

Síndrome da duplicação intersticial na região cromossômica 15q11q13: um relato de caso

Interstitial duplication syndrome in the chromosomal region 15q11q13: a case report

Síndrome de duplicación intersticial en la región cromosómica 15q11q13: aporte de un caso

Recebido: 25/07/2022 | Revisado: 03/08/2022 | Aceito: 04/08/2022 | Publicado: 14/08/2022

Thaís Ribeiro Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5658-4151>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: thaisrgarcia13@hotmail.com

Miguel Carlos Azevedo Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7719-9749>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: miguelcarlosac@hotmail.com

Geraldo Santana Xavier Nunes Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-4002>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: gegeneto@hotmail.com

Eduarda Pereira Castanheira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1804-3864>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: eduarda_castanheira@hotmail.com

Paôlla Nayme Martins Morais Nicolau

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8754-5924>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: paollanmmn@hotmail.com

Eduardo Francisco Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1609-1918>
Universidade Evangélica de Goiás, Brasil
E-mail: edu192375173@hotmail.com

Thaís Bomfim Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3898-4650>
Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, Brasil
E-mail: thaisbteixeira@hotmail.com

Resumo

Introdução: A região cromossômica 15q11-13 contém um grupo de genes fundamentais para o neurodesenvolvimento normal e alterações nessa região resulta em síndromes diversas. Dentre as alterações mais frequentes, há deleções e duplicações cromossômicas. As duplicações da região cromossômica 15q11q13 ocorrem como um cromossomo supranumerário 15, podendo ocorrer como duplicações intersticiais. As principais manifestações clínicas são o comprometimento intelectual, problemas de visão, audição, dentição e em ossos e articulações. Atualmente, existem poucos casos relatados na literatura sobre essa condição genética, o que justifica a relevância deste estudo. **Objetivo:** Relatar um caso de duplicação na região cromossômica 15q11q13 e descrever as manifestações clínicas. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso de natureza qualitativa. **Relato de caso:** J.V.A.S., sexo masculino, oito anos, atendido na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em Anápolis – Goiás, Brasil, em 2017, diagnosticado com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e macrocrania. Sem intercorrências no parto. O paciente teve sustento cefálico aos seis meses, sentou-se com nove meses, andou e falou com um ano e dez meses. Frequenta escola e tem boa interação, porém tem dificuldade de aprendizagem. Em 2018, o CGH – ARRAY (aCGH) revelou a presença de uma duplicação em 15q11.2q13.1 de aproximadamente 6,1Mb classificada como patogênica. **Resultados e discussão:** Devido à raridade dessa síndrome, não foi encontrado um número satisfatório de artigos que tratasse especificamente dessa duplicação. **Conclusão:** Faz-se necessária a realização de mais estudos, a longo prazo e por meio de amostras satisfatórias, a fim de elucidar os principais aspectos envolvidos nessa patologia.

Palavras-chave: Deleção cromossômica; Duplicação cromossômica; Sinais e sintomas; Variação genética.

Abstract

Introduction: The chromosomal region 15q11-13 contains a group of genes essential for normal neurodevelopment and alterations in this region result in different syndromes. Among the most frequent alterations, there are chromosomal deletions and duplications. Duplications of chromosome region 15q11q13 occur as a supernumerary chromosome 15, and may occur as interstitial duplications. The main clinical manifestations are intellectual impairment, problems with

vision, hearing, teething and in bones and joints. Currently, there are few cases reported in the literature about this genetic condition, which justifies the relevance of this study. *Objective:* To report a case of duplication in the chromosomal region 15q11q13 and describe the clinical manifestations. *Methodology:* This is a case report of a qualitative nature. *Case report:* J.V.A.S., male, eight years old, attended at the Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), in Anápolis, Goiás, Brazil, in 2017, diagnosed with neuropsychomotor developmental delay (ADNPM) and macrocrania. No complications during childbirth. The patient had head support at six months, sat up at nine months, walked and talked at one year and ten months. He attends school and has good interaction, but has learning difficulties. In 2018, the CGH – ARRAY (aCGH) revealed the presence of a duplication in 15q11.2q13.1 of approximately 6.1Mb classified as pathogenic. *Results and discussion:* Due to the rarity of this syndrome, we did not find a satisfactory number of articles that specifically addressed this duplication. *Conclusion:* It is necessary to carry out more studies, in the long term and through satisfactory samples, in order to elucidate the main aspects involved in this pathology.

