

# SÍNDROME DE DELEÇÃO DO 1P36 – RELATO DE CASO CLÍNICO E REVISÃO DE LITERATURA

PIELAK, Daniel Albiero<sup>1</sup>  
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata<sup>2</sup>  
LIMA, Urielly Tayná da Silva<sup>3</sup>  
CLIVATI, Marta Regina<sup>4</sup>

## RESUMO

A Síndrome de Deleção do 1p36, ou Monossomia do Cromossomo 1p36 (em alguns casos, quando a deleção é total), é considerada a síndrome de microdeleção subtelomérica mais comum; é causa de aproximadamente 1% dos retardos mentais idiopáticos registrados, seu conhecimento é de grande importância para pediatras diagnosticarem-na o mais cedo possível. Tal deleção é caracteristicamente demonstrada pela aparência crânio-facial similar entre todos os pacientes, incluindo: hipoplasia facial, sobrancelhas horizontais retas, olhos fundos, raiz nasal larga, queixo longo e pontudo. Outras características marcantes encontradas na região são: fontanela grande e de fechamento atrasado, microbraquicefalia e orelhas anormais, baixas e com rotação posterior. Achados comuns incluem também deficiência total/grave na fala e epilepsia de todas as variedades. No ser humano como um todo, a deleção pode causar ainda defeitos congênitos cardíacos, oftálmicos, renais, auditivos, ósseos, genitais, gastroesofágicos, tireoideanos, cardíacos e neurológicos, sendo assim, portanto, uma síndrome que pode afetar todo o organismo do paciente. Esse relato apresenta o paciente G.V.O., portador da síndrome, com diagnóstico tardio, além de uma breve revisão bibliográfica da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Deleção do 1p36; Monossomia do Cromossomo 1p36; Array-CGH; Retardo mental; Afasia; Neuropediatria.

## 1P36 DELETION SYNDROME – A CASE STUDY AND LITERATURE REVIEW

### ABSTRACT

The 1p36 deletion syndrome, or Chromosome 1p36 monosomy (in some cases, when the deletion is total), is considered the most common subtelomeric microdeletion syndrome; it is the cause of approximately 1% of all idiopathic mental retardation registered, its knowledge is of great importance for pediatricians to diagnose as soon as possible. Such deletion is characteristically demonstrated by craniofacial appearance similar among all patients, including: facial hypoplasia, straight horizontal eyebrows, deep-set eyes, broad nasal root, long and pointed chin. Other striking features found in the region are: large and late closing fontanel, microbrachycephalia, and abnormal ears, low and with posterior rotation. Common findings also include full/severe speech impairment and epilepsy of all varieties. In the human being as a whole, the deletion can still cause congenital heart, ophthalmic, renal, auditory, bone, genital, gastroesophageal, thyroid and neurological defects, so therefore, a syndrome that can affect the entire body of the patient. This report presents patient G.V.O., a syndrome carrier, with late diagnosis, and a brief literature review of the disease.

**KEYWORDS:** 1p36 Deletion Syndrome; Chromosome 1p36 monosomy, Array-CGH; Mental retardation; Aphasia; Neuropediatrics.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de deleção do 1p36 é um conjunto de sinais e sintomas observáveis em vários processos patológicos diferentes, podendo esta acometer órgãos e sistemas de todo o organismo do

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: [danipielak@gmail.com](mailto:danipielak@gmail.com).

<sup>2</sup> Economista. Mestre em Desenvolvimento Regional e Agronegócio. Professor das Faculdades Assis Gurgacz e Dom Bosco. E-mail: [eduardo@fag.edu.br](mailto:eduardo@fag.edu.br).

<sup>3</sup> Médica Especialista em Pediatria. Professora da Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: [urielly@gmail.com](mailto:urielly@gmail.com)

<sup>4</sup> Neurologista Pediátrica. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo. E-mail: [mrclivati@hotmail.com](mailto:mrclivati@hotmail.com)

paciente, com todos os pacientes apresentando defasamento global do desenvolvimento motor e também do desenvolvimento cognitivo. Inúmeros estudos implicam a presença de tal deleção cromossômica com células tumorais humanas, aumentando ainda mais a importância de seu estudo.

