

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014

***MONOSSOMIA PARCIAL DO CROMOSSOMA 21:  
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO***

ARTIGO CIENTÍFICO

**MELISSA BRIGHAM DE FIGUEIREDO**

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA DE:**

**PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS<sup>a,b</sup>**

**Correspondência**

Melissa Brigham de Figueiredo  
Rua Engenheiro Jorge Anjinho, LT3, 2 E  
3030-482 Coimbra  
brigham.figueiredo@gmail.com

---

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal.

<sup>b</sup> Serviço de Reprodução Humana, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Este trabalho foi escrito segundo a ortografia anterior ao Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

# ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	iv
RESUMO .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	ix
INTRODUÇÃO .....	1
<b>1. O Cromossoma 21</b> .....	2
<b>2. A Síndrome de Down</b> .....	4
<b>3. Monossomias Parciais do Cromossoma 21</b> .....	9
<b>4. Caso Clínico</b> .....	12
<b>5. Discussão</b> .....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
AGRADECIMENTOS .....	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXOS .....	44
ANEXO 1- Curvas de crescimento de BVT .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS

**21q** – braço longo do cromossoma 21.

**ADN** – ácido desoxirribonucleico.

**AESAI** – alargamento do espaço subaracnóideu na infância.

**AIRE** – *autoimmune regulator*.

**APP** – *amyloid beta (A4) precursor protein*.

**BCG** – *Bacillus Calmette-Guérin*.

**CBS** – *cystathionine-beta-synthase*.

**CE** – canto externo.

**CI** – canto interno.

**CLDN14** – *claudin 14*.

**CLIC6** – *chloride intracellular channel 6*.

**COL6A1** e **COL6A2** – *collagen type V, alpha 1/alpha 2*.

**CSTB** – *cystatin B*.

**DSCR** – *Down syndrome critical region*.

**DSCR1** – *Down syndrome critical region gene 1*.

**HSA21** – cromossoma 21.

**IMC** – índice de massa corporal.

*ITSN1* – *intersectin 1*.

*KCNE1* e *KCNE2* – *potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1/member 2*.

**NIH** – National Institute of Health.

**OMS** – Organização Mundial da Saúde.

**P** – percentil.

**PC** – perímetro craniano.

*PCNT* – *pericentrin*.

**QI** – quociente de inteligência.

**RCIU** – restrição de crescimento intra-uterino.

**Rh** – factor *Rhesus*.

**RMN-CE** – ressonância magnética nuclear cranioencefálica.

*RUNX1* – *runt-related transcription factor 1*.

**SD** – síndrome de Down.

*SOD1* – *superoxide dismutase 1*.

**SU** – Serviço de Urgência.

**T21** – trissomia 21.

**TC-CE** – tomografia computadorizada cranioencefálica.

**VASPR** – vacina anti-sarampo, parotidite e rubéola.

**VPO** – vacina oral contra a poliomielite.

## RESUMO

**Introdução:** A monossomia parcial do cromossoma 21 (HSA21) é uma entidade muito rara e de elevada complexidade fenotípica. A partir da apresentação e discussão do caso clínico de uma criança do sexo masculino com 21 meses de idade, portadora de uma deleção intersticial do braço longo do HSA21 (21q) herdada da mãe e sua comparação com o fenótipo da progenitora e escassos casos descritos na literatura, pretende-se contribuir para alargar o conhecimento acerca das manifestações clínicas das aneuploidias deste cromossoma.

**Materiais e Métodos:** Para a elaboração da história clínica, foram consultados os processos clínicos após obtenção de consentimento informado. A análise citogenética foi realizada com linfócitos em metafase, obtidos através de sangue periférico, de acordo com os procedimentos padrão. O cálculo dos percentis e os gráficos de crescimento basearam-se nas curvas da Organização Mundial de Saúde. A pesquisa bibliográfica foi realizada consultando a interface de pesquisa *PubMed* da *Medline* e utilizando as palavras-chave *chromosome 21 monosomy*, *partial monosomy chromosome 21*, *interstitial deletion of chromosome 21* e *aneuploidy 21*. A pesquisa foi restringida a artigos em inglês publicados entre 2000 e 2013, seleccionados de acordo com a relevância do seu conteúdo. Foram ainda consultados alguns artigos de interesse histórico prévios a 2000.

**Resultados:** A criança apresentava macrocefalia com alargamento do espaço subaracnóideu da infância, plagiocefalia, atraso do desenvolvimento motor, hipotonia axial, alterações faciais dismórficas, obesidade e criptorquidia. A progenitora apresentou, na infância e adolescência, características craniofaciais dismórficas e atraso global do crescimento e desenvolvimento

psicomotor. As análises citogenéticas de ambos os indivíduos revelaram uma deleção intersticial proximal de 21q (21q11.2 – q21.2).

**Discussão:** Observámos diferenças entre o fenótipo da mãe e da criança em relação à progressão da estatura e peso, alterações músculo-esqueléticas e aspectos do desenvolvimento psicomotor. As alterações observadas na criança estão em concordância com mapas de relações genótipo-fenótipo previamente descritos na literatura e com a hipótese de deleções proximais de 21q condicionarem fenótipos mais frustres.

**Conclusões:** A monossomia parcial de 21q condiciona uma marcada variabilidade fenotípica, mesmo para deleções na mesma região e, até, para deleções com pontos de quebra idênticos. Estas diferenças podem dever-se à variabilidade genética noutras regiões do cromossoma, nomeadamente a polimorfismos que condicionem a expressão génica. Uma das limitações do nosso trabalho prende-se com a ausência de estudos moleculares. Mais estudos são necessários para o esclarecimento das causas moleculares das manifestações fenotípicas na monossomia parcial de 21q.

**PALAVRAS-CHAVE:** cromossoma 21; HSA21; 21q; deleção intersticial; monossomia parcial; monossomia 21; síndrome de Down; trissomia 21.

**ABSTRACT**

**Introduction:** *The partial deletion of chromosome 21 (HSA21) is a rare condition that has been associated with high phenotypic complexity. We analysed the case of a 21 months old boy, who carries an interstitial deletion of the long arm of HSA21 (21q) inherited from his mother. By comparing the case with the mother's phenotype and few cases reported in the literature, we intended to contribute to broadening the knowledge about the clinical manifestations of HSA21 aneuploidies.*

**Materials and Methods:** *The patient's clinical history was obtained by consulting his medical records, after informed consent was achieved. Cytogenetic analysis was performed on metaphase lymphocytes, obtained from peripheral blood according to standard procedures. Percentiles and growth charts were based on data from the World Health Organization. The information for the review of literature was compiled by consulting the online database Pubmed (Medline) database using the keywords chromosome 21, monosomy, partial monosomy chromosome 21, interstitial deletion of chromosome 21 and aneuploidy 21. Only articles in English published since 2000 until nowadays were considered. Papers were prioritized by relevant content. A few historical articles prior to 2000 were also consulted.*

**Results:** *The patient had macrocephaly with benign enlargement of the subarachnoid space, plagiocephaly, delayed motor development, axial hypotonia, dysmorphic craniofacial features, obesity and cryptorchidism. The progenitor had, in early life and adolescence, dysmorphic craniofacial features and delay of growth and psychomotor development. Cytogenetic analysis of both individuals revealed a proximal interstitial deletion of 21q (21q11.2 - q21.2).*

**Discussion:** *Differences between mother and child phenotypes were noted, particularly regarding to progression of height and weight, musculoskeletal disorders and psychomotor development. The features observed in the patient are consistent with genotype-phenotype correlation maps previously reported in the literature and with the hypothesis of proximal 21q leading to mild phenotypes.*

**Conclusions:** *Partial monosomy 21 has striking phenotypic variability for deletions in the same region and even for deletions with identical breakpoints. These differences may be due to genetic variation in other regions of the chromosome, including polymorphisms that affect gene expression. The main constraint of our study relates to the absence of molecular analysis. More studies are needed to clarify the molecular causes of the phenotypic manifestations of partial monosomy 21.*

**KEY WORDS:** *chromosome 21; HSA21; 21q; interstitial deletion; partial monosomy; monosomy 21; Down syndrome; trisomy 21.*

## INTRODUÇÃO

O cromossoma 21 (HSA21), o menor dos cromossomas humanos, tem sido alvo de grande interesse por parte da comunidade científica desde que a sua relação com a Síndrome de Down (SD) foi descoberta, em 1959 por Jérôme Lejeune.<sup>1</sup> Tem-se procurado, desde então, conhecer de que forma os genes localizados no HSA21 influenciam as diferentes manifestações fenotípicas da SD. O Projecto do Genoma Humano e o advento de técnicas cada vez mais sofisticadas no âmbito da Biologia Molecular permitiram avanços notáveis nas últimas décadas.

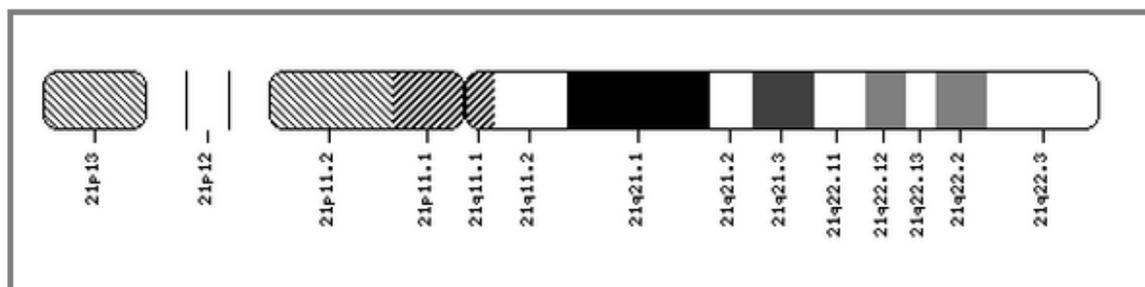
As aneuploidias parciais do HSA21 são da maior importância para o esclarecimento das relações genótipo-fenótipo na SD. Através do estudo das trissomias e monossomias parciais deste cromossoma, tem sido possível estabelecer várias regiões críticas, particularmente no braço longo, para a manifestação das malformações encontradas nos indivíduos portadores de Trissomia 21 (T21).

A monossomia parcial do HSA21, em tempos descrita como o oposto da SD, é uma entidade muito rara e de elevada complexidade fenotípica. A partir da apresentação e discussão de um caso clínico de uma criança do sexo masculino portadora de uma deleção intersticial do braço longo do cromossoma 21 herdada da mãe e sua comparação com o fenótipo da progenitora e escassos casos descritos na literatura, pretendemos contribuir para alargar o conhecimento acerca das manifestações clínicas das síndromes relacionadas com este cromossoma.

## 1. O Cromossoma 21

A sequência praticamente completa do cromossoma 21 foi publicada no decurso do ano 2000, após quinze anos de investigação, por um grupo de investigadores liderado por M. Hattori,<sup>2</sup> descerrando o caminho que possibilitou novos estudos, mais aprofundados, tanto da patofisiologia molecular da T21 como das doenças monogénicas ligadas a este cromossoma. Associado à então recente publicação da sequenciação do cromossoma 22 (ref. 3), o trabalho de M. Hattori e colaboradores permitiu a revelação de diversos aspectos interessantes.

De toda a informação genética contida no HSA21, que representa entre 1 a 1,5% do genoma,<sup>2</sup> apenas 3% da sua sequência é codificadora de proteínas.<sup>4,5</sup> Inicialmente, foi estimada a presença de 225 genes (127 conhecidos e 98 previstos) e 59 pseudogenes,<sup>2</sup> sendo este número surpreendentemente baixo, particularmente em comparação com os 545 genes descritos para o cromossoma 22, que contém sensivelmente a mesma quantidade de ADN.<sup>2,6</sup> No entanto, já havia indícios de que o HSA21 seria pobre em genes, nomeadamente pelo facto de na coloração Giemsa metade das suas bandas ser de coloração escura e de a T21 ser compatível com a vida, ao contrário da Trissomia 22.<sup>6</sup>



**Figura 1.** Cromossoma 21 (adaptado de *National Center for Biotechnology Information*).<sup>7</sup>

Actualmente, a base de dados Ensembl<sup>8</sup> refere a existência de 243 genes codificadores de proteínas e 152 pseudogenes, sendo a sua densidade variável ao longo do cromossoma. A esmagadora maioria dos genes encontra-se no braço longo (21q), e ao longo de 21q a distribuição desigual mantém-se: a metade proximal tem uma densidade de um gene por cada 301kb, enquanto na metade distal, mais próxima do telómero, a densidade é de um gene por cada 95kb.<sup>2</sup> Esta distribuição desigual é da maior importância na investigação das bases moleculares dos fenótipos da T21 e das deleções intersticiais do cromossoma, particularmente na avaliação das correlações genótipo-fenótipo.