Keywords: Chromosomal deletion; Chromosomal duplication; Signs and symptoms; Genetic variation.

Resumen

Introducción: La región cromosómica 15q11-13 contiene un grupo de genes esenciales para el normal neurodesarrollo y las alteraciones en esta región dan lugar a diferentes síndromes. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran las deleciones y duplicaciones cromosómicas. Las duplicaciones de la región cromosómica 15q11q13 ocurren como un cromosoma 15 supernumerario y pueden ocurrir como duplicaciones intersticiales. Las principales manifestaciones clínicas son deterioro intelectual, problemas de visión, audición, dentición y en huesos y articulaciones. Actualmente, existen pocos casos reportados en la literatura sobre esta condición genética, lo que justifica la relevancia de este estudio. *Objetivo:* Reportar un caso de duplicación en la región cromosómica 15q11q13 y describir las manifestaciones clínicas. *Metodología:* Se trata de un reporte de caso de carácter cualitativo. *Caso clínico:* J.V.A.S., masculino, ocho años, atendido en la Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), en Anápolis, Goiás, Brasil, en 2017, diagnosticado con retraso del desarrollo neuropsicomotor (ADNPM) y macrocráneo. Sin complicaciones durante el parto. El paciente tenía soporte para la cabeza a los seis meses, se sentó a los nueve meses, caminó y habló al año y diez meses. Asiste a la escuela y tiene una buena interacción, pero tiene dificultades de aprendizaje. En 2018, el CGH – ARRAY (aCGH) reveló la presencia de una duplicación en 15q11.2q13.1 de aproximadamente 6,1 Mb clasificada como patógena. *Resultados y Discusión:* Debido a la rareza de este síndrome, no encontramos un número satisfactorio de artículos que traten específicamente esta duplicación. *Conclusión:* Es necesario realizar más estudios, a largo plazo y mediante muestras satisfactorias, para dilucidar los principales aspectos involucrados en esta patología.

Palabras clave: Deleción cromosómica; Duplicación cromosómica; Signos y síntomas; Variación genética.

1. Introdução

O cromossomo 15q11-13 contém um grupo de genes impressos essenciais para o neurodesenvolvimento normal dos mamíferos. Deficiências nos alelos 15q11-13 paternos ou maternos resultam em síndromes de Prader-Willi (SPW) ou Angelman, respectivamente, e as duplicações maternas levam a uma condição distinta que geralmente inclui transtornos do espectro autista (TEA) (Hogart et al., 2008).

Atualmente são descritos três distúrbios distintos do neurodesenvolvimento, os quais surgem principalmente de delecções ou duplicações que ocorrem no locus 15q11-q13: SPW, síndrome de Angelman e síndrome de duplicação 15q11-q13 (Kalsner; Chamberlain, 2015). As duplicações da região cromossômica 15q11q13 frequentemente ocorrem como um cromossomo supranumerário 15. Com menos frequência, elas podem ocorrer como duplicações intersticiais (Repetto et al., 1998).

Quanto às manifestações clínicas, estudos mostram o comprometimento do desenvolvimento e das habilidades intelectuais da criança, problemas de visão (miopia, estrabismo, astigmatismo e catarata), de audição (infecções de repetição), de dentição (deficiência de esmalte dentário e aumento do número de dentes) e em ossos e articulações (escoliose e dores articulares). Atualmente, existem poucos casos relatados na literatura médica sobre essa condição genética, o que justifica a relevância do presente estudo (Isles, 2017).

