



## Patologia do neurodesenvolvimento por anomalia cromossômica da região crítica do cromossoma 15 (q11-q13) - relação genótipo-fenótipo

Sofia Gomes<sup>1</sup>, Joana Almeida<sup>2</sup>, José Ferrão<sup>3</sup>, Eunice Matoso<sup>3</sup>, Isabel Maria Carreira<sup>3</sup>, Guiomar Oliveira<sup>2</sup>

1 - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

2 - Unidade de Desenvolvimento e Autismo, Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra

3 - Laboratório de Citogenética, Instituto de Biologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

### Resumo

**Introdução:** As perturbações do neurodesenvolvimento representam um grupo heterogêneo de doenças crônicas muito frequentes que se iniciam na idade pediátrica. As causas são variadas e numa taxa relevante de casos o diagnóstico etiológico é desconhecido. Nos outros, os rearranjos cromossômicos são as anomalias mais frequentemente identificadas. A região proximal do braço longo do cromossoma 15 (q11-q13), pela sua instabilidade genómica, está com frequência envolvida nestas patologias. A duplicação desta região explica um número não negligenciável de casos de perturbação do espectro do autismo. Contudo esta mesma anomalia pode apresentar-se com outras manifestações clínicas envolvendo também as áreas motoras e cognitivas de um modo grave ou apenas discreto.

**Objetivo:** Analisar a variabilidade fenotípica do neurodesenvolvimento no caso de tetrassomia da região proximal 15(q11-q13) [cromossoma 15 isodicêntrico - idic (15)].

**Metodologia:** Descrição clínica pormenorizada de dois casos de cromossoma 15 isodicêntrico - idic (15) no propósito de 8 anos do sexo feminino e sua mãe de 29 anos.

**Resultados:** A criança apresenta um quadro de défice cognitivo associado a atraso do desenvolvimento motor e perturbação do espectro do autismo sem dismorfismos. O estudo citogenético e molecular identificou um cromossoma marcador 15 isodicêntrico - idic (15). O estudo da mãe permitiu identificar um quadro de deficiência mental ligeira, até então não diagnosticado provocado pela mesma anomalia genética.

**Conclusão:** Destaca-se como conclusão a relevância da investigação etiológica nas perturbações do neurodesenvolvimento e a variabilidade fenotípica na mesma anomalia genética [cromossoma 15 isodicêntrico - idic (15)]. Discute-se o papel da epigenética e a necessidade de investigação para a compreensão destas complexas doenças cerebrais, bem como para a orientação educacional específica e aconselhamento genético.

**Palavras-chave:** Perturbação do neurodesenvolvimento, atraso global do desenvolvimento psicomotor, região proximal do braço longo do cromossoma 15(q11-q13), duplicação invertida do cromossoma 15- inv dup (15), cromossoma 15 isodicêntrico- idic (15), perturbação do espectro do autismo.

*Acta Pediatr Port 2010;41(2):92-7*

### Neurodevelopmental disability by anomaly of proximal region of the long arm of chromosome 15(q11-q13) - genotype-phenotype relationship

#### Abstract

**Background:** Developmental disabilities are a heterogeneous group of chronic diseases frequently found in children. The causes are varied and in a relevant number of cases the diagnosis is unknown. In others, the chromosomal rearrangements are the most frequently identified abnormalities. The proximal region of the long arm of chromosome 15(q11-q13), for their genomic instability, is frequently involved in these pathologies. The duplication of this region explains an important number of cases of autism spectrum disorders. However this anomaly may be present with other clinical manifestations involving also the cognitive and motor areas in a severe or just mild manner.

**Aim:** To examine the phenotypic variability of neurodevelopment in the case of tetrassomia of the proximal region 15(q11-q13) [chromosome 15 isodicentric - idic (15)].

**Methods:** Detailed clinical description of two cases of chromosome 15 isodicentric - idic(15) of a 8-year-old female and her 29-year-old mother.

**Results:** The child presents cognitive deficits associated with severe delay of motor development and autism spectrum disorders without dysmorphic features. The cytogenetic and molecular study identified a chromosome 15 isodicentric -

**Recebido:** 25.03.2009

**Aceite:** 18.02.2010

#### Correspondência:

Guiomar Oliveira  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av Bissaya Barreto  
3000-076 Coimbra, Portugal  
guiomar@chc.min-saude.pt

idic (15). The study of the mother identified a mild mental disability, until now not diagnosed, caused by the same genetic abnormality.