Ao longo de 21q, encontramos genes de diversas categorias funcionais relativamente ao tipo de proteína que codificam, entre as quais factores de transcrição, cinases, proteases, fosfatases, moléculas de adesão, canais iónicos, receptores, transportadores e proteínas da via da ubiquitina.<sup>2,6</sup> Existem diversas doenças monogénicas com origem no HSA21, algumas das quais mencionadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Principais genes e doenças monogénicas do cromossoma 21.<sup>9</sup>

Gene(s)	Localização	Doença(s)
<i>AIRE</i>	21q22.3 (45,705,720 - 45,718,101)	Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 1
<i>APP</i>	21q21.3 (27,252,860 - 27,543,445)	Doença de Alzheimer de Início Precoce Angiopatia Amilóide Cerebral Hereditária
<i>CBS</i>	21q22.3 (44,473,300 - 44,496,471)	Homocistinúria
<i>CLDN14</i>	21q22.3 (46,825,057 - 46,933,633)	Surdez Não Síndromica
<i>COL6A1</i> e <i>COL6A2</i>	21q22.3 (47,401,662 - 47,424,962) e (47,518,032 - 47,552,762)	Miopatia de Bethlem Distrofia Muscular Congénita de Ulrich
<i>COL18A1</i>	21q22.3 (46,825,057 - 46,933,633)	Síndrome de Knobloch
<i>CSTB</i>	21q22.3 (45,193,545 - 45,196,255)	Doença de Unverricht-Lundborg
<i>KCNE1</i> e <i>KCNE2</i>	21q22.12 (35,790,909 - 35,884,572) e (35,736,322 - 35,743,439)	Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen Síndrome de Romano-Ward Fibrilhação Auricular Familiar
<i>PCNT</i>	21q22.3 (47,743,975 - 47,865,681)	Nanismo Osteodisplásico Microcefálico tipo II (risco aumentado para neoplasias) <sup>10</sup> (risco aumentado para patologia psiquiátrica) <sup>10</sup>
<i>RUNX1</i>	21q22.3 (36,160,097 - 36,421,594)	Leucemia Mielóide Aguda
<i>SOD1</i>	21q22.11 (33,031,934 - 33,041,243)	Esclerose Lateral Amiotrófica

## 2. A Síndrome de Down

A Trissomia 21, ou Síndrome de Down, é a aneuploidia mais frequente no ser humano, com uma prevalência de cerca de 1/660 recém-nascidos.<sup>11</sup> Na realidade, estima-se que cerca de 0,5% dos embriões seja portador de trissomia 21, mas cerca de 70% abortará espontaneamente.<sup>11</sup>

Actualmente, a Síndrome de Down é a principal causa genética de atraso mental, originando elevados custos médicos e sociais.<sup>12</sup>

Na quase totalidade dos casos, a SD resulta de um HSA21 supranumerário no ovócito, originado por não-disjunção meiótica.<sup>11</sup> A idade materna tem uma relação significativa com a ocorrência de não-disjunção: enquanto aos 25 anos o risco de gerar um feto portador de SD é de aproximadamente 1/1351, aos 40 anos ronda 1%.<sup>11</sup>

Em cerca de 4% dos casos de SD existe uma translocação robertsoniana que envolve, geralmente, o cromossoma 21 e os cromossomas 13, 14, 15 ou 22.<sup>11</sup> Podem ocorrer casos muito raros de mosaicismo, com coexistência de uma linha celular euplóide e outra trissómica para o HSA21,<sup>11</sup> e trissomias parciais de determinados segmentos do cromossoma.<sup>13</sup> Nessas ocorrências o fenótipo é habitualmente mais frustre.

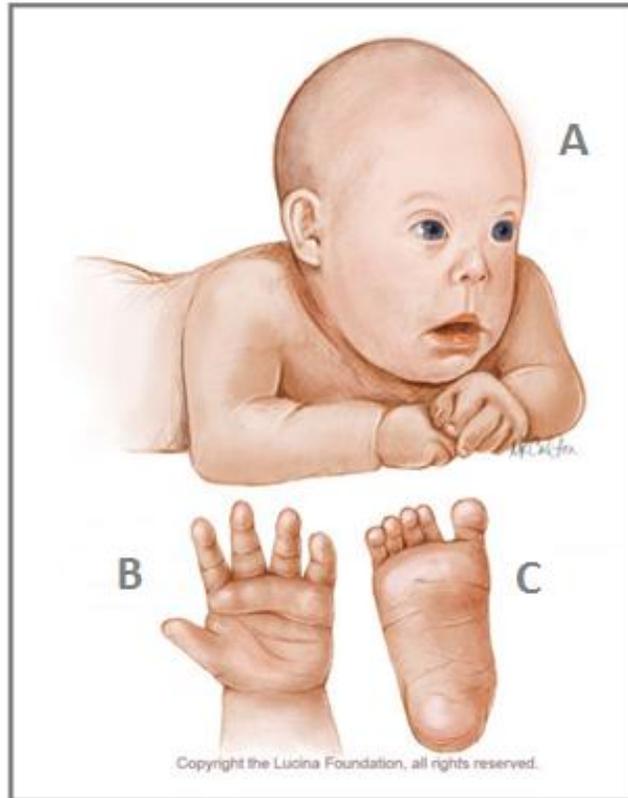
As características fenotípicas da SD foram descritas pela primeira vez por John Down, em 1866,<sup>14</sup> são múltiplas, afectando vários órgãos e sistemas, e existe uma marcada variabilidade individual quanto à sua severidade. Exemplos de achados clínicos possíveis encontram-se na Tabela e Figura 2.

**Tabela 2.** Principais achados clínicos na Síndrome de Down.<sup>11,15-17</sup>

Cabeça e Pescoço	Músculo-Esqueléticos	Neurológicos	Cutâneos
Braquicefalia	Hipotonia	Atraso do desenvolvimento psicomotor	<i>Cutis marmorata</i>
Microcefalia	Hiperflexibilidade articular	Atraso mental	Dermatoglifos anormais
Face redonda com perfil achatado	Mãos curtas e grossas com prega palmar única	Doença de Alzheimer de início precoce ( $\geq$ 35 – 40 anos)	
Fendas palpebrais oblíquas para cima e para fora	Clinodactilia do quinto dedo	Atraso do desenvolvimento psicomotor	
Protusão da língua devido a palato estreito e arqueado	Pés curtos com aumento do espaço entre o 1º e o 2º dedos	Atraso mental	
Nariz pequeno e achatado	Baixa estatura		
Malformações dentárias			
Epicantus			
Manchas de Brushfield			

Existe ainda um risco aumentado de várias outras anomalias congénitas e doenças, como atresia duodenal, doença de Hirschsprung, cardiopatia congénita (mais frequentemente comunicações interventriculares), diastase dos grandes rectos abdominais, hipotiroidismo, leucemia aguda (linfocítica e não-linfocítica), neoplasias testiculares e infecções respiratórias.<sup>5,11,13,18,19</sup>

O atraso mental e aspectos neuropatológicos semelhantes aos causados pela doença de Alzheimer (em portadores de SD a partir dos 35 anos) são os únicos achados presentes em todos os indivíduos.<sup>20,21</sup> O atraso mental tem um espectro alargado de severidade, sendo que o QI médio de crianças e jovens adultos portadores da doença é de 45 – 48.<sup>13</sup> Os restantes achados clínicos estão presentes em alguns indivíduos, com graus de frequência e gravidade variáveis. A esperança média de vida de um portador de SD é de 49 anos.<sup>13</sup>



**Figura 2.** Alterações dismórficas numa criança com Síndrome de Down (adaptado de *Lucina Foundation*).<sup>22</sup> **A** – Face achatada, com fissuras palpebrais oblíquas para cima; **B** – prega palmar única e clinodactilia do quinto dedo; **C** – aumento do espaço entre o primeiro e o segundo dedos, pregas cutâneas acentuadas.

Estudos realizados nas décadas de 80 e 90 com pacientes portadores de trissomias parciais sugeriram que apenas uma pequena região de 21q fosse responsável pelo fenótipo da SD,<sup>15,16,23,24</sup> originando a conceptualização de uma *Down Syndrome Critical Region* (DSCR), ou zona crítica para a SD, cujo limite proximal seria entre os marcadores D21S17 (35 892kb) e D21S55 (38 012kb) e o distal no marcador MX1 (41720kb),<sup>16</sup> localizando-se nas bandas 21q22.2 – 21q22.3.<sup>15,25</sup> A DSCR, com 3,8 – 6,5Mb, contém 25 a 50 genes<sup>21</sup> que, na presença de três cópias, condicionaria por efeito de dosagem génica as alterações fenotípicas,<sup>11</sup> particularmente as

características faciais dismórficas.<sup>18</sup> Este conceito dominou durante muitas décadas a investigação relacionada com a SD, mas a sua existência mantém-se controversa.

Uma vez que está presente um HSA21 supranumerário, seria expectável que o efeito de dosagem génica justificasse o fenótipo da SD, com hiper-expressão dos genes com três cópias. Todavia, estudos demonstraram que a expressão dos genes trissómicos é variável: uns sofrem efectivamente hiper-expressão, enquanto outros expressam-se de forma compensada ou sofrem mesmo sub-expressão.<sup>17</sup> Assim, depreende-se que as alterações fenotípicas presentes na SD resultam de um processo complexo e multifactorial.

Estudos mais recentes não encontraram evidências que a DSCR fosse essencial ou suficiente para a manifestação tanto do fenótipo facial<sup>18</sup> como das alterações cerebrais.<sup>26</sup> Existem, inclusivamente, relatos de portadores de trissomias parciais sem envolvimento da DSCR que apresentam alterações fenotípicas compatíveis com SD.<sup>16,21,27</sup> Facto consensual é que a porção distal de 21q contribui grandemente para o fenótipo da SD, o que não constitui surpresa, uma vez que é esta a região do cromossoma com a maior densidade de genes. No entanto, regiões mais proximais também parecem ser importantes em características como a microcefalia, dermatóglifos anormais e baixa estatura.<sup>21</sup> Por conseguinte, concluiu-se ser altamente improvável que um único segmento do cromossoma seja responsável por todas as manifestações da SD.

A investigação nesta área permanece muito activa. Em 2013, Jiang e colaboradores<sup>12</sup> silenciaram com sucesso o HSA21 supranumerário em culturas de células pluripotentes trissómicas através da inserção do gene silenciador do cromossoma X (*XIST*), dando o primeiro passo na investigação da aplicabilidade de terapias cromossómicas.

### 3. Monossomias Parciais do Cromossoma 21

A monossomia total do HSA21 é provavelmente incompatível com a vida,<sup>28,29</sup> uma vez que todos os casos confirmados por técnicas moleculares tiveram morte *in utero* ou nos primeiros dias de vida.<sup>28,30,31</sup>

A monossomia parcial consiste na perda de um segmento do cromossoma de tamanho e localização variáveis, e pode ser causada por deleção (intersticial ou terminal) ou por translocação com perda de material cromossómico. Foi descrita para o HSA21 pela primeira vez por Lejeune e colaboradores<sup>32</sup> em 1964 e é uma aneuploidia muito rara, com menos de 50 casos descritos na literatura.<sup>33</sup> Inicialmente, a síndrome foi descrita como o oposto da T21 em termos fenotípicos,<sup>32</sup> mas o estudo de casos subsequentes revelou que alguns achados clínicos encontrados na monossomia parcial são semelhantes aos encontrados em indivíduos com SD.<sup>34</sup>

Está descrito um amplo espectro de alterações fenotípicas,<sup>34-37</sup> desde fenótipos frustres<sup>23,38,39</sup> até indivíduos com manifestações severas em vários órgãos e sistemas.<sup>29,36,40-42</sup> Os principais achados clínicos encontram-se resumidos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Principais achados clínicos na monossomia parcial do HSA21.<sup>29,34-40,43</sup>

Cabeça e Pescoço	Músculo-Esqueléticos	Neurológicos	Genitais Externos	Outros
Microcefalia	Atraso de crescimento intra-uterino	Atraso do desenvolvimento psicomotor	<i>Hipospádias</i>	Obesidade
Fendas palpebrais oblíquas para cima/baixo	Hipertonia	Atraso mental	Criptorquidia	Regurgitação frequente
Epicantus	Rigidez articular	Epilepsia		Trombocitopenia
Ponte nasal proeminente/achatada	Prega palmar única	Atrofia cerebral		Malformações cardíacas
Nariz grande	Cifose	Malformações do corpo caloso		
Palato alto e arqueado	Baixa estatura			
Micrognatia				
Pavilhões auriculares grandes e/ou de implantação anormal				
Pescoço curto				

Vários investigadores têm tentado estabelecer relações causais entre os segmentos monossómicos e as manifestações fenotípicas e sua severidade.

