

Microdeleção 22q11.2: apresentação de caso e revisão

Isabella de Sousa Nobrega (IC) e Décio Brunoni (Orientador)

Apoio:PIVIC Mackenzie

RESUMO

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um menino de 5 anos de idade, encaminhado à Clínica de Transtorno do Espectro do Autismo da Universidade Presbiteriana Mackenzie (TEA-MACK), para avaliação por comportamentos autísticos. Apresentava estudo cromossômico normal. A avaliação através de protocolo estruturado multidisciplinar, não só afastou o diagnóstico de autismo como confirmou o diagnóstico de Síndrome de DiGeorge devido a uma microdeleção 22q11.2, evidenciada por estudo de array genômico. A situação aqui relatada ocorre rotineiramente em clínicas que avaliam crianças com autismo pois diversas síndrome genéticas mimetizam sinais dos TEA. Quando se utilizam critérios diagnósticos padronizados, em diversos casos, o diagnóstico de autismo é descartado. Este resultado é importante tanto para o manejo terapêutico da criança, quanto à orientação da família a respeito de riscos reprodutivos (aconselhamento genético).

Palavras-chave: Cromossomo 22. Microdeleção. Síndrome DiGeorge.

ABSTRACT

The aim of this paper is to report the case of a 5-year-old boy referred to the Mackenzie Presbyterian University Autism Spectrum Disorder Clinic (TEA-MACK) for evaluation for autistic behaviors. Chromosome study was normal. Evaluation through a multidisciplinary structured protocol not only ruled out the diagnosis of autism but confirmed the diagnosis of DiGeorge Syndrome due to a 22q11.2 microdeletion, showed by array genomic study. The situation reported here occurs routinely in clinics that evaluate children with autism because several genetic syndrome mimic signs of ASD. When standardized diagnostic criteria are used, in many cases the diagnosis of autism is discarded. This result is important for both the therapeutic management of the child and the family orientation regarding reproductive risks (genetic counseling).

Keywords: Chromosome 22. Microdeletion. DiGeorge syndrome.

1. INTRODUÇÃO

Desde a descrição da trissomia 21 em indivíduos com o quadro clínico da Síndrome de Down em 1959 a citogenética tem contribuído na elucidação da causa de diversos quadros clínicos, na forma de síndromes malformativas, quase sempre associadas à deficiência intelectual (DI). A citogenética convencional usada até os anos 1990 conseguia identificar em torno de 5% das síndromes associadas à DI. Estas alterações envolviam ganhos ou perdas em torno de 10 megabases (KULIKOWSKY, 2013).

A introdução de arrays genômicos, permite identificar perdas e ganhos de segmentos de DNA submicroscópicos e resulta em um aumento significativo na detecção de alterações cromossômicas em pacientes com DI. A partir de 2000, investigações utilizando arrays genômicos mostraram desequilíbrios cromossômicos (microscópicos + submicroscópicos) em até 30% dos indivíduos com deficiência intelectual não explicada, incluindo neste índice a DI síndrômica (MILLER *et al.*, 2010). No entanto, a etiologia permanece não elucidada na maioria dos casos, indicando que alterações ao nível de pares de base (mutações de ponto) devem ser responsáveis por grande parte da DI (BI *et al.*, 2012; FAN *et al.*, 2013).

Existe centenas de síndromes cromossômicas submicroscópicas, somente detectáveis pela técnica do array genômico. Entre elas, encontra-se a del 22q11.2 que se expressa clinicamente através de um conjunto síndrômico que recebe diversas denominações, a seguir explicadas.

Na década de 90 houve a identificação da síndrome de deleção 22q11.2, com estimativa de 1 para cada 2.000-6.000 nascidos reportando essa doença (KOSHIYAMA *et al.*, 2009). 20% dos casos da síndrome DiGeorge apresentam herança autossômica dominante (NEPESOV *et al.*, 2019).

Essa síndrome abrange uma variabilidade fenotípica muito ampla. As características principais incluem anormalidade no coração, fala e desenvolvimento da linguagem atrasados, hipocalcemia, discurso nasal, problemas psiquiátricos e alteração imunológica (KULIKOWSKI *et al.*, 2013).

Através da técnica de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) é possível observar pacientes com microdeleções na região 22q11.2, relatando: Síndrome Velocárdio-facial, síndrome de CHARGE e a síndrome da anomalia facial conotruncal, todas na categoria da síndrome de microdeleção de 22q11.2 (KULIKOWSKI *et al.*, 2013).