**Conclusion:** Finding the relevance of research in the etiology of neurodevelopment disorders and phenotypic variability in the same genetic anomaly. It is discussed the role of epigenetic, and the need of research in order to understand these complex brain diseases, as well as specific educational guidance and genetic counseling.

**Key Words:** Neurodevelopmental disability, developmental delay, proximal region of the long arm of chromosome 15(q11-q13), inverted duplication of chromosome 15, chromosome 15 isodicentric, autism spectrum disorders.

Acta Pediatr Port 2010;41(2):92-7

#### Abreviaturas

15q11-q13 - Região proximal do braço longo do cromossoma 15
ADN - Ácido desoxirribonucleico
FISH - Fluorescent in situ hybridization
GABA - Ácido $\gamma$ -Aminobutírico
idic (15) - Cromossoma 15 isodicentrico
inv dup (15) - Duplicação invertida do cromossoma 15
mar - cromossoma marcador
mat - origem materna
MLPA - multiplex ligation probe amplification
PEA - Perturbação do espectro do autismo
QDG - Quociente de desenvolvimento global
SA - Síndrome Angelman
SNRPN - Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N
SPW - Síndrome Prader-Willi
UBE3A - Ubiquitina Proteína Ligase E3A

### Introdução

As perturbações do neurodesenvolvimento constituem um grupo heterogêneo de doenças crônicas de início precoce que afetam 5 a 10% de crianças. O défice cognitivo que atinge 1 a 3% da população, é um dos diagnósticos mais frequentes desta classe de patologias, manifestando-se habitualmente nos primeiros cinco anos de vida como um atraso global nas aquisições do desenvolvimento psicomotor, envolvendo sobretudo as áreas da linguagem e da visuomotricidade<sup>1</sup>. O autismo ou perturbação do espectro do autismo (PEA), embora mais raro, com uma prevalência nacional de cerca de 1/1000 em crianças de idade escolar<sup>2</sup> faz, também, parte deste vasto espectro de anomalias da função neurológica, afectando particularmente o desenvolvimento da interacção social, da comunicação verbal e não verbal e o foco de interesses que é restrito e repetitivo, manifestando esteriotipias. Nas perturbações do neurodesenvolvimento a coexistência no mesmo individuo de diferentes diagnósticos clínicos, ou comorbilidade, é a regra questionando-se por vezes qual o distúrbio primário. Deste modo, o autismo é acompanhado de deficiência mental em 70% dos casos<sup>2</sup>. Por seu lado, nos quadros de deficiência mental o comportamento tipo autismo pode estar presente em 10 a 30%<sup>3</sup>.

Assim, não é de estranhar que os diferentes quadros clínicos que compõem as perturbações do neurodesenvolvimento possam partilhar as mesmas causas, que são variadas. Considera-se etiologia um diagnóstico específico que possa ser traduzido em informação clínica útil para a família, ao permitir esclarecimento acerca da história natural e do prognóstico da doença, do risco de recorrência e possibilite ainda um protocolo específico de intervenção e acompanhamento<sup>1</sup>. A sua procura empenhada nos diferentes quadros fenotípicos das perturbações do neurodesenvolvimento é imprescindível. Contudo, mesmo após a colheita exaustiva da história clínica, o exame físico minucioso e a investigação laboratorial alargada, a etiologia permanece desconhecida em 40 a 60 % dos casos de deficiência mental e em mais de 80% dos casos de autismo<sup>1,2</sup>.

Neste contexto e apesar da variabilidade dos resultados entre os diferentes estudos, é unanimemente aceite que as cromosomopatias no seu conjunto são as causas mais frequentes destas patologias. São responsáveis por 3 a 12% dos défices cognitivos e por 5% dos casos de autismo.<sup>1</sup> Embora anomalias estruturais, numéricas e moleculares de todos os cromossomas possam estar implicados na etiologia do autismo, é no cromossoma 15 que actualmente se têm identificado com mais frequência rearranjos genómicos.

É conhecido que a região proximal do braço longo do cromossoma 15 (q11-q13), por apresentar repetições de sequências idênticas de ADN, tem uma susceptibilidade aumentada para sofrer rearranjos cromossómicos, nomeadamente duplicações, deleções, translocações, e inversões<sup>4,5</sup>. Esta região repetida contém genes activos, revestindo-se de especial interesse na investigação. Estes *loci* estão associados a distúrbios caracterizados por anomalias do neurodesenvolvimento, que incluem síndromes (S) bem conhecidos como o S Prader-Willi (SPW), o S Angelman (SA), a Hipomelanose de Ito e um fenótipo específico mais recentemente descrito associado a duplicação da região proximal do braço longo do cromossoma 15<sup>6</sup>.