Diante disso, o presente estudo tem como principal objetivo relatar um caso de duplicação na região cromossômica 15q11q13 e descrever as principais manifestações clínicas apresentadas pelo paciente.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de caso com abordagem qualitativa (Lüdke & André, 1986; Yin, 2000; Adriana, et al., 2018). A pesquisa é centrada em uma condição genética rara (duplicação intersticial na região cromossômica 15q11q13) de um paciente do sexo masculino de oito anos de idade, com enfoque para as manifestações clínicas.

Os responsáveis pela criança assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo orientados pelos pesquisadores acerca do funcionamento da pesquisa. Assim, a pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Evangélica de Goiás e teve seu início mediante a sua aprovação. O protocolo de pesquisa encontra-se de acordo com a Resolução 466/12 do CNS, de 12 de dezembro de 2012, não apresentando nenhum óbice ético para sua execução, sendo o número de aprovação CAAE: 49771321.7.0000.5076.

O estudo foi realizado na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em Anápolis – Goiás, Brasil, durante os anos de 2021 e 2022. A APAE teve total ciência da pesquisa e permitiu a realização da coleta de dados na instituição. O processo de coleta de dados foi feito a partir do prontuário do paciente, com a orientação da médica assistente. Após a coleta, o trabalho foi escrito e concluído.

3. Relato de Caso

Paciente sexo masculino, oito anos, atendido na APAE, em Anápolis – Goiás, Brasil, em 2017, sendo diagnosticado com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e macrocrania. Ao nascimento, sua mãe tinha 37 anos e seu pai, 30 anos. Possui duas meio irmãs maternas, uma saudável, porém a outra possui deficiência intelectual, assimetria facial e micrognatia. Possui também um meio irmão paterno, o qual é agressivo e possui um déficit intelectual.

A gestação do paciente foi desejada, porém, não planejada. A mãe refere que teve um acidente automobilístico, mas sem sangramento e outras complicações, além de negar uso de teratógenos. O parto foi cesariano, com 37 semanas e 3 dias, nasceu com 2.870g, 48cm, perímetro cefálico de 33cm, Escala de Apgar 8/9, triagem auditiva e reflexo vermelho normais, tendo alta com a mãe dois dias após o parto. O paciente teve sustento cefálico aos seis meses, sentou-se com nove meses, andou e falou com um ano e dez meses. Frequenta escola e tem boa interação, porém tem dificuldade de manter a atenção e de aprendizagem.

Ecocardiograma feito em 2016, constatando valva tricúspide com folhetos finos e refluxo discreto. Apresenta rinopatia alérgica e adenoides hipertróficas, hiperextensibilidade de articulações e pele, pé plano e fenda palpebral discretamente para baixo. Em 2018 o CGH – ARRAY (aCGH) revelou a presença de uma duplicação em 15q11.2q13.1 de aproximadamente 6,1Mb classificada como patogênica, sendo recomendado o aconselhamento genético. Sua meio irmã foi diagnosticada com duplicação na mesma região 15q através do exame de MLPA, e apresenta um quadro semelhante ao do paciente e ao de sua mãe.

4. Resultados e Discussão

Segundo um estudo publicado na *Rare Chrome*, as duplicações de origem materna têm duas vezes mais probabilidade de ocorrer do que duplicações do cromossomo paterno nessa região do cromossomo 15. Os sintomas mais comuns manifestados nessa condição genética são: dificuldade de aprendizagem ou deficiência intelectual, dificuldade de fala e linguagem ou fala ausente, TEA ou outras dificuldades comportamentais, convulsões e espasmos, distúrbio do processamento sensorial, ansiedade e / ou labilidade emocional, hipotonia características faciais ligeiramente incomuns (Isles, 2017).

