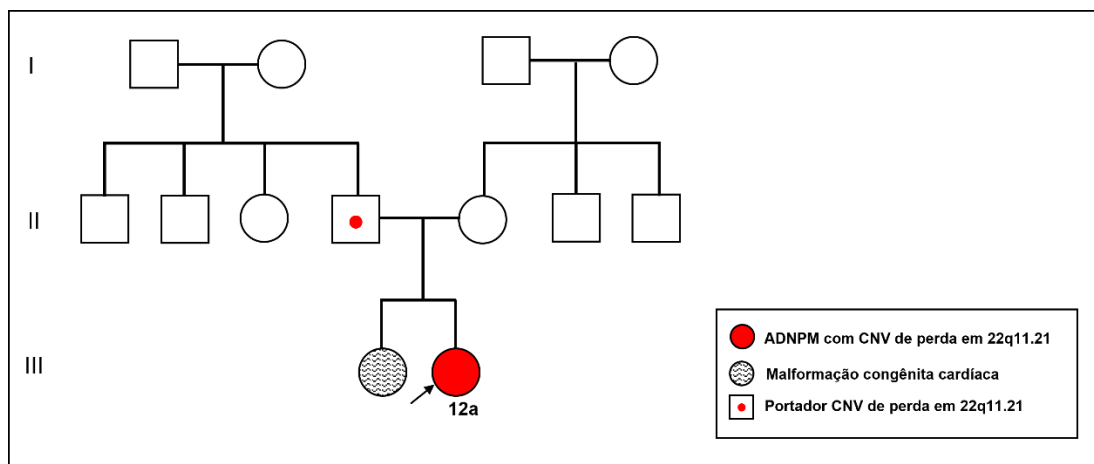


Figura 5: Heredograma da probanda com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com uma perda na região cromossômica 22q11.21.

Relato do caso 3

Paciente do sexo masculino, encaminhado ao laboratório para realização da CMA. É filho único de casal não-consanguíneo. O paciente tinha 15 anos, 1,57 cm de altura e pesava 61,9kg quando o TCLE foi assinado. O parto foi cesáreo com 38 semanas. O recém-nascido pesava 3200g, tinha 45cm de comprimento e perímetro cefálico de 34cm. Segundo a mãe, o bebê nasceu pálido e sem chorar, saiu do hospital assim que chorou, um dia após

o nascimento. Ela informou que o paciente, anda, tem fala sem conexão, grita muito e tem dificuldades na aprendizagem. A mãe descobriu que o filho era especial quando ele tinha 8 anos. No histórico familiar materno, a mãe relatou que a avó materna e as tias avós maternas do paciente foram diagnosticadas com transtorno mental (Figura 6).

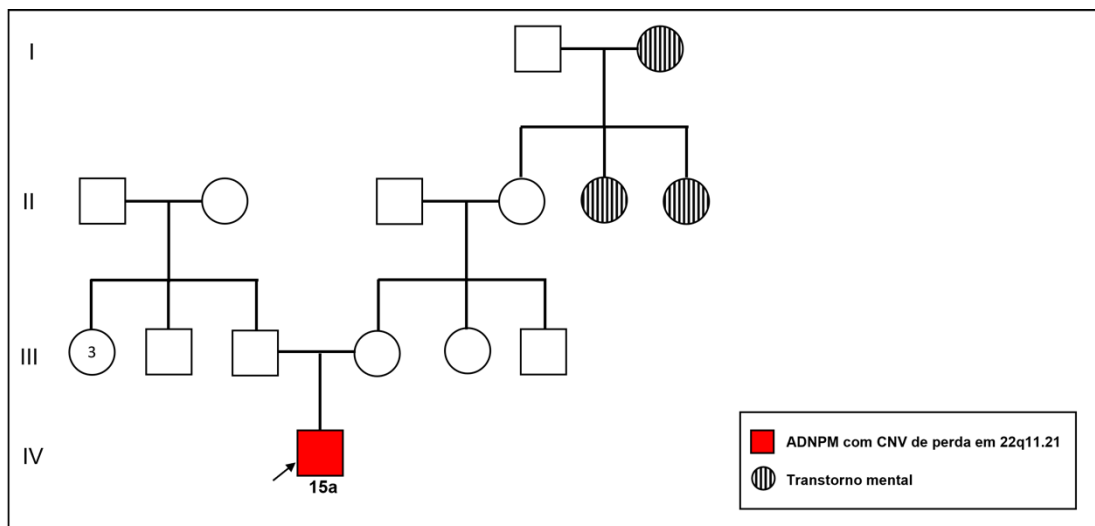


Figura 6: Heredograma do probando com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com uma perda na região cromossômica 22q11.21.