Os doentes com um cromossoma marcador supranumerário do cromossoma 15, tratando-se na sua maioria de tetrassomia da região 15q11-q13, com três cópias de origem materna, manifestam para além da deficiência mental, características de PEA<sup>7</sup>. No entanto, outros sinais de disfunção neurológica têm sido relatados, como o atraso motor por hipotonia e problemas de coordenação motora em idades precoces, bem como a hiporreflexia osteotendinosa e a hiperlaxidão articular. O atraso na aquisição da linguagem, a falta de reciprocidade social, os comportamentos estereotipados e graus variáveis de comprometimento cognitivo constituem o vasto leque das manifestações clínicas<sup>6,7,8</sup>.

Quando uma duplicação da região 15q11-q13 está presente num indivíduo com o quadro de autismo, é possível que outros membros da mesma família sejam portadores da mesma alteração estrutural mas com fenótipo clínico diferente. É de presumir que se esta associação reflecte efeitos genéticos, deverá haver outras influências a operar na modificação da expressão fenotípica, nomeadamente, mecanismos epigenéticos que expliquem a variabilidade clínica<sup>7,8</sup>. O termo epigenética diz respeito às alterações meióticas e mitóticas herdadas que modificam a expressão genética, mas que não é

codificada na sequência de ADN em si, isto é, que alteram o fenótipo sem a modificação do genótipo<sup>9</sup>.

Este trabalho descreve o caso de uma criança com autismo e défice cognitivo causado por uma tetrassomia da região proximal do cromossoma 15:

[47, XX, +mar. ish idic(15)(pter→q11.2::q11.2→pter) (D15Z4++,SNRPN++,D15S10++)mat]

que herdou da sua mãe, que apenas havia manifestado dificuldades de aprendizagem escolar. Uma avaliação neuropsicológica da mãe permitiu diagnosticar um défice cognitivo ou mental ligeiro, sem manifestação de autismo. Discute-se assim a relação entre o genótipo e o fenótipo, e a importância do diagnóstico etiológico na programação educativa e no aconselhamento genético.

### Relato de casos

A criança do sexo feminino, actualmente com oito anos de idade, foi referenciada aos dois pela neuropediatria à unidade de desenvolvimento e autismo do Hospital Pediátrico de Coimbra, por apresentar marcado défice na interacção social e na comunicação verbal e não verbal.

Nasceu de uma gestação de 41 semanas, vigiada, sendo de referir como intercorrência o facto de a mãe ser solteira e a gravidez resultar de uma relação fortuita. O parto foi eutócico em maternidade central e a adaptação imediata à vida extra-uterina processou-se de forma adequada, com índice de Apgar de 9 e 10, ao 1º e 10º minutos. O crescimento pré natal foi adequado à idade gestacional. O período neonatal decorreu sem incidentes, teve alta para o domicílio ao 3º dia de vida e a amamentação não apresentou problemas.

Os pais são aparentemente saudáveis e não consanguíneos. Actualmente, o pai de 59 anos (motorista) e a mãe de 29 (desempregada) vivem separados. Têm ambos o 4º ano do 1º ciclo de ensino básico, mas a mãe registou dificuldades de aprendizagem escolar. Os três meios-irmãos paternos (duas raparigas e um rapaz) são saudáveis.

Ao longo de várias consultas procedeu-se ao estudo e avaliação da criança e da sua família. Os défices acentuados na comunicação e na interacção social, associados a estereotípias motoras, levantaram a hipótese de se tratar de uma PEA. A criança aos dois anos apresentava também hipotonia axial e distal, hiperlaxidão articular, atraso marcado no desenvolvimento psicomotor global, vindo a iniciar a marcha apenas aos quatro anos. O contacto visual era fugaz e a linguagem expressiva e receptiva estava ausente. Não se identificaram dismorfismos, défices sensoriais, alterações dos reflexos osteotendinosos ou organomegalias. Embora apresentasse uma tonalidade de pele marcadamente morena, não se detectaram outras alterações da pigmentação cutânea. O crescimento ponderal tem-se mantido no P<sub>5-10</sub>, a estatura tem evoluído de um modo regular abaixo do P<sub>5</sub> e o perímetro cefálico tem permanecido próximo da média.