A síndrome DiGeorge (GDS), ou síndrome velocardiocardiofacial, acontece pela perda de um segmento de DNA, entre 1,5 Mb e 3,0 Mb, do cromossomo 22q11.2. A GDS tem como

características: restrição no crescimento pós-natal, defeitos congênitos do coração, anormalidades palatais, microcefalia, deficiência intelectual, problemas psiquiátricos ou comportamentais, atraso no desenvolvimento, atraso na linguagem, hipotonia, anormalidade gastrointestinal, problemas alimentares, anomalia renal e hipocalcemia (MOURA *et al.*, 2018). Em 75% dos casos GDS há reportagem de anomalia cardiopatia conotruncal, a qual é uma anomalia importante pois tem alto índice de mortalidade (NEPESOV *et al.*, 2019). As anomalias conotrunciais mais comuns são: Tetralogia de Fallot, interrupção do arco da aorta e truncus arteriosus (CANCRINI *et al.*, 2014 apud NEPESOV *et al.*, 2019).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um menino de 5 anos de idade, encaminhado à Clínica de Transtorno do Espectro do Autismo da Universidade Presbiteriana Mackenzie (TEA-MACK), para avaliação por comportamentos autísticos. A definição do caso foi possível graças a utilização padronizada de um protocolo de avaliação multidisciplinar.

2. Referencial Teórico

2.1 Testes Genéticos

Diversas síndromes estão relacionadas a anormalidades cromossômicas, como a síndrome de Down. O teste genético mais comum, o cariótipo com bandas G é o melhor teste laboratorial para diagnosticá-las. A técnica de bandeamento G foi descrita em 1971, sendo usada até hoje para exames de cariótipo que detectam aberrações cromossômicas numéricas e estruturais (SEABRIGHT, 1971).

Todos os pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de TEA devem ser submetidos a uma investigação citogenética por meio do cariótipo com nível de resolução de 400-500 bandas. É rotineiro que a maioria dos laboratórios produza exames confiáveis por meio do cariótipo com bandas G, obtido por cultura de linfócitos após coleta de sangue periférico. Com este exame, identificam-se entre 3% e 5% de alterações cromossômicas em amostras não selecionada de pacientes com DI/TEA. Inúmeras aberrações cromossômicas foram descritas associadas a quadros dentro do espectro do autismo. Há inclusive banco de dados na internet sobre isso – o *The Autism-related chromosome rearrangement database*. Alterações consistentemente relatadas são as deleções 7q, 22q, 2q, 17p, 17q, 16p, 18q, Xp; o mosaico 45,X/46,XY e as polissomias, tanto em homens como em mulheres (cariótipos do tipo 48,XXXX e 48,XXXY, por exemplo). Os pacientes com estas aberrações cromossômicas apresentam, quase sempre, alterações do fenótipo morfológico com algum grau de deficiência intelectual.

Na década de 80 foi criado o FISH (*fluorecent in situ hibrydization*), técnica que usa sondas de DNA para determinadas regiões específicas, capaz de identificar pequenas deleções e duplicações, como as envolvidas nas síndromes de Prader-Willi e Angelman

(BAUMAN, 1980). Em 1992, outra tecnologia foi descrita para identificar, principalmente, as CNVs: a hibridização genômica comparativa, ou CGH (do inglês *comparative genomic hybridisation*). No CGH o DNA da amostra teste e do controle são marcados com fluorocromos para, então, serem hibridizados nas metáfases. As amostras são, então, analisadas por uma máquina específica para o procedimento, que irá quantificar a intensidade da fluorescência ao longo dos cromossomos e, posteriormente, comparar os resultados obtidos das amostras teste e controle (VERMEESCH, 2007).

O Array-CGH é uma técnica laboratorial que detecta perdas e ganhos cromossômicos ao nível de kilobases (na prática com boa resolução ao nível de mil bases). É realizado a partir da comparação da intensidade de hibridação das amostras teste e controle. Com esse método foi possível detectar microdeleções e microduplicações, como CNVs (*Copy Number Variations*) e SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), dissomia uniparental e perda de heterozigodade. A técnica revolucionou a citogenética e levou a um aumento de diagnósticos de indivíduos com defeitos congênitos, autismo e deficiência intelectual não detectados pelos métodos convencionais de citogenética, como a banda G. Além disso o Array-CGH analisa DNA extraído de diversos tipos de células não cultivadas, reduzindo os requisitos de qualidade da amostra. Porém, alguns métodos citogenéticos, como o FISH são necessários depois de realizado o Array-CGH para confirmar os resultados e identificar translocações ou inserções, visto que o Array-CGH não detecta arranjos balanceados como translocações equilibradas, inversões e inserções balanceadas, mutações de ponto e baixo nível de mosaicismos (>30%) (BI *et al*, 2012; FAN *et al*, 2013).