Os sintomas trazidos pela síndrome estão diretamente relacionados com a localização da deleção. Seu diagnóstico é muitas vezes feito apenas com base na aparência facial do paciente, característica por olhos pequenos e profundos, nariz e ponte nasal achatados, orelhas pequenas e mais baixas ou assimétricas, boca pequena com os cantos para baixo e queixo pontudo. Porém, só pode ser confirmada através de estudo genético.

Esse estudo tem a intenção de apresentar o caso de um paciente diagnosticado tardeamente com a síndrome de deleção do cromossomo 1p36, visto que a raridade de casos (1 em cada 5000 a 10000 nascimentos) ocasiona uma deficiência literária nesse aspecto e é traduzida no difícil reconhecimento de novos casos pelos profissionais médicos. Logo, sendo necessário maior conhecimento à respeito de casos para que haja uma melhoria no diagnóstico, tratamento e acompanhamento, esse relato contribuirá clinicamente e bibliograficamente.

## **2. DESCRIÇÃO DO CASO**

G.V.O., 32 anos, sexo masculino, recebido em consultório médico apresentando queixa de retardo mental. Paciente clinicamente bem, sem alterações comportamentais, é independente nas atividades diárias. Em uso de losartana para tratamento de hipertensão arterial sistêmica e levomepromazina para tratamento de sono agitado. Nasceu a termo, com 3,3kg, cianótico, teve alta com 3 dias de internamento hospitalar. Andou aos 2 anos e 4 meses, falou a partir dos 2 anos de idade, porém parou. O histórico familiar é muito pobre, tendo sido relatado apenas um episódio de convulsão do pai. Ao exame físico, perímetro céfálico de 54 centímetros e olhos com hipertelorismo. O déficit intelectual do paciente é claro. Em exame de tomografia computadorizada (TC) crânioencefálica, com o objetivo de investigar atraso de desenvolvimento, foi encontrada uma variação anatômica composta de um espaço perivasicular de Virchow-Robin dilatado junto à substância perfurada anterior à direita e uma pequena assimetria entre os ventrículos laterais, um pouco maior à direita, de provável natureza constitucional, sem demais alterações encefálicas com conotação patológica detectadas. Por suspeita clínica, o paciente foi encaminhado para um exame específico de triagem cromossômica molecular, o MLPA. Este exame teve como resultado a detecção de uma deleção parcial em heterozigose no braço curto do cromossomo 1, na região cromossômica 1p36. O tamanho mínimo da deleção é de cerca de 700Kb e envolve pelo menos 14

genes. Portanto, foi confirmado o diagnóstico da síndrome de deleção do 1p36. O paciente e seus pais foram orientados quanto à doença e quanto ao prognóstico.

### **3. DISCUSSÃO**

Retardo mental, definido pela Organização Mundial de Saúde por um quociente de inteligência (QI) menor que 70, tem como característica um comprometimento de habilidades manifestadas durante o período de desenvolvimento e que contribuem para o nível global de inteligência, como descrito por LINHARES et al. (2012). É uma condição que se manifesta antes dos 18 anos e não pode ser diagnosticado antes dos 5 anos completos, pois as medidas de inteligência não são confiáveis para se aplicar o teste de QI até esta idade. Para crianças com menos de 5 anos, o termo atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), de acordo com SHAFFER (2005), é usualmente utilizado.

ÁVILA (2009) relata a prevalência de 1 a 3% na população geral, tendo sua etiologia desconhecida em aproximadamente metade dos casos. Em torno de 5% dos indivíduos com retardo mental idiopático apresentam alterações nas regiões subteloméricas nos cromossomos. A alta incidência de deleções subteloméricas reflete o fato de que, devido à riqueza de genes nessas regiões, uma microdeleção subtelomérica tem maior probabilidade de causar um efeito fenotípico, mais comumente o retardo mental, de acordo com SACCOME et al. (1992).