Chettouh e colaboradores<sup>35</sup> analisaram seis casos de monossomias parciais do HSA21 e sugeriram o envolvimento do segmento compreendido entre os genes *APP* e *SOD1* (21q21 – 21q22.1) na patogénese de várias alterações, como os dismorfismos faciais, a hipertonia e o atraso mental.

Lyle e colaboradores<sup>21</sup> apresentaram oito novos casos. A comparação dos diversos cariótipos destes casos, das manifestações fenotípicas e de relatos de outros casos descritos na literatura, permitiram aos autores definir três regiões no cromossoma cuja monossomia provoca diferentes fenótipos. A ausência da região mais proximal (desde o centrómero até aproximadamente 31,2Mb, com cinquenta genes) condiciona um fenótipo grave, com atraso

mental severo e dismorfismos craniofaciais. A outra região importante localiza-se entre 31.2 – 36Mb e possui cerca de oitenta genes, sendo conhecido um caso com deleção parcial desta zona e fenótipo grave, o que sugere que a monossomia total da região não será tolerada. A terceira região, situada entre 36 – 37.5Mb e o telómero, contém um grande número de genes (cerca de cento e trinta), mas a sua deleção resulta em fenótipos menos graves.

Lindstrand e colaboradores<sup>29</sup> levaram a cabo um dos estudos mais completos até à data. Baseado na comparação de quarenta e um casos (três originais e trinta e oito anteriormente publicados) com fenótipos e genótipos variados envolvendo as regiões definidas por Lyle e colaboradores,<sup>21</sup> chegaram a conclusões diferentes: deleções proximais e distais causam fenótipos mais leves relativamente ao atraso mental, com pouco impacto nas funções cognitivas superiores, enquanto deleções envolvendo 21q22.1 - q22.2 têm um fenótipo mais grave. A análise dos casos também sugeriu o envolvimento do gene *ITSN1* no atraso mental grave e dos genes *KCNE1*, *DSCR1*, *CLIC6* e *RUNX1* nas malformações cardíacas congénitas em indivíduos com monossomias parciais de 21q. Estes resultados sugerem que os mecanismos genéticos causadores de atraso mental e doença cardíaca congénita são diferentes na monossomia parcial de 21q e na SD, uma vez que a DSCR descrita para estas manifestações fenotípicas difere das regiões descritas acima.

Roberson e colaboradores<sup>36</sup> compararam trinta e seis casos com fenótipos variáveis, tendo as suas conclusões diferido das de Lyle e colaboradores<sup>21</sup> uma vez que apresentaram um caso de deleção na primeira região que possuía um fenótipo frustrado. A explicação proposta pelos autores para esta discrepância prende-se com o facto de a maioria das situações de monossomia para esta zona possuírem deleções e translocações envolvendo outros cromossomas, o que pode contribuir de forma adversa para o fenótipo. Ainda, Roberson e colaboradores<sup>36</sup> apresentaram casos de

fenótipos severos com deleções que incluíam a região dois, pelo sugerem que esta seja associada à região proximal.

Mais recentemente, Migdalska e colaboradores<sup>37</sup> criaram um modelo animal portador de uma deleção equivalente ao intervalo 21q11.2 - q21.1 com o objectivo de perceber de que forma os seis genes contidos neste intervalo influenciariam o fenótipo. Os ratos monossómicos não apresentavam malformações aparentes nem alterações do comportamento, mas manifestavam menor retenção de memória e um aumento da percentagem corporal de gordura quando alimentados com uma hiperlipídica, comparativamente aos grupos de controlo, sugerindo que os genes contidos neste intervalo participam nos processos de retenção de memória e na regulação do armazenamento de gordura.

#### 4. Caso Clínico

O caso clínico em estudo e que a seguir se apresenta refere-se a uma criança do sexo masculino (BVT) com vinte e um meses à data da avaliação (Agosto de 2013) seguida em consulta de Pediatria numa clínica privada. Para a elaboração da história clínica, foram consultados os processos clínicos da criança e da mãe (AVT) bem como o Boletim de Saúde Infantil, após obtenção de consentimento informado. O cálculo dos percentis e os gráficos de crescimento da criança, apresentados no Anexo 1, basearam-se nas curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>44,45</sup> e no seu *software* Anthro<sup>®</sup>.

## A. Identificação

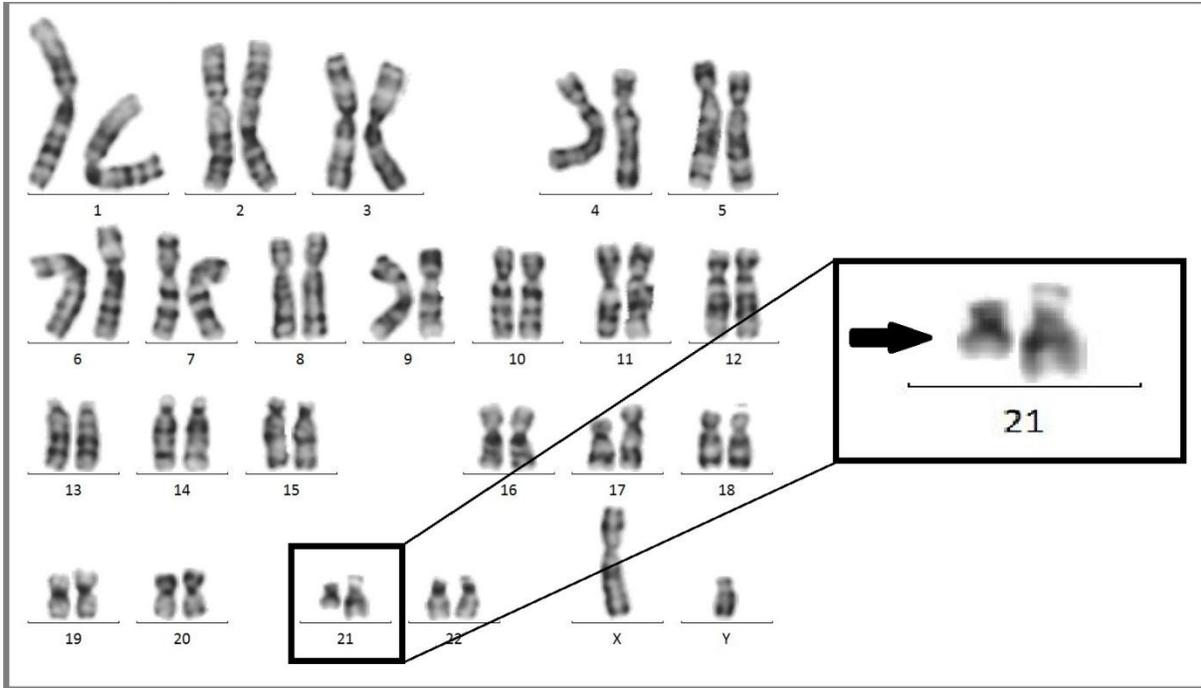
- **Nome:** BVT.
- **Sexo:** masculino.
- **Idade:** vinte e um meses (à data de avaliação).
- **Residência:** Cabo Verde.
- **Raça:** mestiça, com ascendência portuguesa e cabo-verdiana.

## B. Antecedentes Pessoais Fisiológicos e Patológicos

### 1. Gravidez

Gravidez G1P0 não planeada, vigiada e sem intercorrências agudas.

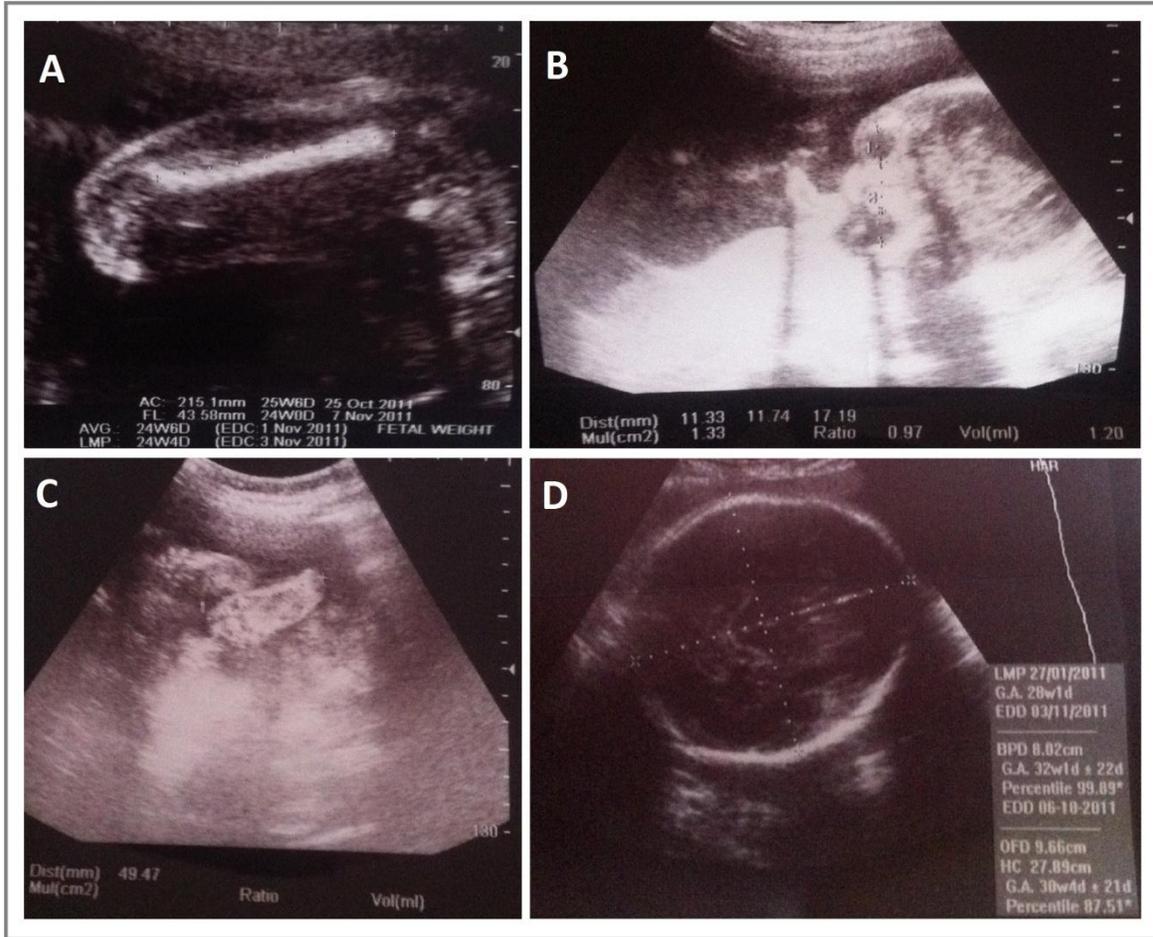
A amniocentese realizada às 16 semanas (devido a antecedentes maternos de cromossomopatia) revelou uma deleção intersticial do braço longo do cromossoma 21 em todas as metafases examinadas, com pontos de quebra de 21q11.2 a 21q21.2 (Figura 3). Assim, e uma vez que a deleção foi herdada da mãe, o cariótipo de BVT é 46,XY,del(21)(q11.2q21.2)mat. A deleção foi posteriormente confirmada através de segunda análise citogenética em culturas de linfócitos em sangue periférico.



**Figura 3.** Cariótipo de BVT, mostrando a deleção intersticial de 21q.

Ainda às 16 semanas, e uma vez que o grupo sanguíneo da mãe é 0Rh-, foi administrada imunoglobulina anti-D.

A ecografia morfológica realizada às 24 semanas e seis dias revelou alterações sugestivas de aneuploidia, como um aumento da prega nucal (6,94mm), braquicefalia, hipotelorismo e uma relação entre os comprimentos do fémur e do pé de 0,9, o que pode indicar restrição de crescimento intra-uterino<sup>46</sup> (RCIU) (Figura 4).



**Figura 4.** Imagens ecográficas às 24+6 semanas. **A** – fémur; **B** – hipotelorismo; **C** – pé; **D** – braquicefalia.