Como mencionado acima a tecnologia dos arrays genômicos possibilitam a identificação de perdas e ganhos a partir de 1000 bases. Atualmente o teste genético usado na rotina é o SNP (*array single-nucleotide polymorphism*), polimorfismo de nucleotídeos único. Através deste teste são identificados CNVs (*copy number variation* – variação do número de cópias).

A técnica SNP identifica perdas ou ganhos de segmentos nucleotídicos a partir de 1000 bases.

O conceito CNV é novo e, em tradução literal, significaria variação no número de cópias. As cópias referem-se a segmentos codificadores ou não, a partes de genes ou genes completos. O genoma humano diploide compreende 6 bilhões de pares de bases, cada uma representando um nucleotídeo. Estes 6 bilhões de nucleotídeos estão compactados nos 23 pares de cromossomos, sendo que um membro de cada par é herdado de um dos progenitores. Ao longo deste DNA total, distribuem-se 20 mil genes. Aceita-se que existam duas cópias de cada gene, herdadas respectivamente do pai e da mãe. No entanto,

descobertas recentes revelaram que existem regiões do genoma que se estendem por milhares ou milhões de nucleotídeos que variam em número de cópias. Nestas regiões existem genes codificadores que podem apresentar-se duplicados, ou mesmo deletados. Assim está estabelecido que determinados genes podem ter uma, duas, três ou mais cópias, o que pode levar obviamente a desbalanceamento gênico. Dependendo da função do gene podemos ter consequências sobre o funcionamento orgânico. O impressionante desta descoberta é a estimativa de que cerca de 12% do genoma apresenta CNV, envolvendo cerca de 2.900 genes, 10% do total.

As CNVs são os tipos mais comuns de modificações estruturais no genoma humano. Podem ou não ser herdadas. Essas cópias se relacionam com as doenças humanas de, no mínimo, duas maneiras;

1. CNVs *patogênicas* resultam de desbalanceamentos genômicos que ocasionam doenças do neurodesenvolvimento. Elas geralmente são mutações *de novo* e têm sido relacionada a desequilíbrios específicos do genoma. Centenas de síndromes pertencem a esta categoria.

2. CNVs *benignas* foram descobertas em indivíduos saudáveis e pode ter efeito mais sutil sobre a saúde humana na forma do mecanismo multifatorial.

CNVs patogênicas são a principal causa genética da DI e também do TEA. Assim nestes dois transtornos o principal teste genético é o SNP array (array de nucleotídeo único).

No Quadro 1 a seguir apresentamos as principais CNVs associadas a quadros sindrômicos nos quais sempre existe DI e em porcentagem variada (30% em média) há comorbidade com TEA.

Quadro1. Principais deleções e duplicações detectadas por SNP arrays em pacientes com Deficiência Intelectual e Transtorno do Espectro Autista

Deleção e duplicação 1q21.1

Duplicação 7q11.23

Duplicação e deleção Angelman/Prader Willi 15q11-13

Duplicação e deleção 16p11.2

Deleção 17p11.2 (Síndrome de Smith-Magenis)

Duplicação 17p11.2 (Síndrome de Potocki Lupski)

Deleção 22q11.2 (Síndrome velocardiofacial)

Deleção 3q29

Deleção 2q37

Deleção 22q13 (síndrome Phelan McDermid)

Assim como o Array-CGH, o sequenciamento é um método utilizado para identificar perdas e ganhos genômicos, ou seja, alterações microscópicas ao nível de um par de bases. O material genético é analisado por uma máquina a qual separa a amostra por tamanho e é analisada a sua fluorescência. O resultado é obtido na forma de gráfico ou cromatogramas. Esses dados, então, passam por uma análise pelo software, que vai comparar as informações obtidas com uma amostra controle. É possível observar, assim, picos, mostrando as bases alteradas (BUXBAUM *et al.*, 2012).