O desenvolvimento de técnicas de citogenética e biologia molecular resultaram em uma melhor compreensão das alterações moleculares subjacentes às doenças genéticas. LINHARES et al. (2012) enumera os exames de cariotípico com bandeamento G, hibridação *in situ* fluorescente (FISH), cariotipagem espectral (SKY), cariotipagem multiplex ((M)-FISH), amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA), hibridação genômica comparativa (CGH) e array-CGH como as principais e mais efetivas técnicas de investigação e diagnóstico laboratorial de rearranjos cromossômicos.

A técnica de MLPA foi a utilizada para o diagnóstico do paciente cujo caso é relatado neste trabalho. Ela permite, de acordo com SCHOUTEN (2002), a detecção do número de cópias de até 40 sequências de DNA genômico em uma única reação baseada na reação de polimerização em cadeia (PCR). Essa técnica possui como vantagem ser um método de análise fácil e rápida, detectando facilmente deleções e/ou duplicações no genoma analisado.

SHAPIRA (1997) escreveu que a deleção constitucional do 1p36 resulta em uma síndrome com múltiplas anomalias congênitas e retardo mental, e que à época, a síndrome de monossomia do 1p36 era reconhecida como a síndrome de deleção terminal mais comum.

HAIN et al. (1980) publicou o primeiro caso na literatura, que já apontava as implicações de uma translocação desbalanceada no neonato.

A síndrome de deleção do 1p36, parcial ou total (monossomia), agrupa possíveis acometimentos de órgãos e sistemas de todo o organismo do paciente, com todos estes apresentando defasamento global do desenvolvimento motor e, grande parte, também do desenvolvimento cognitivo, de acordo com BATTAGLIA et al. (2008). É recomendado, portanto, o acompanhamento cardiológico, oftalmológico, otorrinolaringológico, endocrinológico, estudo da deglutição (se existir dificuldade na mesma) e eletroencefalografia (se convulsões estiverem presentes), desde a primeira infância.

A identificação de deleções no 1p36 em pacientes com diagnóstico de diversos tumores levou à hipótese de que a região do 1p36 contém um número de genes supressores tumorais e que a deleção de um ou mais desses genes está envolvida na corrente de eventos que resulta em malignidade, de acordo com BLATT (2001). Ao buscar a confirmação dessa hipótese, BAGCHI et al. (2007) utilizou da técnica de array-CGH e identificou o gene da proteína CHD5, um importante e potente supressor tumoral, e comprovou a sua deleção em células tumorais humanas.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O caso relatado e as publicações referenciadas deixam em evidência a importância de estudos mais aprofundados e do diagnóstico da doença que, quando precoce, é capaz de gerar alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores.

#### **REFERÊNCIAS**

ÁVILA, M. S. **Rearranjos subteloméricos em doentes com atraso mental idiopático.** 2009. 88f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Médica) – Faculdade de Ciências. Universidade de Lisboa, Lisboa.

BAGCHI, A. et al. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36. **Cell**, v. 128, p. 459-475, 2007.

BATTAGLIA, A; HOYME, H.E.; DALLAPICCOLA, B. *et al.* Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. **Pediatrics**, v.121, n. 2, p. 404-410, 2008.

BLATT, J. Tumor suppressor genes on the short arm of chromosome 1 in neuroblastoma. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 18, p. 3-5, 2001.

HAIN, D.; LEVERSCHA M, CAMPBELL N, DANIEL A, BARR PA, ROGERS JG. The ascertainment and implications of an unbalanced translocation in the neonate: familial 1:15 translocation. **Australian Paediatric Journal**, v. 16, n. 3, p. 196-200. 1980.

LINHARES, N. D. *et al.* Diagnóstico citogenético de pacientes com retardo mental idiopático. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 1, p. 33-39, 2012.

SACCONE, S. *et al.* The highest gene concentrations in the human genome are in telomeric bands of metaphase chromosomes. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 89, n. 11, p. 4913-7, 1992.

SCHOUTEN, J. P. *et al.* Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. **Nucleic Acids Research**, v. 30, n. 12, p. 57, 2012.

SHAFFER, L. G. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. **Genet Med**, v. 7, n. 9, p. 650-4, 2005.

SHAPIRA, S.K.; MCCASKILL, C, NORTHRUP, H.; *et al.* Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, v. 61, n. 3, p. 642-650, 1997.