Relato do caso 4

Criança do sexo masculino é o primeiro filho de um casal não-consanguíneo. O paciente tinha 6 anos, 1,22cm de altura, pesava 23,5kg e perímetro cefálico de 56,5cm quando o TCLE foi assinado. A gravidez foi de 39 semanas e o parto foi cesáreo. O recém-nascido pesava 3840g, comprimento de 51cm e perímetro cefálico de 38cm. O paciente apresenta estrabismo e pálpebra caída, além de paralisia muscular. Sentou-se com 7 para 8 meses com ajuda de sessões de fisioterapias, não engatinhou e não mostrava sinal de fortalecimento muscular, andou com 1 ano e um mês. Começou a falar aos dois anos de idade com o auxílio de um fonoaudiólogo. Segundo dados familiares, o paciente possui um tio materno diagnosticado com esquizofrenia e um tio paterno com deficiência intelectual (Figura 7).

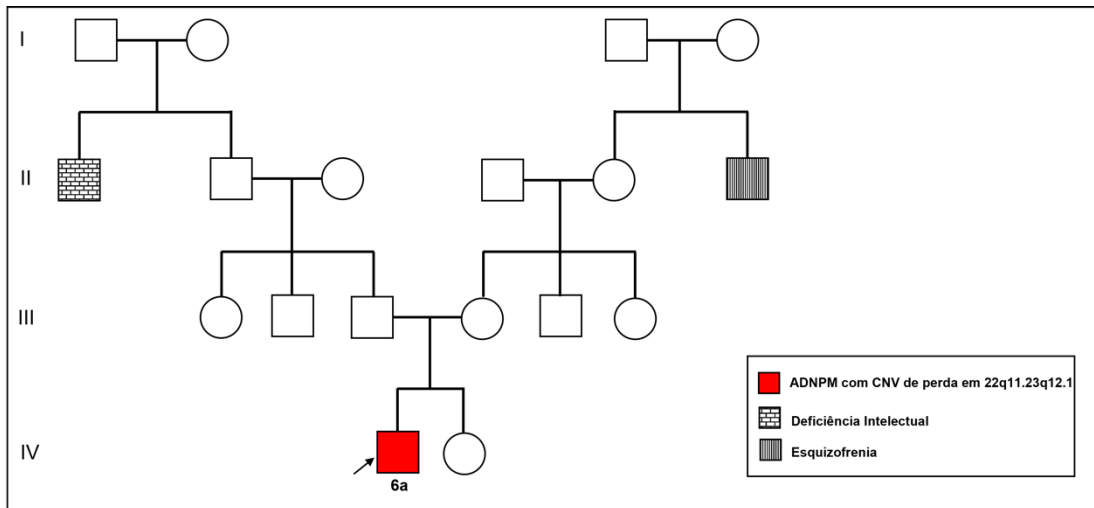


Figura 7: Heredograma do probando com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com uma perda na região cromossômica 22q11.23q12.1.

Relato do caso 5

Criança do sexo feminino, encaminhada ao laboratório para a realização de cariótipo e CMA, com indicação médica de extrusão lingual, orelhas grandes, dentes pequenos e separados. É a segunda filha de um casal não-consanguíneo. Na época da assinatura do TCLE, a paciente tinha 4 anos, 99cm de altura, peso de 14,3kg e perímetro cefálico de 49cm. O exame físico revelou a presença de estigmas faciais, orelhas grandes e abertas, extrusão lingual, dentes pequenos e frouxidão ligamentar. Nasceu de 39 semanas e o parto foi cesáreo. A recém-nascida pesava 3140g, 49cm de comprimento e perímetro cefálico de 35cm. De acordo com a mãe e com o histórico médico, a bebê teve icterícia neonatal e ficou 4 dias na maternidade. A paciente começou a andar com dois anos, não engatinhou quando era mais nova e sentou-se com 8 meses. No entanto, não apresentava equilíbrio, desde bebê mostrava baixo tônus muscular. Começou falar com três anos de idade.

Na história familiar, foi relatado que o pai da paciente possui uma sobrinha com deficiência intelectual, que andou aos sete anos de idade (Figura 8).

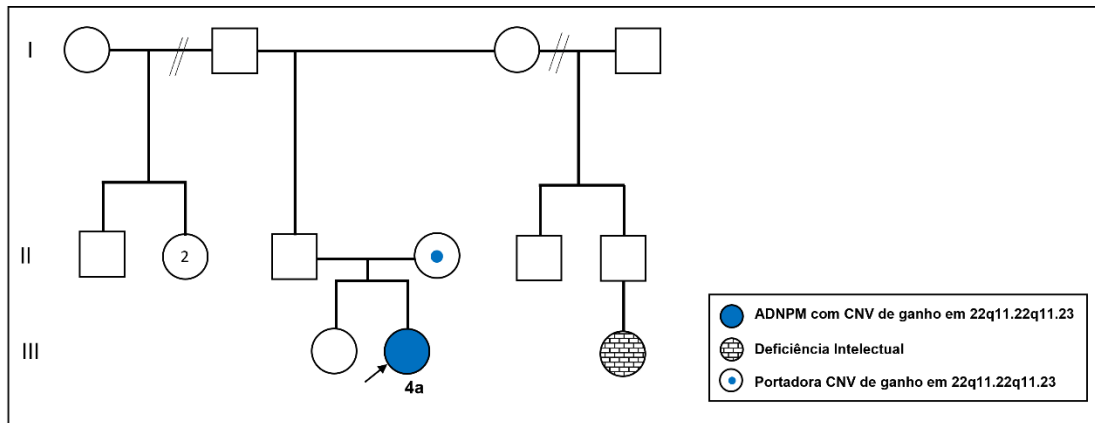


Figura 8: Heredograma da probanda com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com um ganho na região cromossômica 22q11.22q11.23.