Na internet há diversos bancos de dados e ferramentas específicas para auxiliar a interpretação das variantes genômicas encontradas em testes citogenômicos, como o Array-CGH. Entre eles, os principais são: *Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources* (DECIPHER, 2009), *Genome Browser* (UCSC GENOME BROWSER, 2002), *Database of Genomic Variants* (MACDONALD, 2013) e o *Nacional Center for Biotechnology Information* (NCBI) (GEER, 2010).

2.2 O Cromossomo 22

O cromossomo 22 apresenta várias repetições referentes à LCR22A-H (*low copy repeats*), as quais interferem na recombinação dos alelos não homólogos, na meiose, levando à deleção ou duplicação em diversos intervalos dessa região. As deleções existentes no cromossomo 22q.11.21 são classificadas como “proximal”, “central” e “distal”, originando fenótipos específicos (SHAIKH *et al.*, 2000).

As LCRs são alterações no número de cópias recorrentes presentes ao longo de todo o genoma, muitas vezes acompanhadas por sequências de DNA repetitivas, como duplicações segmentares ou repetições com baixo número de cópias (BURNSIDE, 2015). Essa região do cromossomo está mais suscetível à translocações, inversões, deleções e duplicações, favorecendo recombinações não homólogas (NAHR). A NAHR é uma forma de cromossomos homólogos se recombinarem a partir de dois segmentos de DNA, trocando uma grande sequência parecida, ocasionando a rearranjos recorrentes. A interação entre as cópias de LCRs e NAHR causa duplicação e/ou deleção, alterando o número de cópias gênicas e desencadeando o mecanismo subjacente a desordens de microdeleções cromossômicas, incluindo 22q11.2 (HACIHAMDIOGLU *et al.*, 2015).

As microdeleções presentes no cromossomo 22 tem como explicação à presença de regiões repetitivas que flanqueiam determinadas regiões genômicas e facilitam a recombinação homóloga não alélica (KULIKOWSKI, 2013). Ela resulta em diversos fenótipos afetando a morfogênese dos arcos faríngeos, coração, esqueleto e cérebro. Os no cromossomo 22 estão associados a diversas síndromes e anormalidades do desenvolvimento, pois geram uma instabilidade genômica na região do braço longo 22q11 (1.5 Mb- 3.0 Mb). Os fenótipos possíveis são: Síndrome DiGeorge, Síndrome Velocardio-facial, Síndrome Velocardiofacial. Além das alterações morfológicas são comuns o atraso no desenvolvimento; dificuldade na fala e aprendizado; manifestações psiquiátricas e comportamentais; imunodeficiência, (HACIHAMDIOGLU *et al.*, 2015).

A alteração mais frequente é a deleção ~3Mb (megabases) incluindo o intervalo LCR22A-D, direcionando à Síndrome DiGeorge (SDG). Essa microdeleção é muito comum nos humanos. Não, necessariamente, todos os indivíduos com SDG terão deleção no ~3Mb A-D, alguns casos relatam deleção ~1.5Mb LCR22A-B. A deleção ~1,5Mb LCR22A-B e a ~3Mb LCR22A-D apresentam fenótipos semelhantes, devido à genes cruciais comuns que são perdidos. Essas deleções abrangem os seguintes genes: HIRA, TBX1, COMT e CRKL, como observado na figura 1. O TBX1 está associado a grande porcentagem das características clínicas apresentadas por essa síndrome (BURSIDE, 2015). De acordo com este autor e Hacıhamdioğlu *et al.* (2015) as 3 regiões tem as características abaixo relatadas.