## 2. Parto

O parto ocorreu às 37 semanas de gestação, por cesariana (distócia mecânica por estreitamento generalizado da pélvis). Não há registo de complicações perinatais.

Peso de nascimento: 2585g (Percentil [P] 10 – 25).<sup>47</sup>

Comprimento: 44,4cm (P3).<sup>47</sup>

Perímetro craniano (PC): 34,5cm (P50 – 75).<sup>47</sup>

Índice de Apgar (1’/5’): 9/10.

### 3. Período Neonatal

Ao exame objectivo, foi notada criptorquidia esquerda, sendo o testículo palpável no canal inguinal. O ecocardiograma realizado no terceiro dia de vida não detectou cardiopatia estrutural nem há registo de intercorrências durante o internamento na maternidade, da qual o recém-nascido teve alta no quarto dia pesando 2140g. Aos dez dias, em consulta de Pediatria, BVT pesava 2630g (< P3), media 47cm (< P3) e o seu PC era de 36,4cm (P75).

### 4. Período entre o primeiro mês e os 21 meses

Com um mês de vida, em consulta de Pediatria, pesava 3500g (< P3) e media 51cm (P3). Observou-se aumento do PC (39,2cm [P92]), bem como plagiocefalia posterior postural. A auscultação cardíaca revelou um sopro sistólico de grau II/VI no bordo esternal esquerdo, *de novo*. A impressão clínica do desenvolvimento psicomotor foi positiva. Realizou ecografia cerebral transfontanelar, sem alterações, e ecografia escrotal que confirmou a presença do testículo esquerdo no canal inguinal, bem como hidrocelo bilateral.

Com um mês e meio, apresentou episódios de edema palpebral unilateral (alternadamente à esquerda e à direita) ao acordar, dependente da posição, sem alterações urinárias e com resolução espontânea após duas semanas.

Aos dois meses, pesava 4470g (P5), media 54,5cm (< P3) e o PC era de 41,4cm (P97). Mantinha macrocefalia, plagiocefalia posterior e sopro sistólico de grau II/VI no bordo esternal esquerdo. No contexto de infecção respiratória alta, com obstrução nasal e sem febre, tem um episódio de refluxo/regurgitação abundante com hipotonia e palidez cutâneo-mucosa que motivou ida ao Serviço de Urgência (SU), com resolução espontânea. A mãe refere episódios

frequentes de regurgitação ligeira. É medicado com um multivitamínico (Protovit<sup>®</sup>) e ferro oral, devido à presença de anemia (hemoglobina 8,8 g/dL).

Aos três meses, pesava 6210g (P25), media 58cm (P3) e o PC era de 44cm (> P98). Mantinha aumento acelerado do PC, cruzando percentis, bem como plagiocefalia posterior e discreta obstrução nasal. À auscultação cardíaca já não era audível qualquer sopro. Foi observado algum atraso do desenvolvimento motor, com hipotonia axial, particularmente do tónus cervical (deitado em decúbito ventral, não levantava o tronco).

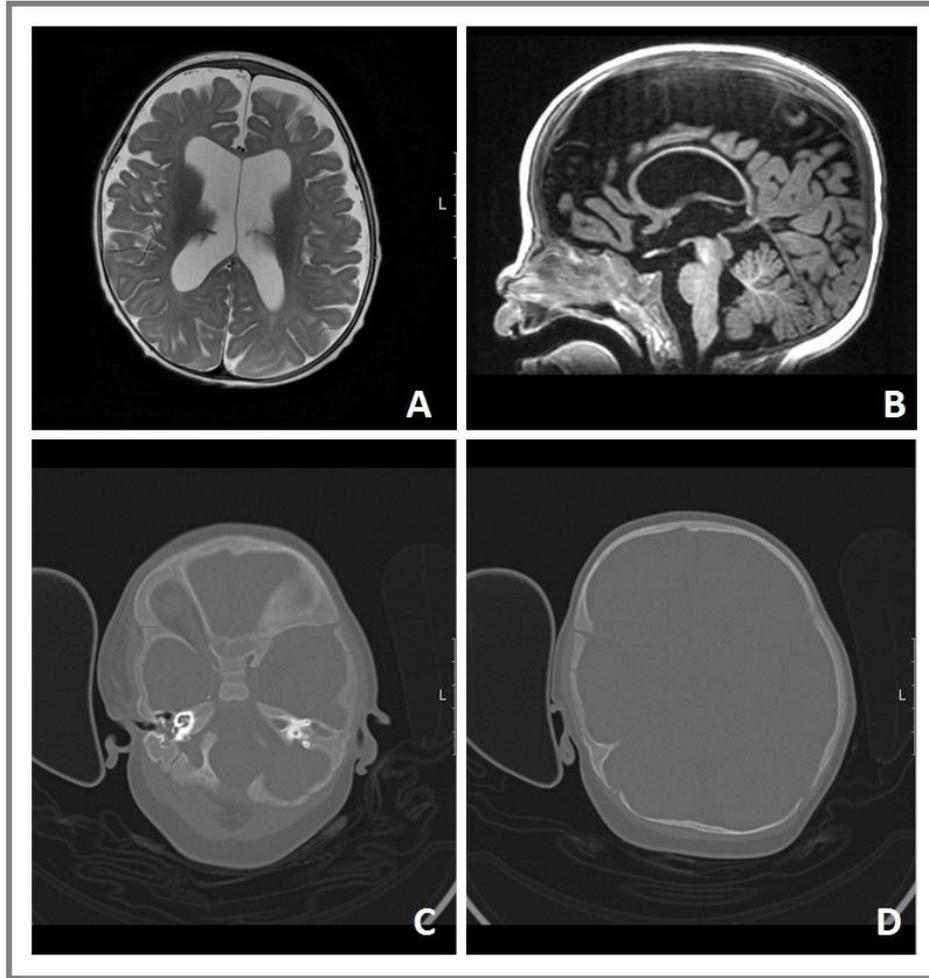
Com quatro meses B., com 7200g (P60), 62cm (P25) e PC de 45,5cm (>> P98), mantinha a hipotonia axial, macrocefalia, plagiocefalia posterior e obstrução nasal com rinorreia. Apresentava lesões cutâneas eczematosas e pele seca. Realizou uma segunda ecografia transfontanelar, que revelou dilatação ligeira a moderada dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo. A fundoscopia era normal. Recorre ao SU com episódio de engasgamento.

Aos quatro meses e meio, tem episódio de bronquiolite aguda com broncospasmo, resolvido com três dias de internamento hospitalar e terapêutica broncodilatadora e corticoterapia. Relativamente ao desenvolvimento psicomotor era um bebé activo e atento, que seguia objectos com o olhar, sorria frequentemente e emitia sons mas mantinha hipotonia axial, apesar da melhoria do controlo cefálico. Iniciou fisioterapia para melhoria do controlo cefálico e da hipotonia axial.

Aos cinco meses, realizou tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE), que revelou ligeira dilatação dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, alargamento do espaço extracerebral temporal e frontal com densidade idêntica à do líquido cérebro-espinhal e alargamento dos sulcos corticais cerebrais, mas ausência de alterações da morfologia ou

densidade do parênquima encefálico (Figura 5). Estes sinais não são compatíveis com hidrocefalia, sendo mais sugestivos de alargamento do espaço subaracnóideu na infância (AESAI). Foi visível, ainda, uma opacificação dos ouvidos médios, de predomínio esquerdo e discreta plagiocefalia posterior postural com aplanamento parietoccipital direito. Ficou agendada ressonância magnética nuclear cranio-encefálica (RMN-CE) para os seis meses. A criança foi observada em consulta de Genética Médica, cujo registo no Boletim de Saúde Infantil refere, para além da macrocefalia e plagiocefalia já documentadas, outras alterações: depressão temporal, frontal proeminente, pavilhões auriculares com implantação baixa, pescoço curto e tórax estreito com abdómen proeminente.

Aos seis meses, BVT então com 9200g (P98), 66,5cm (P30) e PC de 48cm (>> P98), já se senta com apoio, dá gargalhadas, gira a cabeça em direcção a estímulos sonoros, emite sons e dá início à diversificação alimentar. Realiza RMN-CE, que confirma os achados da TC-CE, e realça moderada ventriculomegália tetraventricular e mega cisterna magna. Não são identificadas quaisquer malformações cerebrais ou alterações do padrão de mielinização. Após consulta de Neurologia e Neurocirurgia, faz-se o diagnóstico definitivo de alargamento do espaço subaracnóideu na infância, sem necessidade de tratamento imediato, optando-se pela vigilância do quadro.



**Figura 5.** Imagens de TC-CE e RMN-CE. **A** – RMN-CE, T2 axial; é visível um alargamento do espaço subaracnóideu, com predomínio frontal, bem como ventriculomegália moderada; a mielinização é normal para a idade e não há alterações da emissão de sinal do parênquima. **B** – RMN-CE, T1 SPGR sagital; mostra um corpo caloso sem evidentes malformações e uma mega cisterna magna. **C** – TC-CE; há opacificação bilateral dos ouvidos médios, de predomínio esquerdo. **D** – TC-CE; observa-se aplanamento parietooccipital direito (plagiocefalia).

Com sete meses, pesava 10,040kg (> P98), media 68,5cm (P45), o PC era de 48,9cm (>> P98) e já dizia as primeiras palavras. Observa-se que o segmento cefálico está mais harmonioso e proporcional aos restantes segmentos corporais. Apesar de haver melhoria das lesões cutâneas realizam-se testes para detecção de alergias, com resultados negativos.

Aos sete meses e meio, teve novo episódio de infecção respiratória, que resolveu após antibioterapia, broncodilatadores e corticoterapia.

Aos oito meses a criança apresentava melhoria do tónus muscular (sentava-se sem apoio), pesava 10,540kg (P98), media 71,5cm (P60) e tinha um PC de 49,5cm (>> P98).

Aos onze meses, quando já pesava 10,640kg (P90), media 75,3cm (P60) e o PC era de 50,6cm (>> P98), observou-se franca melhoria do tónus (caminhava com apoio) e manutenção da macrocefalia, mas de aspecto geral mais harmonioso.

Aos doze meses, pesava 11,340kg (P95), media 76cm (P45) e o perímetro craniano era de 50,6cm (>> P98). Apresentava melhoria do desenvolvimento psicomotor, mas ainda não andava nem gatinhava. Mantinha a pele seca e com lesões eczematosas.

Aos quinze meses, com 12,550kg (P97), 80,2cm (P70) e PC de 52cm (>> P98), mantinha evolução constante do desenvolvimento psicomotor, e começa a andar sem apoio.

Aos dezassete meses, BVT que já dizia várias palavras e andava bem, pesava 13,110kg (P99), media 81,5cm (P50) e tinha um PC de 53cm (>> P98), foi avaliado em consulta de Neurocirurgia, que decidiu manter apenas vigilância da macrocefalia. Apresentava tosse seca e persistente e foi medicado com um anti-histamínico. Foi planeado o tratamento cirúrgico da criptorquidia.

Aos dezoito meses, com 13,600kg (P99), 82,7cm (P50) e PC de 53cm (>> P98), foi observada e referida pela família a presença de sialorreia. Manteve evolução favorável do desenvolvimento psicomotor e realizou radiografia da coluna cervical que revelou discos achatados mas sem redução dos espaços intervertebrais.

Aos dezanove meses, foi submetido a orquidopexia esquerda e circuncisão, sem complicações, e mantém sessões de fisioterapia.

## 5. Alimentação

Foi alimentado com leite materno exclusivo até aos três meses, após os quais foi introduzido leite artificial, mantendo algumas refeições de leite materno. Episódios de refluxo. Iniciou a diversificação alimentar aos seis meses. Não tem alergias alimentares conhecidas.

## 6. Vacinas e grupo sanguíneo

Fez o plano nacional de vacinação de Cabo Verde (Tabela 4) e ainda a NeisVac-C<sup>®</sup> e a Prevnar 13<sup>®</sup>. O grupo sanguíneo de BVT é 0Rh+.

**Tabela 4.** Plano Nacional de Vacinação de Cabo Verde.<sup>48</sup>

Vacina	Idade preferencial de administração (meses)
BCG <sup>a</sup>	À nascença
Hepatite B	À nascença
Pentavalente <sup>b</sup>	2, 4 e 6
VPO <sup>c</sup>	2, 4 e 6
Anti-sarampo	6
VASPR <sup>d</sup>	15

Notas: <sup>a</sup> vacina anti-tuberculose; <sup>b</sup> vacina contra o tétano, a difteria, a tosse convulsa, o *Haemophilus influenzae* b e a hepatite B; <sup>c</sup> vacina oral contra a poliomielite; <sup>d</sup> vacina contra o sarampo, a rubéola e a parotidite.