Relato do caso 6

Paciente do sexo feminino foi encaminhada ao laboratório Replicon com indicação médica de mielomeningocele congênita, hidrocefalia, deficiência intelectual, dismorfias, Tireoidite de Hashimoto, extremidades pequenas e baixa estatura. No momento da assinatura do TCLE foi realizado o exame físico da paciente, com 26 anos, 1,44cm de altura, pesava 41,100kg, perímetro cefálico de 55cm. O parto foi cesáreo, com 34 semanas. A recém-nascida pesava 2490g, 49cm de comprimento e no perímetro cefálico a mãe relatou que era 1cm menor que o normal. Teve cianose e ficou 19 dias na UTI neonatal. Dois dias após o nascimento, operou a mielomenigocele sacral, observaram hidrocefalia e colocaram válvula por cerca de 10 dias, com 8 meses refez a cirurgia da coluna. Com 8 meses movimentou as pernas, começou a engatinhar com 2 anos e a andar com 4 anos e 6 meses. Com \pm 2 anos começou a falar e ainda hoje demonstra dificuldade na fala. Não tem esfíncter desde que nasceu (usa fralda). Faz uso de bolsa de urostomia desde os 8 anos de idade. Tem hidronefrose bilateral (perdeu 20% do rim esquerdo). Alimentação pastosa, pois tem dificuldade para mastigar. Segundo dados familiares, a paciente tem um irmão mais velho por parte de pai, uma irmã por parte de mãe, um irmão falecido com 4 meses de gestação (suspeita de Síndrome de Down) e um irmão falecido com 5 meses de gestação (ausência de membros inferiores e superiores). A paciente apresenta primas gêmeas de quarto grau, já falecidas, com paralisia infantil (Figura 9).

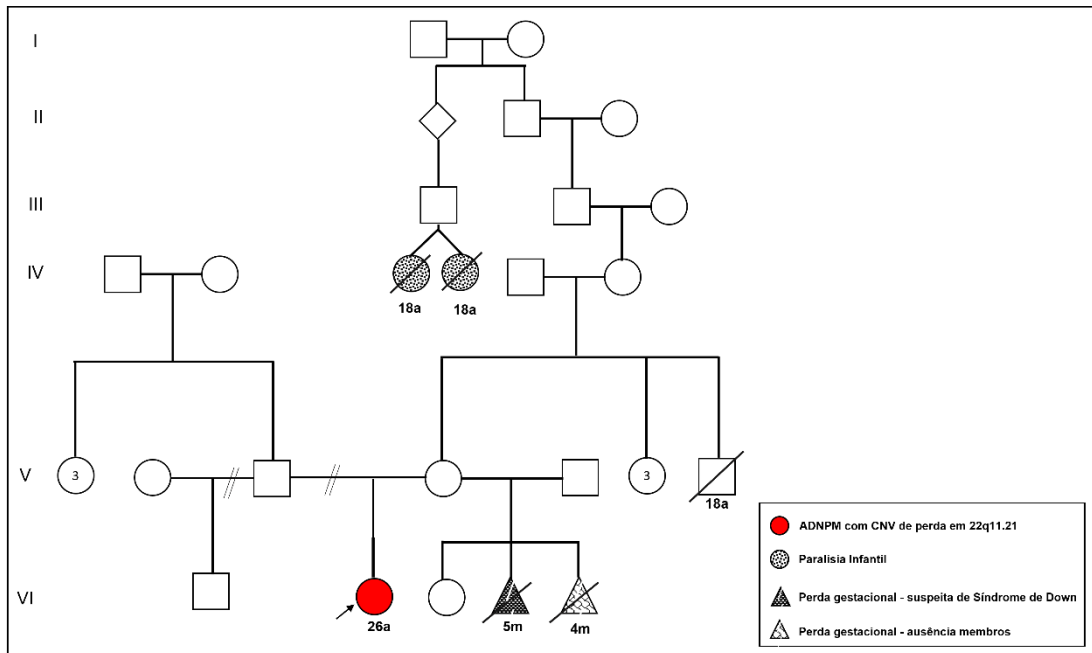


Figura 9: Heredograma da probanda com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com uma perda na região cromossômica 22q11.21.

Relato do caso 7

Criança do sexo feminino, foi encaminhada para o laboratório com indicação clínica de deficiência intelectual, alteração crônicas-encefálicas (fronte proeminente), hiperreflexia profunda bilateral em todos os membros, ânus imperfurado e Síndrome de Duane. É a primeira filha de um casal não-consanguíneo. A paciente tinha 7 anos, 1,39cm de altura, pesava 34kg, perímetro cefálico de 59cm e distância ocular de 7cm entre as pupilas, na época em que o TCLE foi assinado. A gestação foi de 37 semanas. A recém-nascida pesava 2520g, comprimento de 45cm, perímetro cefálico de 35cm e perímetro torácico de 30cm. De acordo com o relato da mãe, a paciente apresentou fistula no ânus 7 dias após o nascimento, e aos 7 anos foi observado que andava com pé torto. A paciente apresentava estigmas faciais, orelhas grandes e abertas, extrusão lingual, dentes pequenos, prega simiesca na mão esquerda e frouxidão ligamentar. De acordo com o histórico familiar, foi relatado que a mãe da paciente tem um irmão, já falecido de infarto, com indicação para deficiência intelectual (Figura 10).

