Rev. Méd. Paraná, Curitiba.
2021; 79(2):104-106 DOI: 10.55684/79.2.1660 (disponível em 06/2022)

Relato de Caso

IDENTIFICAÇÃO DE DELEÇÃO TERMINAL 3P EM PACIENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

IDENTIFICATION OF 3P TERMINAL DELETION IN PATIENT WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Mateus **ROCCO**[1], Beatriz Sayuri **NAKAMURA**[1], Cassio **ZINI**[1], Carlos Hespanha **MARINHO JUNIOR**[1], Bruno **PEROTTA**[1], Salmo **RASKIN**[2], Liya Regina **MIKAMI**[1,2]

REV. MÉD. PARANÁ/1660

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) consiste em uma série de déficits de interação social e comportamentos sensitivo-motores repetitivos (além de outros problemas como déficit intelectual presente em 50% dos pacientes), sendo resultado de alterações no desenvolvimento cerebral e remodelação neuronal que ocorrem logo no início da vida[6,28]. Sua prevalência vem aumentando nos últimos anos, de modo que a doença acomete cerca de 1-2% da população mundial atualmente[28]. Estima-se, ainda, que os custos anuais associados ao autismo (tanto diretamente quanto indiretamente) podem chegar a quase US$ 500 bilhões em 2025 somente nos Estados Unidos[15].

Devido à grande heterogeneidade de sintomas e da apresentação clínica entre os portadores, o diagnóstico definitivo é um tópico ainda muito discutido[17,19]. De modo geral, ele se baseia no comportamento do indivíduo levando em consideração aspectos de duas áreas: comunicação social e comportamentos sensitivo-motores repetitivos e restritos[19]. Recentemente, diversos estudos demonstraram que o autismo possui causa multifatorial, com muitos deles apontando para forte contribuição genética[21,26,28]. Estima-se que cerca de 25-35% dos casos de TEA estejam associados à causa genética. Mutações em diversos genes, como CHD8, NRXN1, SHANK1 e SHANK2 já foram associadas ao transtorno[9,21,28].

Outra síndrome de origem genética, que assim como o autismo está associada ao desenvolvimento neurológico é a síndrome da deleção terminal 3p. Ela consiste em um distúrbio muito raro caracterizado por deleções na região distal do braço curto do cromossomo 3. O primeiro relato desta doença foi feito em 1978 por Verjaal e De Nef, e desde então, poucos casos da doença foram publicados[18]. Segundo Malmgren[18], até 2007 menos de 30 pacientes com a síndrome haviam sido relatados na literatura. Suas principais características incluem baixo peso ao nascimento, microcefalia, trigonocefalia, hipotonia, déficit intelectual e do crescimento, ptose e micrognatia. Outras manifestações incluem defeitos cardíacos congênitos, má-formação renal e do trato gastrintestinal[13,24]. Acredita-se que a extensão mínima de deleção deva ser de 1.5 Mb, envolvendo os genes CRBN e CNTN4, além de um novo gene candidato, o CHL1, o qual aparentemente desempenha importante função na determinação do desenvolvimento mental[12].

Devido à forte influência genética e ao fato de ambas as síndromes apresentarem alterações no desenvolvimento neurológico e psicomotor, supõe-se que mutações em determinados genes possam favorecer o desenvolvimento do transtorno do espectro autista e da síndrome do 3p de forma simultânea. Alguns autores verificaram a associação de genes com o surgimento de déficits neurológicos nas duas síndromes, com destaque para os genes CNTN4, CNTN6, CHL1, CRBN e ITPR1[3,7-8,10,25]. Os genes CNTN4 e CNTN6 são responsáveis por codificar proteínas presentes na membrana neuronal que funcionam como um adesivo celular e podem contribuir para a formação de conexões entre os axônios[3,10]. Fernandez et al.[8] e Roohi et al.[25] relacionam a deleção do gene CNTN4 com o fenótipo típico da síndrome do 3p e com a presença do déficit intelectual; porém, não há consenso sobre isso. Desta forma, é importante que novas evidências relacionadas à associação entre a síndrome do 3p e o transtorno do espectro autista sejam estudadas de forma mais aprofundada.

O objetivo desse relato consiste em descrever o caso de um paciente de 16 anos diagnosticado com síndrome de deleção terminal 3p e transtorno do espectro autista, bem como abordar as possíveis correlações genéticas entre ambas as síndromes.

RELATO DO CASO

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob parecer n° 241.525. Foi realizada uma análise retrospectiva do prontuário do paciente. Os exames de sangue e análise molecular foram realizadas previamente ao início deste trabalho.

