

# Diagnóstico pré-natal num feto com deleção intersticial na região 6p25.3, restrição de crescimento fetal e artéria subclávia direita aberrante

Laurentino Simão<sup>1</sup>, Bárbara Marques<sup>1</sup>, Cristina Ferreira<sup>1</sup>, Sónia Pedro<sup>1</sup>, Ana Tarelho<sup>1</sup>, Filomena Brito<sup>1</sup>, Mónica Viegas<sup>1</sup>, Ricardo Peliano<sup>1</sup>, Joana Bernardeco<sup>2</sup>, Marisa Silva<sup>1</sup>, Ana Cristina Alves<sup>1</sup>, Inês Carvalho<sup>3</sup>, Álvaro Cohen<sup>2</sup>, Hildeberto Correia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana, Unidade de Citogenética, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P., Lisboa, <sup>2</sup>Maternidade Dr. Alfredo da Costa, CE CRI-CMF Centro de Diagnóstico Pré-Natal, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa. <sup>3</sup>Maternidade Dr. Alfredo da Costa, CE CRI-CMF Consulta de Genética Médica, Unidade Local de Saúde São José, Lisboa.

## INTRODUÇÃO

- A restrição de crescimento fetal (RCF) constitui uma alteração dinâmica do crescimento e pode resultar de fatores maternos, fetais, placentários, ambientais ou a uma interação dos mesmos<sup>1</sup>. Nos fatores fetais as cromossopatias estão descritas entre 6,4 e 19,4% de fetos com RCF<sup>2,3</sup>.
- A artéria subclávia direita aberrante (ASRA) é uma variação anatómica em que a artéria tem uma origem e trajeto anormais. A sua presença pode ser coincidente com anomalias cromossómicas<sup>4</sup>.
- Deleções na região 6p25.3 são raras e estão associadas a síndromes específicos de mau prognóstico.

## OBJETIVOS

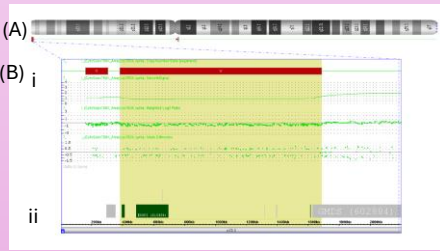
Apresentamos o caso de uma grávida com 31 anos, referenciada por RCF e ARSA no feto. Fez-se amniocentese às 23 semanas, para estudo por *microarray* cromossómico (CMA). Com o CMA pretende-se identificar a etiologia das anomalias fetais e ter um acréscimo de conhecimento em DPN.

## METODOLOGIA

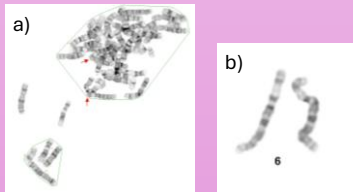
- Estudo por CMA, com o array CytoScan 750K (Affymetrix®/TermoFisher®), no feto e nos progenitores.
- Estudo do cariotipo no feto e nos progenitores, pelos métodos convencionais.

## RESULTADOS

- O CMA identificou uma deleção intersticial, com 1,30 Mb, em 6p25.3 (384097-1685120), num perfil para um feto do sexo feminino (Fig. 1).
- Esta alteração inclui o gene *FOXC1*, e está integrada na região de síndrome de deleção 6pter-p24. O pai tem uma deleção semelhante à do feto.
- O cariotipo dos pais não revelou qualquer alteração. No cariotipo fetal, em raras metáfases mais distendidas parecer haver uma diferença muito subtil na região terminal 6p (Fig. 2).
- Teve lugar aconselhamento genético. Atendendo à gravidade das síndromes associadas à deleção, à fase da gestação, ao contexto de RCF e ARSA, o casal optou pela interrupção médica da gravidez.