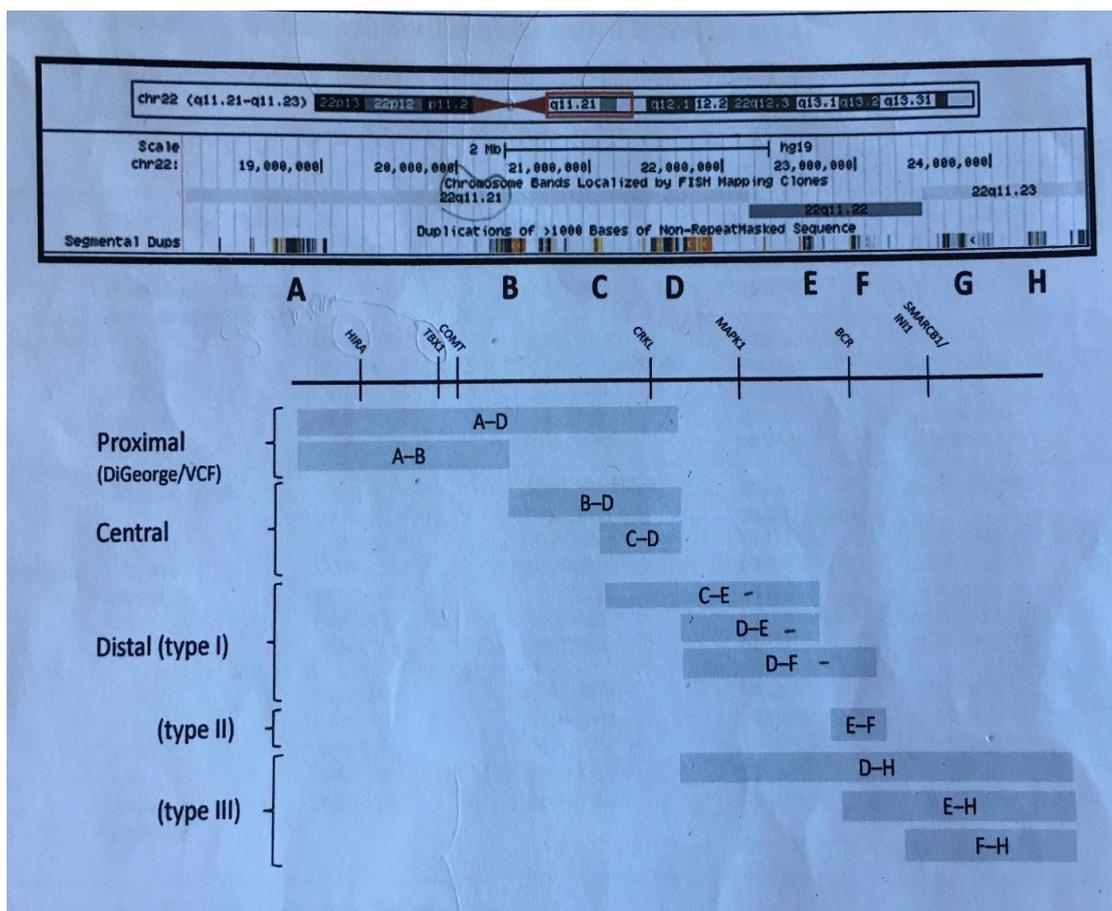


Figura 1: Região proximal 22q11.2 do UCSC Genome Browser (http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg19&position=chr22%3A18000000-24500000&hgsid=427040253_tbGHNQ83ZO1oFT0Xb7uDYhyZYwIU)

2.3 Deleção proximal

A deleção proximal, que gera a SDG é, em geral, deleção do tipo “de novo”, e estudos mostram que esse tipo de deleção tem origem materna porque relatam percentual elevado no cruzamento meiótico das mulheres. A maioria dos casos reportam essa síndrome, em deleção A-B. O indivíduo afetado pode transmitir a anomalia a 50% dos filhos.

Uma hipótese que diferencia o percentual de herança em A-B e A-D é que, em A-B, as características fenotípicas podem se manifestar de forma amena e, conseqüentemente, passíveis de permitir a reprodução dos afetados. Porém, indivíduos com fenótipos mais severos também são relatados. Outra hipótese diz que indivíduos, essencialmente homens, que apresentam deleção ~3Mb A-D são menos férteis, porque, de alguma forma, os genes relacionados ao desenvolvimento dos gametas são perdidos.

O foco da pesquisa está na deleção proximal, que resulta na Síndrome DiGeorge. Porém, como ~3Mb é muito extenso, pode ocorrer deleções em outros intervalos, abrangendo

ou não genes que participam da GDS, caso que explica doenças apresentando fenótipos presentes na síndrome.

Na região A-B, aparentemente, é muito mais frequente indivíduos com deleção reportando distúrbios comumente diagnosticados, como transtorno no espectro autista (TEA) (BURNSIDE, 2015). Além do mais, genes com alta probabilidade de serem patogênicos, na região A-D, incluindo: COMT, PRODH, GNB1L, TBX1, SEPT5/GP1BB, ZDHHC8, PI4KA e ARVCF estão associados ao TEA, esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e outros distúrbios frequentemente presente em indivíduos com 22q11DS (HIROI *et al*, 2013 apud MOTAHARI *et al*, 2019).