O paciente nasceu a termo no ano de 2003 pesando 3.460 g e com 49 cm de altura. Teve Apgar 9 e 10 no primeiro e no quinto minuto de vida, respectivamente. É o segundo filho de pais não consanguíneos (Figura). Possui uma irmã mais velha, que não apresenta qualquer alteração fenotípica (III-1). Durante a gestação a mãe apresentou dispneia nos últimos meses e foi encaminhada para a realização de cesariana. O paciente não apresentou má formações orais, cardíacas ou intestinais, porém foram observadas alterações em tórax esquerdo (sendo este mais alto que o direito), na coluna vertebral e na clavícula direita. Não há histórico de déficit intelectual na família, assim como de outras anomalias congênitas. A mãe negava abortos prévios. Foi relatado que o avô materno (I-2) possuía dificuldade para ler e escrever; porém, nunca foi feito investigação clínica e genética.

Foram realizados os exames de cariótipo, hibridação in situ por fluorescência e a-CGH. É técnica que permite investigar simultaneamente milhares de sequências genômicas para

Trabalho realizado na [1]Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; [2]Genetika – Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, PR, Brasil

ORCID
Mateus Rocco: https://orcid.org/0000-0001-6790-8011
Beatriz Sayuri Nakamura: https://orcid.org/0000-0003-3939-0918
Salmo Raskin: https://orcid.org/0000-0002-7191-0592
Liya Regina Mikami: https://orcid.org/0000-0003-1234-7549

DESCRITORES: *Transtorno do espectro autista. Deleção de genes.*
HEADINGS: *Autism spectrum disorder. Genes deletion.*

Endereço para correspondência: Mateus Rocco
Endereço eletrônico:mateusrocco099@gmail.com

a detecção de ganhos (duplicações) e perdas (deleções) de segmentos genômicos submicroscópicos. O DNA genômico do paciente foi isolado através da utilização de kit comercial (Zymo Research) padronizado e a sua qualidade e concentração foram analisadas através de um espectrofotômetro. A técnica do aCGH é baseada na hibridização de um DNA genômico e um DNA de referência, ambos marcados fluorescentemente, pareados por sexo para uma matriz de aligonucleotideo 180k. Tanto o DNA genômico do paciente relativo quanto o DNA de referência são representados por índices fluorescentes que são ainda quantificados por um software de análise de imagem e um software analítico. Resultados quantificados indicam cada sequência de DNA alvo como perda do número de cópias (deleção), ganho de números (duplicação) ou número de cópias normal.

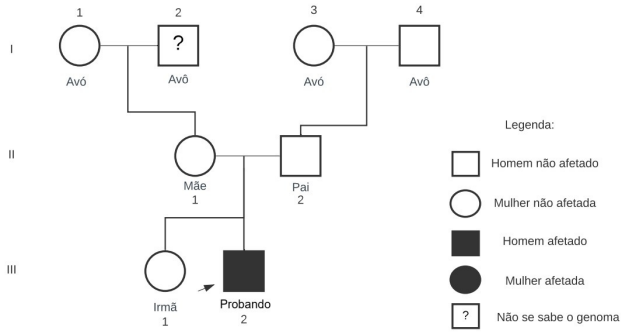

FIGURA - HEREDOGRAMA DO PACIENTE

O paciente também apresentou atraso no desenvolvimento psicomotor, de modo que conseguiu sentar-se perto de 1 ano de idade, andou com 1 ano e 10 meses, falou as primeiras palavras aos 2 anos e formou frases a partir dos 6 anos, com ecolalia. Durante esta fase do desenvolvimento foi diagnosticado com transtorno do espectro autista. Também apresentou dificuldade auditiva e atraso no crescimento na infância. Foram realizados tomografia computadorizada e ressonância magnética que não demonstraram nenhum tipo de alteração.

Hoje aos 18 anos apresenta boa saúde, nega alergias e possui estatura normal para a idade; contudo, devido aos problemas de má formação na coluna desenvolveu escoliose e em uso de colete para correção. Apresenta ainda, atraso psicomotor com dificuldade de coordenação das mãos, além de dificuldade na alfabetização com atraso para ler e escrever. Atualmente faz uso de óculos para presbiopia no olho esquerdo, com dioptria de +3,5. Frequenta o oitavo ano do ensino fundamental com uma professora auxiliar. Ao exame físico, apresentava face alongada, orelha displásica, epicanto e ptose palpebral. Possuia boa comunicação com os integrantes da família, porém demonstrava ansiedade e era repetitivo nas conversas. A mãe afirmava que ele não possuia muitas amizades na escola. Tinha comportamento infantil e dificuldade de socializar com pessoas desconhecidas; possuia facilidade de relacionamento com crianças mais novas e não apresentava alterações de comportamento em ambientes com sons de alta intensidade.

