

Cardiopatia complexa num feto com deleção terminal em 6q27

Laurentino R. Simão¹, Sílvia S. Serafim¹, Bárbara S. Marques¹, Sónia I. Pedro¹, Cristina M. Ferreira¹, Ana R. Tarelho¹, Filomena T. Brito¹, Marisa D. Silva¹, Ana C. Alves¹, Ricardo C. Peliano¹, Mónica I. Viegas¹, Bruno M. Carrilho², Inês S. Carvalho³, Ana M. Teixeira², Ana T. Martins², Álvaro E. Cohen², Hildeberto O. Correia¹.

¹Departamento de Genética Humana, Unidade de Citogenética, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P., Lisboa. ²Centro de Diagnóstico Pré-Natal, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, C. H. Universitário Lisboa Central, EPE, Lisboa. ³Serviço de Genética Médica, Hospital D. Estefânia, C. H. Universitário Lisboa Central, EPE, Lisboa.

Introdução

As alterações cardíacas no feto consistem num vasto conjunto de defeitos estruturais e funcionais que ocorrem durante a embriogénese cardíaca e representam grande parte das anomalias congénitas identificadas no Diagnóstico Pré-Natal (DPN)^{1,2}. Podem estar relacionadas com alterações em genes específicos ou fazer parte de um conjunto sindrómico mais complexo.

A deleção terminal 6q27 é uma condição genética rara, caracterizada por atraso de desenvolvimento intelectual, dismorfias faciais e disfunções em alguns órgãos^{3,4}.

Objetivos

Apresentamos o caso de uma grávida com 38 anos, referenciada por ecocardiograma precoce (15 semanas) sugestivo de cardiopatia complexa parecendo tratar-se de *truncus arteriosus* com arco truncal direito. O teste genético de rastreio pré-natal não invasivo (NIPS) para as aneuploidias mais comuns havia dado um resultado considerado de baixo risco. Fez-se colheita de vilosidades coriônicas (BVC).

O estudo por *microarray* é o teste genético recomendado nas gestações com anomalias ecográficas. Assim, pretende-se estabelecer uma relação causal entre as anomalias observadas no feto e uma alteração genética.

Metodologia

Foi realizado na amostra de BVC o diagnóstico rápido de aneuploidias (DRA) por QF-PCR.

O estudo por *microarray*, para deteção de ganho e/ou perda de material genético, foi efetuada recorrendo ao array CytoScan 750k Affymetrix®.

Fizeram-se o estudo do cariotipo fetal e estudos por hibridização *in situ* fluorescente (FISH) com as sondas subteloéricas do cromossoma 6 para uma melhor caracterização das alterações encontradas no *microarray*.

Resultados

O DRA revelou um resultado normal para um feto do sexo feminino.

O *microarray* identificou uma deleção terminal com cerca de 1,34 Mb na região 6q27 - arr[GRCh37] 6q27(169545386_170914297)x1-, num perfil para o sexo feminino (Fig. 1, Fig. 2).

O cariotipo fetal revelou um resultado normal 46,XX. A mãe apresentou um cariotipo normal. O estudo por FISH realizado na mãe, revelou sinal de hibridação na região terminal dos dois cromossomas 6. Não foi possível realizar análise do pai.