Os fenótipos de desenvolvimento em indivíduos com 22q11.2 e CNVs, abrangendo diagnósticos comumente à comprometimento no comportamento associado à distúrbios do neurodesenvolvimento, são consequências da dosagem modificada de um único gene da região A-D (MOTAHARI *et al*, 2019). As outras deleções, no locus ~3Mb, são classificadas como “central” e “distal”.

2.4 Deleção central

A deleção central, localizada na extremidade distal do maior intervalo de ~3Mb, está no espaço entre B-D e C-D, envolvendo apenas o gene CRKL (figura 1). Autores alegam que esse gene pode ser responsável pela cardiopatia. Na literatura, 35 indivíduos com estudos acompanhados, relatou-se deleção central hereditárias em 14 desses indivíduos. É comum as doenças no intervalo ~3Mb GDS serem hereditárias, além de que a região inteira predomina “*de novo*”.

As principais características fenotípicas da deleção central são: restrição no crescimento, atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, atraso na linguagem e características dismórficas. As dismorfias mais comuns são orelhas anormais, fissura palpebral inclinada e testa proeminente. As cardiopatias também estão presentes nessa deleção. As mais comuns são: tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido, defeito no septo atrial, atresia pulmonar, entre outras.

2.5 Deleção distal

A deleção distal é dividida em: Tipo I, Tipo II e Tipo III. A deleção distal tipo I abrange LCR22C-E, LCR22D-E e LCR22D-F, reportadas como *de novo*. Englobam os genes MAPK1 e BCR. As características dessa deleção são: parto prematuro, defeitos cardíacos, restrição de desenvolvimento, atraso no desenvolvimento, microcefalia, características dismórficas,

anomalias esqueléticas menores. O defeito cardíaco mais presente é defeito septal. É importante ressaltar que esse tipo de deleção é diagnosticado já no período perinatal por conta de complicações na gravidez, como sofrimento fetal, ruptura prematura de membranas ou pré-eclâmpsia.

A deleção distal tipo II engloba LCR22E-F, integrando, apenas, o gene BCR. Indivíduos que reportam essa deleção, apresentam: atraso no desenvolvimento, características dismórficas, deficiência intelectual. A deleção distal tipo III é caracterizada por qualquer deleção que inclua o gene SMARCB1 / INI1, o qual aumenta, consideravelmente, o tumor maligno rabdomyosarcoma nesses indivíduos. Com 6 indivíduos, na literatura, com estudo acompanhado, todos relataram deleção do tipo de novo e, a maioria dessas deleções, acontecem no intervalo D-E. As características mais prevalentes são: dismorfismo, defeitos cardíacos, atraso no desenvolvimento e microcefalia.

3. Metodologia

Estudo de caso através de protocolo clínico constando de: identificação; antecedentes gestacionais e do desenvolvimento pós-natal; descrição minuciosa do fenótipo morfológico e dos aspectos principais do fenótipo cognitivo-comportamental. O caso foi investigado na Clínica TEA-MACK (Clínica de Transtorno do Espectro do Autismo da Universidade Presbiteriana Mackenzie (VELOSO et al., 2011). Revisão da literatura com os artigos acessados através do pubmed. Concentrou-se em estudos de revisão sobre a SDG e estudos de grandes amostras.

3.1 Relato do Caso

Criança do sexo masculino com 5 anos de idade filho único de casal jovem, não consanguíneo. A história familiar não revela antecedentes de transtornos do desenvolvimento ou síndrome genéticas. Foi o produto de uma gestação planejada, sem intercorrências, de termo. Nasceu de parto normal, com peso e estatura e perímetro cefálico no percentil 50 para 38 semanas de idade gestacional. Evoluiu sem complicações no período neonatal e teve alta com 3 dias de vida. O desenvolvimento neuromotor da criança foi normal mas em torno de 18 meses de idade, por atraso no desenvolvimento da fala e pouca interação começou a ser investigado, através exames gerais, incluindo, audiometria, tomografia de crânio e testes

laboratoriais da tireóide, cálcio sérico e hormônio da paratiróide. Foi realizado também exame de cariótipo com resultado normal, 46,XY. A avaliação médica na clínica TEA-MACK mostrou criança com antropometria normal, exame neurológico normal e distorções faciais como ponte nasal proeminente, retrognatia e diminuição do tamanho das orelhas. A avaliação neuropsicológica mostrou criança com pouca interação mas fazendo contato visual; linguagem receptiva boa e expressiva deficiente. Desempenho cognitivo limítrofe com QI (quociente de inteligência) de 68 pontos. Escalas específicas para investigar TEA descartaram o diagnóstico. A conclusão foi de criança com atraso cognitivo e leves distorções. Interrogou-se síndrome genética e como tinha cariótipo normal, foi solicitado estudo de array genômico.

