



**Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonaly Rocha
Maria Vitória Laurindo
(Organizadores)**

**NOVOS PARADIGMAS
DE ABORDAGEM NA
MEDICINA ATUAL 2**

Atena
Editora
Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha
Maria Vitória Laurindo
(Organizadores)

Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Karine de Lima
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
N945	Novos paradigmas de abordagem na medicina atual 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual; v. 2) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-414-6 DOI 10.22533/at.ed.146192006 1. Medicina – Pesquisa – Brasil. 2. Pesquisa médica. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Série. CDD 610.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

Atena
Editora

Ano 2019

APRESENTAÇÃO

A obra “Novos Paradigmas de Abordagem na Medicina Atual” é integrada por uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 18 capítulos do volume 2, a qual apresenta dados descritivos e epidemiológicos de doenças emergentes e reemergentes e a atuação dos profissionais da saúde sobre estas.

Nos últimos anos têm sido reconhecidas diversas infecções humanas até então desconhecidas, bem como a reemergência de outras que, ao longo dos anos, haviam sido controladas. As doenças emergentes são as que se desenvolvem com impacto significativo sobre o ser humano, por conta de sua gravidade, da alta probabilidade em acometer órgãos e sistemas principais e da potencialidade de deixar sequelas limitadoras e mesmo morte.

Dentre os fatores que contribuem para o reaparecimento de doenças reemergentes, como a sífilis e a Doença de Chagas, e o desenvolvimento de novas patologias, como microcefalia e variados tipos de câncer, estão os mecanismos de mutação e recombinação genéticas, demografia e comportamentos humanos, mudanças ecológicas, uso inapropriado das tecnologias em saúde e a decadência dos sistemas de saúde, fruto da elevada demanda e dos custos crescentes da assistência médica, que vem a absorver grande parte dos recursos, antes destinados às áreas de prevenção e controle de agravos. Assim, medidas como a potencialização da comunicação e informação em saúde pública e das práticas preventivas em saúde, implantação de políticas de uso racional de medicamentos, estímulo a mudanças no estilo de vida e equilíbrio com a natureza contribuem na prevenção do aparecimento dessas patologias.

Assim, esta obra é dedicada tanto para os estudantes e profissionais da área da saúde, quanto para a população de forma geral e aborda os seguintes temas: fatores epidemiológicos da Doença de Chagas; correlação entre alterações socioambientais e surgimentos de doenças; novos vetores de propagação de doença bacteriana; patologias relacionadas às alterações genéticas; aspectos relacionados à microcefalia; drogas de abuso como problema de saúde pública; fatores relacionados à subnotificação de sífilis; relatos de casos sobre padrões de diferentes neoplasias, entre outros.

Sendo assim, almejamos que esta obra colabore com os profissionais de saúde, atualizando os conhecimentos destes sobre algumas patologias emergentes e reemergentes e assim, norteie o desenvolvimento de estratégias de prevenção e paralelamente embase o tratamento e manejo dos casos já existentes.

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A DROGA, O ÁLCOOL E SEUS PREJUÍZOS	
Luana Papalardo Brandão	
Sarah Bárbara Campagnolo	
Lohanne Oliveira Carneiro	
Verônica Ferreira Ferraz	
Lorena Oliveira Nunes	
Amanda Carísio Sobrinho	
Marcos Leandro Pereira	
DOI 10.22533/at.ed.1461920061	
CAPÍTULO 2	9
A IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE SUBNOTIFICAÇÃO DA SÍFILIS AO COMPARAR DADOS OBTIDOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN) COM OS DE UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE VILA VELHA - ES	
Gabriela Costalonga Pattuzzo	
Ana Maria Bartels Rezende	
Carolline Panetto da Silva	
Heitor de Angeli Almeida	
Izabella Caser Lopes de Faria	
João Victor Schimith Corcino de Freitas	
Kamille Lirio Ramos	
Leticia Stefanelli Potsch	
Marcela Nascimento Perciano	
Mariana Olympio Rua	
Paloma Casotti Bozzi	
Renato Lannes Magalhães Marques	
Vitor Manzolli Martinelli	
Waleska Souza Reisman	
DOI 10.22533/at.ed.1461920062	
CAPÍTULO 3	18
A MICROCEFALIA POR SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS NAS MÃOS DE FUTUROS FISIOTERAPEUTAS: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA	
Elias Elijeydson de Menezes	
Italine Maria Lima de Oliveira Belizário	
Jordânia Maria Barbosa da Silva	
José Davi Nunes Martins	
Patrícia da Silva Taddeo	
Paulo Fernando Machado Paredes	
DOI 10.22533/at.ed.1461920063	
CAPÍTULO 4	24
ALTERAÇÕES GESTACIONAIS CAUSADAS POR DROGAS DE ABUSO	
Fernanda Folla Pompeu Marques	
Ana Carolina Paim Guimarães	
Mércia Tancredo Toledo	
DOI 10.22533/at.ed.1461920064	