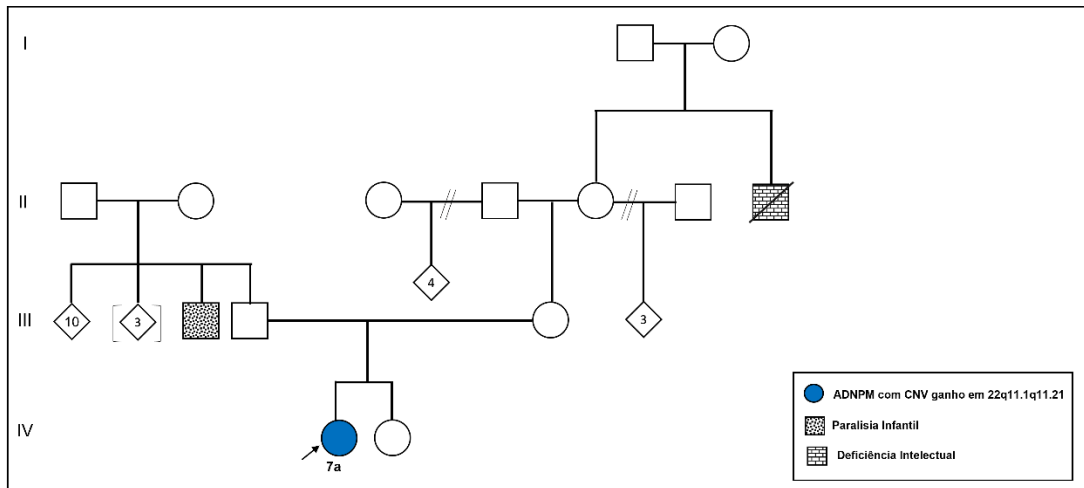


Figura 10: Heredograma da probanda com sinal clínico para deficiência intelectual (DI) ou atraso global do desenvolvimento (AGD), diagnosticado com um ganho na região cromossômica 22q11.1q11.21 e com presença do cromossomo marcador em 47, XX,+mar.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram apresentados os resultados de sete pacientes com diagnóstico clínico de DI, AGD e/ou ACM. Para todos os pacientes foi realizado o cariótipo com bandeamento GTG e a CMA. Os resultados revelaram variações genômicas envolvendo a região 22q11.2, e em cada caso, foram avaliados o tamanho, citobanda, genes envolvidos, origem e classificação.

Dos 84 casos que haviam sido encaminhados ao NPR/PUC Goiás para avaliação genômica, sete deles apresentaram alterações na região cromossômica 22q11.2.

Em 3 casos foi identificado variações do número de cópias (CNVs) de ganho em 22q11.2 e em 4 casos foi identificado CNV de perda na região 22q11.2. A herança parental, foi avaliada para cinco casos, sendo identificadas duas CNVs de ganho de origem materna, uma CNV de perda de origem paterna e duas CNVs *de novo* de perda.

Segundo Jalbrzikowski e colaboradores (2022), a deleção em 22q, tende a ocorrer *de novo*, e a duplicação é frequentemente herdada. Conforme pesquisas recentes de Bhattarai e colaboradores (2023), grande parte dos casos que envolvem um ganho na região cromossômica analisada, tem uma herança parental incerta ou de origem materna. No entanto, ainda não existem estudos científicos que comprovem a veracidade dos fatos que essa condição possa ter uma predominância clara de que a origem materna tem mais influência do que a paterna.

Ao avaliar as características clínicas e fenotípicas dos sete pacientes, foi observado que o atraso no desenvolvimento, dificuldade de aprendizagem e a deficiência intelectual são os principais sinais presentes em pessoas que possuem alguma alteração, seja de perda ou ganho, na região 22q11.2.

As síndromes envolvendo deleção e duplicação em 22q11.2 estão associadas a um maior risco de distúrbios do neurodesenvolvimento devido as CNVs no cromossomo 22. O locus 22q11.2 é um *hotspot* genético que

abriga genes altamente conservados, críticos para o desenvolvimento cerebral e cognitivo (LIN *et al.*, 2020).

Evidências disponíveis, principalmente de relatos de casos, indicam que a duplicação em 22q está associada a taxas elevadas de DI, AGD e TEA, mas com penetrância incompleta e expressividade altamente variável (JALBRZIKOWSKI *et al.*, 2022). Conforme descobertas científicas, pacientes diagnosticados com duplicações em 22q11.2, exibem mais características fenotípicas de irritabilidade, ansiedade e estresse, em comparação aos diagnosticados com perda (WOODWARD *et al.*, 2019).