Sabe-se que o significado clínico de uma duplicação intersticial do cromossomo 15q11q13 ainda não está bem documentado. Essa anormalidade tem sido associada ao TEA e vários graus de deficiência intelectual. A variabilidade clínica parece ser influenciada pela origem parental da duplicação. Recomenda-se, portanto, a investigação da duplicação 15q11q13 não apenas em indivíduos com TEA, mas também em pacientes com inteligência normal baixa e dispraxia (Piard et al., 2011).

Vale salientar que a descoberta do diagnóstico de uma síndrome genética rara traz consigo diversas mudanças no ambiente familiar, principalmente para os cuidadores. Um dos principais impactos na vida dessas famílias é a dificuldade na busca por atendimentos especializados e profissionais que realmente sejam capacitados (Hannum et al., 2018; Gabriel & Sei, 2021). Outrossim, comumente, os pais e cuidadores desses pacientes sofrem efeitos negativos sobre sua saúde, como estresse, depressão, pessimismo, insônia, entre outros, o que dificulta ainda mais o enfrentamento da situação (Goff et al., 2016; Hartley et al., 2012; Hippman et al., 2012; Veek et al., 2009a; Siklos & kerns, 2006; Veek et al., 2009b).

Como, infelizmente, há um desconhecimento na população geral sobre essa condição genética, os pacientes e familiares envolvidos muitas vezes sentem-se desamparados e inseguros. Por essa razão, os profissionais da saúde possuem um papel muito importante junto a essas famílias, devendo informar e estimular vínculo com o paciente e sua família (Sunelaitis et al., 2007; Silva & Dessen, 2007; Welter et al., 2008; Nunes et al., 2011).

Além disso, ressalta-se que, devido à raridade desse tipo de síndrome, não foi encontrado um número satisfatório de artigos que tratasse especificamente dessa duplicação, uma vez que a maioria dos estudos relaciona essa região cromossômica a outras síndromes, como a SPW e a síndrome de Angelman, o que reitera a raridade desse caso.

5. Conclusão

O presente estudo relata o caso de um paciente com uma síndrome genética rara caracterizada por uma duplicação na região cromossômica 15q11q13 e suas principais manifestações clínicas. Por ser considerada uma síndrome extremamente rara, um desafio encontrado na escrita do presente estudo foi o número insatisfatório de casos semelhantes relatados na literatura. Sendo assim, faz-se necessária a realização de mais estudos que abordem as especificidades dessa síndrome, sobretudo a longo prazo e por meio de amostras maiores, a fim de elucidar os principais aspectos envolvidos nessa patologia.

Ressalta-se o papel fundamental do Estado no investimento e fomento às pesquisas por todo o país, com o escopo de aumentar a produção científica acerca desse assunto e divulgar ainda mais conhecimentos, ajudando, portanto, cada vez mais pessoas na compreensão dessa doença e na melhoria do manejo por parte dos profissionais da saúde. Além disso, deve haver um estímulo cada vez maior ao desenvolvimento de programas de educação familiar, incluindo os profissionais da saúde, professores e familiares dos pacientes, em prol de disseminar cada vez mais informações sobre essa condição.