### C. Antecedentes Familiares

A mãe, AVT, de 27 anos e ascendência portuguesa e cabo-verdiana, é portadora da mesma deleção cromossómica, que transmitiu ao filho. De acordo com o processo clínico, AVT nasceu após quarenta semanas de gestação, através de um parto distócico (fórceps) motivado por sinais de sofrimento fetal. Apresentava sinais de hipóxia, devido a cordão umbilical curto, e houve necessidade de reanimação através de massagem cardíaca e oxigénio. Não há registo de alterações no período pré-natal, clínicas ou ecográficas. Relativamente ao desenvolvimento

psicomotor, AVT sentou-se sem apoio aos sete meses, andou pela primeira vez aos dezoito meses e disse as primeiras palavras aos dois anos. Aos dez anos, a família tinha percepção de algum atraso de desenvolvimento de AVT relativamente aos seus pares, manifestando particular apreensão com algumas limitações motoras, como flexão lombar limitada e caligrafia irregular. Eram referidas queixas de cansaço fácil e precordialgia de esforço. AVT realizou um ecocardiograma, do qual não há registo de relatório, e um estudo do cariótipo, que revelou uma deleção intersticial do braço logo do cromossoma 21 [ 46, XX, del(21)(q11.2q21.2) ]. Aos treze anos, foi reavaliada por uma equipa multidisciplinar no National Institute of Health (NIH), nos Estados Unidos da América, que confirmou o atraso de crescimento (altura e peso abaixo do P5, com PC correspondente ao P90 para a idade) e do desenvolvimento motor. Nesta avaliação, foram observadas alterações dismórficas craniofaciais, como dolicocefalia, frontal proeminente, face achatada, epicanthus bilateral, fissuras palpebrais oblíquas para baixo e assimétricas, hipoplasia da região malar, malformações dentárias e pavilhões auriculares assimétricos. As dimensões das mãos, dedos, e pés encontravam-se igualmente muito abaixo do P5 para a idade, situando-se por vezes no P50 para uma idade de nove anos, nomeadamente a dimensão dos pés. A limitação da flexão anterior da coluna lombar foi confirmada. Relativamente ao desenvolvimento pubertário, os seios encontravam-se no estágio II e os genitais externos no estágio I de Tanner. Não foi detectado qualquer atraso mental, mas diagnosticado um défice de atenção, medicado com ritalina, que AVT manteve até aos dezanove anos. Após esta avaliação, AVT manteve um crescimento abaixo do P5 para a idade, mas constante. A menarca ocorreu aos 15 anos. Não há registo de outras ocorrências de relevo no processo clínico. AVT nega hábitos tabágicos, alcoólicos e toxicómanos.



## **D. Contexto Socioeconómico**

A criança vive com a mãe e com a avó materna, numa habitação unifamiliar de três pisos, com electricidade e água potável. Tem contacto com um cão, vacinado e desparasitado e frequenta o jardim-de-infância. A avó materna é a responsável legal de BVT e a mãe AVT é estudante universitária.

## **E. Exame Objectivo**

BVT foi avaliado em Agosto de 2013, aos vinte e um meses. Considerando a relevância de eventuais alterações dismórficas para o caso em estudo, realizámos medições de alguns parâmetros segundo o modelo de Tsai et al,<sup>49</sup> que comparámos com valores normais para a idade (Figuras 7 e 8, Tabelas 5 e 6).

### **1. Observação geral e desenvolvimento psicomotor**

Criança bem-disposta, activa, social, conversadora e bem cuidada. Caminha normalmente, sem necessidade de apoio e sem alterações da marcha, não aparentando ter atraso do desenvolvimento psicomotor. Diz o nome próprio, forma frases, come e bebe sem ajuda, corre, sobe degraus e é capaz de brincar sozinho.

As mucosas estavam coradas e hidratadas e observámos discretas lesões cutâneas eczematosas nos cotovelos.

## 2. Sinais Vitais

Peso: 14,500kg (> P98).

Altura: 86cm (P65).

IMC: 19,3 kg/m<sup>44</sup> (> P98).

Perímetro craniano: 53,5cm (>> P98).

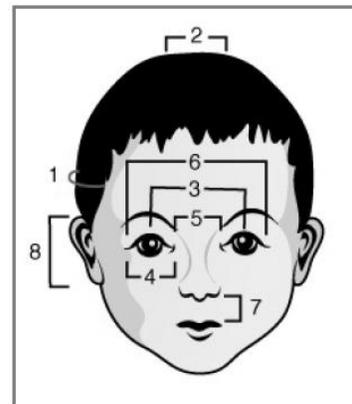
## 3. Cabeça e pescoço

BVT apresentava macrocefalia harmoniosa com depressão temporal, frontal proeminente, discreta plagiocefalia, epicanthus bilateral, sialorreia, pavilhões auriculares de morfologia normal mas com implantação baixa e ligeira rotação posterior e pescoço curto. Não observámos malformações ou alterações da dentição. Os parâmetros avaliados podem ser consultados na Figura 7 e na Tabela 5.

**Tabela 5.** Parâmetros craniofaciais.

Parâmetro	Valor (cm)		Percentil (idade) <sup>19,50</sup>
	Esq.	Dto.	
1. Perímetro craniano	53,5		> 98 (P50 para os 12 anos)
2. Fontanela anterior	Ocluída		-
3. Distância interpupilar <sup>a</sup>	4,7		75
4. Fissura palpebral	2,8	2,8	> 95
5. Distância entre os cantos internos (CI)	2,8		75 - 95
6. Distância entre os cantos externos (CE)	7		25
7. Filtro	1,5		50 - 75
8. Comprimento do pavilhão auricular	4,8	4,8	25 - 50

Notas: <sup>a</sup> calculada segundo a fórmula de Feingold e Bossert (IP = 0,17 + 0,59CI + 0,41CE).<sup>50</sup>



**Figura 7.** Parâmetros craniofaciais (Adaptado de Tsai et al.).<sup>49</sup>

#### **4. Tórax**

À auscultação cardiopulmonar não foram detectadas alterações, com presença de sons cardíacos S1 e S2 rítmicos e murmúrio vesicular simétrico, sem sopros ou ruídos adventícios audíveis. Não observámos outras alterações de relevo no restante exame do tórax, nomeadamente à inspecção, percussão e palpação. A circunferência torácica e a distância intermamilar foram avaliadas e podem ser consultadas na Tabela 6.

#### **5. Abdómen e genitais**

O abdómen apresentava-se mole e depressível, indolor à palpação e sem organomegalias palpáveis. Ambos os testículos eram palpáveis na bolsa escrotal, sendo o esquerdo fixo, em relação com orquidopexia prévia. O comprimento do pénis pode ser consultado na Tabela 6.

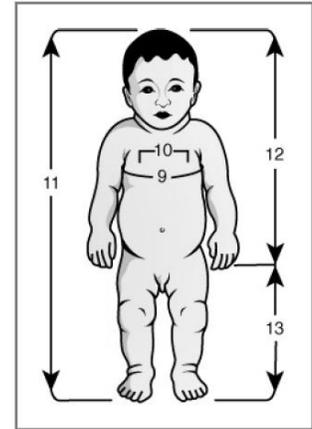
#### **6. Sistema músculo-esquelético**

Não observámos alterações, particularmente do tónus muscular e das pregas palmares. Os parâmetros avaliados podem ser consultados na Figura 8 e Tabela 6.

**Tabela 6.** Parâmetros músculo-esqueléticos e genitais externos.

Parâmetro	Valor (cm)		Percentil (idade) <sup>19,50</sup>
	Esq.	Dto.	
9. Circunferência do tórax	53		50 - 75
10. Distância intermamilar	12,5		75 - 95
11. Comprimento	86		50 - 75
Rácio do segmento corporal superior/inferior	1,87		Média para a idade: ~1,4
Mãos	10,4	10,4	50 - 75
Dedo médio da mão	4,3	4,3	25 - 50
Rácio do dedo médio/mão	0,41		25
Pés	14,5	14,5	> 95
Pénis	1,5		50 - 75

Notas: Esq. – esquerdo; Dto. – direito.



**Figura 8.** Parâmetros músculo-esqueléticos (adaptado de Tsai et al.).<sup>49</sup>

## F. Epicrise

BVT é uma criança de vinte e um meses, à data da avaliação, portadora uma monossomia parcial do braço longo do cromossoma 21 [ 46,XY,del(21)(q11.2q21.2)mat ] herdada da mãe. BVT apresentou marcadores ecográficos sugestivos de aneuploidia às 24+6 semanas de gestação (braquicefalia, hipotelorismo e possível RCIU), nasceu às 37 semanas através de cesariana, sem complicações, com peso no P10 – 25, comprimento no P3 e PC no P50 – 75. No período neonatal foi diagnosticada criptorquidia (corrigida cirurgicamente aos dezanove meses) e detectado um sopro sistólico de grau II/VI no bordo esternal esquerdo (que desapareceu espontaneamente aos três meses). Ao longo do seu crescimento, observaram-se vários eventos clinicamente significativos: (1) crescimento acelerado e desproporcional do perímetro craniano acompanhado de atraso do desenvolvimento motor, hipotonia axial e plagiocefalia a partir do primeiro mês de vida; (2) aumento significativo do peso, cruzando percentis e atingindo o P97

entre os três e os sete meses e mantendo-se estável nesse percentil desde então; (3) exames imagiológicos, aos cinco meses, levaram ao diagnóstico de AESAI e de discreta opacificação bilateral do ouvido médio. Relativamente ao desenvolvimento psicomotor, BVT disse as primeiras palavras aos sete meses, sentou-se sem apoio aos oito meses e caminhou sozinho aos quinze meses. A criança tem mantido um desenvolvimento global positivo e constante desde o diagnóstico de AESAI até à data de avaliação.

Quanto aos antecedentes familiares, a mãe AVT de 27 anos é portadora da mesma deleção e apresentou durante a infância e adolescência características craniofaciais dismórficas e atraso global do crescimento e desenvolvimento psicomotor.

Ao exame objectivo, BVT apresentava peso acima do P98, comprimento no P65 com um IMC acima do P98 (obesidade), macrocefalia (PC >> P98) harmoniosa com depressão temporal, frontal proeminente, discreta plagiocefalia, epicantus bilateral, sialorreia, pavilhões auriculares de morfologia normal mas com implantação baixa e ligeira rotação posterior e pescoço curto. O desenvolvimento psicomotor e o tónus muscular eram aparentemente normais. A avaliação antropométrica craniofacial e músculo-esquelética não revelou alterações importantes (com excepção do PC), com variações dos valores normais para: (1) comprimento das fissuras palpebrais (> P95); (2) distância entre os cantos externos (P25, mas com distância interpupilar normal, o que implica a ausência de hipotelorismo); (3) elevação do rácio entre os segmentos corporais superior e inferior (média para a idade ~1,4; BVT 1,87) e (4) rácio do dedo médio com a mão (P25).

## 5. Discussão

Observámos com interesse algumas diferenças entre as manifestações fenotípicas da mãe AVT e as de BVT. Apesar de não possuímos informação detalhada do desenvolvimento de AVT nos primeiros anos de vida, depreendemos a existência de um atraso do desenvolvimento psicomotor desde a primeira infância, particularmente pelo atraso na aquisição de competências como sentar-se sem apoio (sete meses), andar (dezoito meses) e emitir as primeiras palavras (vinte e quatro meses). Apesar de BVT ter manifestado algum atraso do desenvolvimento motor e hipotonia axial nos primeiros 12 meses de vida, aos 21 meses esse atraso não se verifica, o que favorece a hipótese dessas alterações se deverem ao aumento rápido do segmento cefálico não acompanhado de crescimento proporcional dos outros segmentos. Ainda assim, BVT deu os primeiros passos sem apoio aos quinze meses e disse as primeiras palavras aos sete meses. Salientamos ainda as diferenças de estatura, peso e músculo-esqueléticas: AVT apresentou atraso de crescimento, com peso, altura e dimensões das mãos e dos pés sempre abaixo do P5, enquanto BVT aos vinte e um meses está no P50 – 85 para o comprimento, P97 para o peso, P50 – 75 para as mãos e acima do P95 para os pés. Relativamente às alterações dismórficas, ambos apresentam epicanthus bilateral, frontal proeminente e alterações dos pavilhões auriculares. AVT apresenta ainda outras alterações que não estão presentes em BVT, como dolicocefalia, fissuras palpebrais oblíquas para baixo e assimétricas e malformações dentárias. De realçar que AVT não apresentava macrocefalia aos treze anos, mas o seu PC correspondia ao P90 para a idade, divergindo significativamente do percentil dos restantes parâmetros avaliados, o que não permite excluir que tenha apresentado igualmente alargamento do espaço subaracnóideu não diagnosticado na infância.