O fenótipo de pacientes com microduplicações 22q11.2 é extremamente variável, assim como foi observado no presente estudo, sendo observado múltiplos defeitos a leves dificuldades de aprendizado e compartilhando características com DGS/VCFS, incluindo defeitos cardíacos, insuficiência velofaríngea com ou sem fenda palatina ou fala hipernasal e anormalidades urogenitais. Além disso, um número significativo de microduplicações 22q11.2 também pode estar associado a um fenótipo normal ou quase normal (PORTNOI, 2009).

A Síndrome da Microduplicação, apresenta algumas características fenotípicas que se sobrepõem às da Síndrome de Deleção 22q11.2.

As variações genéticas na região 22q11.2, associadas a perdas, possuem três tamanhos de deleção mais frequentes: 3 Mb (cerca de 45 genes funcionais), 2 Mb e 1,5 Mb (24 genes) (MUSTILLO *et al.*, 2023). Segundo os dados relatados por Szczawińska-Popłonyk e colaboradores (2023), cerca de 90% dos pacientes possuem uma deleção heterozigótica de ~ 2,54 Mb que afeta aproximadamente 40 genes e compreende quatro LCRs. Em nosso estudo, os casos 3 e 6 apresentaram perda com tamanho maior que 2 Mb, enquanto os casos 2 e 4 apresentaram perda inferior a 1 Mb.

Em 3 dos 4 casos diagnosticados com perda na região 22q11.2, foi possível identificar genes mórbidos. Desses genes, apenas cinco foram compartilhados por todos os pacientes: *ZNF74*, *MED15*, *SNAP29*, *LZTR1*, *SLC7A4*.

O gene *MED15* (*Mediator Complex Subunit 15* - OMIM *607372) é extremamente crucial para o crescimento, pois é necessário para a produção da proteína TGF- β , que regula a diferenciação e proliferação celular (OMIM,

2023). Por ser um fator de crescimento, a ausência dessa proteína pode ser uma causa plausível para a baixa estatura descrita no prontuário do caso 6. Segundo os dados disponíveis no OMIM, este gene é mapeado em uma região típica das síndromes de perda na localização citogenética 22q11.2.

Em um estudo realizado em 2023 com crianças do Sul do Brasil, aponta que o gene *SNAP29* (*Synaptosomal-Associated Protein* - OMIM * 604202), está relacionado à síndrome CEDNIK por muitas manifestações clínicas, como comprometimento neurológico grave, atraso psicomotor, dismorfismo facial e microcefalia (FLORIANI, 2023).

De acordo com Smyk *et al.* (2023), o gene *TBX1* (*T-box Transcription Factor 1* - OMIM * 602054), mapeado nos pacientes 3 e 6, é um dos genes típicos de deleção padrão, apresentando um impacto clínico significativo, sendo associado como o principal gene responsável pelas características fenotípicas relatadas na Síndrome de DiGeorge. Entre todos os genes mapeados na região de 3 Mb em 22q11.2, o *TBX1*, é amplamente reconhecido como o mais importante para a morfogênese cardíaca, além de auxiliar na regulação da formação dos órgãos e tecidos ao longo do desenvolvimento (OMIM, 2023).

O gene *ARVCF* (*Arvcf Delta Catenin Family Member* – OMIM * 602269), é apontado como um fator crucial em relação às diferenças de aprendizagem (BHATTARAI *et al.*, 2023). Ao analisar os relatos dos prontuários, tanto os pacientes 3 quanto os 6 apresentam dificuldades de aprendizagem, sendo citado o caso 3 com fala desconectada e 6 com deficiência intelectual.

Mesmo que haja genes compartilhados, nem todos os indivíduos têm as mesmas características fenotípicas, pois o tamanho da deleção varia de pessoa para pessoa, ou seja, o tamanho da microdeleção 22q11.2 também pode ser uma fonte de heterogeneidade. Para Mustillo e colaboradores (2023), a heterogeneidade fenotípica pode ser capaz de explicar o porquê de alguns pacientes diagnosticados com microdeleção no locus 22q11.2, apresentam características fenotípicas mais severas do que outros.

Além disso, observamos no presente estudo que as microduplicações na região 22q11.2 podem ter diversas variações moleculares e manifestações fenotípicas, sendo esses rearranjos frequentemente herdados, e que o

fenótipo não se sobrepõe fortemente com DGS/VCFS. Apenas 1 dos 3 casos identificados apresentou ganho maior que 1Mb de tamanho.

Os casos 1, 5 e 7, que apresentam CNV de ganho, manifestam algumas características fenotípicas descritas na base de dados da OMIM, como atraso no crescimento, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e hipotonia.

O caso 1 apresenta déficit no crescimento e atresia esofágica. O OMIM não lista a atresia esofágica como fenótipo, no entanto, Nguyen e colaboradores (2017) destaca que a atresia esofágica, quando associada a malformações congênitas de VACTER, que são portadores de defeitos vertebrais (V), atresia anal (A), cardiopatia (C), fístula traqueoesofágica com ou sem atresia de esôfago (TE), displasia renal (R) e defeitos nos membros (L), podem resultar em uma variedade fenotípica adicional nos casos de microduplicação 22q11.2.

