

# Síndrome de microdeleção 2q32 em paciente da Amazônia ocidental

Wilyan Dias Cosmo de Oliveira , Christian Rogers Gomes da Silva , Christopher Harrison Salomão Andrade , Edilson Moreira Borges , Gabriele Batista de Sá , Joshua Werner Bicalho da Rocha 

## RESUMO

**Introdução:** As deleções intersticiais envolvendo a região 2q31q32 são reconhecidas como um transtorno clínico, envolvendo diversas manifestações como deficiência intelectual, retardo no crescimento, distúrbios comportamentais e dismorfologias faciais. Os números reduzidos de relatos de pacientes acometidos por essa síndrome contribui para que as correlações genótipos-fenótipos sejam difíceis de se fazer. **Relato de caso:** Paciente com inversão do braço longo do cromossomo 2 [46, XX,inv(2)(q21q33)]. Apresentou ao exame físico dismorfológico fronte proeminente, epicanto, ponte nasal baixa, filtro nasolabial longo e lábio superior fino. Ao exame neurológico, apresentava hipotonia. **Discussão:** Uma correta interpretação cromossômica pode não só identificar a síndrome de microdeleção como também, descartar ou confirmar possíveis diagnósticos diferenciais, deixando evidente a necessidade e a importância de se reconhecer e documentar os casos.

**Palavras-chave:** Genética, Deleção cromossômica, Cromossomos humanos par 2.

## INTRODUÇÃO

Nas anormalidades cromossômicas estruturais, quebras podem surgir durante a divisão celular dando origem a deleções, inserções ou translocações. As deleções constituem perda de material genético, as inserções representam a adição e as translocações correspondem à inserção de material genético de um cromossomo por acréscimo ou substituição em outro cromossomo<sup>1</sup>.

De acordo com Ferreira *et al.*<sup>2</sup>, as deleções intersticiais envolvendo a região 2q31q32 são consideradas patogênicas e causam um transtorno clínico, apresentando como manifestações mais comuns a deficiência intelectual, o retardo no crescimento, dismorfias faciais distintas e distúrbios comportamentais.

A síndrome de deleção desta região foi inicialmente descrita por Van Buggenhout *et al.*<sup>3</sup>, a partir do relato de quatro pacientes com deleções 2q32q33. Posteriormente, a identificação de outros dois pacientes levou à nomeação do fenótipo clínico como Síndrome de Deleção 2q31.2q32.3<sup>4</sup>.

Existem aproximadamente 40 pacientes descritos na literatura, mas, de acordo com Cormack *et al.*<sup>5</sup>, um número significativo desses casos não é altamente resolutivo, portanto, as

correlações genótipos-fenótipos têm sido difíceis de se fazer.

Os avanços da citogenômica molecular permitiram alcançar maior resolução na caracterização de rearranjos menores, assim como uma caracterização genótipo-fenótipo mais precisa<sup>6</sup>.

A técnica de Hibridização Genômica Comparativa (CGH) baseada em Microarray é uma técnica analítica relativamente nova e de alta resolução, que permite a análise detalhada de todo o genoma, podendo detectar alterações cromossômicas microscópica e submicroscópica que causam doença. Nela é possível detectar perdas (deleções) e/ou ganhos (duplicação) de material genético em todos os cromossomos simultaneamente, com uma sensibilidade e especificidade significativamente maior do que os exames citogenéticos convencionais<sup>7</sup>.

Neste estudo, relatamos o caso de uma paciente com inversão cromossômica do braço longo do cromossomo 2 e síndrome de deleção do braço longo do mesmo cromossomo. Foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aos genitores da paciente e, após assinado, uma cópia ficou em posse dos genitores e uma cópia foi anexada ao prontuário da paciente. E por ser considerado pesquisa de braço único, do tipo

Universidade Federal de Rondônia (UNIR). Departamento de Medicina, Porto Velho (RO), Brasil.



relato de caso, não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CE).

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino de 1 ano e 3 meses, com história clínica de dismorfias faciais evidenciadas ao nascimento. Durante nossa primeira avaliação, os genitores apresentaram queixas de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, relatando que paciente teve sustento cefálico com 3 meses, sentou sem apoio com 7 meses, falou suas primeiras palavras com 1 ano e, até o presente momento, não ficava em pé mesmo com apoio.

Nos antecedentes gineco-obstétricos, a genitora de 33 anos era G3P1A2 (abortos espontâneos de 8 e 12 semanas). Sem intercorrências gestacionais, realizou pré-natal desde o primeiro trimestre, fazendo uso de levotiroxina 50mcg durante toda a gestação, por diagnóstico prévio de hipotireoidismo. A paciente cujo caso relatado em questão, foi nascida de parto cesariana a termo (38 semanas), peso ao nascimento de 3170 g, 51 cm de comprimento, perímetro cefálico de 35 cm, Apgar 8/9.