CAPÍTULO 5 36

ANÁLISE E SENSIBILIDADE DO PERFIL BACTERIOLÓGICO EM CULTURAS DE PONTA DE CATETERES NO LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO DO PIAUÍ

Wallyson André dos Santos Bezerra
Jéssica Milena Moura Neves
Kelly Maria do Rêgo Silva
Tatiana Vieira Sousa Chaves
Leilane Ribeiro de Sousa
Iluska Martins Pinheiro

DOI 10.22533/at.ed.1461920065

CAPÍTULO 6 46

ANGIOMIOLIPOMA RENAL GIGANTE: RELATO DE CASO

Isadora Matias Couto
Nathália Chinellato de Lima Oliveira
Bruna Fachetti Jubé Ribeiro
João Victor Muniz Silvestre de Lima

DOI 10.22533/at.ed.1461920066

CAPÍTULO 7 48

BRAIN STIMULATION USED AS BIOFEEDBACK IN NEURONAL ACTIVATION OF THE TEMPORAL LOBE AREA IN AUTISTIC CHILDREN

Vernon Furtado da Silva
Estélio Henrique Martins Dantas
Patrícia da Cruz Araruna Oliveira
Kaliny Monteiro Simões
Maria Auxiliadora Freire Siza
Mauricio Rocha Calomeni

DOI 10.22533/at.ed.1461920067

CAPÍTULO 8 59

CARCINOMA POUCO DIFERENCIADO DE CÉLULAS EM ANEL DE SINETE EM PÁPILA DUODENAL: UM RELATO DE CASO

Matheus Henrique Benin Lima
Mariana Mafalda Magalhães
Letícia Eickhoff
Daniel Navarini

DOI 10.22533/at.ed.1461920068

CAPÍTULO 9 63

ESTUDO MORFOLÓGICO E MORFOMÉTRICO DA AMPOLA HEPATOPANCREÁTICA

Fernanda Marcante Carlotto
Jaline Ribeiro da Silva
Marcos Dal Vesco Neto
Jorge Roberto Marcante Carlotto
Lucas Duda Schmitz
Juarez Antonio Dal Vesco

DOI 10.22533/at.ed.1461920069

CAPÍTULO 10 67

FORMIGAS COMO VETOR DE PROPAGAÇÃO BACTERIANA NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA – SP

Pedro Luís Escher Escobosa Parron
Patrícia Junqueira Maia Soares
Marcela Pellegrini Peçanha
Amantina Aparecida Costa
Ângela Maria Carrocci
Neil Ferreira Novo
Ana Eugênia de Carvalho Campos
Clarice Queico Fujimura Leite

DOI 10.22533/at.ed.14619200610

CAPÍTULO 11 79

HEMORRAGIA DIGESTIVA NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO: ANÁLISE QUANTITATIVA E QUALITATIVA DOS DIAGNÓSTICOS NA EMERGÊNCIA DA UNIDADE ESTADUAL DE REFERÊNCIA: HOSPITAL DÓRIO SILVA

Jeinnifer Zanardo Coaioto
Igor Moraes Araújo Lopes
Kamilla Karine Costa Silva
Rialla Greque Machado
Dyanne Moysés Dalcomunne

DOI 10.22533/at.ed.14619200611

CAPÍTULO 12 85

IMPACTOS SOCIOAMBIENTAIS CAUSADOS POR METAIS PESADOS: ROMPIMENTO DA BARRAGEM DE MARIANA

Maria Eduarda de Oliveira Pereira Rocha
Gabriella Alves Costa
Larissa Souza Gonçalves
Renato Sérgio Cavalcante Batista
Fabiola de Almeida Brito

DOI 10.22533/at.ed.14619200612

CAPÍTULO 13 97

INCIDÊNCIAS DA DOENÇA DE CHAGAS NO ESTADO DO MARANHÃO

Maria Madalena Corrêa Melo
Fabricio Viana Sousa
Gustavo Henrique Rodrigues Vale de Macedo
Sabrina Louhanne Corrêa Melo
Andréia Meneses da Silva