Em relação aos exames genéticos, o de cariótipo foi normal (46, XY). Os de hibridação in situ por fluorescência (FISH) e a-CGH evidenciaram microdeleção na região 3p26. 3p26.1 e microduplicação 3p26.1 1p24.3, resultado compatível com a síndrome de deleção terminal 3p, além do quadro clínico de autismo.

A microdeleção, com cerca de 5.739 Mb, encontrava-se na região terminal do braço curto do cromossomo 3, na região 3p26.3p26.1. e compreende um total de 21 genes (CHL1, CHL1-AS1, LINC01266, CNTN6, CNTN4-AS2, CNTN4-ASL1, IL5RA, TRNT1, CRBN, LRRN1, SETMAR, SUMF4, ITPR1-AS1, ITPR1, EGOT, BHLHE40-AS1, BHLHE40, ARL8B, EDEM1 e MIR4790). As coordenadas desta deleção eram: chr3: 93,947 – 5,832,866.

A microduplicação identificada foi de aproximadamente de 22.544 Mb, na região intersticial 3p26.1p24.3, 121 genes (GRM7-AS3, GRMA-AS2, GRM7, GRM7-AS1, LOC101927394, LMCD1-AS1, LMCD1, LINC00312, SSUH2, CAV3, OXTR, RAD18, SRGAP3, LOC101927416, SGGAP3-AS3, THUMPD3, THUMPD3-AS1, SETD5, LHFPL4, MTMR14, CPNE9, BRPF1, OGG1, CAMK1, TADA3, ARPC4, ARPC4-TTLL3, TTLL3, RPUSD3, CIDEC, JAGN1, IL17RE, IL17RC, CRELD1, PRRT3, PRRT3-AS1, EMC3, EMC3-AS1, LOC401052, CIDECP, FANCD2, FANCD2OS, BRK1, VHL, IRAK2, TATDN2, LINC00852, GHRLOS, GHRL, SEC13, MIR378B, MIR885, ATP2B2, ATP2B2-IT2, LINC00606, SLC6A11, SLC6A1-AS1, SLC6A1, HRH1, ATG7, VGLL4, TAMM41, SYN2, TIMP4, PPARG, TSEN2, MKRN2OS, MKRN2, RAF1, TMEM40, CAND2, RPL32, SNORA7A, LOC105376955, IQSEC1, NUP210, HDAC11-AS1, HDAC11, FBLN2, SNORA93, LINC00620, WNBT7A, FGD5P1, TPPXL, CHCHD4, TMEM43, XPC, LSM3, LINC01267, SLC6A6, GRIP2, CCFC174, C3orf20, LOC152274, FGD5, FGD5-AS1, NR2C2, MRPS25, RBSN, COL6A4P1, CAPN7, SH3BP5, SH3BP5-AS1, METTL6, EAF1, COLQ, MIR4270, HACL1, BTD, MIR3134, ANKRD28, MIR536, GALNT15, DPH3, OXNAD1, RFTN1, LINC00690, DAZL, MIR3714, PLCL2, TBC1D5). As coordenadas desta deleção eram: chr3: 5,902,734 –17,446,444.

DISCUSSÃO

A manifestação clínica do transtorno do espectro autista (TEA) geralmente apresenta muita variabilidade no que se refere aos tipos de sintomas, formas de apresentação e grau de severidade[20]. Na maioria dos casos, alterações na interação social e atrasos na linguagem consistem nas principais características em crianças autistas com menos de 3 anos[26]. Fato este, que foi observado no paciente do presente relato, o qual conseguiu formar frases completas somente a partir dos 6 anos, apresentando ainda ecolalia persistente (outra característica muito associada ao TEA)[20], dificuldade em interações sociais que mantém até a idade atual e comportamento repetitivo nas conversas.

