

Cromossomopatia com Cariotipo Normal em Linfócitos: Caso Clínico

JORGE M. SARAIVA¹, EUNICE MATOSO², PAULA GARCIA³, GISELA BENTO², LUÍSA DIOGO³, ISABEL MARQUES²

⁽¹⁾ Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar de Coimbra

⁽²⁾ Laboratório de Citogenética, Instituto de Biologia Médica da Faculdade de Medicina de Coimbra

⁽³⁾ Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

A trissomia 22 em mosaico é uma cromossomopatia particularmente rara de que foram publicados apenas 10 casos, dois dos quais do sexo masculino. Descrevemos o terceiro caso desta situação numa criança de um ano de idade. Referimos as circunstâncias em que um estudo citogenético normal não permite excluir o diagnóstico de cromossomopatia.

Palavras-chave: Trissomia 22 - mosaicismo - hemiatrofia

Summary

Chromosomal abnormality with normal lymphocyte chromosomes - case report

Mosaic trisomy 22 is a particularly rare chromosomal abnormality that has been described in only 10 case reports, two of them in males. We describe a third case in a one year old child. We mention the features that should prompt further cytogenetic studies even when lymphocyte chromosomes are reported as normal.

Key-Words: Trisomy 22 - mosaicism - hemiatrophy

Introdução

A frequência das cromossomopatias ao nascimento é inferior a um por cento e constituem apenas a causa de seis por cento das anomalias congénitas. No entanto existem alterações cromossómicas em 10% dos espermatozóides, 25% dos ovócitos e 5 a 7% das gestações identificadas⁽¹⁾. A trissomia 22 é a segunda cromossomopatia mais frequente nos abortamentos espontâneos do primeiro trimestre⁽²⁾ mas é extraordinariamente rara em recém-nascidos.

O diagnóstico pré-natal de trissomia 22 em mosaico não é excepcional sendo referido que esta situação corresponde em mais de dois terços dos casos a um verdadeiro mosaicismo fetal com tradução fenotípica⁽³⁾. O caso clínico que descrevemos constitui um exemplo de como se pode concluir pelo diagnóstico de trissomia 22 em mosaico apesar de resultados citogenéticos normais em amniócitos e linfócitos.

Caso clínico

Observámos pela primeira vez aos nove meses de idade um lactente referenciado por baixa estatura e atraso de desenvolvimento psicomotor. É o segundo filho de um casal saudável, com idades materna e paterna respectivamente de 40 e 37 anos, com uma filha anterior de 16 anos sem problemas de saúde. A gestação tinha decorrido inicialmente sem intercorrências com referência a um resultado normal (46,XY) do diagnóstico pré-natal citogenético realizado por idade materna. No terceiro trimestre foi identificado ecograficamente um atraso de crescimento intra-uterino. O parto ocorreu às 33 semanas de gestação, por cesariana, com índices de APGAR de 9 e 10 respectivamente ao primeiro e quinto minutos. O peso de nascimento foi de 1.245 g (percentil 3 a 10).

Aos nove meses de idade cronológica e sete de idade

Correspondência: Jorge M. Saraiva
Serviço de Genética Médica
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto, 3000-075 Coimbra
Tel 239 480 638 - Fax 239 717 216
Email j.saraiva@hpc.chc.min-saude.pt

corrigida tinha uma baixa estatura proporcionada (comprimento de 63 cm, inferior ao percentil 5 e percentil 50 dos quatro meses; peso de 6.600 g, percentil 5 e percentil 50 dos quatro meses; perímetro cefálico 41,5 cm, inferior ao percentil 5 e percentil 50 dos quatro meses) com hipertelorismo (distância intercantal interna 3 cm, superior a +2DS, e distância intercantal externa 8 cm, também superior a +2DS), assimetria crâneofacial (Figura 1) e dos membros com hipoplasia do hemicorpo direito (Figura 2),

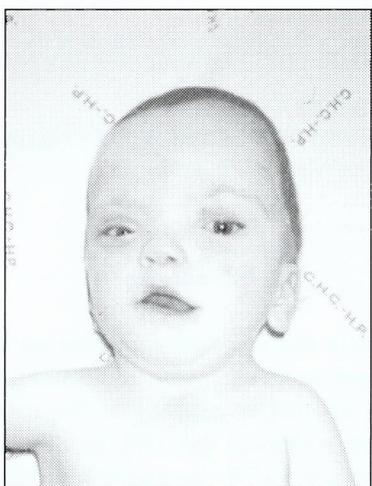


Fig. 1 - Assimetria crâneo-facial com hemiatrofia direita.

testículos mal descidos e hipospádias balânico. Tinha hipotonia e problemas alimentares, sem identificação de refluxo gastro-esofágico, com infecções respiratórias frequentes que condicionavam quase sempre dificuldades respiratórias com necessidade de internamento hospitalar. Cumpria os parâmetros de desenvolvimento psicomotor dos 6 a 8 meses e teve convulsões com electroencefalograma normal.