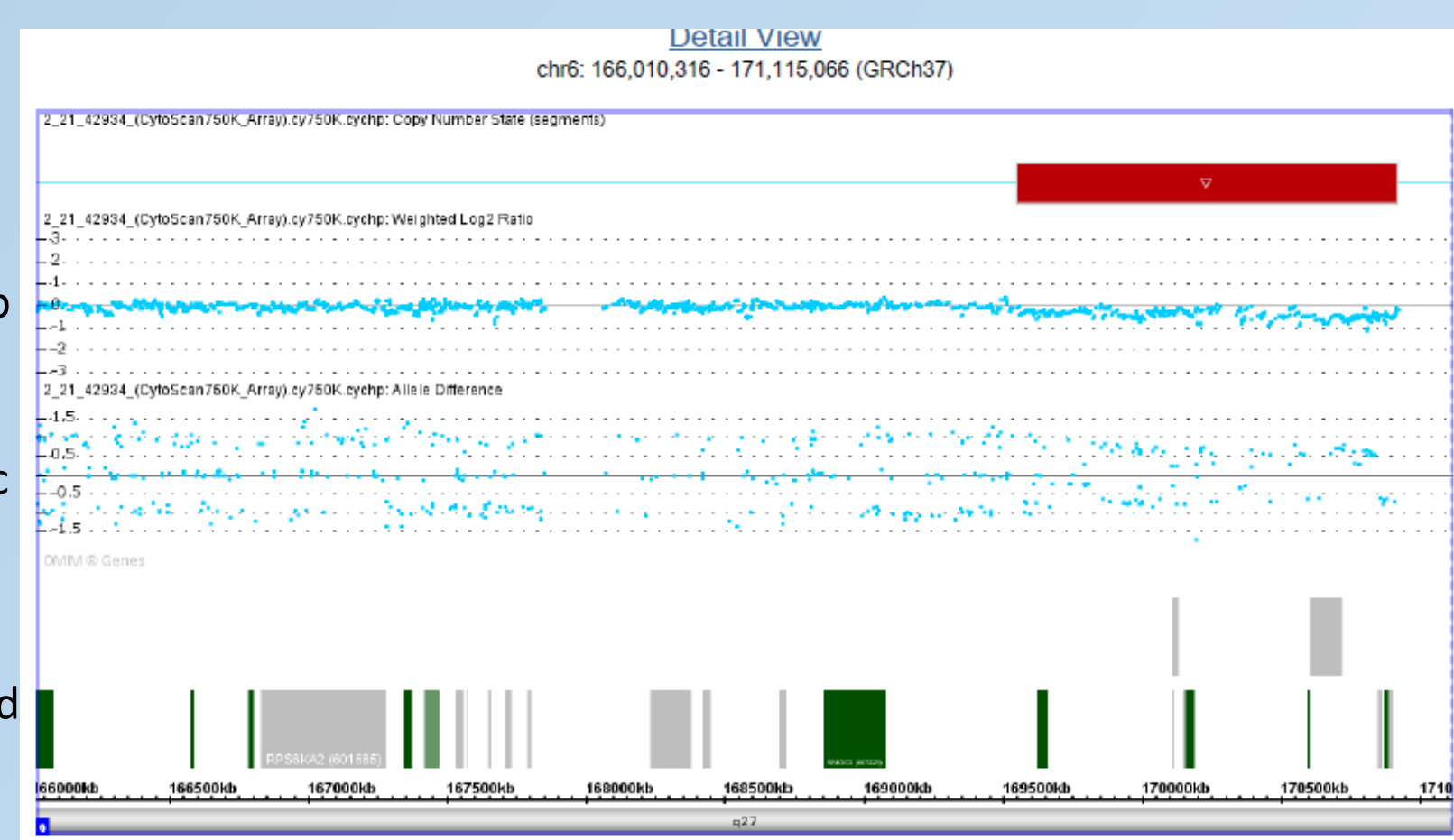


Fig. 3: Perfil Affymetrix® CytoScan 750 parcial da região q27 do cromossoma 6, evidenciando: (a) a perda na região q27; (b) as sondas oligo; (c) as sondas SNP; (d) os genes OMIM a cinzento e os genes mórbidos a verde.