O caso 5 apresenta hipotonia, ADNPM e extrusão lingual. Desses três fenótipos, apenas a extrusão lingual não é associada aos achados clínicos e fenotípicos de pacientes com ganho no 22q11.2.

No caso 7 a paciente possui deficiência intelectual, hiporreflexia e Síndrome de Duane. Tanto para hiporreflexia quanto para Síndrome de Duane não foi encontrado achados científicos, na base de dados OMIM, que fazem uma correlação direta com ganho na região 22q11.2. No entanto, o artigo publicado por Niyaz e colaboradores (2019), faz uma comparação das patologias oculares existentes em Duane e microduplicações no cromossomo 22q11.2.

Irritabilidade, convulsões, dificuldades na aprendizagem, atraso na fala e baixa estatura são algumas das características fenotípicas ligadas à CNV de perda em 22q11.2, de acordo com os dados disponíveis no OMIM.

Epilepsia, refluxo e irritabilidade são sintomas observados no caso 2. Para Khaleque e Bhandarkar (2023), a irritabilidade e as mudanças de humor em pacientes com deleção 22q11.2 aumentam significativamente com a idade, começando na infância até o final da idade adulta.

No paciente 3, foram relatadas manifestações clínicas como convulsões, dificuldade na aprendizagem e atraso na fala. De acordo com Grangeiro e colaboradores (2020), os achados neurocognitivos podem diferir

e apresentar uma relação negativa com a idade. Como resultado, há um declínio maior na comunicação verbal à medida que os pacientes envelhecem em comparação com a comunicação não verbal. Segundo o mesmo autor, a frequência dos achados clínicos de pacientes com síndrome de deleção 22q11.2 para convulsões é de 15%.

Assim como as microduplicações, as microdeleções podem apresentar ADNPM, o paciente 4 além de manifestar esse fenótipo, apresentou estrabismo e pálpebra caída que são características fenotípicas retratadas no banco de dados OMIM para Síndrome de DiGeorge (*OMIM#188400*). O paciente ainda apresentou paralisia muscular, um achado clínico não relatado no OMIM.

O caso 6 apresentou uma CNV de perda típica da síndrome de DiGeorge, além de fenotípicos clássicos, como DI, baixa estatura, extremidades pequenas, dismorfias e tireoidite de Hashimoto. Segundo Szczawińska-Popłonyk e colaboradores (2023), as manifestações endócrinas são frequentemente observadas na Síndrome da Deleção 22q11.2, sendo os principais hipoparatiroidismo, disfunção tireoidiana e atraso no crescimento. Aproximadamente 20% dos casos apresentam tireoidite de Hashimoto, que se caracteriza por uma estrutura desigual da glândula tireoide e uma alteração da função normal ao hipotireoidismo. Além disso, Grangeiro e colaboradores (2020), relatam que 30% dos pacientes apresentam DI leve e 10% DI grave.

A região 22q11.2 é considerada uma das regiões mais instáveis do genoma humano, devido a presença de várias LCRs. Essa instabilidade predispõe às deleções e duplicações por meio de eventos de recombinação homóloga não alélica. Portanto, a presença de uma CNV parental pode desencadear o desenvolvimento de outra CNV na mesma ou próxima à região cromossômica na prole.

O diagnóstico clínico de pacientes com CNVs de ganho ou perda em 22q11.2 é desafiador e em muitos casos significativamente atrasado devido ao amplo espectro fenotípico resultante dessas variantes, que pode ocorrer desde aparência assintomática a defeitos múltiplos. Tem sido destacado a importância da triagem de rotina para CNVs 22q11.2 em pacientes com defeitos cardíacos congênitos, especialmente com anomalias conotruncais, e a CMA é uma ferramenta eficiente para a identificação destes rearranjos

genômicos, permitindo maior definição de tamanho, extensão do ganho e das perdas genômicas, e genes relacionados (ZODANU *et al.*, 2021).

Nos pacientes com CNVs de ganho em 22q11.2 observamos características fenotípicas como atraso no crescimento, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, déficit no crescimento e atresia esofágica. No entanto, em pacientes com CNVs de perda em 22q11.2 verificamos características fenotípicas como irritabilidade, convulsões, dificuldades na aprendizagem, paralisia muscular, atraso na fala e baixa estatura. Além disso, mesmo em pacientes que apresentavam o mesmo tipo de CNV, mas com tamanhos diferentes, nestes eram características fenotípicas variadas. Portanto, é importante salientar que muitas dessas CNVs são herdadas de pais e mães que não apresentam nenhuma dessas características clínicas, corroborando com a literatura que demonstrou uma expressividade variável e penetrância incompleta relacionada à presença de alterações genômicas na região 22q11.2.

Diante do cenário genético e fenotípico heterogêneo para as desordens genômicas causadas por rearranjos em 22q11.2, ressaltamos a importância da realização do aconselhamento genético, especialmente nas condições que apresentam rearranjos genômicos herdados.