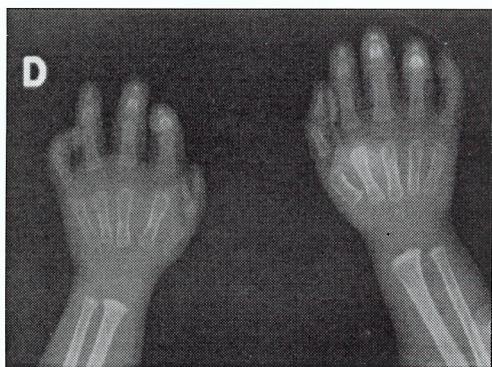


Fig. 2 - Assimetria distal dos membros superiores com hemitrofia à direita mais evidente no primeiro raio.

Aos 14 meses mantinha baixa estatura mas com baixo peso e microcefalia (comprimento de 69 cm, inferior ao

percentil 5 e percentil 50 dos sete meses; peso de 6.800 g, inferior ao percentil 5 e percentil 50 dos quatro meses; perímetro cefálico 43 cm, inferior ao percentil 5 e percentil 50 dos cinco meses) e tinha-se acentuada a assimetria corporal (nomeadamente comprimento dos pavilhões auriculares: 4 cm à direita, -2DS, e 5cm à esquerda, +1DS; comprimento de braço e antebraço de 18 cm à direita e de 20 centímetros à esquerda; comprimento de coxa e perna de 30 cm à direita e de 32 centímetros à esquerda) (Figura 3). Cumpria os parâmetros de desenvolvimento psicomotor dos 8 a 10 meses e aos 17 meses os dos 10 aos 12 meses.



Fig. 3 - Assimetria dos membros inferiores com hemiatrofia direita.

Realizara previamente imagiologia do sistema nervoso central (ecografia transfontanelar e ressonância magnética com referência a atrofia do corpo caloso) e os estudos bioquímicos tinham revelado a presença de uma hiperlactacidemia transitória confirmada de causa não identificada com normalização subsequente. A pesquisa de 7-dehidrocolesterol tinha sido negativa. A ecocardiografia identificou a presença de um ventrículo direito pequeno com comunicação interventricular pequena e comunicação interauricular com shunt direito-esquerdo estando a aguardar realização de cateterismo cardíaco.

O estudo citogenético em linfócitos foi normal (46,XY) em 45 metafases mas identificou uma trissomia 22 em todas as 30 metafases de fibroblastos (47,XY,+22) estabelecendo o diagnóstico de trissomia 22 em mosaico.

Discussão

A trissomia 22 é uma cromossomopatia extremamente rara e de mau prognóstico. Apesar do primeiro caso ter

sido descrito em 1971⁽⁴⁾ só tinham sido publicados 15 casos até 1997⁽⁵⁾. A não disjunção ocorreu na meiose materna em quatro dos cinco casos estudados o que é concordante com os resultados que identificam a origem da trissomia 22 em abortamentos espontâneos como sendo habitualmente uma não disjunção na primeira divisão da meiose materna⁽⁶⁾. Nalguns casos os fenótipos tinham semelhanças com outros síndromes conhecidos como o síndrome de Goldenhar⁽⁷⁾ ou de Fryns⁽⁸⁾. Nos 23 casos de recém-nascidos identificados até 2003 a esperança média de vida foi de apenas quatro dias, só nove tendo sobrevivido mais de duas semanas e um até aos três anos⁽²⁾.

A elevada mortalidade elevada *in utero*, representando 2,5 a 2,9% dos abortamentos espontâneos do primeiro trimestre, é responsável pela sua ocorrência em apenas um caso em 2.833 amniocenteses e uma frequência ao nascimento de apenas um para 30.000 a 50.000 nascimentos⁽²⁾.

O quadro clínico da trissomia 22 caracteriza-se pela presença de atraso de crescimento intra-uterino com microcefalia, oligoâmnios, cardiopatias congénitas, anomalias renais, fístulas ou fibrocondromas pré-auriculares, colobomas da íris, hipertelorismo e alterações dos genitais externos⁽²⁾.

O diagnóstico de trissomia 22 em mosaico é ainda menos frequente estando referidos na literatura mundial dez casos⁽⁵⁾. Há um caso documentado com origem numa não disjunção na segunda divisão da meiose paterna e um outro em que ocorreu uma não disjunção na primeira divisão da meiose materna com perda do cromossoma 22 paterno na linha celular normal⁽⁵⁾. Em seis destes dez casos a linha celular trissômica estava ausente nos linfócitos e só foi identificada em fibroblastos⁽⁵⁾. A percentagem de metafases trissômicas observada foi de 0 a 28% nos linfócitos e de 20 a 100% nos fibroblastos⁽⁵⁾. Não são conhecidos genes com imprinting paterno no cromossoma 22 havendo casos documentados de heterodissomia (três) e isodissomia (um) uniparental materna com fenótipo normal⁽⁹⁾. Em dois dos casos de trissomia 22 em mosaico existia um dissomia uniparental materna na linha celular sem alterações numéricas dos cromossomas^(5,9).