Por outro lado, a síndrome de deleção terminal 3p geralmente envolve deleções maiores, podendo chegar até 12 Mb, e sendo a extensão mínima de 1.5 Mb[12-13,23]. No presente caso, a deleção encontrada foi de aproximadamente 5.739 Mb, corroborando com os dados encontrados na literatura. No entanto, vale destacar que alguns relatos revelaram deleções menores e suficientes para gerar o fenótipo da síndrome, como no artigo de Peltekova[22], o qual reportou uma deleção intersticial na região 3p25 de 0.643 Mb em um indivíduo. Assim como é relatado nos casos de síndrome do 3p, o paciente analisado apresentou atraso importante no desenvolvimento psicomotor, bem como atraso no crescimento na infância, o qual também é comumente reportado nesta síndrome[18]. Quanto às características do exame físico, em especial no que diz respeito aos dismorfismos faciais, o paciente apresentou somente algumas das características mais comuns da síndrome, com destaque para orelha displásica, epicanto e ptose palpebral, os quais foram encontrados na maioria dos relatos na literatura[4-5,18]. Outras características, como micrognatismo, filtro alongado, ponte nasal baixa, microcefalia e/ou trigonocefalia não foram associados a síndrome. Outro aspecto que divergiu da literatura foi seu peso ao nascer, que foi normal (3.460 gramas), enquanto a literatura no geral associa baixo peso ao nascimento[18]. Estas características divergentes podem eventualmente estar associadas à microduplicação na região intersticial 3p26.1p24.3 encontrada no paciente. Entretanto, vale destacar que microduplicações são pouco citadas na literatura, uma vez que são raros os casos encontrados e analisados. Com isso, pouco

se sabe sobre o real impacto que as microduplicações podem trazer para o desenvolvimento psicomotor dos indivíduos[24,16].

Relatos na literatura apontaram para uma associação entre a síndrome do 3p e o transtorno do espectro autista. Um exemplo seria no relato de Gunnarsson[11], onde é reportado o caso de um indivíduo com uma deleção intersticial na região 3p25.3-p26.1. No artigo, além dos dismorfismos característicos da síndrome do 3p, como hipertelorismo, ptose palpebral, estrabismo e filtro alongado, o paciente em questão apresentava comportamentos sugestivos de autismo, como pouco contato visual, dificuldade para interagir socialmente e foco em objetos na sua proximidade. Outro exemplo seria no artigo de Kashevarova et al.[12], onde é relatado o caso de um indivíduo com uma deleção na região 3p26.3 que não apresentou alterações dismórficas, porém teve desenvolvimento psicomotor atrasado e foi diagnosticado com autismo atípico. Kellogg[14] apresentou o caso de um paciente com deleção na região 3p25.3, com déficit neurológico, alterações dismórficas como filtrum alongado e orelhas com implantação baixa e diagnóstico de transtorno do espectro autista.

Dentre os genes deletados neste paciente, os principais genes que podem estar associados à sua apresentação clínica são o CNTN-4 (Contactina-4), CHL1, CNTN-6 (Contactina-6), CRBN e ITPR-1, os quais são estão intrinsicamente associados ao desenvolvimento neuropsicomotor e cujas deleções estão relacionadas em muitos casos com o TEA e com a síndrome do 3p. A deleção destes genes pode justificar, portanto, a manifestação concomitante da síndrome do 3p e do autismo no paciente do presente relato[1-3,7-8,10,25,27].

A apresentação clínica descrita, associado aos dados encontrados na literatura, corroboram para possível associação entre a presença da síndrome da deleção terminal do 3p e o transtorno do espectro autista. Contudo, ainda são necessários mais estudos e análises quanto ao tema, visto que os aspectos genéticos relacionados ao autismo ainda permanecem relativamente desconhecidos, mas a região terminal 3p é uma forte candidata a conter genes associados a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento do TEA.

REFERÊNCIAS

Angeloni D, Lindor NM, Pack S, Latif F, Wei MH, Lerman MI. CALL gene is haploinsufficient in a 3p- syndrome patient. Am J Med Genet. 1999;86(5):482-5.

Bakkaloglu B, O'Roak BJ, Louvi A, Gupta AR, Abelson JF, Morgan TM, Chawarska K, Klin A, Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Tanriover G, Abrahams BS, Duvall JA, Robbins EM, Geschwind DH, Biederer T, Gunel M, Lifton RP, State MW. Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. Am J Hum Genet. 2008;82(1):165-73.

Barber JCK. Terminal 3p deletions: Phenotypic variability, chromosomal non-penetrance, or gene modification? Am J Med Genet. 2008;146A(14):1899–1901.

Benini D, Vino L, Vecchini S, Fanos V. 46, XY, del (3) (pter-->p25) syndrome: further delineation of the clinical phenotype. Eur J Pediatr. 1999;158(12):955-7.

Cargile CB, Goh DL, Goodman BK, Chen XN, Korenberg JR, Semenza GL, Thomas GH. Molecular cytogenetic characterization of a subtle interstitial del(3)(p25.3p26.2) in a patient with deletion 3p syndrome. Am J Med Genet. 2002 A;109(2):133-8.

