

# VARIAÇÃO DE NÚMERO DE CÓPIAS NO CROMOSSOMO 4: UMA POSSÍVEL SÍNDROME GENÉTICA?

## *COPY NUMBER VARIANTS IN CHROMOSOME 4: A POSSIBLE GENETIC SYNDROME?*

Ana Cláudia do Paço Baylão<sup>1</sup>; Ana Luiza do Paço Baylão<sup>1</sup>; Claudia Yamada Utagawa<sup>1</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Variantes de número de cópias (CNVs) são variações no número de cópias de uma região da sequência genômica, descrevendo deleções ou ganhos em relação a indivíduos controle. Podem ser comuns e de caráter benigno, de significado incerto ou variantes patogênicas. Para interpretação, classificação e avaliação de significado clínico, é realizada comparação dos resultados nas bases de dados do laboratório e análise da literatura científica. **OBJETIVO:** Relatar caso de adolescente com duplicação/triplicação no cromossomo 4 com déficit cognitivo e dismorfismo facial e discutir se essa CNV pode ser responsável pelos achados clínicos. **RELATO DE CASO:** Paciente de 15 anos, sexo feminino, levada ao ambulatório de Genética para investigação de possível síndrome genética. Pais consanguíneos (primos). Desde a infância apresenta estrabismo divergente, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com dificuldade de fala. Curso com síndrome hipotônica com espasmos mioclônicos. Evoluiu com déficit cognitivo. A Ressonância magnética de encéfalo demonstrou comprometimento de hemisférios cerebelares e atrofia de ponte e mesencéfalo. Cariótipo normal (46, XX) e hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (a-CGH) revelou duplicação/triplicação na região 4p 15.32p15.31, variante de significado incerto. **CONCLUSÃO:** Destaca-se a importância da investigação através de análises cromossômicas por microarranjos em pacientes com deficiência intelectual, síndrome do espectro do autismo e múltiplas malformações congênitas - isto para aprimoramento diagnóstico, cuidados médicos específicos e aconselhamento genético.

**Palavras-chave:** microarranjos cromossômicos, variantes do número de cópias, distúrbios do neurodesenvolvimento.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Copy number variants (CNVs) are variations in the number of copies of a region of the genomic sequence, describing deletions or gains in relation to control individuals. They may be common and of benign nature, of uncertain meaning or pathogenic variants. For interpretation, classification and evaluation of clinical significance, a comparison of the results in the laboratory databases and analysis of the scientific literature is performed. **OBJECTIVE:** To report a case of adolescent with duplication / triplication on chromosome 4 with cognitive deficit and facial dysmorphism and to discuss whether this CNV can be responsible for the clinical findings. **CASE REPORT:** A 15-year-old female patient was taken to the Genetics outpatient clinic to investigate a possible genetic syndrome. Consanguineous parents. Since childhood, she has divergent strabismus, delayed neuropsychomotor development with speech difficulties. She developed with hypotonic syndrome with myoclonic spasms. She evolved with cognitive deficit. Magnetic resonance imaging of brain showed compromised cerebellar hemispheres and atrophy of the bridge and midbrain. Normal karyotype (46, XX) and comparative genomic hybridization based on microarrays (a-CGH) revealed duplication / triplication in the region 4p 15.32p15.31, variant of uncertain meaning. **CONCLUSION:** The importance of research through chromosomal analysis by microarray in patients with intellectual disability, autism spectrum syndrome and multiple congenital malformations is highlighted - this for diagnosis improvement, specific medical care and genetic counseling.

**Keywords:** chromosomal microarray, copy number variants, neurodevelopmental disorders.

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA)

**Endereço para correspondência:** Profa. Claudia Yamada Utagawa, Médica Geneticista e Professora do Curso de Medicina do UniFOA, Campus UniFOA Olezio Galotti - Avenida Paulo Erlei Alves Abrantes, 1325, Três Poços, Volta Redonda - RJ. E-mail: cyutagawa@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O termo variante de número de cópias ou CNVs (copy-number variants) refere-se a variações no número de cópias de uma região da sequência genômica, descrevendo deleções ou ganhos em relação a indivíduos controle. Algumas CNVs são comuns e de caráter benigno, outras de significado incerto e algumas associadas ao desenvolvimento de certas doenças, caracterizadas como variante patogênica. Para interpretação e classificação das variantes e avaliação de seu significado clínico, é realizada a comparação dos resultados nas bases de dados disponibilizadas mundialmente, do próprio laboratório que realizou o exame e a partir da análise da literatura científica.<sup>1</sup>

Para detecção destas variantes são realizadas análises cromossômicas por microarranjos, em pacientes com deficiência intelectual, síndrome do espectro do autismo e más-formações congênitas múltiplas.<sup>2</sup> Tais análises possibilitam maior cobertura do genoma e maior resolução na visualização e identificação dos desbalanços cromossômicos do que as análises cromossômicas convencionais.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

Relatar caso de adolescente com duplicação/triplicação no cromossomo 4 abrangendo a região p15.32 - p15.31 que apresenta déficit cognitivo e dismorfismo facial e discutir se essa CNV pode ser responsável pelos achados clínicos da paciente.