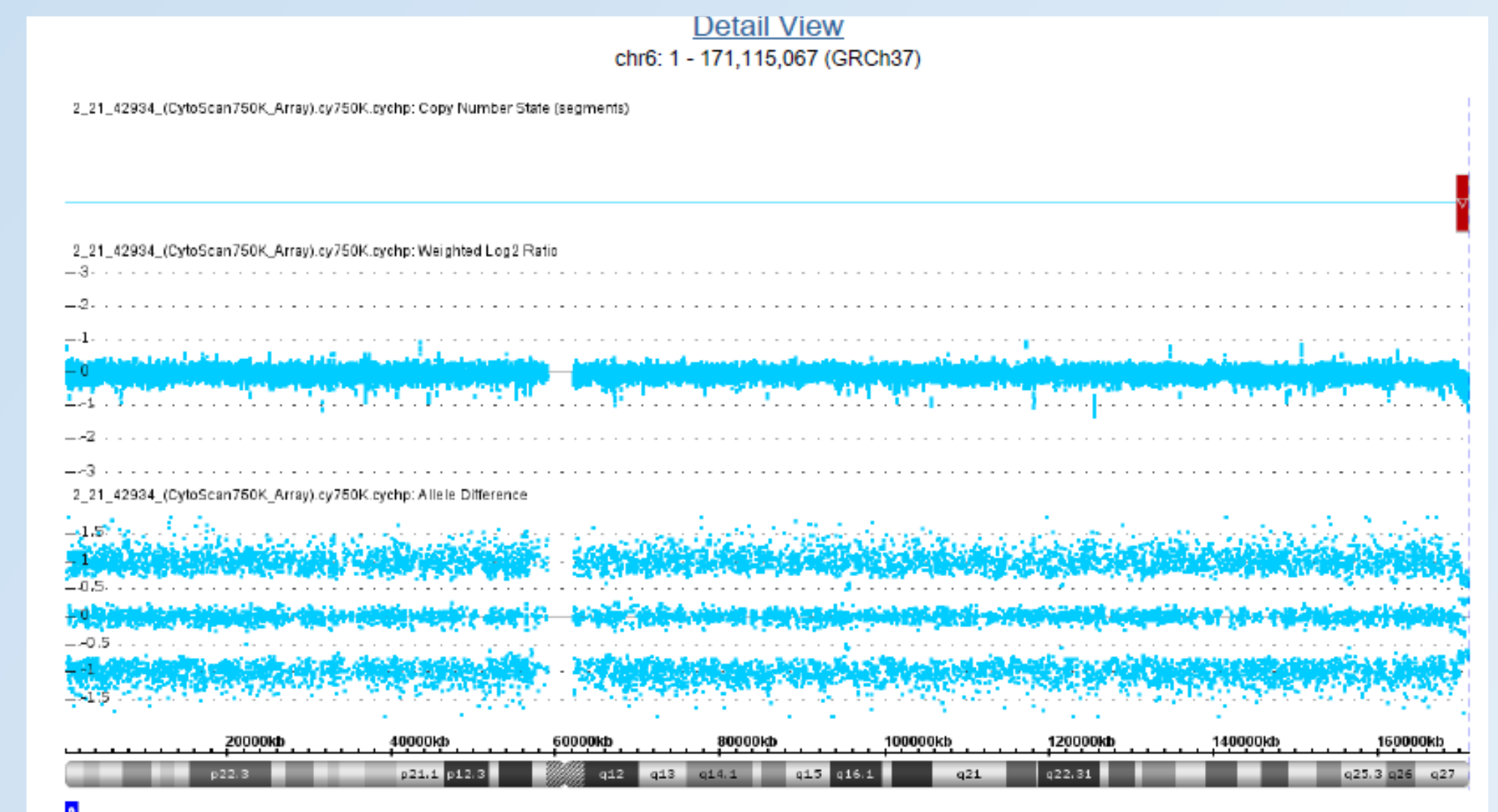


Fig. 1: Perfil Affymetrix® CytoScan 750 para o cromossoma 6, evidenciando a perda na região terminal, com as sondas oligo e SNP e o respetivo ideograma.



Fig. 2: Ideograma do cromossoma 6 evidenciando a região da deleção (segmento vermelho).