Para confirmação do diagnóstico de autismo recorreu-se à entrevista - *Autism Diagnostic Interview Revised* - ADI-R<sup>10</sup> dirigida à mãe e aos avós maternos, à observação semi-estru-

turada para preenchimento da escala *Childhood Autism Rating Scale - CARS*<sup>11</sup>; estes instrumentos em conjunto com o julgamento clínico permitiram o diagnóstico de autismo de acordo com os critérios do manual - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV)*<sup>12</sup>.

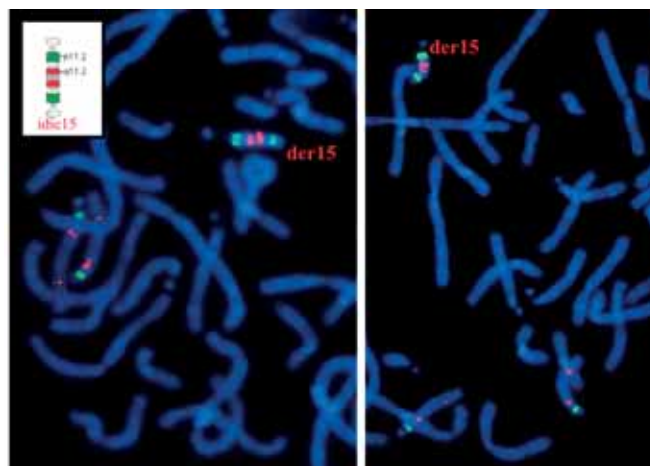
Para avaliação do comportamento adaptativo (comunicação, interacção social e autonomia) recorreu-se à escala de Vineland<sup>13</sup> (forma sintética), aos sete anos, tendo revelado uma idade funcional de 16 meses, estando muito abaixo da média (menos 4 desvios-padrão) em relação à população normal da sua idade cronológica. Na avaliação do quociente de desenvolvimento psicomotor utilizou-se a escala de Griffiths (*Griffiths Mental Development Scales*)<sup>14</sup> que revelou um quociente de desenvolvimento global (QDG) de 20 (N-70-130), o que traduz um nível de desenvolvimento muito baixo para a sua faixa etária, ao nível do défice cognitivo profundo.

Apesar da gravidade do quadro clínico, o seguimento desta criança permitiu constatar uma progressão regular em todas as áreas do desenvolvimento e do comportamento, não se tendo verificado clínica regressiva, assumindo-se um diagnóstico neurológico de encefalopatia estática com clínica de autismo grave associado a deficiência mental. Não houve manifestação de fenómenos críticos. Aos seis anos iniciou crises de grande agitação psicomotora e dificuldades em adormecer o que motivou medicação com risperidona 0.25 mg duas vezes por dia, com regularização do sono e do comportamento disruptivo.

Foi desde cedo orientada para integração no sistema educativo regular com apoios orientados para crianças com necessidades educativas especiais na área do autismo e do défice cognitivo.

Na investigação etiológica o estudo citogenético convencional com bandas de alta resolução permitiu identificar um cromossoma marcador supranumerário. Recorreu-se à citogenética molecular, utilizando a técnica de *Fluorescent in situ hybridization (FISH)* que identificou a sua origem no cromossoma 15, tratando-se de um cromossoma marcador supranumerário isodicêntrico

[47, XX, +mar. ish idic(15)(pter→q11.2::q11.2→pter) (D15Z4++,SNRPN++,D15S10++)mat] (Figura 1).



**Figura 1** – Citogenética molecular: FISH mostra uma tetrassomia da região proximal (der15) do cromossoma 15 [47,XX,+mar.ish idic(15)(q11.2)(D15Z4++,SNRPN++,D15S10++)mat]



Prosseguindo a investigação, o estudo citogenético da família (pais e avós maternos) revelou que a alteração cromossômica surgiu pela primeira vez na mãe, apresentando esta um estudo cromossômico e molecular semelhante à do propósito (Figura 2). Nesta fase e pelo conhecimento prévio do insucesso escolar materno, bem como pela dificuldade em manter os empregos foi-lhe proposta uma avaliação clínica e neuropsicológica que prontamente aceitou. Trata-se de uma jovem de aparência física normal, mas em que a aplicação da Escala de Weschler de Inteligência para Adultos (WAIS), identificou um quociente intelectual global de 57 (N-85-115) ao nível da deficiência mental ligeira, que certamente explica as dificuldades que teve de aprendizagem escolar. Todavia, é uma pessoa independente em termos de autonomia pessoal e doméstica, mas socialmente necessita do suporte dos pais, estando com este apoio bem integrada na comunidade.

