Caracterização de aberrações cromossômicas em pacientes com hipótese diagnóstica da Síndrome de deleção 22q11.2.

Amanda S. Bioto*, Ilária C. Sgardioli, Miriam C. Molck, Matheus M. Copelli, Ana P. dos Santos, Nilma L. V. Campos, Laiara C. de Souza, Vera L. Gil-da-Silva-Lopes, Táris P. Vieira.

Resumo

Os objetivos deste estudo foram descrever a prevalência de aberrações cromossômicas detectadas pelo cariótipo em pacientes com suspeita de SD 22q11.2 e caracterizar os cromossomos marcadores encontrados. Entre 200 casos com suspeita da síndrome, o exame do cariótipo revelou alterações relevantes em outras regiões cromossômicas, diferentes de 22q11.2, em 4,5% dos pacientes. Estes achados reforçam a utilidade do cariótipo na investigação de indivíduos com suspeita clínica da SD 22q11.2.

Palavras-chave:

Síndrome de deleção 22q11, cariótipo, aberrações cromossômicas.

Introdução

A síndrome de deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) é uma das condições genéticas mais frequentes em humanos. Caracteriza-se clinicamente por um espectro fenotípico bastante amplo, o que dificulta o diagnóstico clínico¹. Por isso, uma porcentagem significativa dos pacientes com suspeita clínica não apresenta deleção em 22q11.2 e permanece sem um diagnóstico conclusivo².

A deleção em 22q11.2 é muito pequena e na grande maioria das vezes não é detectada pela análise do cariótipo, sendo necessária a realização da técnica de Híbridação *in situ* fluorescente (FISH) ou outras técnicas moleculares. Entretanto, pacientes com suspeita clínica desta síndrome, podem apresentar alterações cromossômicas maiores envolvendo a região 22q11.2 ou outras regiões cromossômicas³, dentre elas os cromossomos marcadores supranumerários (CMS). Estes são cromossomos cuja origem não pode ser determinada com a técnica de bandamento G e estão relacionados a diversas anomalias cromossômicas e malformações⁴.

O presente estudo teve como objetivos descrever a prevalência de aberrações cromossômicas detectadas pelo cariótipo em casos com suspeita de SD 22q11.2 e caracterizar os cromossomos marcadores identificados.

Resultados e Discussão

Foram encaminhados ao Laboratório de Citogenética Humana da FCM/ UNICAMP, entre 2009 e 2016, 303 casos para investigação da deleção em 22q11.2. O cariótipo foi realizado para 200 casos, dos quais 14 apresentaram aberrações cromossômicas.

Das 14 alterações, três foram inversões do cromossomo 9. Essa alteração geralmente não causa qualquer consequência clínica aos portadores e é considerada como uma variação cromossômica normal na população. Em quatro casos, os pacientes também apresentaram deleção em 22q11.2 detectada pela técnica de FISH. As alterações cromossômicas identificadas nesses casos foram: 46,XY,del(22)(q11.2q11.2); 47,XY,+mar em 4% das metáfases analisadas; 47,XX,+mar em 100% das metáfases analisadas; e 46,XX,t(3;16)(q23;p12).

Em sete casos sem deleção em 22q11.2, outras alterações cromossômicas foram detectadas. Essas foram:

46,XY,der(9)ins(9;15)(q32;q12q21);

46,XY,der(11)ins(11;15)(p13;q24q26); 47,XX,+mar;
46,XX,t(3;16); 46,XY,del(22)(q13);
47,XX,+13[4]/46,XX[46] e 47,XXY.

Quanto à caracterização dos cromossomos marcadores, em dois casos o marcador foi visualizado em pacientes que também tinham deleção em 22q11.2. No primeiro, o marcador apresentou-se em baixa porcentagem e não pôde ser caracterizado. No segundo caso, a técnica de *array*-CGH (Hibridação Genômica Comparativa em *arrays*) não revelou ganho de nenhuma região cromossômica, mostrando que o cromossomo marcador provavelmente não possui regiões que contêm genes. No terceiro caso, em uma paciente sem deleção em 22q11.2, o cromossomo marcador pode estar contribuindo para as manifestações clínicas e está sendo investigado pela técnica de *array*-CGH.

Conclusão

Alterações relevantes em outras regiões cromossômicas, diferentes de 22q11.2, foram encontradas em 4,5% dos casos em que o cariótipo foi realizado. Estes achados estão de acordo com outros trabalhos realizados anteriormente^{3,4} e reforçam a utilidade do cariótipo neste grupo de pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos aos pacientes e suas famílias, a todos os geneticistas que encaminharam os pacientes e às agências de fomento: FAEPEX UNICAMP, CNPq e FAPESP.

¹Shprintzen, RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 Years of Study. *Developmental Disabilities* 2008;14:3-10.

² Vieira TP, Sgardioli IC, Gil-da-Silva-Lopes VL. Genetics and Public Health: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of 22q11.2 Deletion in Brazil and Suggestions for Implementing Genetic testing. *J Community Genet* 2013;4(1):99-106.

³Fernández L, Lapunzina P, Pajares IL, et al.. Unrelated Chromosomal Anomalies Found in Patients With Suspected 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1134-41.

⁴ Smith A, St Heaps L, Robson L. Apparently unrelated cytogenetic abnormalities among 462 probands referred for the detection of del(22q) by FISH. *Am J Med Genet* 2002;113(4):346-50.