BVT é monossómico para uma região entre as bandas 21q11.2 e 21q21.2 (~14Mb a ~27Mb), correspondente a uma deleção de cerca de 12Mb. Apesar de os pontos de quebra não poderem ser determinados com precisão sem um estudo molecular, sabe-se que esta deleção se localiza na primeira região descrita por Lyle e colaboradores,<sup>21</sup> o que condicionaria um fenótipo severo. Verificamos, no entanto, que BVT apresenta um fenótipo frustrado, com alguns dismorfismos craniofaciais *minor* e aparentemente sem défice cognitivo, o que suporta os resultados de Roberson,<sup>36</sup> Lindstrand<sup>29</sup> e colaboradores, que apresentam casos de monossomias proximais sem manifestações fenotípicas graves, apresentando apenas leves alterações dismórficas e algum atraso do desenvolvimento psicomotor. No entanto, os casos descritos por estes autores não têm exactamente os mesmos pontos de quebra de BVT.

A pesquisa bibliográfica efectuada para análise deste caso clínico revelou apenas dois casos de deleções com pontos de quebra idênticos aos de BVT: (1) um rapaz de 8 anos, descrito por Korenberg e colaboradores<sup>23</sup> em 1991, com alterações dismórficas (dolicocefalia, palato alto e arqueado, pavilhões auriculares e pés pequenos, clinodactilia do quinto dedo e lesões cutâneas eczematosas), altura no P25, peso no P10, PC no P50 e ligeiro atraso do desenvolvimento psicomotor, mas sem défice cognitivo; (2) um rapaz de 11 anos referido numa brochura informativa<sup>51</sup> da associação britânica de cromossomopatias raras *Unique* sobre monossomias parciais de 21q com descrição de hipotonia, rigidez articular, tendões curtos, assimetria de comprimento dos membros inferiores, refluxo gastro-esofágico, sopro cardíaco de etiologia não detalhada e atraso do desenvolvimento psicomotor. BVT partilha com o caso (1) apenas as lesões cutâneas eczematosas e, eventualmente, o discreto atraso no desenvolvimento motor, mas notámos que a mãe AVT apresentava aos 13 anos dolicocefalia e pés pequenos. Com o caso (2),

BVT partilha o sopro cardíaco (desde o nascimento até aos três meses, com ecocardiograma normal) e os episódios de refluxo gastro-esofágico.

Lyle e colaboradores<sup>21</sup> desenvolveram um mapa de relações genótipo-fenótipo, localizando no braço longo do HSA21 as regiões cuja monossomia seria responsável por um conjunto de 27 manifestações fenotípicas. As alterações observadas em BVT estão em concordância com este mapa, já que a braquicefalia (pré-natal), o pescoço curto, a hipotonia, o epicantus e ainda a baixa estatura manifestada pela mãe AVT foram relacionados com regiões entre os 14 e os 27Mb. Existem ainda alterações relacionadas com esta região do cromossoma (atraso mental, microcefalia, clinodactilia do quinto dedo e prega palmar única) que não estão presentes em BVT ou AVT.

BVT apresenta outras características não avaliadas no mapa de Lyle e colaboradores,<sup>21</sup> mas já descritas noutros casos de monossomias parciais de 21q, como a obesidade,<sup>52</sup> os pavilhões auriculares de implantação baixa<sup>53</sup> e a criptorquidia.<sup>35</sup> A obesidade é um dado interessante à luz do estudo recente de Migdalska e colaboradores<sup>37</sup> onde se concluiu que ratos monossómicos para a região 21q11.2 – q21.1 apresentavam um aumento da percentagem corporal de gordura quando alimentados com uma dieta hiperlipídica. O peso de BVT encetou o seu aumento, cruzando percentis, a partir dos 2 – 3 meses, altura em que foi introduzido leite artificial cuja composição nutricional desconhecemos, pelo que não podemos excluir que este aumento tenha sido induzido pela dieta. Relativamente à criptorquidia, Chettouh e colaboradores<sup>35</sup> reportaram dois casos de deleções envolvendo as bandas 21q11.2 – q21.2 que apresentavam esta manifestação fenotípica, embora com diferentes pontos de quebra.

Este é o primeiro caso descrito de monossomia parcial de 21q associado a alargamento do espaço subaracnóideu na infância e mega cisterna magna. Os mecanismos que levam ao AESAI não são ainda totalmente compreendidos e na maioria dos casos não existe nenhuma causa identificável.<sup>54</sup> Geralmente, e uma vez que é uma condição de resolução espontânea até aos dois anos de idade, opta-se apenas pela vigilância, embora alguns estudos apontem para sequelas como atraso psicomotor e até cognitivo permanente em crianças com AESAI não tratadas.<sup>54</sup>

A mega cisterna magna é habitualmente considerada uma variação anatómica, embora alguns autores associem a sua presença a redução de volume do cerebelo.<sup>55</sup> Na ausência de sinais que indiquem uma lesão da fossa posterior, raramente terá significado clínico, embora esteja associada a cromossomopatias, nomeadamente à trissomia do cromossoma 18.<sup>55</sup>

BVT apresenta ainda opacificação do ouvido médio, detectada na TC-CE. Apesar de a surdez ser uma manifestação fenotípica já descrita em casos de monossomia parcial de 21q,<sup>56</sup> BVT não tem aparentemente diminuição da acuidade auditiva, pelo que esta opacificação será de provável etiologia inflamatória.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso de BVT, portador de monossomia parcial de 21q por transmissão materna, revelou-se particularmente interessante pela possibilidade de analisar as semelhanças e diferenças das manifestações fenotípicas entre mãe e filho, tanto no que se refere às relações genótipo-fenótipo como à comparação com os escassos casos semelhantes publicados.

Da análise comparativa entre os casos de BVT, AVT e os outros casos descritos na literatura, compreende-se que a monossomia parcial de 21q tem uma marcada variabilidade fenotípica, mesmo para deleções na mesma região e, até, para deleções com os mesmos pontos de quebra. Estas diferenças podem dever-se à variabilidade genética noutras regiões do cromossoma, nomeadamente a polimorfismos que condicionem a expressão génica.

O estabelecimento de relações genótipo-fenótipo para esta síndrome, procurado desde a descrição do primeiro caso por Lejeune e colaboradores,<sup>32</sup> é dificultado tanto pela raridade das aneuploidias parciais do HSA21 como pela coexistência frequente de alterações envolvendo outros cromossomas. Uma das limitações da análise do caso clínico prendeu-se com o facto de não ter sido possível obter autorização da família de BVT para a realização de estudos mais aprofundados, nomeadamente estudos moleculares, que permitiriam conhecer com precisão os pontos de quebra e a dimensão da perda de material genético. Apesar desta limitação, a nossa observação suporta o mapeamento descrito na literatura<sup>21</sup> de algumas manifestações fenotípicas e a hipótese de deleções proximais condicionarem fenótipos menos graves.<sup>29,36</sup> Seria igualmente pertinente a realização de uma avaliação mais aprofundada do desenvolvimento psicomotor de BVT, através da aplicação de testes especializados.

O conhecimento das causas moleculares implicadas nas manifestações fenotípicas das aneuploidias do HSA21 e, particularmente, da monossomia parcial de 21q, requer a análise de um maior número de casos clínicos.

## AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Teresa Almeida Santos, pela aceitação pronta deste projecto e pelo apoio e conhecimento científico que transmitiu durante a sua concretização.

Aos meus pais e à minha irmã, os meus pilares, pelo amor incondicional, presença e apoio constantes nos momentos mais importantes e, principalmente, por nunca terem deixado de acreditar em mim.

À minha avó Celina, pelo carinhoso apoio e por ser um modelo inigualável de força e perseverança

Ao Romy, pelo apoio incondicional e por estar sempre a meu lado, aceitando com inesgotável paciência e afecto todos os momentos roubados para a concretização deste projecto.

À família estudada neste trabalho, pela disponibilidade e generosidade essenciais à sua concretização.

À Dra. Sandra Lobo, pelo apoio valioso, sem o qual este projecto não seria possível.

À Dra. Rosário Lebre e ao Dr. Gil Cunha, pela ajuda preciosa no tratamento da informação dos exames imagiológicos.

Aos amigos, em particular à Ana e à Diana, por toda a amizade, companheirismo, apoio e motivação que transmitiram durante a realização deste trabalho.

**REFERÊNCIAS**

1. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Acad Sci. 1959;248:1721–2.
2. Hattori M, Fujiyama A, Taylor T, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. Nature. 2000;405:311–9.
3. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chisoe S, Hunt AR, Collins JE, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. Nature. 1999;402(6761):489–95.
4. Antonarakis S. Chromosome 21: from sequence to applications. Curr Opin Genet Dev. 2001;11:241–6.
5. Sommer C, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome - A short review. Brazilian J Biol. 2008;68(2):447–52.
6. Gardiner K, Davisson M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. Genome Biol. 2000;1(2):1–9.
7. U.S. National Library of Medicine. Map Viewer: Chromosome 21 [Internet]. National Center for Biotechnology Information. [consultado em 18/12/13]. Disponível no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/maps.cgi?ORG=hum&MAPS=ideogr,est,loc&LINKS=ON&VERBOSE=ON&CHR=21#>
8. Ensembl Database: Chromosome 21 [Internet]. [consultado em 10/12/13]. Disponível no endereço: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?r=21](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21)

9. U.S. National Library of Medicine. Genes on chromosome 21. [Internet]. Genetics Home Reference. 2013 [consultado em 04/01/14]. Disponível no endereço: <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/21/show/Genes>
10. PCNT - Pericentrin [Internet]. [consultado em 04/01/14]. Disponível no endereço: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PCNT>
11. Regateiro FJ. Manual de Genética Médica. Primeira. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2003.
12. Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature*. Nature Publishing Group; 2013 Aug 15;500:296–300.
13. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet*. 2009 Apr;17(4):454–66.
14. Créau N. Molecular and Cellular Alterations in Down Syndrome: Toward the Identification of Targets for Therapeutics. *Neural Plast*. 2012 Jan;2012:1–14.
15. Firth H V, Hurst JA. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Hall JG, editor. Nova Iorque: Oxford University Press; 2005.
16. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Reports*. 1866 Feb;3:259–62.

17. Korenberg JR, Kawashima H, Pulst SM, Ikeuchi T, Ogasawara N, Yamamoto K, et al. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 1990;47(2):236–46.
18. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 May 24;91(11):4997–5001.
19. Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science (80- ).* 2004;306:687–90.
20. Jones KL, Jones MC, Campo M. *Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
21. Gardiner K. Gene-dosage effects in Down syndrome and trisomic mouse models. *Genome Biol.* 2004 Jan;5(10):244.1–4.
22. The Lucina Foundation. Down Syndrome (Trisomy 21) [Internet]. 2006 [consultado em 21/01/14]. Disponível no endereço: Available from: <http://www.lucinafoundation.org/birthdefects-trisomy21.html>
23. Korenberg JR, Kalousek DK, Anneren G, Pulst SM, Hall JG, Epstein CJ, et al. Deletion of chromosome 21 and normal intelligence: molecular definition of the lesion. *Hum Genet.* 1991;87(2):112–8.

24. Sinet P, Théophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Bluin J, Prieur M, et al. Mapping of the Down syndrome phenotype on chromosome 21 at the molecular level. *Biomed Pharmacother.* 1994;48(5-6):247–52.
25. Vesa J, Brown Y, Greenfield D, Korenberg JR. Molecular and cellular characterization of the Down syndrome critical region protein 2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328:235–42.
26. Olson LE, Roper RJ, Sengstaken CL, Peterson EA, Aquino V, Galdzicki Z, et al. Trisomy for the Down syndrome “critical region” is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Hum Mol Genet.* 2007;16:774– 782.
27. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen X-N, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jul 21;106(29):12031–6.
28. Toral-Lopez J, Gonzalez-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias S. Complete monosomy mosaic of chromosome 21: Case report and review of literature. *Gene. Elsevier B.V.;* 2012 Dec 1;510(2):175–9.
29. Lindstrand a, Malmgren H, Sahlén S, Schoumans J, Nordgren a, Ergander U, et al. Detailed molecular and clinical characterization of three patients with 21q deletions. *Clin Genet.* 2010 Feb;77(2):145–54.