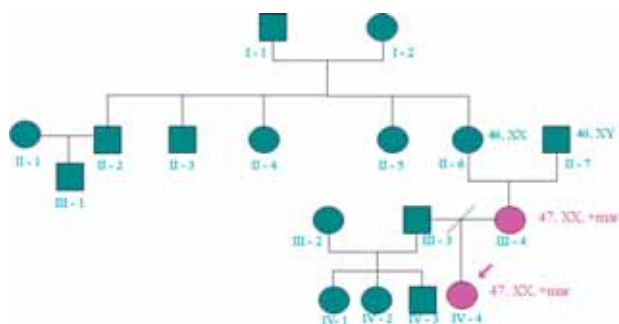


Figura 2 – Heredograma da família da criança em estudo.

Actualmente a criança mantém graves défices em todas as áreas do neurodesenvolvimento. O contacto visual e a interacção são praticamente ausentes. O brincar é repetitivo, rodopiando ou batendo todos os objectos, não manifestando qualquer interesse pelos seus pares. A linguagem resume-se a repetição de palavras e pequenas frases (ecolália) sem qualquer utilidade funcional. Não obedece a ordens simples, embora responda ao nome. A comunicação não verbal é inexistente. Apresenta estereotípias motoras constantes, essencialmente das mãos. A marcha é atáxica e de base alargada. Apresenta um nível de autonomia de 20 meses. Vive com a mãe e com os avós maternos, frequenta uma escola do 1º ciclo de ensino básico, com apoio diário de uma unidade de apoio especializado para a educação de alunos com multideficiência e beneficia de terapia da fala semanalmente. Não tem até à data evidenciado outros problemas de saúde.

### Discussão

Reconhece-se, actualmente, que rearranjos genómicos na região crítica q11-q13 do cromossoma 15 são responsáveis por um espectro variado de perturbações do neurodesenvolvimento. São-lhe atribuídos fenótipos específicos, já bem conhecidos, como as deleções de origem materna que se associam ao SA e as de origem paterna ao SPW. São ainda descritas translocações, inversões e cromossomas supranumerários formados por duplicações invertidas desta região. As duplicações intersticiais, triplicações e translocações recíprocas equilibradas são menos frequentes<sup>15</sup>.

A duplicação invertida do cromossoma 15inv dup(15) ou o cromossoma 15 isodicêntrico - idic(15) são as anomalias mais frequentemente envolvidas no grupo heterogéneo de extra cromossomas ou supranumerários. Esta condição está associada a um fenótipo clínico de perturbação do neurodesenvolvimento agora denominado de síndrome idic(15) que ainda é pouco conhecido sob o ponto de vista epidemiológico, estimando-se uma incidência ao nascimento em 1/30000 de igual modo em ambos os sexos<sup>15</sup>. Contudo, o diagnóstico poderá estar subestimado, uma vez que os factores dismórficos são inexistentes ou escassos e por isso nem todos os doentes são estudados. Como na descrição deste trabalho, a mãe só foi identificada no decurso da investigação da filha.

O espectro fenotípico deste síndrome começa agora a tomar corpo sendo a deficiência mental uma característica universal nos pacientes descritos, variando a gravidade de ligeira a profunda. O atraso motor por hipotonia central pode ser dos primeiros sinais clínicos havendo referência a atraso da marcha, ocorrendo esta entre os dois e os três anos, ou mais tarde como no caso que aqui se relata. Também é referido que a linguagem expressiva é muito pobre e que nos casos em que vem a ser adquirida limita-se essencialmente a repetições verbais, não funcionais. É o caso da paciente deste trabalho que aos oito anos ainda não apresenta linguagem útil. Contudo a sua mãe com igual defeito genético apresenta um diálogo normal, e fluente, embora superficial na compreensão dos conteúdos.

A epilepsia de diferentes tipos e por vezes de difícil controlo também pode fazer parte do quadro. Dismorfismos faciais minor, atraso de crescimento, microcefalia e mais raramente macrocefalia têm sido descritos. As duas pacientes que relatamos apresentam um fenótipo morfológico normal e em nenhuma delas se assistiu a fenómenos críticos.