Discussão e Conclusões

- As deleções terminais envolvendo o cromossoma 6q apresentam uma grande variabilidade fenotípica, que inclui deficiência intelectual, dismorfias faciais, hipotonia, malformações cerebrais, epilepsia, anomalias da retina e anomalias cardíacas^{5,6,7}. A presença e a severidade das anomalias dependem da localização e tamanho da deleção 6q^{7,8}.

- No presente caso, a deleção de 1,34 Mb na região 6q27 encontrada no *microarray* engloba 10 genes OMIM, estando 3 deles associados a patologias de transmissão autossómica dominante (*DLL1*, *606582; *ERMARD*, *615532 e *TBP*, *600075), e localiza-se na região da síndrome rara de deleção 6q27 (Fig. 3).

- De facto, alguns autores consideram a existência de uma síndrome de deleção 6q27 própria e complexa, que parece ter uma região crítica de 325kb^{3,5}. Esta alteração cromossómica rara encontra-se associada sobretudo a défice intelectual, anomalias neurológicas, cerebrais e dismorfias faciais^{4,5,7,9}. A maioria dos casos são *de novo* mas estão descritos casos de deleções herdadas, para esta região^{4,5}. Esta alteração tem um significado clínico patogénico^{6,10,11}.

- Existem raros casos descritos em DPN e mesmo em recém-nascidos (RN) sobre deleções em 6q27^{4,6,12}. Embora as alterações cardíacas sejam referidas em deleções 6q mais proximais, muito raramente são contempladas em deleções na região 6q27^{5,6,7,9}. Os genes mais significativos referidos acima, não estão relacionados diretamente com as estruturas cardíacas. No entanto, a expressão dos seus produtos e outros fatores poderão afetar um vasto leque de tecidos, incluindo o cardíaco.

- O cariotipo fetal permitiu excluir a presença de alterações estruturais (por exemplo a existência de um cromossoma em anel). A resolução da metodologia não permitiu observar a deleção, que foi confirmada por FISH.

- Os estudos por FISH na mãe permitiram concluir que a deleção não foi herdada da mãe e que ela não é portadora de uma alteração equilibrada que justifique a deleção no feto. No entanto, não tendo sido possível fazer o estudo do pai não podemos esclarecer ou excluir o risco de recorrência numa futura gravidez.

- Após aconselhamento genético, procedeu-se a interrupção medicamente assistida.

- Assim, embora os dados em DPN e em RN com deleções microscópicas e sub-microscópicas em 6q27 associadas a cardiopatias sejam raros, o presente caso mostra que a presença de anomalias cardíacas pode ser transversal às várias deleções em 6qter. Apenas a identificação/estudo e a caracterização de mais casos poderão esclarecer a relação entre as alterações cardíacas e a deleção nesta região.

- Este trabalho salienta a importância de uma avaliação ecográfica eficaz na deteção de anomalias precoces que podem ser clinicamente significativas e também a relevância dos estudos por *microarray*.

Referências

1 Fahed, A.C., et al., *Circ Res* 2013;112(4)

2 van der Linde, D., et al., *J Am Coll Cardiol*, 2011;58(21):2241-2247

3 Bhatta, S., et al., 2020; DOI: 10.7759/cureus.8103

4 Thakur, M., et al., 2018; DOI: 10.1002/ajmg.a.40376

5 Hanna, M.D., et al., *Mol Syndromol*, 2019;10:202-208

6 Peddibhotla, S., et al., *EJHG*, 2015;23:54-60

7 Eash, D., et al., *Clin Genet* 2005;67:396-403

8 [http://www.malacards.org > card](http://www.malacards.org/card)

9 Striano, P., et al., 2006; DOI 10.1002/ajmg.a.31435

10 <http://decipher.sanger.ac.uk>

11 <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant>

12 Chen, C-P., et al., *Gene* 2013;516:138-142.