Referências

- Adriana, S. P., et al. (2018). Metodologia de Pesquisa Científica. *Universidade Federal de Santa Maria*, RS.
- Gabriel, I. C., & Sei, M. B. (2021). A Família Diante de uma Síndrome Genética não Esclarecida: Revisão Sistemática da Literatura. *Saúde e Desenvolvimento Humano*. 9(1). <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i1.6538>.
- Goff, B. S. N., Monk, J. K., Malone, J., Staats, N., Tanner, A., & Springer, N. P. (2016). Comparing parents of children with Down syndrome at different life span stages. *Journal of Marriage and Family*, 78, 1131-1148. [10.1111/jomf.12312](https://doi.org/10.1111/jomf.12312).
- Hannum, J. S. S., et al. (2018). Impacto do Diagnóstico nas Famílias de Pessoas com Síndrome de Down: Revisão da Literatura. *Pensando Famílias*. 22(2), 121-136.
- Hartley, S. L., Seltzer, M. M., Head, L., & Abbeduto, L. (2012). Psychological well-being in fathers of adolescents and young adults with Down syndrome, fragile X syndrome, and autism. *Family Relations*, 61, 327-342. [10.1111/j.1741-3729.2011.00693.x](https://doi.org/10.1111/j.1741-3729.2011.00693.x).
- Hippman, C., Inglis, A., & Austin, J. (2012). What is a “balanced” description? Insight from parents of individuals with Down syndrome. *J Genet Couns*, 21(1), 35-44. [10.1007/s10897-011-9417-2](https://doi.org/10.1007/s10897-011-9417-2).
- Hogart, A., et al. (2009). Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *Journal of Medical Genetics*. 42(2), 86-93. [10.1136/jmg.2008.061580](https://doi.org/10.1136/jmg.2008.061580).
- Isles, A. (2017). 15q11q13 Duplicações (intersticial). Entendendo os distúrbios cromossômicos e genéticos (UNIQUE), Reino Unido, 2017. <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2015/15q11q13%20duplications%20FTNW.pdf>.
- Kalsner, L., Chamberlain, S. J., & Prader-Willi, A. (2015). Síndromes de duplicação 15q11-q13. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*. 62(3), 587-606. [doi:10.1016/j.pcl.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.004).

- Lüdke, M., & André, M. E. A. (1986). *Pesquisa em Educação: Abordagens Qualitativas*. São Paulo: EPU.
- Nunes, M. D. R., Dupas, G., & Nascimento, G. L. C. (2011). Atravessando períodos nebulosos: A experiência da família da criança portadora da síndrome de Down. *Rev Bras Enferm*, Brasília, marabr; 64(2), 227-33.
- Piard, J., et al. (2010). Clinical and molecular characterization of a large family with an interstitial 15q11q13 duplication. *American Journal of Medical Genetics*, 152(8), 1993-41.10.1002/ajmg.a.33521.
- Repetto, G. M. et al. (1998). Interstitial duplications of chromosome region 15q11q13: clinical and molecular characterization. *American Journal of Medical Genetics*, 79(2), 82-89.10.1002/(sici)1096-8628(19980901)79:2<82::aid-ajmg2>3.0.co;2-p.
- Siklos, S., & Kerns, K. A. (2006). Assessing need for social support in parents of children with autism and Down syndrome. *J Autism Dev Disord*, 36, 921-933. 10.1007/s10803-006-0129-7.
- Silva, N. L. P., & Dessen, M. A. (2007). Crianças com e sem síndrome de Down: Valores e crenças de pais e professores. *Revista Brasileira de Educação Especial*, 13(3), 429-446.
- Sunelaitis, R. C., Arruda, D. C., & Marcom, S. S. (2007). A repercussão de um diagnóstico de síndrome de Down no cotidiano familiar: Perspectiva da mãe. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(3), 264-271.
- Veek, S. M. C. V. D., Kraaij, V., & Garnefski, N. (2009a). Down or up? Explaining positive and negative emotions in parents of children with Down's syndrome: Goals, cognitive coping, and resources. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 34(3), 216-229.
- Veek, S. M. C. V. D., Kraaij, V., & Garnefski, N. (2009b). Cognitive coping strategies and stress in parents of children with Down syndrome: A prospective study. *Intellectual and Developmental*
- Welter, I., Cetolin, S. F., Trcinski, C., & Kelli, S. C. (2008). Gênero, maternidade e deficiência: Representação da diversidade. *Revista Textos & Contextos Porto Alegre*, 7(1), 98-119. Retirado de <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fass/article/view/3941>
- Yin, R. K. (2000). *Estudo de caso: planejamento e métodos*. (2ª edição): Bookman.