Cottrell CE, Bir N, Varga E, Alvarez CE, Bouyain S, Zernzach R, Thrush DL, Evans J, Trimarchi M, Butter EM, Cunningham D, Gastier-Foster JM, McBride KL, Herman GE. Contactin 4 as an autism susceptibility locus. Autism Res. 2011;4(3):189-199.

Dijkhuizen T, van Essen T, van der Vlies P, Verheij JBGM, Sikkema-Raddatz B, van der Veen AY, Gerssen-Schoorl KBJ, Buys CHCM, Kok K. FISH and array-CGH analysis of a complex chromosome 3 aberration suggests that loss of CNTN4 and CRBN contributes to mental retardation in 3pter deletions. Am J Med Genet. 2006;140(22):2482–2487.

Fernandez T, Morgan T, Davis N, Klin A, Morris A, Farhi A, et al. Disruption of contactin 4 (CNTN4) results in developmental delay and other features of 3p deletion syndrome. Am J Hum Genet. 2004;74:1286–93.

Gangi DN, Usher LV, Messinger DS. An exploration of common dopaminergic variants and behavior problems in siblings at high risk for autism spectrum disorder. Infant Behav Dev. 2017 Nov;49:267-271.

Griswold AJ, Ma D, Cukier HN, Nations LD, Schmidt MA, Chung RH, Jaworski JM, Salyakina D, Konidari I, Whitehead PL, Wright HH, Abramson RK, Williams SM, Menon R, Martin ER, Haines JL, Gilbert JR, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA. Evaluation of copy number variations reveals novel candidate genes in autism spectrum disorder-associated pathways. Hum Mol Genet. 2012;21(15):3513-23.

Gunnarsson C, Foyn BC. Molecular characterization and clinical features of a patient with an interstitial deletion of 3p25.3-p26.1. Am J Med Genet A. 2010;152A(12):3110-4.

Kashevarova AA, Nazarenko LP, Schultz-Pedersen S, Skryabin NA, Salyukova OA, Chechetkina NN, Tolmacheva EN, Rudko AA, Magini P, Graziano C, Romeo G, Joss S, Tümer Z, Lebedev IN. Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: CNTN6 as a new candidate gene for intellectual disability. Mol Cytogenet. 2014;7(1):97.

Kaur A, Khetarpal S. 3p deletion syndrome. Indian Pediatr. 2013;50(8):795-6.

Kellogg G, Sum J, Wallerstein R. Deletion of 3p25.3 in a patient with intellectual disability and dysmorphic features with further definition of a critical region. Am J Med Genet A. 2013;161A(6):1405-8.

Leigh JP, Du J. Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States. J Autism Dev Disord. 2015;45(12):4135-9.

Li C, Liu C, Zhou B, Hu C, Xu X. Novel microduplication of CHL1 gene in a patient with autism spectrum disorder: a case report and a brief literature review. Mol Cytogenet. 2016;9:51.

Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet. 2018;392(10146):508-520.

Malmgren H, Sahlén S, Wide K, Lundvall M, Blennow E. Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review. Am J Med Genet A. 2007;143A:2143–9.

Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. Neurosci Bull. 2017;33(2):183-193..

Mukherjee SB. Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and Management. Indian J Pediatr. 2017;84(4):307-314.

Nisar S, Hashem S, Bhat AA, Syed N, Yadav S, Azeem MW, Uddin S, Bagga P, Reddy R, Haris M. Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. Aging (Albany NY). 2019 Nov 19;11(22):10742-10770.

Peltekova IT, Macdonald A, Armour CM. Microdeletion on 3p25 in a patient with features of 3p deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2583-6.

Riess A, Grasshoff U, Schäferhoff K, Bonin M, Riess O, Horber V, Tzschach A. Interstitial 3p25.3-p26.1 deletion in a patient with intellectual disability. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2587-90.

Riley JD, Stefaniuk CM, Erenberg F, Erwin AL, Palange L, Astbury C. Chromosome 3p Inverted Duplication with Terminal Deletion: Second Postnatal Case Report with Additional Clinical Features. Case Rep Genet. 2019;2019:5384295.

Roohi J, Montagna C, Tegay DH, Palmer LE, DeVincent C, Pomeroy JC, Christian SL, Nowak N, Hatchwell E. Disruption of contactin 4 in three subjects with autism spectrum disorder. J Med Genet. 2009;46(3):176-82.

Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. Am Fam Physician. 2016;94(12):972-979.

Takagishi J, Rauen KA, Drumheller T, Kousseff B, Sutcliffe M. Chromosome 3p25 deletion in mother and daughter with minimal phenotypic effect. Am J Med Genet. 2006; 140(14):1587–1593.

Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. J Appl Genet. 2019;60(1):37-47.