Esta anomalia estrutural cromossômica está descrita em cerca de 3 a 5% dos doentes com PEA<sup>6,8</sup>. No caso descrito, a criança é portadora de uma tetrassomia da região proximal do cromossoma 15 de origem materna apresentando, para além do autismo, défice cognitivo profundo. Esta mesma alteração cromossômica é partilhada com a mãe, porém a expressão fenotípica entre ambas é completamente díspar. Esta constatação leva a considerar que mecanismos epigenéticos desempenhem aqui um papel preponderante e estejam na base fisiopatológica dos diferentes fenótipos apresentados.

A convergência dos dados obtidos em vários estudos, mostraram que o envolvimento de diversas regiões genómicas sujeitas a *imprinting*, a análise dos efeitos da origem parental nos marcadores ou genes candidatos, bem como o potencial das interacções gene-ambiente, podem explicar algumas das enigmáticas características genéticas do autismo e da variabilidade fenotípica das perturbações do neurodesenvolvimento. De salientar, também, o facto da interrupção da expressão génica via mecanismos epigenéticos não se reflectir na sequência nucleotídica primária, podendo os epialélos escapar às estratégias de regulação da expressão génica normais<sup>8,9</sup>.

Poderá, assim, retirar-se algumas ilações da importância que os mecanismos epigenéticos poderão desempenhar nos complexos sistemas biológicos, nomeadamente, no desencadear de patologia do neurodesenvolvimento, evidenciando a existência de por-

tadores de anomalias cromossômicas relevantes que manifestam fenótipos tão distintos como os evidenciados nesta família.

Por estes dois exemplos que se apresentam e pela revisão bibliográfica, a heterogeneidade fenotípica é a regra. Certamente, que vários mecanismos genéticos devem ser tidos em conta na compreensão desta variabilidade clínica como: o tamanho da região duplicada, o efeito da dose dos genes dessa região e os mecanismos de *imprinting*. Está descrito, que a tetrassomia que envolve a região crítica do SPW/SA se encontra associada a um fenótipo mais grave do que o observado na trissomia, sugerindo haver um efeito dependente da dose de genes envolvidos<sup>16,17</sup>. Além do mais a expressão dos genes desta região é regulada por mecanismos de *imprinting*<sup>18</sup>, uma vez que somente as aberrações cromossômicas 15q11-q13 herdadas da mãe parecem patogênicas, à exceção de um caso descrito de origem paterna<sup>7,18,19</sup>. É provável que os genes de origem materna neste *locus* sejam críticos para o desenvolvimento e funcionamento cerebral. A região que regula a expressão específica dos genes de acordo com a origem parental (*imprinting*) está incluída naquela que está habitualmente duplicada no idic(15) e inv dup(15). Um gene desta região está envolvido na pigmentação (P gene). Há trabalhos que referem uma pigmentação involgar nos pacientes com esta duplicação. Nos pacientes com SPW e SA tem sido referida diminuição da pigmentação cutânea<sup>20</sup>. Cópias extra do gene P nos síndromes da dup(15) estão associadas a aumento da pigmentação<sup>21</sup>. Curiosamente a criança que descrevemos apresenta um tom moreno da pele muito marcado. A região mais frequentemente duplicada contém mais de 20 genes. Destes, dois genes (UBE3A e ATP10A) são expressos da cópia materna do cromossoma 15, e o processo de *imprinting* que regula a sua actividade é mais importante no cérebro, nos restantes tecidos do corpo são activos tanto os de origem materna como paterna. O gene Ubiquitina Proteína Ligase E3A (UBE3A) codifica a enzima ubiquitina-proteína-ligase E3A que está envolvida na degradação de proteínas desnecessárias, sendo indispensável para o normal funcionamento celular. A falta desta proteína por mutação deste gene ou pela sua deleção causa o SA. Só a cópia deste gene de origem materna se expressa nas células nervosas. Este gene está presente em quatro cópias em muitos pacientes com idic (15)<sup>22</sup>. O gene ATP10A codifica uma proteína que se julga estar envolvida no movimento do cálcio nas células. É expresso no cérebro e muitas pessoas com idic(15) têm duas cópias adicionais. Também os genes do receptor 3 do ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) estão comumente duplicados nesta região. O GABA é um importante neurotransmissor com funções inibitórias celulares desempenhando um importante papel em virtualmente todas as funções cerebrais. Acredita-se que a expressão de cópias extra deste gene possa determinar reduzida função dos receptores. No ratinho, a expressão diminuída ou excessiva de partes individuais de receptores GABA provoca convulsões, é pois provável que alterações a este nível possam predispor crianças com duplicação 15q11-q13 para epilepsia e outras disfunções cerebrais.

