

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) COM MICRODELEÇÃO 10Q26: RELATO DE CASO

AUTISTIC SPECTRUM DISORDER (ASD) WITH 10Q26 MICRODELETION: A CASE REPORT

RESUMO: Objetivo: Descrever a associação da microdeleção do cromossomo 10q26 relacionada ao Transtorno do Espectro Autista (TEA) em um paciente de seis anos com manifestações fenotípicas características desta alteração genética. **Descrição do caso:** Paciente de seis anos com microdeleção do cromossomo 10q26, com atraso do desenvolvimento psicomotor e sócio-afetivo, orelhas com baixa implantação, sobrancelhas grossas com sinofre, fendas palpebrais longas e oblíquas. Submetido a avaliação pós-natal com cariótipo e PCR para X frágil, que não justificavam as alterações apresentadas pelo paciente. Após a análise cromossômica por microarranjos, foi verificada uma variante patogênica de deleção 10q26. **Comentários:** A etiologia do TEA, embora ainda sem consenso, apresenta forte associação com fatores genéticos. A microdeleção do cromossomo 10q26 levando a clínica compatível com os atuais critérios diagnósticos do autismo mostra-se promissora como uma das possíveis associações do transtorno. Outras síndromes já têm sua associação bem definida na literatura com o TEA, como a do X frágil, todavia, se faz necessário o estudo de outras alterações a partir dos avanços da tecnologia da análise cromossômica e do diagnóstico baseado em possíveis variantes patogênicas genéticas para um diagnóstico cada vez mais preciso e precoce.

Palavras-chave: transtorno autístico; genética; deleção cromossômica.

ABSTRACT: Objective: To describe the association between chromosome 10q26 microdeletion and Autistic Spectrum Disorder (ASD) in a six-year-old patient with phenotypic traits of this genetic alteration. **Case description:** Six-year-old patient with 10q26 chromosome microdeletion, psychomotor development retardation, delayed social-emotional development, ears with low implantation, thick and united eyebrows, long and slanted eyelid slits. Submitted postnatal evaluation with karyotype and PCR for fragile X, which didn't justify the alterations presented by the patient. After microarray chromosome analysis, a pathogenic variant of deletion 10q26 was verified. **Comments:** The etiology of ASD, although still without consensus, is strongly associated with genetic factors. The 10q26 chromosome microdeletion leading to a compatible clinical manifestations with the current diagnostic criteria of autismo, is promising as one of the possible associations for this disorder. Other syndromes already have their association well defined in the literature with ASD, such as fragile X, however, it is necessary to study other alterations based on advances in chromosomal analysis technology and on diagnosis based on possible genetic pathogenic variants, increasingly accurate and early diagnosis.

Keywords: autistic disorder; genetics; chromosomal deletion.

Marc Alexandre Duarte Gigonzac¹
Louise d'Abadia Morais²
Lucas Mendonça Ferreira³

1. (ORCID 0000-0002-8711-5104);
2. (ORCID 0000-0001-6422-9873);
3. (ORCID 0000-0002-1246-1686).

E-mail: lucas_ferreiram@hotmail.com

Recebido em: 22/11/2019
Revisado em: 07/04/2021
Aceito em: 27/04/2021

INTRODUÇÃO

A primeira descrição na literatura do autismo infantil é atribuída ao médico austríaco Leo Kanner que, em 1943, usando a terminologia “Distúrbio Autístico do Contato Afetivo”, caracterizou um grupo restrito de crianças imersas e restritas a um mundo próprio, com aspecto físico normal, predominantemente do sexo masculino, com comportamentos ritualísticos, extremo isolamento social, dificuldades de contato afetivo e na comunicação por meio de linguagem verbal, além de incapacidade de efetuar trocas sócio-afetivas. Contudo, foi destacada a presença de habilidades em algumas destas crianças, como a memória de repetição, memória de longo prazo e repetição de esquemas complexos. Nesta primeira descrição, o autismo infantil é associado a perturbações no histórico familiar com possível associação a fatores biológicos atuando sobre o comportamento da criança.^{1,2}

Em 1944, o pediatra austríaco Hans Asperger publicou “Psicopatia Autística”, uma observação do comportamento de grupos de crianças com características semelhantes às referidas no ano anterior por Kanner. O pediatra usou o desempenho em testes de inteligência e a possível abordagem educacional que poderia ser empregada nestas crianças a partir da descrição dos casos individuais.^{2,3}

Atualmente, o Transtorno do Espectro Autista (TEA) compreende uma vasta e heterogênea gama de desordens que acometem o desenvolvimento neuropsicomotor da criança e do adulto.^{4,5} Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), sua classificação é feita em uma subcategoria dos Transtornos do

Neurodesenvolvimento, que se caracteriza por alterações em duas grandes áreas: social (déficits na comunicação verbal e não-verbal e na interação social) e individual (padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades).⁵