O teste genético de micro-array foi realizado por Laboratório Comercial e o resultado foi de deleção na região do cromossomo 22q11.23. As coordenadas genômicas fornecidas pelo laboratório foram interpretadas na clínica TEA-MACK utilizando a ferramenta Genome Browser (UCSC GENOME BROWSER, 2002). A deleção foi classificada com proximal, na região AB, com perda de 215 kilobases.

3.2 Considerações Éticas

Os representantes legais foram convidados para participar do estudo e deram o consentimento informado segundo protocolo aprovado (CEP-UPM:910/03/06 e CAAE 10387119.2.0000.0084).

4. Resultado e Discussão

Praticamente todas as anormalidades cromossômicas se traduzem em síndromes dismórficas associadas a Deficiência Intelectual (DI). Em muitas podemos ter o TEA (Transtorno do Espectro do Autismo) como comorbidade.

A síndrome da deleção 22q11, também conhecida com o nome de síndrome de DiGeorge (SDG) ou Velocardiofacial, é a síndrome de microdeleção mais frequente com incidência de 1/4000 a 1/6000 nascimentos (BOTTO et al., 2003). A síndrome é devida à deleção de diferentes segmentos genômicos ao longo de 22q11.21 a q11.23, representados na Figura 1. Esta região está relacionada com o desenvolvimento dos terceiro e quarto arcos faríngeos. Devido a isso as alterações percebidas se concentram na região craniofacial. Como se percebe há uma dezena de diferentes segmentos que podem ser deletados. Essa variabilidade genômica está relacionada com a variabilidade clínica. A deleção típica da SDG

é de 3 megabases (segmento A-D) o qual contém cerca de 35 genes. Um fragmento menor de 1,5 megabases mais próximo do centrômero (A-B), ocorre em 10% dos pacientes. Os demais casos são representados por deleções menores, mutações de ponto e translocações equilibradas com ponto de quebra na região.

Ampla variação fenotípica como insuficiência velofaríngea, anomalias faciais, defeitos cardíacos, imunodeficiência, deficiência intelectual, disfunção da paratireoide com hipocalcemia e anomalias genitourinárias ocorrem. Entretanto não há correlação direta entre o fenótipo e o tipo ou tamanho da deleção.

A análise por microarray revelou perda de 215 kilobases (cromossomo 22: 24276973-24491973). Nesta região estão assinalados os genes GSTT2B, GSTT2, DDTL, DDT, GSTTP1, LOC391322, GSTT1 e GSTTP2. Perdas similares não foram encontradas em relatos da literatura.

Diversos genes foram identificados como responsáveis pelo fenótipo típico da SDG. Entre eles o TBX1 está relacionado ao desenvolvimento do coração, do timo e do palato (YAGI et al., 2003). Nosso paciente não apresentava estes defeitos o que deve ser explicado pela ausência da perda deste gene. O mesmo aconteceu com outros genes tipicamente deletados na SDG: WNT5A, GSCL, CDC45L, etc.

No quadro 2 apresenta-se um resumo dos genes envolvidos na Síndrome de DiGeorge e o fenótipo com o qual estão envolvidos.

Quadro 2. Genes e fenótipo relevante na síndrome da deleção 22q11 (modificado de Shi e Wang, 2018)

Genes	Fenótipo
TBX1 hipoplasia	anomalias conotruncais do coração e da face, do timo, hipopartiroidismo, insuficiência velofaríngea, palato fendido
WNT5A	defeitos cardíacos
CRKL	anomalias congênitas do coração e trato urinário
COMT, PRODH	problemas cognitivos e psiquiátricos
HIRA	Transtorno do Espectro Autista
GSCL	transtornos do sono
UFD1L, CDC45L	defeitos cardíacos e craniofaciais

SMARCB1 tumores da cabeça e pescoço

No presente caso nenhum dos genes acima apontados foram deletados o que justifica o reduzido número de alterações morfológicas do paciente. Mostra também que outros genes da região 22q11 têm também algum efeito sobre o desenvolvimento e características morfológicas.

