

Análises de alterações cromossômicas por array-CGH em pacientes com atraso de desenvolvimento, dismorfismos e déficit intelectual

Ribeiro, C.M.¹
Kiyota, K.A.²
Bittencourt, V.³
Falcão, T.S.⁴
Cobacho, A.F.G.⁵

1. Biomédica, Geneticista Consultora no DB Molecular, Brasil.
2. Bióloga, Analista de Laboratório Citogenética no DB Molecular, Brasil.
3. Farmacêutica, Analista de Laboratório Citogenética no DB Molecular, Brasil.
4. Bióloga, Supervisora de Laboratório Citogenética no DB Molecular, Brasil.
5. Biomédica, Gerente de Produção Citogenética no DB Molecular, Brasil.

Introdução

As alterações cromossômicas estão associadas a um espectro de características clínicas, que incluem principalmente malformações congênitas maiores e menores, déficit intelectual, déficit de crescimento e condições neuropsiquiátricas.

Objetivo

Este estudo teve como objetivo analisar quantitativamente a detecção de microalterações cromossômicas por arrayCGH em portadores de atraso de desenvolvimento, dismorfismos e déficit intelectual.

Metodologia

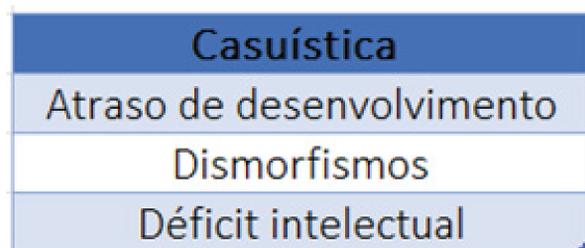
Para isso, realizamos um estudo retrospectivo dos resultados de arrayCGH realizados nos anos de 2020, 2021 e primeiro semestre de 2022, com análise quantitativa de detecção de alterações classificadas como variantes de significado clínico incerto (VUS, variantes raras e maiores ou iguais a 300kb), provavelmente patogênicas (PP) e patogênicas (P).

Resultados

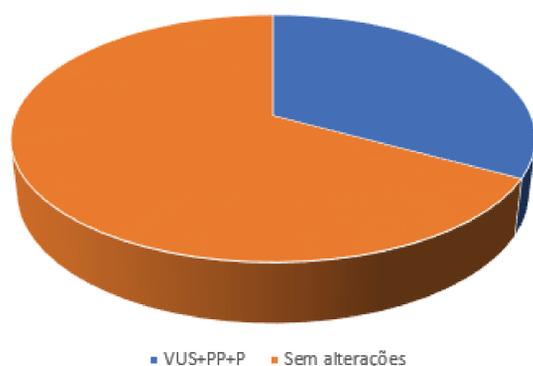
Do total de pacientes com questionário clínico completo que apresentam atraso de desenvolvimento, dismorfismos e déficit intelectual, 66,6% dos resultados foram sem alterações e 33,4% apresentaram alterações cromossômicas (VUS + PP + P).

A porcentagem de detecção de variantes PP e P foi de 26,3%, sendo um pouco mais alta do que a reportada na literatura (~20%). Uma possível causa para maior porcentagem de detecção de variantes PP e P é o direcionamento de parte dos casos vindos da citogenética para complementação da investigação de cariótipos alterados.