DOI 10.22533/at.ed.14619200613

CAPÍTULO 14 107

LESÃO RENAL AGUDA ASSOCIADA AO AFOGAMENTO: RELATO DE CASO

Rafael Sampaio Oliveira
Alice Pignaton Naseri
Dyanne Moyses Dalcomune
Antonio Freitas Netto
Elisama Pimentel Damiani
Lucas Bassetti Médici
Muriell Camara Lombardi
Pedro Victor de Assis Cotias

DOI 10.22533/at.ed.14619200614

CAPÍTULO 15 113

PREVALÊNCIA DE CAQUEXIA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS E FATORES ASSOCIADOS

Natália Fernandes dos Santos
Rayara TÁCILA Ferreira Santos
Kezia Cristina dos Santos Cunha
Andrea Cláudia Menezes Paz Barros
Isabel Cristina Leal
Laís Leilane Bastos Silva
Ana Paula Ferreira dos Santos
Ana Carolina Pereira de Mello Moura
Kleres Luciana Gomes Dias da Silva
Edla Karina Cabral
Tamires Regina da Silva Cunha

DOI 10.22533/at.ed.14619200615

CAPÍTULO 16 123

PRIMARY NEUROENDOCRINE NEOPLASM OF THE ESOPHAGUS – REPORT OF 14 CASES FROM A SINGLE INSTITUTE AND REVIEW OF THE LITERATURE

Francisco Tustumi
Rodrigo Hideki Uema
Flavio Roberto Takeda
Guilherme Luiz Stelko Pereira
Ulysses Ribeiro Junior
Rubens Antônio Aissar Sallum
Ivan Ceconello

DOI 10.22533/at.ed.14619200616

CAPÍTULO 17 141

SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID E CROMOSSOMO 22 EM ANEL:RELATO DE CASO

Gabriela Dias Nunes
Heloísa Baptista Sequin
Marcelle Relva de Moraes
Aline Andruskevicius Castro
Rodrigo Ambrosio Fock
Mileny Esbravatti Stephano Colovati
Mirlene Cecília Soares Pinho Cernach

DOI 10.22533/at.ed.14619200617

CAPÍTULO 18 151

TUMOR CARCINOIDE PRIMÁRIO DO OVÁRIO: RELATO DE CASO

Rosiméri Gerlach

Vinícius Paz Lorenzoni

Vitória Treichel Cazarotto

DOI 10.22533/at.ed.14619200618

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 154

SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID E CROMOSSOMO 22 EM ANEL: RELATO DE CASO

Gabriela Dias Nunes

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Heloísa Baptista Sequin

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Marcelle Relva de Moraes

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Aline Andruskevicius Castro

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Rodrigo Ambrosio Fock

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Mileny Esbravatti Stephano Colovati

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

Mirlene Cecília Soares Pinho Cernach

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
Santos - São Paulo

RESUMO: A síndrome de Phelan-McDermid (PMS) é uma síndrome de neurodesenvolvimento resultante de alterações cromossômicas, como por exemplo a formação de um cromossomo 22 em anel [r(22)], que afeta a síntese da proteína SHANK3. Apresentamos uma paciente com características clínicas da PMS e presença de um cromossomo 22 em anel com deleção da

região genômica 22q13.31q13.33, incluindo a haploinsuficiência do gene *SHANK3* e outros genes candidatos que apresentam funções importantes no neurodesenvolvimento, resultando em um fenótipo grave da SPM, previamente relatado para indivíduos com r(22). No entanto, estudos clínicos-moleculares adicionais são necessários para entendimento das vias e mecanismos moleculares e biológicos envolvidos na manifestação fenotípica da PMS. **PALAVRAS-CHAVE:** síndrome de Phelan-McDermid, Cromossomo 22, Deleção cromossômica, anel do cromossomo 22, gene *SHANK3*.

PHELAN-MCDERMID SYNDROME AND RING CHROMOSOME 22:

CASE REPORT

ABSTRACT: Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a rare neurodevelopmental syndrome resulting from chromosome abnormalities, as example from the formation of a ring chromosome 22, that affects production of the SHANK3 protein. We report here a patient with a ring chromosome 22 responsible by a genomic 22q13.31q13.33 deletion, that include candidate genes haploinsufficiency that may be contributing to clinically relevant manifestations

resulting in a PMS severe phenotype, previously reported for individuals with r(22). However, more clinical studies are needed to validate the contributions of additional genes or regulatory elements to understand the genetic mechanisms of the PMS phenotype.

KEYWORDS: Phelan-McDermid syndrome, Chromosome 22, Deletion, ring chromosome 22, SHANK3 gene.