6 CONCLUSÕES

- Sete deles foram selecionados por revelarem alterações no número de cópias envolvendo a região 22q11.2, sendo três CNVs de ganho e quatro CNVs de perda.
- Com os dados dos pacientes e as referências analisadas, concluímos que os tipos diferentes de CNVs em 22q11.2 e os diferentes tamanhos modulam a variabilidade fenotípica dos pacientes.
- Os casos 3 e 6 tiveram perda com tamanho superior a 2 Mb, sendo as perdas mais comuns, que envolvem a região cromossômica da síndrome de DiGeorge. Somente um dos 3 casos identificados apresentou ganho superior a 1 Mb, sendo ganhos padrões causados pela síndrome da duplicação do cromossomo 22q11.2.

REFERÊNCIAS

1. ALTSHULER, Ellery *et al.* DiGeorge syndrome: consider the diagnosis. **BMJ Case Reports CP**, v. 15, n. 2, p. e245164, 2022.
2. BARTIK, Lauren E. *et al.* 22q11. 2 Duplications: expanding the clinical presentation. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 188, n. 3, p. 779-787, 2022.
3. BHATTARAI, Dharmagat *et al.* Immunologic, Molecular, and Clinical Profile of Patients with Chromosome 22q11. 2 Duplications. **Journal of Clinical Immunology**, v. 43, n. 4, p. 794-807, 2023.
4. CIRILLO, Emilia *et al.* DiGeorge Syndrome. *In: Genetic Syndromes: A Comprehensive Reference Guide*. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 1-7.
5. CORTÉS-MARTÍN, Jonathan *et al.* Deletion syndrome 22q11. 2: A systematic review. **Children**, v. 9, n. 8, p. 1168, 2022.
6. DAVIES, Robert W. *et al.* Using common genetic variation to examine phenotypic expression and risk prediction in 22q11. 2 deletion syndrome. **Nature medicine**, v. 26, n. 12, p. 1912-1918, 2020.
7. FLORIANI, Maiara A. *et al.* 22q11 Copy Number Variations in a Brazilian Cohort of Children with Congenital Heart Disorders. **Molecular Syndromology**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2023.
8. GRANGEIRO, Carlos Henrique Paiva *et al.* Multiple terms for a complex phenotype: contribution of two clinical cases for the recognition of 22q11. 2 deletion syndrome. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, p. 1-5, 2020.
9. GRIFFITHS, Anthony JF *et al.* **Introdução à genética**. 10^o edição. 2013.
10. HOLTY, McKenzie K. Assisting Children with Velocardiofacial Syndrome Who Have Developmental Disabilities and Delays Associated with Speech, Communication, and Education. 2020.

11. JALBRZIKOWSKI, Maria *et al.* Longitudinal trajectories of cortical development in 22q11. 2 copy number variants and typically developing controls. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 10, p. 4181-4190, 2022.
12. KHALEQUE, Afnan; BHANDARKAR, Ritesh. Digeorge syndrome, schizophrenia, intellectual disability and borderline personality disorder: A case report. **Clinical Medicine Insights: Psychiatry**, v. 14, 2023.
13. LACKEY, Alexandra E.; MUZIO, Maria Rosaria. **DiGeorge Syndrome**. 2019.
14. LIN, Amy *et al.* Reciprocal copy number variations at 22q11. 2 produce distinct and convergent neurobehavioral impairments relevant for schizophrenia and autism spectrum disorder. **Biological psychiatry**, v. 88, n. 3, p. 260-272, 2020.
15. LUCA, Alina-Costina; TICU, Anca Maria; ADUMITRACHIOAIEI, Heidrun. Heart Disease In Velo-Cardio-Facial Syndrome (Svcf). **development**, v. 4, n. 5, p. 6, 2022.
16. MCDONALD-MCGINN, Donna M. *et al.* 22q11. 2 deletion syndrome. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-19, 2015.
17. MIKHAIL, Fady M. *et al.* The recurrent distal 22q11. 2 microdeletions are often de novo and do not represent a single clinical entity: a proposed categorization system. **Genetics in Medicine**, v. 16, n. 1, p. 92-100, 2014.
18. MOKRYSHEVA, Natalia *et al.* Várias características clínicas da síndrome de Digeorge. In: **Resumos Endócrinos**. Biocientífica, 2019.
19. MUSTILLO, Peter J. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11. 2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. **Journal of Clinical Immunology**, p. 1-24, 2023.
20. National Human Genome Research Institute Home, **NHGRI**. CHROMOSOME. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Chromosome>. Acesso em: Março de 2023.
21. National Center for Biotechnology Information, **NCBI**. Rockville Pike, USA: US National Library of Medicine National Institutes of Health.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/>.
Acesso em: Março de 2023.