Estão descritos casos com aplasia radial unilateral⁽¹⁰⁾, baixa estatura com amenorreia primária⁽¹¹⁾ ou síndrome de Goldenhar⁽¹²⁾. Só dois dos casos faleceram tendo o mais velho já 22 anos⁽⁵⁾. Um caso avaliado aos 19 anos não tinha qualquer complicação grave⁽¹¹⁾.

As manifestações clínicas mais frequentes são a baixa estatura com microcefalia e atraso de desenvolvimento psicomotor, sindactilia, hemiatrofia e hipomelanose de Ito⁽⁵⁾. Os fenótipos podem classificar-se em três grupos: um primeiro com grandes semelhanças com o quadro mais grave da trissomia 22; um segundo com anomalias menos específicas e um terceiro com algumas semelhanças com o fenótipo do síndrome de Turner⁽⁹⁾. O doente que descrevemos partilha características da trissomia 22 em mosaico

como a hemiatrofia com outras habitualmente atribuídas à trissomia 22 como o hipertelorismo ou as anomalias dos genitais⁽⁵⁾ (Quadro 1). Inclui-se assim no primeiro dos três grupos mencionados.

Quadro 1
Frequência das anomalias mais características na trissomia 22

Anomalias	Presença na trissomia 22	Presença nos casos de mosaico	Presença no caso clínico
ACIU	78%	80%	+
Atraso de crescimento	100%	88%	+
Hemiatrofia	0%	88%	+
Microcefalia	100%	71%	+
Atraso de desenvolvimento	100%	80%	+
Dificuldades alimentares	100%		+
Hipertelorismo	95%	30%	+
Coloboma da íris	40%	10%	-
Displasia ungueal	78%	60%	-
Hipoplasia de dedos	55%	13%	-
Criptorquidismo	100%	50%	+
Alterações da pigmentação	0%	50%	-
Hérnia diafragmática	50%	0%	-
Cardiopatias congénitas	90%	60%	+
Hipoplasia pulmonar	67%	0%	-
Anomalias renais	84%	30%	-
Convulsões	50%		+

Frequência das anomalias mais características na trissomia 22 (23 casos), na trissomia 22 em mosaico (10 casos) (adaptado de ^(2,5)) e presença das mesmas no caso clínico.

Este caso clínico ilustra o facto de um resultado considerado normal de um diagnóstico pré-natal citogenético não permitir excluir em absoluto a presença de uma cromossomopatia. Para além da pesquisa de microdeleções por citogenética molecular, orientada pela clínica, ou mesmo a de arranjos subteloméricos, quando indicada, deve-se ter presente que mesmo uma alteração numérica pode não ser identificada se em situação de mosaicismo.

Perante a coexistência de assimetrias no crescimento ou de discrepâncias da coloração cutânea com outras anomalias congénitas de causa desconhecida deve ser colocada a hipótese de diagnóstico de um possível mosaicismo cromossómico com indicação para proceder a estudos citogenéticos em fibroblastos.

Bibliografia

- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Nature and frequency of genetic disease. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 2002:55-9.
- Tinkle BT, Walker ME, Blough-Pfau RI, Saal HM, Hopkin RJ. Unexpected survival in a case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet* 2003;118A:90-5.
- Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A ed. Genetic disorders and the fetus. 4th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998:179-248.
- Hsu LYF, Shapiro LR, Gertner M, Lieber E, Hirschorn K. Trisomy 22 - a clinical entity. *J Pediatr* 1971;79:12-9.
- Crowe CA, Schwartz S, Black CJ, Jaswaney V. Mosaic trisomy 22 -

- a case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. *Am J Med Genet* 1997;71:406-13.
6. Bacino CA, Schreck R, Fischel-Ghodsian N, Pepkowitz S, Prezant TR, Graham JM. Clinical and molecular studies in full trisomy 22. *Am J Med Genet* 1995;56:359-65.
 7. Kobrynski L, Chitayat D, Zahed L, McGregor D, Rochon L, Brownstein S, *et al.* Trisomy 22 and facioauriculovertebral (Goldenhar) sequence. *Am J Med Genet* 1993;46:68-71.
 8. Ladonne J-M, Gaillard D, Carré-Pigeon F, Gabriel R. Fryns syndrome phenotype and trisomy 22. *Am J Med Genet* 1996;61:68-70.
 9. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2nd ed. Berlin: *Walter de Gruyter*, 2001:883-5.
 10. Dulitzky F, Shabtai F, Zlotogora J, Halbrecht I, Elian E. Unilateral radial aplasia and trisomy 22 mosaicism. *J Med Genet* 1981;18:473-6.
 11. Woods CG, Bankier A, Curry J, Sheffield LJ, Slaney SF, Smith K, *et al.* Asymmetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism. *J Med Genet* 1994;31:694-701.
 12. Pridjian G, Gill WL, Shapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet* 1995;59:411-3.