Na história patológica progressiva e familiar, a genitora da paciente apresentava de comorbidade o diagnóstico de hipotireoidismo prévio. Ademais, a genitora não possui casos semelhantes ou doenças genéticas na família. O genitor tinha 39 anos, igualmente sem comorbidades. No entanto, apresentava primo de 1º grau com Transtorno do Espectro Austista (TEA), sem outros casos na família e sem histórico de doenças genéticas na família.

Ao exame físico geral, a paciente apresentava peso de 8,950 gramas (p15), altura de 77 centímetros (p50) e perímetro cefálico de 46 centímetros (p50). Estava em bom estado geral, mucosas úmidas e coradas, colaborativa. Ao exame físico dismorfológico (Figura 1), apresentava fronte proeminente, epicanto bilateral discreto, ponte nasal baixa, filtro nasolabial longo e lábio superior fino. Ao exame neurológico, apresentava hipotonia.

Durante essa primeira avaliação a genitora traz consigo alguns exames complementares que foram solicitados ao nascimento. Dentre esses exames, o ecocardiograma demonstrou canal arterial patente sem repercussão hemodinâmica e ultrassonografia transfontanelar normal.

Durante as avaliações subsequentes, foram solicitados ecocardiograma, ultrassonografia de rins

e vias urinárias, tomografia computadorizada de crânio, ressonância nuclear magnética de crânio, eletroencefalograma e ultrassonografia de abdome, todos dentro dos parâmetros normais.

Diante dos resultados dos exames complementares normais e dos achados dismorfológicos, foi levantado a hipótese de síndrome de Down sendo solicitado exame de cariótipo com bandeamento G (Figura 2). O resultado evidenciou inversão do braço longo do cromossomo 2 [46, XX,inv(2)(q21q33)].

Devido à alteração evidenciada no cariótipo da paciente, foram solicitados os exames de cariótipo dos genitores, que apresentaram resultados normais. Diante do quadro da paciente, foi complementada a investigação com a análise cromossômica por microarray (SNP-array) que evidenciou a microdeleção do braço longo do cromossomo 2 {arr[GRCh37] 2q32.1q32.3 (185870918\_196963028)x1}, que foi classificada como patogênica (Figura 3).

A interpretação do resultado SNP-array 750k apresenta a deleção 2q32.1q32.3 de tamanho mínimo de 11.092Kb (1858870918\_196963028, GRCh37). Estão presentes nessa região 52 genes, pseudogenes e miRNAs. Dentre estes, estão contemplados no



Figura 1. Fenótipo da paciente.

OMIM () associado a condições de base molecular conhecida: CALCRL (114190), COL3A1 (120180), COL5A2 (120190), F5TP2 (615796), GLS (138280), HIBCH (610690), MSTN (601788), STAT1 (500555), STAT4 (500558).

Nos bancos de dados ClinGen, CLInVar e Decipher, há registro de deleções de tamanho menor detectado no paciente sob análise e receberam classificação de patogênica. Já no banco de dados de controles populacionais DGV e no grupo controle