## METODOLOGIA

Foi realizada revisão de bibliografia disponível nas bases do PubMed e Scielo, acerca de microduplicações no cromossomo 4 e atraso intelectual. Para elaboração do relato de caso, foi obtida assinatura dos responsáveis legais da paciente em termo de consentimento informado e autorização do uso de imagem, bem como autorização do Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos.

## RELATO DE CASO

Paciente de 15 anos, sexo feminino, branca, procedente do estado do Rio de Janeiro. Aos 13 anos, foi levada ao ambulatório de Genética para investigação de possível síndrome genética não esclarecida. Os pais são consanguíneos, sendo parentes de 3º grau (Figura 1). A mãe apresentava 40 anos ao nascimento da paciente e a gestação e o parto transcorreram sem intercorrências. Desde a infância apresenta fácies peculiar, estrabismo divergente,

atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com dificuldade de fala. Aos 2 anos, cursou com síndrome hipotônica com espasmos mioclônicos. Em uso de Ácido valproico, Periciazina, Risperidona e Gaballon (Ácido gamaaminobutírico, cloridrato de L-lisina, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, pantotenato de cálcio). Evoluiu com déficit cognitivo grave, verbaliza sons não compreensíveis e obedece pobremente a comandos como se locomover, sentar e pegar objetos. Possui 1 (uma) irmã saudável e não apresenta parentes com alterações neurológicas ou déficits cognitivos.

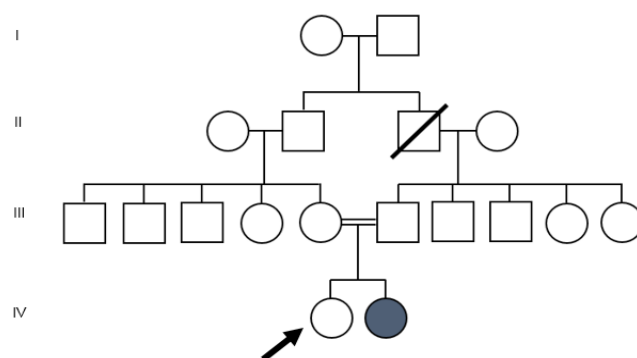


Figura 1: Heredograma da probanda.

Ao exame físico, observou-se dismorfismo facial, microcefalia (<2DP), fácies peculiar, estrabismo divergente bilateral e nariz em sela (Figura 2). Sem alterações cardíaco-pulmonares ou abdominais. Genitália externa feminina sem alterações e ausência de caracteres sexuais secundários (M1P1). Membros superiores alongados, dedos finos frouxidão ligamentar de pequenas articulações. Membros inferiores com genu valgo e pé plano bilateral. Comportamento agitado e dificuldade de marcha, emitia palavras esparsas e obedecia pobremente a comandos.

A Ressonância magnética de encéfalo demonstrou importante atrofia, áreas de gliose de permeio comprometendo as porções inferiores dos hemisférios cerebelares e alterações de padrões de sulcação dos hemisférios cerebelares, de caráter displásico. Importante atrofia de ponte e mesencéfalo. O cariótipo com banda G foi normal (46, XX) e a hibridização genômica comparativa por microarranjos (a-CGH) apresentou o seguinte resultado: arr [GRCh37] 4p 15.32p15.31 (16, 829, 107-17, 827, 413) ~ 3-4, significando a presença de uma duplicação/triplicação na região 4p 15.32p15.31 de 998 kb, classificada como variante de significado incerto (VOUS).

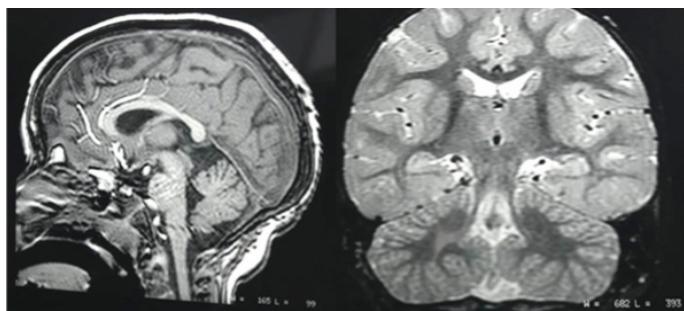


Figura 2: Ressonância magnética do encéfalo da paciente.