Em conclusão, a correlação do genótipo - fenótipo e a sua variabilidade clínica tem sido estudada, embora ainda sem explicação completa. Um estudo recente realizado em tecido cerebral *pos mortem* de dois indivíduos com hexassomia e tetrassomia 15q11-q13, respectivamente, sugere que o nú-

mero de cópias combinado com outras influências genéticas ou ambientais com mecanismos epigenéticos possam ter impacto na heterogeneidade clínica e no prognóstico do síndrome idic (15)<sup>23</sup>.

A hipótese da duplicação da região crítica do cromossoma 15 deve ser colocada em crianças com hipotonia central precoce, atraso de desenvolvimento psicomotor com deficiência mental, perturbação do espectro do autismo, podendo também associar dismorfismos faciais, tez morena e epilepsia.

A confirmação do diagnóstico deve basear-se na análise cromossômica com bandas GTG (bandas G de alta resolução coradas com giemsa-tripsina) e citogenética molecular FISH dos *loci* SNRPN e UBE3A. Estudos moleculares de análise de microsatélite do ADN parental ou análise de metilação para detectar a origem parental da duplicação<sup>24,25</sup>. A técnica de *multiplex ligation probe amplification* (MLPA) tem progressivamente substituído o FISH na pesquisa de duplicação/deleção da região 15q11-q13, com vantagens de ser um método rápido, fiável, de custos mais baixos e que abrange 9 *loci* distribuídos por uma região de ~7Mb<sup>26</sup>.

O prognóstico dependerá da precocidade do diagnóstico, da gravidade intrínseca do quadro clínico e da intervenção atempada e adequada. Não estão descritos casos de regressão do neurodesenvolvimento. Contudo, recentemente houve relato de seis casos de morte inexplicada em jovens portadores desta duplicação<sup>15</sup>.

A larga maioria dos cromossomas marcadores 15, que incluem a região SPW/SA, ou idic (15) são na grande maioria esporádicos, como se verificou na mãe desta criança.

O diagnóstico pré-natal é possível com estudo cromossômico das células das vilosidades coriônicas por volta das 12 semanas de gestação ou por amniocentese entre as 15 e as 18 semanas. A mãe desta criança tem sido acompanhada em consultas de ginecologia e obstetrícia para monitorização acurada de possível gravidez.

Independentemente da entidade causal da patologia do neurodesenvolvimento, podendo esta ser ou não passível de tratamento específico, é fundamental a identificação e orientação precoce da criança com atraso nas aquisições do desenvolvimento psicomotor. Esta responsabilidade cabe ao médico que a acompanha em consultas de saúde infantil. O papel dos pais e dos educadores é, também, essencial. Para tal, é necessário realizar uma monitorização contínua do neurodesenvolvimento<sup>1</sup>.

Estas famílias esperam e merecem conhecer, sempre que possível, a etiologia subjacente. Se esta for de causa genética, como no caso relatado, é fundamental conhecer o risco de recorrência e monitorizar uma futura gravidez.

É também indispensável que se ajustem expectativas e que se encontrem os métodos educativos mais adequados ao ensino da criança<sup>1</sup>.