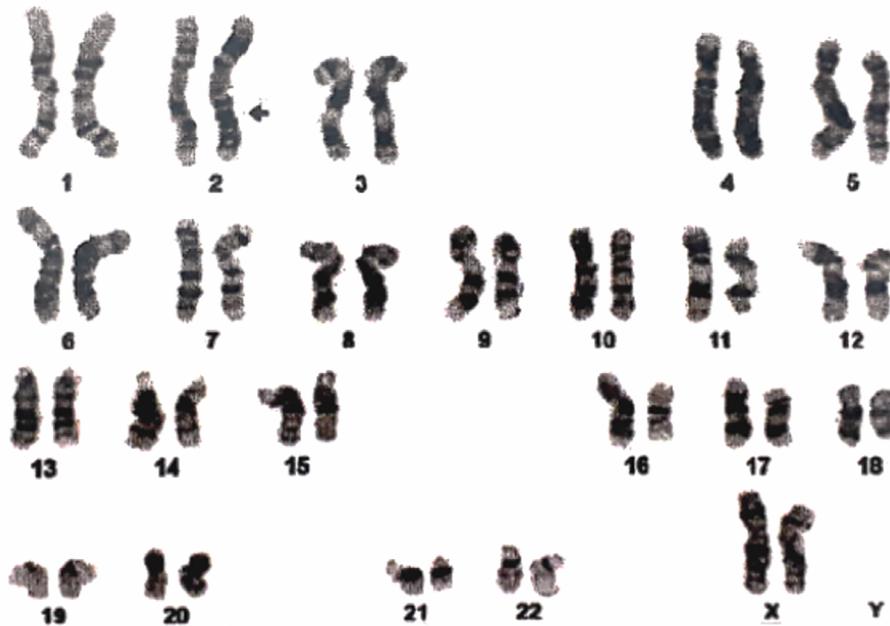


Figura 2. Cariótipo com banda G

arr[GRCh37] 2q32.1q32.3(185870918\_196963028)x1

- Presença da deleção no cromossomo 2, banda q32.1q32.3, região 185870918\_196963028.
- Foram identificadas diversas regiões com perda de heterozigose, conforme tabela abaixo

Descrição das regiões com perda de heterozigose (LOH)

Posição Genômica	Tamanho (kb)
arr[GRCh37] 2q32.3q33.1(194818763_197828651)x2 hmz	3.009
arr[GRCh37] 3q24(143489746_146574234)x2 hmz	3.084
arr[GRCh37] 3q26.1(163350125_166598939)x2 hmz	3.248
arr[GRCh37] 4q32.1(157929783_161422597)x2 hmz	3.492
arr[GRCh37] 6q16.1q16.2(95122845_99687240)x2 hmz	4.564
arr[GRCh37] 11p11.2p11.12(47236567_51550787)x2 hmz	4.314
arr[GRCh37] 11q13.1q13.3(65845636_68860872)x2 hmz	3.015
arr[GRCh37] 11q22.3q23.2(109680151_113317745)x2 hmz	3.637
arr[GRCh37] 12q24.11q24.21(111154787_114916300)x2 hmz	3.761
arr[GRCh37] 15q15.1q21.1(42760158_47590896)x2 hmz	4.830
arr[GRCh37] 19q13.2q13.31(40357662_44311132)x2 hmz	3.953
arr[GRCh37] 19q13.33q13.41(48792517_52371928)x2 hmz	3.579
arr[GRCh37] Xp11.22p11.1(53821794_58227320)x2 hmz	4.405
arr[GRCh37] Xq11.1q12(62036670_67384857)x2 hmz	5.348
arr[GRCh37] Xq13.1q13.3(70273716_75287494)x2 hmz	5.013

Figura 3. Análise cromossômica por SNP-array 750k

do CNV, não há registro de deleções de tamanho semelhante. Portanto, a deleção 2q32.1q32.3 preenche os critérios para ser considerada patogênica.

## DISCUSSÃO

A paciente teve o diagnóstico confirmado por meio da investigação com microarray cromossômico, evidenciando uma síndrome de microdeleção do cromossomo 2 {arr[GRCh37] 2q32.1q32.3 (185870918\_196963028)x1}. São relatados casos na literatura de pacientes que possuem microdeleções envolvendo a região 2q32.1q32.3, e aqui podemos fazer um levantamento dos principais achados clínicos apresentados por esses pacientes. Com relação ao crânio e face, houve maior frequência em ossos assimétricos e planos, testa alta, constrição bitemporal, hipoplasia média da face, abertura maxilar limitada, microsomia hemifacial, boca pequena e testa retangular e proeminente. Com relação aos olhos, houve achados de hipertelorismo, dacriocistite, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, catarata bilateral e esotropia. A respeito das orelhas há descrição de algumas pequenas anormalidades da orelha externa. Outros achados também incluíam: oligodontia, aglomeração dentária, úvula bífida, fenda palatina, micrognatia, cabelos escassos, defeitos no septo interventricular<sup>2,3,6-10</sup>.

Ao comparar com os achados da paciente em questão, ao exame dismorfológico com fronte proeminente, epicanto bilateral discreto (mais à esquerda), ponte nasal baixa, filtro nasolabial longo, lábio superior fino, sem outras dismorfias aparentes. Exame neurológico: hipotonia apendicular e senta sem apoio<sup>2</sup>. Observa-se que ela não possui vários dos achados já descritos na literatura para pacientes com a mesma síndrome, o que pode ser explicado pela imensa variedade de achados clínicos que os pacientes com microdeleções nessa região podem apresentar.

Com relação ao comportamento desses pacientes descritos na literatura, podemos citar: humor agressivo e imprevisível, hábitos alimentares descontrolados, ansiedade, automutilação, transtorno obsessivo-compulsivo, hiperatividade, comportamento autista, ou mesmo ainda relato de ausência de distúrbios comportamentais. Já com relação à fala, há relatos desde a ausência até a fala normal e ativa<sup>6-8</sup>.