Como critério diagnóstico, o DSM-V preconiza que os sintomas sejam suficientes para causar prejuízos à vida do indivíduo, quer seja no campo social, profissional ou em qualquer outra área importante para o mesmo, além de surgirem precocemente durante seu desenvolvimento, momento no qual a necessidade imposta pelo meio excede a capacidade individual de fornecer as habilidades que lhe são exigidas.⁵

Na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: (CID 10), o TEA se enquadra no capítulo F84 dos Transtornos invasivos do desenvolvimento, que abrange: Autismo infantil (F84.0), Autismo Atípico (F84.1); Síndrome de Rett (F84.2), Outro Transtorno Desintegrativo da Infância (F84.3); Transtorno de Hiperatividade associado a Retardo Mental e Movimentos Estereotipados (F84.4); Síndrome de Asperger (F84.5); Outros Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (F84.8) e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento não especificado (F84.9).⁶

A introdução de exames cromossômicos de alta resolução nos últimos anos possibilitou avanços no estudo de anormalidades que podem estar relacionadas a etiologia do TEA. A alteração das ferramentas diagnósticas permitiu a identificação de mutações cromossômicas relacionadas ao desenvolvimento de características fenotípicas sindrômicas e alterações sócio-comportamentais compatíveis

com o autismo, como na deleção 10q26, descrita em 110 casos na literatura.

RELATO DE CASO

Paciente, masculino, seis anos, primogênito de pais não consanguíneos. Nasceu por parto cesáreo, idade gestacional de 39 semanas, pesando 3,450g e com 59cm de comprimento. Gestação com acompanhamento pré-natal adequado, sem intercorrências e sem alterações nas ultrassonografias. Aos quatro meses de vida, pediatra percebeu falta de interação social da criança e hipotonia. Aos nove meses, paciente não possuía controle do tronco e foi levado ao neuropediatra, que constatou novamente o quadro de hipotonia e iniciou investigação diagnóstica. A criança andou com dois anos e sete meses e falou pela primeira vez após os três anos de idade. Atualmente com seis anos, peso de 17kg (percentil 18), perímetro cefálico 52cm (percentil 69) e estatura de 106cm (percentil 7). À ectoscopia, apresenta diversas alterações compatíveis com a síndrome de deleção do 10q26: orelhas com baixa implantação, sobrelhas grossas com sinofre, fendas palpebrais longas e oblíquas para cima, estrabismo convergente, cílios densos, eversão de pálpebras inferiores, raiz nasal média, base nasal média, filtro nasolabial longo e apagado, lábios finos e mento afilado e hiperemia palmar. Formato de orelha dentro da normalidade, com PEATE normal bilateral. Apresenta genitália masculina infantil com testículos tópicos. Paciente permitiu ser examinado, obedecendo a comandos verbais e tendo boa comunicação verbal com a mãe. Ressonância magnética de

crânio não apresentou anormalidades, assim como eletroencefalograma em sono induzido.

ANÁLISE CITOGENÉTICA

Paciente realizou análise do cariótipo, evidenciando 46 cromossomos com presença de XY, normal para o sexo masculino. PCR para X frágil com resultado de alelo com 17 repetições CGG (normal). A análise cromossômica por microarranjos (CMA), mapeou os cromossomos 10q26.3, 16q23.2, 9p24.2 e 2q13. Foi demonstrado que o paciente apresenta uma variante patogênica de deleção 10q26, com cerca de 4,5Mb, justificando suas alterações clínicas, que envolvem anormalidades dismórficas e TEA. O quadro definido por essa deleção apresenta grande variabilidade fenotípica e não determina pior prognóstico.

DISCUSSÃO

O paciente apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia, percebidos desde os quatro meses de vida, e persistentes em sua história clínica. O prejuízo da comunicação verbal e alterações no convívio social aliadas a outras alterações fenotípicas culminaram na hipótese diagnóstica de TEA associado a alterações de caráter genético, sendo iniciada investigação de possíveis fatores e alterações cromossômicas associadas ao transtorno.^{6,7,8}

Apesar de não ser totalmente esclarecida, a etiologia do autismo é considerada como tendo forte associação com alterações genéticas e sócio-ambientais, cada vez mais relevantes no atual cenário de diagnóstico. Dentre os fatores ambientais,

destacam-se a exposição a agentes químicos, deficiência de vitamina D e ácido fólico, infecções maternas, uso de certas drogas, como ácido valproico durante a gestação, prematuridade e baixo peso ao nascer. Foram descartadas as possíveis exposições do paciente a estes fatores, com o diagnóstico sendo mais associada ao caráter genético do transtorno neste caso.^{7,8}

Paciente realizou Ressonância Magnética de encéfalo em março de 2015, onde não foram visualizadas alterações estruturais que justificassem a alteração comportamental. O cariótipo foi realizado, também sem alterações. Outros exames realizados na mesma data, como o eletroencefalograma e o PEATE, se encontravam dentro dos padrões de normalidade. Paciente foi submetido a realização de Reação em Cadeia da Polimerase para detecção da Síndrome do X Frágil, já associada ao TEA, também sem anormalidades.^{9,10}