Na SDG típica a perda dos genes COMT, PRODH e HIRA, podem estar relacionados a quadros psiquiátricos ou autismo (RAMELLI et al, 2008). Apesar de não ter havido deleção desses genes no presente caso, acompanhamento futuro, principalmente na adolescência deverá ser feito pois o gene DDTL pode estar envolvido na esquizofrenia . O paciente deverá ser também ser observado ao longo da vida para problemas imunológicos devido à perda do gene LOC391322 (IORIO et al, 2015).

5. Considerações Finais

Em resumo podemos dizer que no presente caso há discretas manifestações da SDG, que o menino avaliado não apresenta quadro de autismo e que deverá ser monitorado para problemas futuros na área psiquiátrica e imunológica. Quanto aos pais foi solicitado o mesmo estudo de array e ambos revelaram estudo genômico normal. Com estes resultados o casal foi orientado quanto a baixo risco reprodutivo para futuros filhos que queiram planejar.

6. REFERÊNCIAS

BI, W. *et al.* Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis: what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era?. *Genetics in Medicine*, v. 15, n. 6, p. 450-457, 2012

BOTTO LD, MAY K, FERNHOFF PM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112:101-7.

BURNSIDE, R. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features *Cytogenet Genome Res* 2015;146:89-99

BUXBAUM, J. D. *et al.* The autism sequencing consortium: large-scale, high-throughput sequencing in autism spectrum disorders. *Neuron*, v. 76, n. 6, p. 1052-1056, 2012.

FAN, Y. S. *et al.* Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. *Mol Cytogenet*, v. 6, n. 1, p. 38, 2013.

HACIHAMDIOĞLU B; DUYGU HACIHAMDIOĞLU D; DELIL K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. <https://doi.org/10.2147/TACG.S82105>

IORIO A, POLIMANTI R. Deletion polymorphism of GSTT1 gene as protective marker for allergic rhinitis. *Clin. Resp. J.* 2005; 9:481-6

KOSHIYAMA, D.B *et al.* Síndrome de deleção 22q11.2: Importância da avaliação clínica e técnica de FISH. *Rev. Assoc. Med. Bras, Porto Alegre*, v. 55, n. 4, p. 442-6. Acesso em: 3 jul. 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Rafael_Rosa4/publication/245846660_Sindrome_de_delecao_22q112_importancia_da_avaliacao_clinica_e_tecnica_de_FISH/links/5647596f08aef646e6cf914c.pdf>.

KULIKOWSKI, L. D. *et al.* Citogenômica aplicada à prática médica. Atheneu, 2013.

MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, CARTER NP, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64. Review

MOURA, AM; VIEIRA, TA; LOPES, VL.; MENDES, EL.. *Síndrome de Deleção 22q11.2: O que eu preciso saber?*. 2016. Projeto Crânio-Face Brasil (Departamento de Genética Médica)- Faculdade de Ciências Médica- Unicamp, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/2016/page/guia_-_pacientes_sd22q112_01_05_2016.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2018.

NEPESOV, S. *et al.* Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience. *Turk Pediatri Ars*, Istanbul, v. 54, n. 1, p. 28-34. Acesso em: 29 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559977/pdf/TPA-54-28.pdf>>.

RAMELLI GP, SILACCI C. Microduplication 22q11.2 in a child with autism spectrum disorder: clinical and genetic study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2008; 50:953-5.

SHAIKH *et al.* Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Human Molecular Genetics*, Volume 9, Issue 4, 1 March 2000, Pages 489–501

SHI H & WANG Z. Atypical microdeletion in 22q11 deletion syndrome reveals new candidate causative genes: a case report and literature review. *Medicine*, 2018; 97:1-4.

UCSC GENOME BROWSER: Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, Haussler D. The human genome browser at UCSC. *Genome Res.* 2002 Jun;12(6):996-1006

VELLOSO, R. *et al.* Protocolo de avaliação diagnóstica multidisciplinar da equipe de transtornos globais do desenvolvimento vinculado à pós-graduação em distúrbios do desenvolvimento da universidade presbiteriana mackenzie. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, v. 11, n. 1, p. 9-22, 2011.

VERMEESCH, J. R. *et al.* Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *European Journal of Human Genetics*, v. 15, n. 11, p. 1105- 1114, 2007.

YAGI H, FURUTANI Y. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362:1366-73

Contatos: isabelladesousan@gmail.com e debruno46@gmail.com