30. Mori M, Lapunzina P, Delicado A, Núñez G, Rodríguez JI, Torres ML, et al. A prenatally diagnosed patient with full monosomy 21: ultrasound, cytogenetic, clinical, molecular, and necropsy findings. *Am J Med Genet A*. 2004 May 15;127A(1):69–73.
31. Shah M, Franco A, Wills K. A rare case of complete monosomy 21 with multiple osseous, cardiac, and vascular anomalies. *Eur J Radiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Nov;76(2):e65–e68.
32. Lejeune J, Berger R, Rethore MO, Archambault L, Jerome H, Thieffry S, et al. Partial monosomy for a small acrocentric chromosome. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1964;259(4):4187–90.
33. Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2013 p. 20.
34. Valero R, Marfany G, Gil-Benso R, Ibáñez M, López-Pajares I, Prieto F, et al. Molecular characterisation of partial chromosome 21 aneuploidies by fluorescent PCR. *J Med Genet*. 1999;36(9):694–9.
35. Chettouh Z, Croquette M, Delobel B, Gilgenkrants S, Leonard C, Maunoury C, et al. Molecular Mapping of 21 Features Associated with Partial Monosomy 21 : Involvement of the APP-SOD 1 Region. *Am J Hum Genet*. 1995;21(21):62–71.
36. Roberson EDO, Wohler ES, Hoover-Fong JE, Lisi E, Stevens EL, Thomas GH, et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet*. Nature Publishing Group; 2011 Feb;19(2):235–8.

37. Migdalska AM, van der Weyden L, Ismail O, White JK, Project SMG, Sánchez-Andrade G, et al. Modeling Partial Monosomy for Human Chromosome 21q11.2-q21.1 Reveals Haploinsufficient Genes Influencing Behavior and Fat Deposition. *PLoS One*. 2012 Jan;7(1):1–12.
38. Ehling D, Kennerknecht I, Junge A, Prager B, Exeler R, Behre B, et al. Mild phenotype in two unrelated patients with a partial deletion of 21q22.2-q22.3 defined by FISH and molecular studies. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 15;131(3):265–72.
39. Tinkel-Vernon H, Finkernagel S, Desposito F, Pittore C, Reynolds K, Sciorra L. Patient with a deletion of chromosome 21q and minimal phenotype. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 1;120A(1):142–3.
40. Oegema R, Klein A, Verkerk AJ, Schot R, Dumeé B, Douben H, et al. Distinctive Phenotypic Abnormalities Associated with Submicroscopic 21q22 Deletion Including *DYRK1A*. *Mol Syndromol*. 2010 Sep;1(3):113–20.
41. Melis D, Genesio R, Cappuccio G, MariaGinocchio V, Casa RD, Menna G, et al. Mental retardation, congenital heart malformation, and myelodysplasia in a patient with a complex chromosomal rearrangement involving the critical region 21q22. *Am J Med Genet*. 2011 Jul;155A(7):1697–705.
42. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Jehee FS, Passos-Bueno MR, Zechi-Ceide RM. Frontonasal dysplasia, callosal agenesis, basal encephalocele, and eye anomalies syndrome with a partial 21q22.3 deletion. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1676–9.

43. Keren B, Bernardin C, Toutain A, Heron D, Fouquet B, Laudier B, et al. Pure proximal deletion of chromosome 21 and kyphosis. *Eur J Med Genet.* 2007;50(6):469–74.
44. Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Pinol A. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age : methods and development. Genebra; 2007.
45. Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Pinol A. WHO Child Growth Standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age : methods and development. Genebra; 2007.
46. Gottlieb AG, Galan HL. Nontraditional sonographic pearls in estimating gestational age. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):154–60.
47. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):214–24.
48. Ministério da Saúde do Governo de Cabo Verde. Adenda sobre as vacinas introduzidas no PAV e o Novo Calendário Nacional de Vacinação. 2010.
49. Tsai ACH, Manchester D, Elias ER. Genetics & Dysmorphology. In: Hay W, Levin M, Sondheimer J, Deterding R, editors. *Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics.* 20th ed. McGraw-Hill Professional; 2009. p. 712–37.
50. Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. *Handbook of physical measurements.* 2nd ed. Nova Iorque: Oxford University Press; 2007.

51. Unique Rare Chromosome Disorder Support Group. 21q deletions [Internet]. Information Leaflets. 2005 [consultado em 10/01/14]. Disponível no endereço: [http://www.rarechromo.org/information/Chromosome 21/21q deletions FTNW.pdf](http://www.rarechromo.org/information/Chromosome%2021/21q%20deletions%20FTNW.pdf)
  
52. Roland B, Cox D, Hoar DI, Fowlow SB, Robertson AS. A familial interstitial deletion of the long arm of chromosome 21. *Clin Genet.* 1990;37:423–8.
  
53. Huret JL, Léonard C, Chery M, Philippe C, Schafei-Benaissa E, Lefaure G, et al. Monosomy 21q: two cases of del(21q) and review of the literature. *Clin Genet.* 1995;48:140–7.
  
54. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurg Rev.* 2011 Oct;34(4):417–32.
  
55. Epelman M, Daneman A, Blaser S, Ortiz-Neira C. Differential Diagnosis of Intracranial Cystic Lesions at Head US: Correlation with CT and MR Imaging. *RadioGraphics.* 2006;26:173–96.
  
56. Wakui K, Toyoda A, Kubota T, Hidaka E, Ishikawa M, Katsuyama T. Familial 14-Mb deletion at 21q11.2–q21.3 and variable phenotypic expression. *J Hum Genet.* 2002;47:511–6.

# ANEXOS

# ANEXO 1

- Curvas de crescimento de BVT -

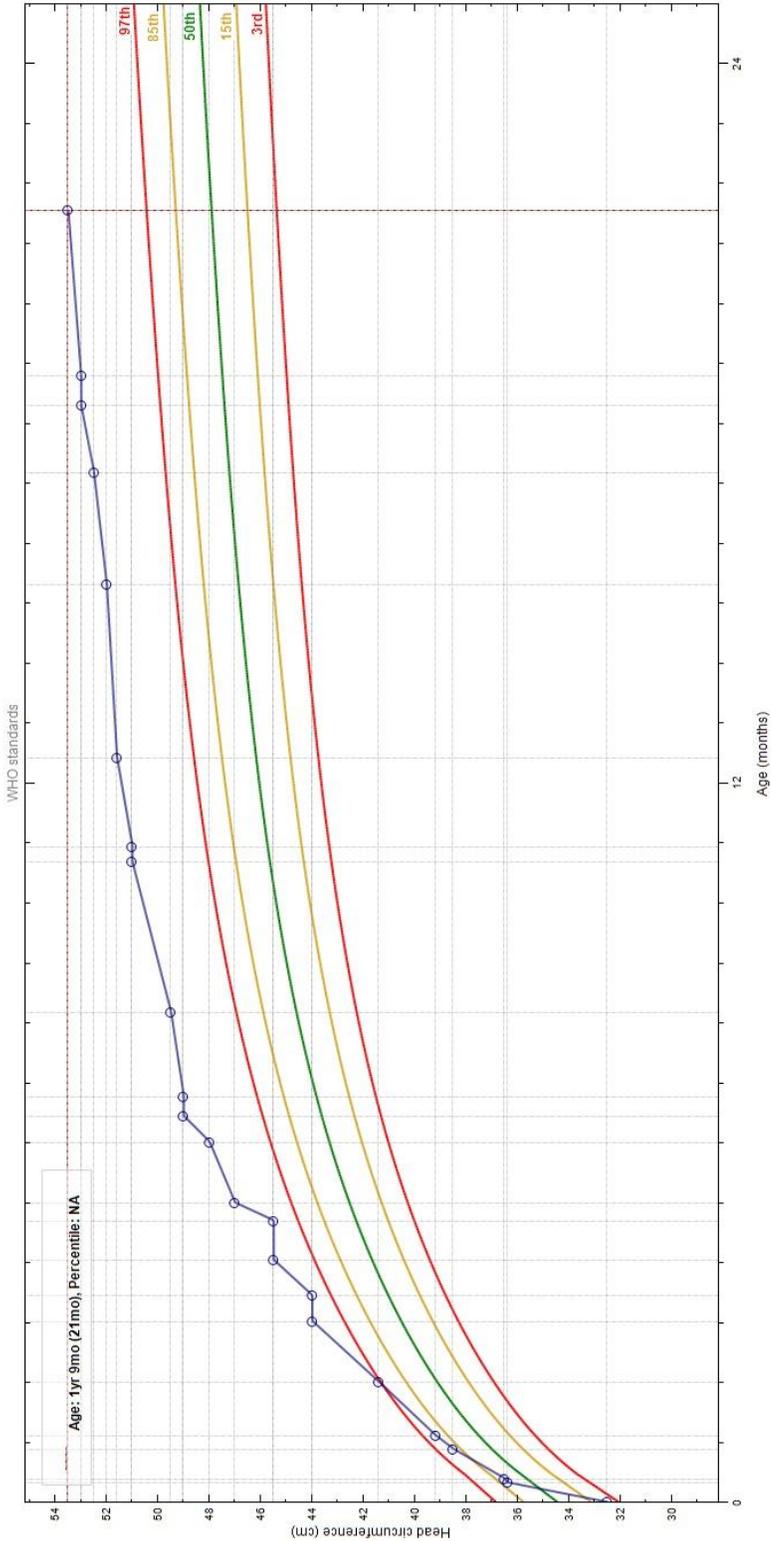


Gráfico 1. Perímetro craniano/idade.

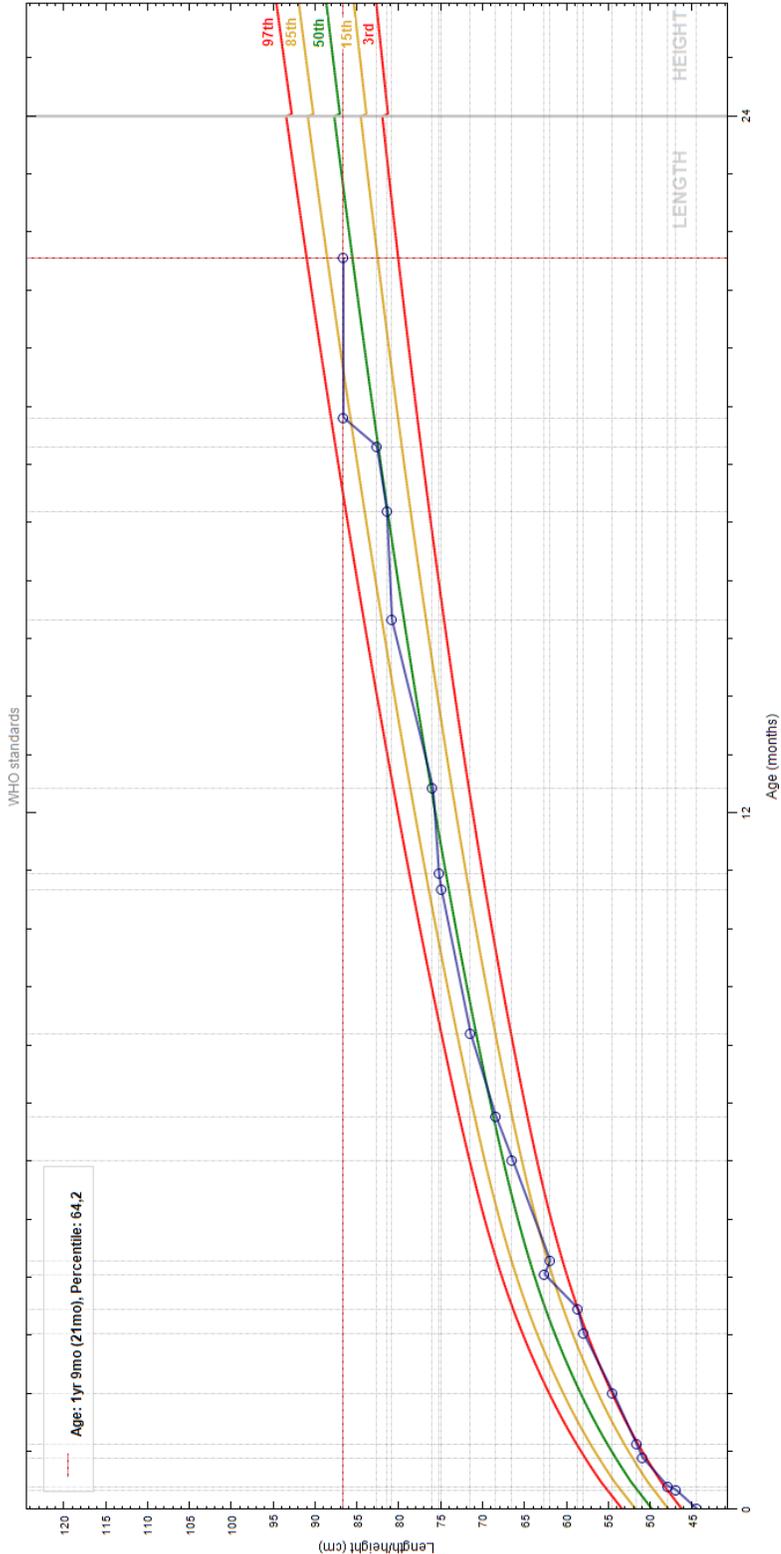


Gráfico 2. Comprimento/idade.