Seguindo os protocolos vigentes de investigação etiológica do TEA, foi solicitado um mapeamento genético que evidenciou diversas alterações cromossômicas. A análise com o CGH-Array para detecção de anomalias mostrou-se interessante para o diagnóstico de diversas variações do número de cópias do genoma humano, já relacionadas na literatura com o autismo. Dentre as várias alterações, chama a atenção as deleções apresentadas pelo paciente no braço longo do cromossomo 10, em especial as microdeleções 10q26.2 e 10q26.3.^{11,12}

A análise detalhada da amostra de sangue periférico do paciente, com o CytoScan

750K, revelou a presença de uma deleção em 10q26.3 de aproximadamente 4.5Mb, classificada como patogênica. Além disso, também demonstrou uma duplicação em 16q26.2 de 165Kb, uma duplicação em 9p24.2 de 591Kb e uma duplicação em 2q13 de 476Kb. Todas classificadas como variantes de significado clínico incerto.^{11,12}

A síndrome ocasionada pela deleção do cromossomo 10q26 é resultado de uma anormalidade cromossômica rara, com 110 casos descritos na literatura. A sintomatologia abrange um extenso e heterogêneo espectro fenotípico. Alterações craniofaciais e neuropsiquiátricas, deficiência intelectual leve a moderada, atraso de fala, ataxia, apraxia oculomotora, restrição do crescimento intrauterino, atraso no crescimento pós-natal, alterações cardíacas e trato genito-urinário, microcefalia e hiperemia de mãos e pés já foram descritas como pertencentes a este espectro clínico. A associação com alterações do comportamento sócio-afetivo é encontrada nestes pacientes, com relatos de prejuízo cognitivo em casos isolados.¹²

Os estigmas do TEA apresentados pelo paciente desde uma idade precoce, aliados às alterações citogenéticas já associadas na literatura ao autismo, consolidam o diagnóstico e fornecem dados que corroboram com a necessidade de uma nova abordagem etiológica do transtorno. A manifestação clínica precoce de sintomas de prejuízo sócio-afetivo mostra-se cada vez menos associada à exposição ambiental da criança e mais associada às alterações gestacionais ou de caráter genético.¹³

O TEA tem etiologia ainda não esclarecida na literatura, mas a microdeleção do cromossomo 10q26 tem associação com manifestações fenotípicas do transtorno. O comportamento sócio-afetivo e desenvolvimento neuropsicomotor apresentados pelos pacientes com esta alteração genotípica, presentes da síndrome do cromossomo 10q26, são compatíveis com a sintomatologia esperada em pacientes autistas.^{11,12,13} Nos casos descritos na literatura, encontra-se vasta e heterogênea gama de manifestações fenotípicas, mas que se associam aos critérios diagnósticos atuais do TEA. A definição de alterações cromossômicas associadas ao transtorno é um avanço que altera a percepção do autismo enquanto transtorno de etiologia imprecisa, além de possibilitar diagnóstico e acompanhamento precoce do paciente. A partir de avanços na área da genética, uma revisão do que é o autismo e como este deve ser classificado se faz necessária.

REFERÊNCIAS

1. Kanner L. Autistic Disturbances of affective contact. *Nervous Child*, New York, v.2, p.217-250, 1943.
2. Rivera, FB. Breve revisión histórica del autismo. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, Madrid, v. 27, n. 2, p. 61-81, 2007 . Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352007000200006&lng=es&nrm=iso
3. Dias S. Asperger e sua síndrome em 1944 e na atualidade. *Rev. latinoam. psicopatol. fundam.*, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 307-313, June 2015. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47142015000200307&lng=en&nrm=iso
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*. 1 ed. Washington D/C, 1952.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*

(DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

6. Organização Mundial da Saúde. *CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
7. Klin A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 28, supl. 1, p. s3-s11, May 2006. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000500002&lng=en&nrm=iso
8. Rodríguez-Barrionuevo AC, Rodríguez-Vives MA. Diagnóstico clínico del autismo. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S72-S77.
9. Evia JRB. Trastorno autista. El papel del laboratorio clínico como herramienta diagnóstica. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2018; 65 (4):224-232.
10. Guzman MC, Suelves DM, Andres MIF. Trastornos del habla en el síndrome X frágil. Una revisión bibliográfica. *ReiDoCrea*. 2019, 8:43-54.
11. Lin S, Zhou Y, Fang Q, et al. Chromosome 10q26 deletion syndrome: Two new cases and a review of the literature. *Mol Med Rep*. 2016, 14(6):5134–5140.
12. Laudier B, Epiais T, Paris A, Menuet A, Briault S, Ozsancak C, Perche O. Molecular and clinical analyses with neuropsychological assessment of a case of del(10)(q26.2qter) without intellectual disability: Genomic and transcriptomic combined approach and review of the literature. *American journal of medical genetics*. 2016. Part A, 170 7:1806-12.
13. Monteiro AF, Pimenta RA, Pereira MS, Roesler H. Considerações sobre critérios diagnósticos de transtorno do espectro autista, e suas implicações no campo científico. *Universidade de Caxias do Sul – DO CORPO: Ciências e Artes*. 2017, 7(1):2017.