## DISCUSSÃO

As CNVs são segmentos de DNA de 1Kb ou maior que apresentam número de cópias variável quando comparado ao genoma humano de referência. São classificadas em 5 tipos: duplicações, deleções, duplicações e deleções no mesmo locus, loci multialélico e loci complexo com natureza de difícil definição. As populações apresentam diversos padrões de CNVs, as quais podem representar até 12% do genoma, distribuídas de forma heterogênea, com uma suscetibilidade de 6-19% ao observar qualquer cromossomo. Sua origem estaria associada a dois mecanismos: duplicações segmentares e recombinação homóloga não alélica, principalmente intracromossomos. Os estudos apontam para a teoria de que as CNVs são uma forma de seleção gênica.<sup>4,5</sup>

O impacto desses desbalanços gênicos apontam para a potencialização de funções de adesão celular, percepção sensorial do olfato, estímulo químico e processos neurofisiológicos, havendo a possibilidade destas CNVs ocuparem regiões de genes sensíveis à dosagem, os quais em diferente número de cópias produzem efeito no fenótipo, culminando em resposta alterada à fármacos, suscetibilidade à traços de determinadas doenças e até mesmo em síndromes genéticas.<sup>4,5</sup> A detecção e descrição da relação entre CNVs e características fenotípicas compõe importante passo no esclarecimento etiológico de algumas doenças.<sup>6,7</sup> Sabidamente, as variações gênicas relacionam-se com doenças do neurodesenvolvimento e neurocognição, déficit intelectual, esquizofrenia, espectro do autismo, algumas más formações cardíacas e suscetibilidade à acidente vascular encefálico.<sup>8,9</sup>

Neste contexto, as análises cromossômicas por microarranjos são padrão-ouro para análise e detecção de CNVs diante de quadros clínicos que envolvam as patologias supracitadas, especialmente através da técnica de a-CGH, a qual permite identificação e comparação com

as alterações gênicas e os fenótipos descritos nas bases de dados e plataformas de análise.<sup>2,3</sup>

Na base de dados Decipher<sup>10</sup> foram descritos dois casos com duplicações similares e que apresentavam quadros convulsivos (pacientes 281455 e 288049), mas não compatíveis com a situação apresentada pela paciente. Entretanto, há descrito um paciente com CNV nessa região apresentando atraso global motor e outro com déficit intelectual moderado, todos de significado incerto. Esses achados podem indicar que o quadro apresentado pela paciente pode ser decorrente de um desbalanço cromossômico.

Quadro 1: Quadro comparativo dos pacientes que apresentam duplicações similares ao caso.

PACIENTE	TIPO	HERANÇA	SIGNIFICADO	FENÓTIPO
Caso	Ganho	Desconhecida	Incerto	Déficit cognitivo e dismorfismo facial
288049	Ganho	Desconhecida	Incerto	Anormalidades do SNC (convulsões)
281455	Ganho	Herdado da mãe Alteração constitutiva materna	Significado provavelmente patogênico	Anormalidades do SNC (convulsões generalizadas)

## CONCLUSÃO

A CNV apresentada pela paciente encontra-se descrita como de significado incerto na base de dados Decipher, onde estão descritos três casos com variações similares, porém somente um apresenta quadro clínico semelhante ao da paciente. Devido ao número reduzido de casos descritos com esta variação e tendo em vista que a relevância clínica de uma CNV aumenta à medida que sejam descritos pacientes com variação e fenótipo semelhantes, permitindo assim diagnóstico de uma possível síndrome genética, destaca-se a importância da investigação através de análises cromossômicas por microarranjos em pacientes com deficiência intelectual, síndrome do espectro do autismo e múltiplas más-formações congênitas; e descrição dos casos, visando diagnósticos adequados, bem como planejamento de cuidados médicos mais específicos e aconselhamento genético familiar.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- de Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY et al. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. Hum Mutat

- 2012;33(6):930-40.
2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S 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.
  3. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al.. Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13(7):680-5.
  4. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR et al.. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444(7118):444-54.
  5. Zuccherato LW, Santos EMT, Faccini LS et al.. Estrutura Populacional E Diversidade De Variações Em Número De Cópias (CNVs) De Genes Do Sistema Imune Em Populações Nativas Da América Do Sul [Tese Doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
  6. Xu Y, Peng B, Fu Y et al.. Genome-wide algorithm for detecting CNV associations with diseases. *BMC Bioinformatics* 2011;12:331.
  7. Valsesia A, Macé A, Jacquemont S et al.. The Growing Importance of CNVs: New Insights for Detection and Clinical Interpretation. *Front Genet* 2013;4:92.
  8. Campos CMR, Zanardo EA, Dutra RL et al.. Investigação da Variação no Número de Cópias G nicas em Crianç as com Defeito Cardíaco Conotruncal. *Arq Bras Cardiol* 2014; 104 (1): 24-31.
  9. Colaianni V, Mazzei R, Cavallaro S. Copy number variations and stroke. *Neurol Sci.* 2016; 37:1895-904.
  10. The Wellcome Trust and the Sanger Institute. Decipher. Obtido em: <<https://decipher.sanger.ac.uk/>>. Acesso em: Julho 2018.