**Fig.1** (A) Ideograma do cromossoma 6. (B) Perfil parcial da região terminal do cromossoma 6: (i) Copy number state, smooth signal, weighted log<sub>2</sub> ratio e allele peak tracks indicando a deleção na região 6p25.3 (vermelho). (ii) Genes OMIM deletcionados (não mórvidos a cinza e mórvidos a verde escuro).



**Fig. 2** – a) metafase evidenciando a região terminal 6p dos cromossomas 6. b) cariotipo parcial dos cromossomas 6

## CONCLUSÕES

- A síndrome de deleção 6pter-p24 caracteriza-se pela presença de anomalias do sistema nervoso central, dismorfias faciais, atraso de desenvolvimento, anomalias esqueléticas, malformação de Dandy-Walker, anomalias cardíacas e malformações do segmento anterior do olho com risco de glaucoma, entre outras<sup>5,6,7,8</sup>. A região crítica desta síndrome, com 1,3Mb, abrange o gene *FOXC1* e localiza-se em 6p25<sup>7,9</sup>.
- Esta síndrome apresenta uma considerável sobreposição clínica com a síndrome de Axenfeld-Rieger (ARS), uma condição autossómica dominante com anomalias oftalmológicas do segmento anterior, alto risco de glaucoma e alterações extraoculares, designadamente esqueléticas, e está diretamente relacionada com haploinsuficiência e mutações em *FOXC1*<sup>6,10,11</sup>.
- Em DPN, são poucos os casos descritos com deleções similares, os quais apresentam sobretudo malformação de Dandy-Walker e, raramente, anomalias cerebrais, cardíacas, ou esqueléticas<sup>7,8,12</sup>.
- A maioria dos casos acontece *de novo*. Existem, no entanto, deleções descritas resultantes de derivados de rearranjos cromossómicos herdados de um dos progenitores<sup>12</sup>.
- No presente caso, o facto de a alteração fetal ser semelhante à do pai constituiu um achado relevante pois, do nosso conhecimento, esta herança da deleção não está descrita.
- O pai tem 32 anos, apresentou problemas de crescimento na infância, realizou terapia com hormona de crescimento. Tem anomalias esqueléticas referidas na literatura em alguns indivíduos com deleções 6p terminais e subterminais, designadamente a displasia da anca bilateral (tendo sido submetido à intervenção cirúrgica) e a baixa estatura desproporcionada<sup>5,6</sup>. Não apresenta anomalias oftalmológicas.
- As características clínicas observadas em deleções subterminais 6p são largamente atribuídas à haploinsuficiência/mutações de *FOXC1*. A penetrância e expressividade são referidas como elevadas, mas nem sempre completas, e nem todas as características estão presentes em todos os indivíduos, havendo um amplo espectro de sintomas com expressividade variável<sup>5,6</sup>.
- Este caso salienta a importância do CMA na identificação de alterações genéticas em casos com RCF.

## REFERÊNCIAS

1. www.sproneatologia.pt/2018/12/03/consensos/
2. Sagi-Dain, L. et al., 2017 Prenat Diagn. 37(11):1061-6
3. Shi, D. et al., 2022 Maternal-Fetal Medicine 4:3
4. Verde, A. et al., 2015 Rev Bras Ginecol Obstet 37(6):252-7
5. Rraku, E. et al., 2023 Orphanet Jour. Rare Diseases 18:68
6. Flores, A. et al., 2023 Frontiers in Genetics 14:1174046
7. Le, H. et al., 2022 Am J Med Genet 191A:1639-1645
8. Shi, Q. et al., 2020 Medicine 99(6):e19246
9. DeScipio, C. et al., 2005 Am J Med Genet 134A(1):3-11
10. Muzzyka, L. et al., 2023 Heliyon 9(7):e18225
11. deVos, I. et al., 2017 Ophthalmic Genetics 38:2, 101-107
12. Delahaye, A. et al., 2012 Am J Med Genet 138A(10):2430-8