A inespecificidade e a variabilidade fenotípica da síndrome de microdeleção do cromossomo 2 demonstram a importância que o diagnóstico

possui, como também evidencia a dificuldade em sua obtenção<sup>2,10</sup>. É imprescindível que se faça a identificação e análise criteriosa do quadro clínico apoiadas em um teste de ampla sensibilidade, ainda que sejam testes com alto custo e pouco acessíveis, sendo raros os centros que dispõem de infraestrutura para realização dos mesmos. De todo modo, a importância do diagnóstico consiste na perspectiva de possibilitar um manejo clínico adequado desses pacientes, assim como um aconselhamento genético embasado e preciso.

Nesse sentido, a inserção de relatos, como o presente caso, na literatura contribui significativamente para o intercâmbio de dados. É de suma importância que se descreva com exatidão não somente as características relevantes sobre sinais e sintomas frequentes, como também os planos terapêuticos, de modo a possibilitar a longo prazo a comparação dos casos existentes. Ademais, ressalta-se a relevância da correta interpretação cromossômica que pode não somente identificar a síndrome de microdeleção 2q32.1q32.3 como também descartar ou confirmar possíveis diagnósticos diferenciais.

## REFERÊNCIAS

1. Kuczynski E. Anormalidades cromossômicas esporádicas associadas à síndrome autística. *Infanto - Rev Neuropsiq da Inf e Adol* [Internet]. 1996 [citado 06 de julho de 2021];4(2):26-36. Disponível em: [http://www.psiquiatria infantil.com.br/revista/edicoes/Ed\\_04\\_2/in\\_10\\_07.pdf](http://www.psiquiatria infantil.com.br/revista/edicoes/Ed_04_2/in_10_07.pdf)
2. Ferreira SI, Matoso E, Venâncio M, Saraiva J, Melo JB, Carreira IM. Critical region in 2q31.2q32.3 deletion syndrome: Report of two phenotypically distinct patients, one with an additional deletion in Alagille syndrome region. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2012 [citado 06 de julho de 2021];5:25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460744/#B1>
3. Van Buggenhout G, Van Ravenswaaij-Arts C, Mc Maas N, Thoelen R, Vogels A, Smeets D, et al. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2005 [citado 07 de julho de 2021];48: 276- 289. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez8.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1769721205000832>.
4. Prontera P, Bernardini L, Stangoni G, Capalbo A, Rogaia D, Ardisia C, et al. 2q31.2q32.3 deletion syndrome: Report of an adult patient. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2009 [citado 07 de junho de 2021];149A:706-712. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez8.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1769721205000832?via%3Dihub>

5. Cormack AM, Taylor J, Gregersen N, George AM, Love DR. Delineation of 2q32q35 Deletion Phenotypes: Two Apparent "Proximal" and "Distal" Syndromes. *Case Reports in Genetics* [Internet]. 2013 [citado 07 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crig/2013/823451/>
6. Cocchella A, Malacarne M, Forzano F, Marciano C, Pierluigi M, Perroni L, et al. The Refinement of the Critical Region for the 2q31.2q32.3 Deletion Syndrome Indicates Candidate Genes for Mental Retardation and Speech Impairment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2010 [citado 07 de junho 2021];153B:1342-1346. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31107>
7. A Hibridização Genômica Comparativa em array - aCGH - Rev NEHP-STI/UFBA [Internet]. 2021 [citado 12 de junho de 2022];4(2):26-36. Disponível em: <https://genetica.hupes.ufba.br/hibridizacao-genomica-comparativa-em-array-acgh>
8. Rifai L, Port-Lis M, Tabet A, Bailleul-Forestier I, Benzacken B, Drunat S, et al. Ectodermal dysplasia-like syndrome with mental retardation due to contiguous gene deletion: further clinical and molecular delineation of del(2q32) syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2010 [citado 14 de julho de 2021];152(1):111-117. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034071>
9. Mencarelli MA, Caselli R, Pescucci C, Hayek G, Zappella M, Renieri A, Mari F. Clinical and molecular characterization of a patient with a 2q31.2-32.3 deletion identified by array-CGH. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 [citado 14 de julho de 2021];143A(8):858-65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352388/>
10. Balasubramanian M, Smith K, Basel-Vanagaite L, Feingold MF, Brock P, Gowans GC, et al. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome-further delineation of the phenotype. *J Med Genet* [Internet]. 2011 [citado 14 de julho de 2021];48(5):290-298. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343628>

---

Autor Correspondente:

Wilyan Dias Cosmo de Oliveira  
academico.wilyan.unir@gmail.com

Editor:

Ada Clarice Gastaldi

Recebido: 31/08/2021

Aprovado: 10/08/2022

---