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome da deleção 22q13.3, também conhecida como síndrome de Phelan-Mc-Dermid (PMS, OMIM# 606232), é uma doença rara, complexa e heterogênea, caracterizada por deficiência neurológica que inclui atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual moderada a grave, ausência ou atraso grave de fala e comunicação, hipotonia neonatal, autismo ou comportamento autista-*like* e dismorfismos (Phelan et al., 2011). O espectro da variabilidade fenotípica é acompanhado pela deleção 22q13.3, que varia de tamanho entre 0.1 a >9 Mb (Omansky et al., 2017). A deleção ou mutação/interrupção do gene *SHANK3* na região cromossômica 22q13.3 tem sido fatores candidatos para a PMS (Phelan et al., 2001; Kurtas et al., 2018). É importante ressaltar que, os fenótipos que envolvem linguagem e desenvolvimento motor parecem ser menos graves em indivíduos com mutações de ponto, quando comparados aos pacientes com deleções em 22q13 (DE Rubeis et al., 2018).

As regiões terminais dos cromossomos humanos contêm sequências de DNA especializadas vulneráveis a rearranjos, ocasionando doenças genéticas humanas e, particularmente, atraso intelectual idiopático. Um grupo distinto de monossomias 22q13 é resultante da formação de um cromossomo 22 em anel [r(22)]. O r(22) tem sido descrito em mais de 60 pacientes com PMS (Hannachi et al., 2013), permanecendo incerto se a variabilidade fenotípica é consequência da perda do material cromossômico ou instabilidade do anel devido ao mosaïcismo celular (Guilherme et al., 2014). As características clínicas do r(22) se sobrepõem com as observadas naqueles que apresentam deleção terminal 22q13 e, em ambas as síndromes, o gene *SHANK3* é sugerido como candidato para as características neurocomportamentais (Luciani et al., 2003).

Neste estudo, relatamos uma paciente apresentando cromossomo 22 em anel e deleção 22q13, com a presença do fenótipo da síndrome de Phelan-McDermid. Adicionalmente, as características clínicas da probanda foram comparadas às de outros pacientes com anel de r(22) reportados na literatura.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A paciente do sexo feminino, com 2 anos e 10 meses de idade, foi encaminhada e avaliada no Ambulatório de Genética da Universidade Metropolitana de Santos,

São Paulo, devido ao atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia generalizada. Em colaboração com o Laboratório da Santa Casa de Misericórdia de Santos, São Paulo, foi realizada a avaliação citogenômica laboratorial. O cariótipo com bandeamento G foi obtido a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico da probanda. Adicionalmente, no DNA da paciente realizou-se a análise cromossômica, utilizando a plataforma CGH *microarray*, Cytosure™ 4x180K (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA).

3 | RESULTADOS

3.1 RELATO DO CASO

A paciente é a segunda filha de um casal jovem e não consanguíneo com duas gestações anteriores, uma perda gestacional precoce e uma filha viva, saudável. Nasceu a termo com medidas antropométricas dentro dos limites da normalidade. Durante a gravidez sua mãe apresentou diabetes gestacional, sem outras intercorrências relevantes. O desenvolvimento motor foi atrasado, onde apresentou sustentação cervical aos 9 meses e andou com apoio com 1 ano e 9 meses. Atualmente não anda sozinha e não fala nem se comunica. Ao exame físico, peso de 9,2kg (percentil 3), comprimento de 76cm (percentil 50), perímetro cefálico de 49cm (50th centile). Apresenta: Fronte proeminente, hipertelorismo ocular, pregas epicânticas, ponte nasal alargada, filtro longo e proeminente, lábios grossos e evertidos, orelhas de implantação baixas e rarefação de cabelos na região frontotemporal (Figure 1). Hernia umbilical, mãos e pés largos com displasia de unhas. A ultrassonografia abdominal mostrou dilatação pielocalicial em rim esquerdo. A ecocardiografia, avaliação oftalmológica completa e avaliação audiológica foram normais.



Figura 1. Paciente aos 2 anos de idade apresentando: A) Fronte proeminente, hipertelorismo ocular, pregas epicânticas, ponte nasal alargada, filtro longo e proeminente, lábios grossos e evertidos; B) mãos largas.

3.2 ESTUDOS CITOGENÉTICOS E MOLECULARES

O cariótipo com bandeamento G revelou um cromossomo 22 em anel em 50 células analisadas. O *microarray* genômico mostrou uma deleção de 5,2 Mb em 22q13.31q13.33. Portanto, o resultado citogenômico da pacientes foi 46,XX,r(22)(p13q13).arr[GRCh37/hg19]22q13.33(46038960_51304566)×1.