## Referências

1. Moeschler J, Shevell M and the Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*, 2006; 117:2304-16.

2. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel T, Coutinho A, Mota-Vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol*, 2007; 49: 726-33.
3. Oliveira G, Matoso E, Vicente A, Ribeiro P, Marques C, Ataíde A, et al. Partial Tetrasomy of Chromosome 3q and Mosaicism in a Child with Autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 177-85.
4. Wang NJ, Parokony AS, Thatcher KN, Driscoll J, Malone BM, Dorrani N, et al. Multiple forms of atypical rearrangements generating supernumerary derivative chromosome 15. *BMC Genet*, 2008 Jan; 4:9:2.
5. Browne CE, Dennis NR, Maher E, Long FL, Nicholson JC, Sillibourne J, Barber JC. Inherited interstitial duplications of proximal 15q: genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*, 1997 Dec; 61:1342-52.
6. Wolpert CM, Menold MM, Bass MP, Qumsiyeh MB, Donnelly SL, Ravan SA, et al. Three probands with autistic disorder and isodicentric chromosome 15. *Am J Med Genet* 2000; 96: 365-72.
7. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MW, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2001; 105:675-85.
8. Schanen NC Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.*, 2006; 15 Spec No 2:R138-50.
9. Zhao X, Pak C, Smrt RD, Jin P. Epigenetics and Neural developmental disorders: Washington DC, September 18 and 19, 2006. *Epigenetics*, 2007; 2:126-34
10. Lord C, Rutter M, Le Couter A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 1994; 24: 659-85.
11. Shopler E, Reichler RJ, Renner BR. The Childhood Autism Rating Scale (CARS). Los Angeles: Western Psychological Services. 1988.
12. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, D. C.: Author. 1994
13. Sparrow, S. S., Balla, D. A., & Cicchetti, D. V. *Vineland adaptive Behaviour Scales: Interview edition, Survey form*. Circle pines, MN: American Guidance Service. 1984.
14. Griffiths R. *The Abilities of Young Children*. London: University of London Press. 1984
15. Agatino Battaglia The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Diseases* 2008; 3:30.
16. Dennis NR, Veltman MWM, Thompson R, Craig E, Bolton PF, Thomas NS. Clinical findings in 33 subjects with large supernumerary marker(15) chromosomes and 3 subjects with triplication of 15q11-q13. *AM J Med Genet* 2006; 140A:434-41.
17. Schinzel A, Brecevic L, Bernasconi F, Binkert F, Berthet F, Wuilloud A, Robinson WP. Intrachromosomal triplication of 15q11-q13. *J Med Genet* 1994; 31:798-803.
18. Dittrich B, Buiting K, Korn B, Rickard S, Buxton J, Saitoh S, et al. Imprint switching on human chromosome 15 may involve alternative transcripts of the SNRPN gene. *Nat Genet* 1996; 14:163-70.
19. Mohandas TK, Park JP, Spellman RA, Filiano JJ, Mamourian AC, Hawk AB, et al. Paternally derived de novo interstitial duplication of proximal 15q in a patient with developmental delay. *Am J Med Genet* 1999; 82:294-300.
20. Makoff AJ, Flomen RH. Detailed analysis of 15q11-q14 sequence corrects errors and gaps in the public access sequence to fully reveal large segmental duplications at breakpoints for Prader-Willi, Angelman, and inv dup(15) syndromes. *Genome Biol* 2007; 8: R114.
21. Lalonde M. Parental imprinting and human disease. *Ann Rev Genet* 1996; 30: 173-95.
22. Herzing LB, Cook EH, Jr., Ledbetter DH. Allele-specific expression analysis by RNA-FISH demonstrates preferential maternal expression of UBE3A and imprint maintenance within 15q11- q13 duplications. *Hum Mol Genet* 2002; 11:1707-18
23. Hogart A, Leung KN, Wang NJ, Wu DJ, Driscoll J, Vallero RO, et al. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet*. 2009;46:86-93. Epub 2008 Oct 7.
24. Webb T, Hardy CA, King M, Watkiss E, Mitchell C, Cole T. A clinical, cytogenetic and molecular study of ten probands with inv dup (15) marker chromosomes. *Clin Genet* 1998; 53: 34-43.
25. Luke S, Verma RS, Giridharan R, Conte RA, Macera MJ. Two Prader-Willi/Angelman syndrome loci present in an isodicentric marker chromosome. *Am J Med Genet* 1994; 51:232-3.
26. Cai G, Edelmann L, Goldsmith JE, Cohen N, Nakamine A, Reichert JG, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: Efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC MEDICAL Genomics* 2008,1:50
27. Solís-Añez E, Delgado-Luengo W, Hernández ML. Autism, chromosome 15 and the GABAergic dysfunction hypothesis. *Invest Clin* 2007; 48: 529-41
28. Silva AE, Vayego-Lourenco SA, Fett-Conte AC, Goloni-Bertollo EM, Varella-Garcia M. Tetrasomy 15q11-q13 identified by fluorescence in situ hybridization in a patient with autistic disorder. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-A):290-4.
29. Dykens EM, Sutcliffe JS, Levitt P. Autism and 15q11-q13 disorders: behavioral, genetic, and pathophysiological issues. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:284-91.