22. NGUYEN, Linda T. *et al.* 22q11. 2 microduplication syndrome with associated esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula and vascular ring. **Clinical case reports**, v. 5, n. 3, p. 351, 2017.
23. NIYAZ, Leyla *et al.* Chromosomal microarray analysis of patients with Duane retraction syndrome. **International Ophthalmology**, v. 39, p. 2057-2067, 2019.
24. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#611867}: {29/02/2020}. <https://www.omim.org/entry/611867?search=OMIM%20611867&highlight=611867%20omim#editHistory>. Acesso em: Março de 2023.
25. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#608363}: {10/04/2012}. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/608363?search=OMIM%20608363&highlight=608363%20omim>. Acesso: Março de 2023.
26. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#192430}: {11/12/2020}. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/192430?search=OMIM%20192430&highlight=192430%20omim>. Acesso: Março de 2023.
27. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#188400}: {06/22/2022}. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/188400?search=188400&highlight=188400>. Acesso: Março de 2023.
28. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {*607372}: {10/13/2010}. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/607372?search=%2A607372&highlight=%2A607372>. Acesso: Maio de 2023.
29. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {*604202}: {08/29/2022}. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/604202?search=%2A604202&highlight=%2A604202>. Acesso: Maio de 2023.

30. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**[®]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {*602054}: {03/23/2020}. Disponível em:
<https://www.omim.org/entry/602054?search=602054&highlight=602054>
4. Acesso: Maio de 2023.
31. Online Mendelian Inheritance in Man, **OMIM**[®]. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {*602269}: {11/12/2020}. Disponível em:
<https://www.omim.org/entry/188400?search=188400&highlight=188400>
0. Acesso: Maio de 2023.
32. OU, Zhishuo *et al.* Microduplications of 22q11. 2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. **Genetics in Medicine**, v. 10, n. 4, p. 267-277, 2008.
33. PIMENTEL, MMG; SANTOS-REBOUÇAS, CB; GALLO, CVM. **Genética Essencial**. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017.
34. PORTNOÏ, Marie-France. Microduplication 22q11. 2: a new chromosomal syndrome. **European journal of medical genetics**, v. 52, n. 2-3, p. 88-93, 2009.
35. ROGDAKI, Maria *et al.* Magnitude and heterogeneity of brain structural abnormalities in 22q11. 2 deletion syndrome: a meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 25, n. 8, p. 1704-1717, 2020.
36. ROZAS, M. Fernanda *et al.* Association between phenotype and deletion size in 22q11. 2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2019.
37. SINGH, Anushi; KUMARI, Rekha. Digeorge Syndrome—Chromosome 22q11 Deletion Syndrome: An Update and Review. **International Journal of Nursing Education**, v. 11, n. 1, p. 30-34, 2019.
38. SMYK, Marta *et al.* Coexisting Conditions Modifying Phenotypes of Patients with 22q11. 2 Deletion Syndrome. **Genes**, v. 14, n. 3, p. 680, 2023.
39. SOOKNANAN, R.; BAINE-SAVANHU, F.; AYUK, S. A review of 22q11. 2 microdeletion syndrome: clinical and diagnostic perspective. **Journal of Medical Laboratory Science & Technology of South Africa**, v. 5, n. 1, p. 31-38, 2023.

40. SUN, Di et al. Immunodeficiency in 22q11. 2 duplication syndrome. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 9, n. 2, p. 996-998, 2021.
41. SZCZAWIŃSKA-POPŁONYK, Aleksandra et al. Chromosome 22q11. 2 Deletion Syndrome: A Comprehensive Review of Molecular Genetics in the Context of Multidisciplinary Clinical Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8317, 2023.
42. VERVOORT, Lisanne *et al.* Atypical chromosome 22q11. 2 deletions are complex rearrangements and have different mechanistic origins. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. 22, p. 3724-3733, 2019.
43. VERVOORT, Lisanne; VERMEESCH, Joris Robert. The 22q11. 2 Low Copy Repeats. **Genes**, v. 13, n. 11, p. 2101, 2022.
44. VILLALÓN-REINA, Julio E. *et al.* Altered white matter microstructure in 22q11. 2 deletion syndrome: a multisite diffusion tensor imaging study. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 11, p. 2818-2831, 2020.
45. WOODWARD, Karen J. *et al.* Atypical nested 22q11. 2 duplications between LCR 22B and LCR 22D are associated with neurodevelopmental phenotypes including autism spectrum disorder with incomplete penetrance. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 7, n. 2, p. e00507, 2019.
46. WOOLMAN, Peter *et al.* Characteristics and outcomes of heart transplantation in DiGeorge syndrome. **Pediatric cardiology**, v. 40, p. 768-775, 2019.
47. XUE, Jiangyang *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**, v. 10, n. 12, p. 3273, 2021.
48. YU, Alexander *et al.* Genotypic and phenotypic variability of 22q11. 2 microduplications: an institutional experience. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 179, n. 11, p. 2178-2189, 2019.
49. ZINKSTOK, Janneke R. *et al.* Neurobiological perspective of 22q11. 2 deletion syndrome. **The Lancet Psychiatry**, v. 6, n. 11, p. 951-960, 2019.

50. ZODANU, Gloria Kafui Esi *et al.* Systemic Screening for 22q11. 2 Copy Number Variations in Hungarian Pediatric and Adult Patients With Congenital Heart Diseases Identified Rare Pathogenic Patterns in the Region. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 635480, 2021.