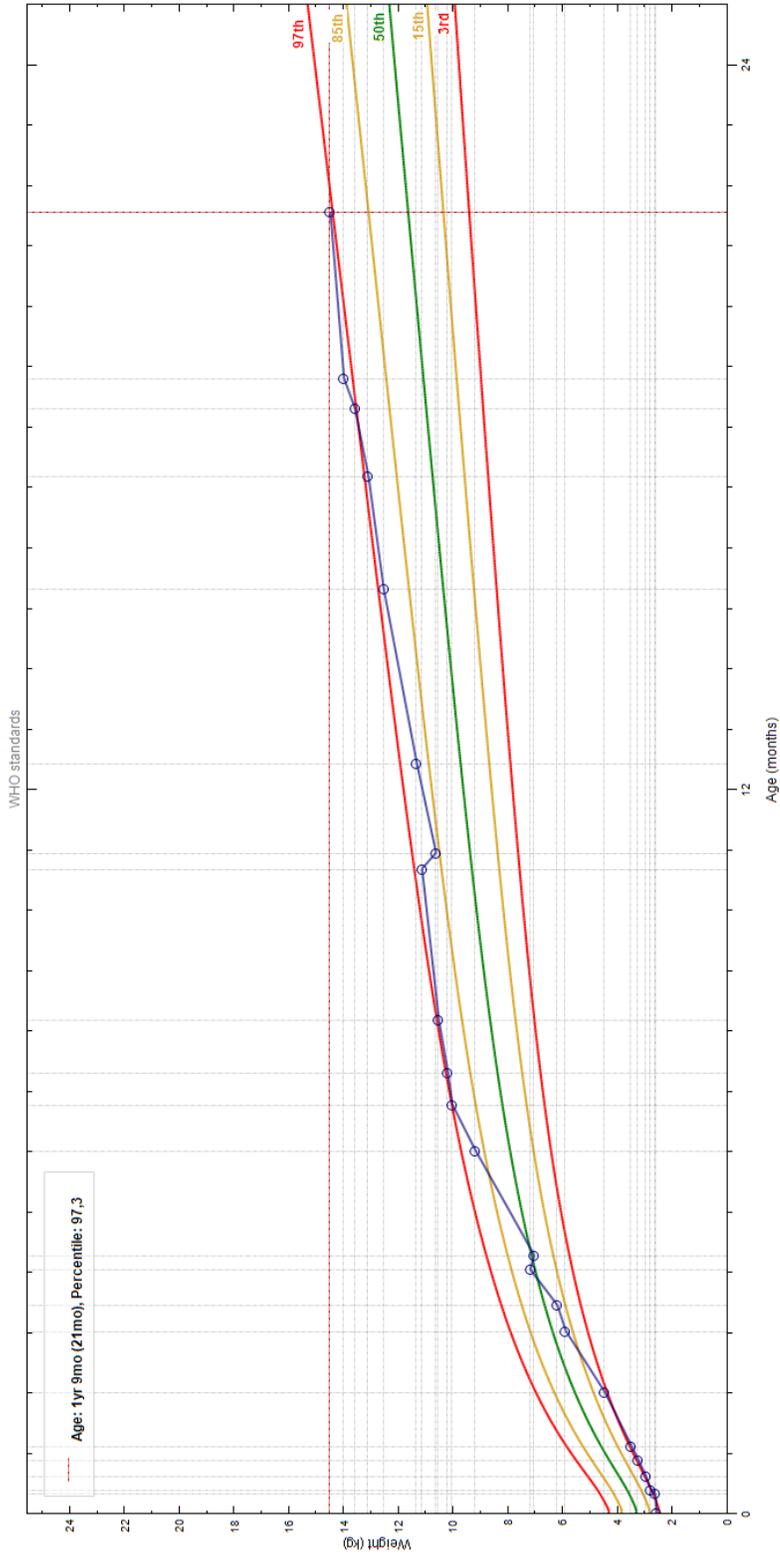


Gráfico 3. Peso/idade.

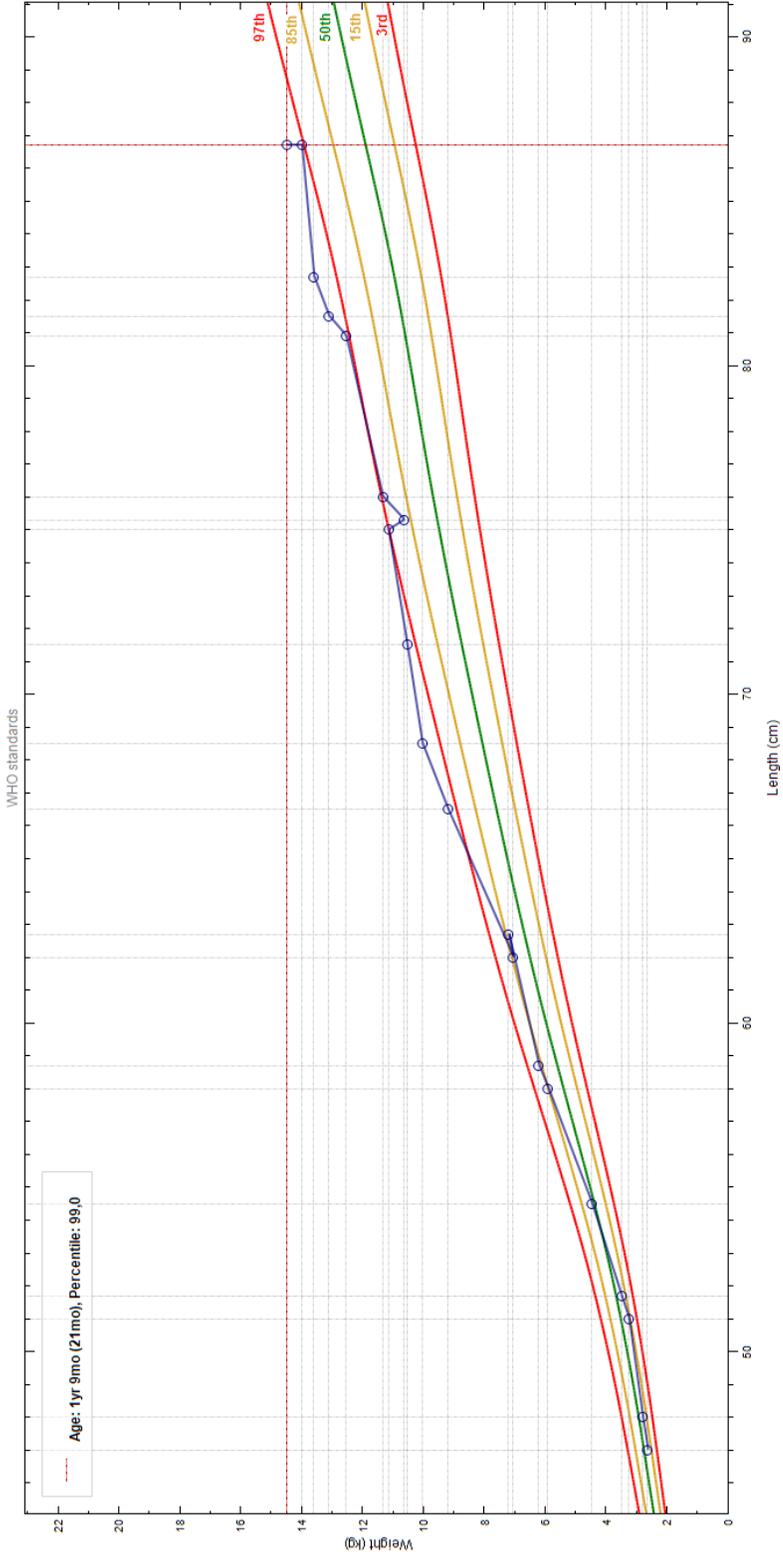


Gráfico 4. Peso/altura.

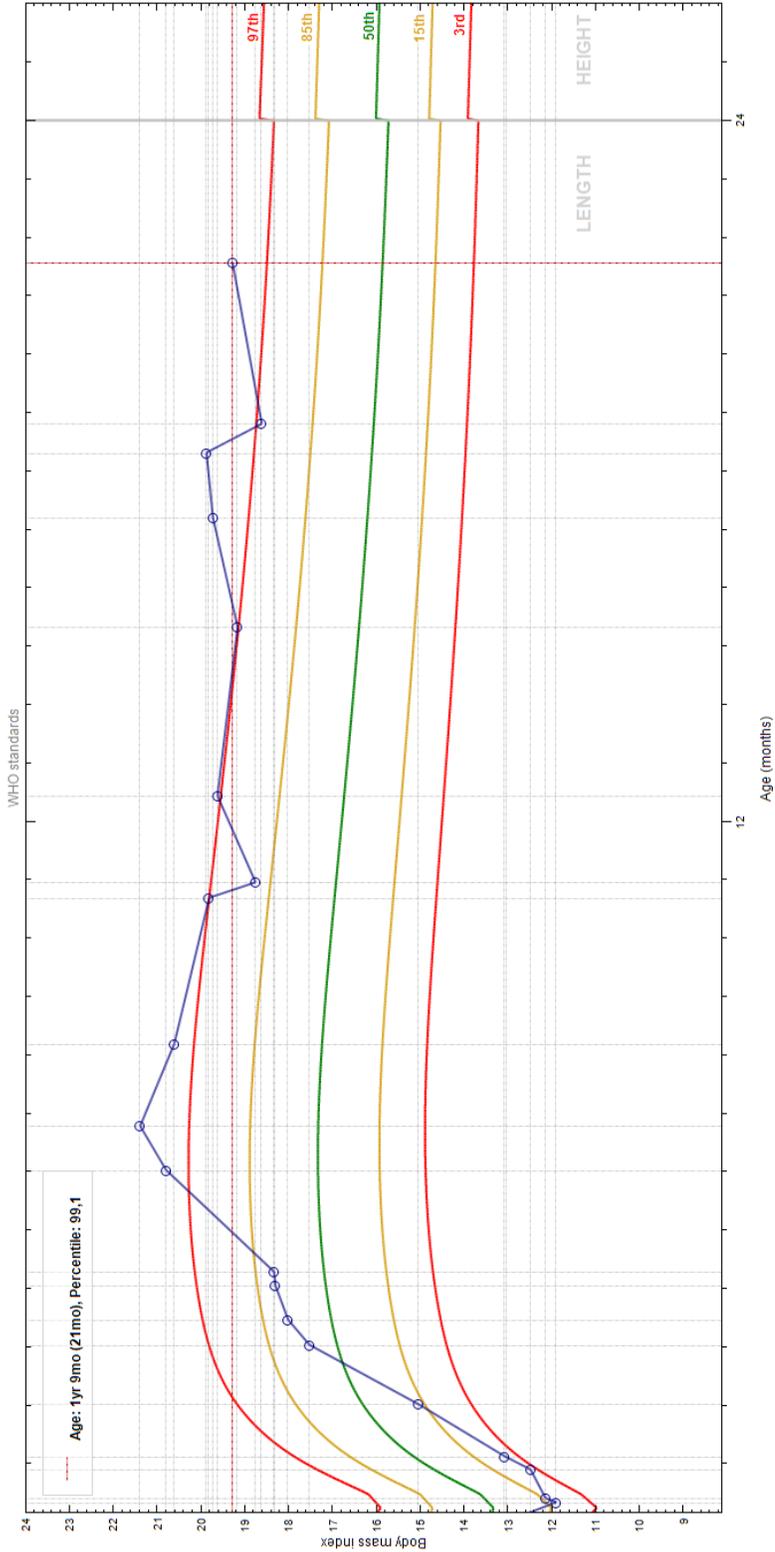


Gráfico 5. IMC/idade.