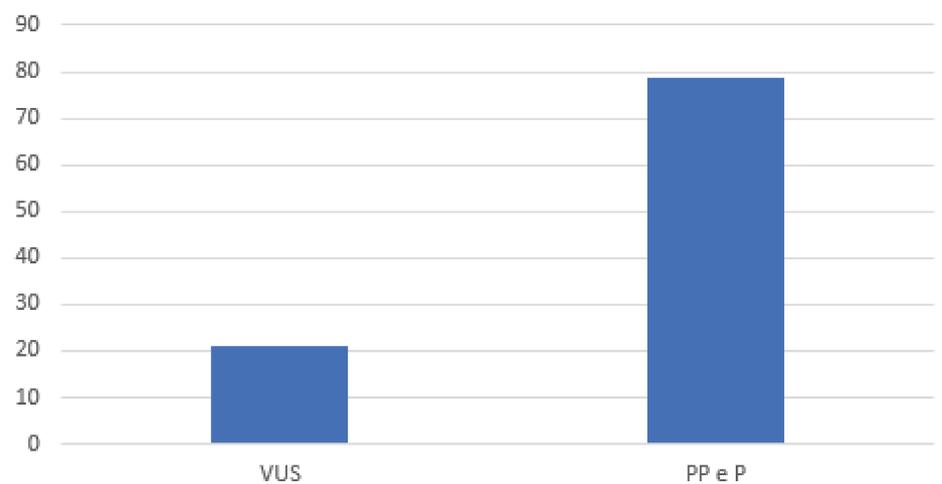
Como exemplo, citamos um caso no qual somente após a realização do array CGH foi possível detectar a presença de uma duplicação {arr[GRCh38] 2p25.3p24.3(42444_14681706)x3} e uma deleção {4q35.1q35.2(185579529_189869726)x1} no caso índice, alterações originadas devido a uma translocação equilibrada materna {46,XX,t(2;4)(p25.1;q35)}



Resultado 2020, 2021 e primeiro semestre 2022



VUS versus PP e P



Dentre as alterações, 21,2% foram classificadas como variantes de significado clínico incerto (variantes raras e maiores ou iguais 300kb), 78,8% foram classificadas como provavelmente patogênicas ou patogênicas, de acordo com guias internacionais para interpretação e análise de array.

Conclusão

A caracterização do perfil genético por arrayCGH nos pacientes com atraso de desenvolvimento, dismorfismos e déficit intelectual possibilitou complementar o diagnóstico etiológico de 26,3% dos casos.

Referências

- South, S., Lee, C., Lamb, A. et al. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. Genet Med 15, 901-909 (2013). <https://doi.org/10.1038/gim.2013.129>.
- de Leeuw N, Dijkhuizen T, Hehir-Kwa JY, Carter NP, Feuk L, Firth HV, Kuhn RM, Ledbetter DH, Martin CL, van Ravenswaaij Arts CM, Scherer SW, Shams S, Van Vooren S, Sijmons R, Swertz M, Hastings R. Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources. Hum Mutat. 2012 Jun;33(6):930-40. doi: 10.1002/humu.22049. PMID: 26285306 PMCID: PMC5027376.

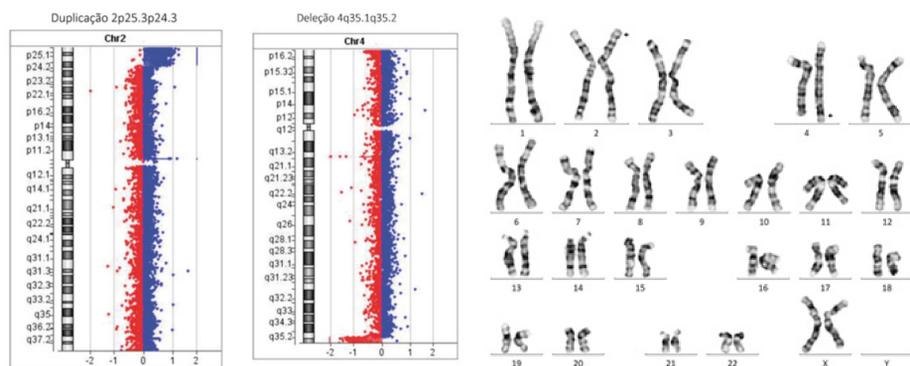


Imagem 1. Alterações caso índice - Resultado de array CGH

Imagem 2. Translocação materna - Resultado cariótipo