4 | DISCUSSÃO

Neste estudo, a probanda apresenta um fenótipo associado com uma deleção de 5.2 Mb em 22q13.31q13.33, definindo a síndrome de Phelan-McDermid. Sarasua et al. (2014), realizaram um estudo de correlação genótipo-fenótipo de seus estudos anteriores (Sarasua et al., 2011; Sarasua et al., 2013) e de outros pesquisadores (Hannachi et al., 2013; Soorya et al., 2013; Dhar et al., 2010; Jeffries et al., 2005; Aldinger et al., 2013) em indivíduos com deleção 22q13, no intuito de associar as características clínicas ao tamanho das deleções dos pacientes estudados. Como resultado observaram que pacientes com deleções menores apresentavam um fenótipo leve, principalmente em relação às alterações cerebrais. No entanto, as deleções maiores estão positivamente correlacionadas com a gravidade do fenótipo, e esses pacientes apresentavam dismorfias faciais, mãos largas, alterações de orelhas e unhas, atraso no desenvolvimento, hipotonia, microcefalia, infecções auriculares e alterações graves no neurocomportamento. Além disso, observaram que o risco de comportamento agressivo e impulsivo aumenta em indivíduos de deleções maiores. No entanto, observaram diferenças genômicas-clínicas, em que os pacientes com deleções menores apresentaram grave atraso da linguagem, ausente em pacientes com grandes deleções. Portanto, os indivíduos com deleções terminais menores apresentam uma trajetória mais favorável no desenvolvimento, do que aqueles com deleções maiores (Zwanenburg et al., 2016).

As deleções maiores (média de 4.77 Mb) representam a perda de ~108 genes em PMS (Mitz et al., 2018), porém a deleção do gene *SHANK3* é suficiente para produzir as características fenotípicas de PMS, incluindo deficiência intelectual, autismo, atraso grave de fala, hipotonia, epilepsia, deficiência motora, fenótipo dismórfico, tolerância a dor, alterações gastrointestinais e alterações em neuroimagens (DE Rubeis et al., 2018). No entanto, deleções intersticiais raras em 22q13, não incluindo o gene *SHANK3*, também foram observadas em pacientes com fenótipo de PMS, sugerindo a implicação de genes adicionais ou efeito posicional nesta região, que podem influenciar a expressão do *SHANK3* (Tabet et al., 2017). A deleção na probanda revelou haploinsuficiência de genes candidatos, incluindo o *SHANK3*, que pode estar contribuindo para as manifestações clínicas relevantes da PMS. Os múltiplos genes deletados próximos ao *SHANK3* são altamente expressos no cérebro e existe alta probabilidade de a “intolerância à perda de função” apresentar associação direta com a doença do neurodesenvolvimento ou regular vias do neurodesenvolvimento (migração

neuronal, diferenciação, polaridade celular) (Mitz et al., 2018). Alguns desses genes deletados são altamente e/ou diferentemente expressos no cerebelo: *SHANK3* (células granulosas), *ZBED4* (cerebelo), *MAPK8IP2* (células de Purkinje), *PIM3* (aumenta regulação no cerebelo após convulsões) e *PLXNB2* (migração e diferenciação das células granulosas). Estudos mostraram que o gene *MAPK8IP2* pode ser um contribuinte potencial para o fenótipo de PMS, incluindo deficiência no comportamento motor e aprendizado. Os genes *BRD1* e *ZBED4* são altamente expressos no cérebro pré-natal e, ambos, são genes reguladores e o comprometimento de suas funções pode prejudicar outros órgãos. Alguns genes estão associados com doenças do neurodesenvolvimento, como *ATXN10*, *FAM19A5*, *ARSA* e *PANX2* (Mitz et al., 2018). O gene *ALG12*, também, pode afetar outros órgãos, resultando em um fenótipo variável, com doenças do neurodesenvolvimento, atraso neuromotor, hipotonia, dismorfismos e imunodeficiência (Dhar et al., 2010). Os pacientes monossômicos para os três genes: *SHANK3*, *ACR* e *RABL2B*, apresentam moderado atraso global do desenvolvimento e atraso grave de linguagem (Luciani et al., 2003). Além disso, a alteração genômica dos genes e elementos regulatórios próximos aos pontos de quebra da deleção, pode estar influenciando a expressão de genes relevantes para a manifestação do fenótipo clínico de PMS na probanda.

Sugere-se que a variabilidade fenotípica da PMS pode ser causada por alterações em genes e elementos que controlam a expressão na região correspondente do cromossomo 22 devido a um rearranjo genômico mais complexo do que o previsto em indivíduos com deleção distal 22q em um cromossomo em anel (Kurtas et al., 2018). O cromossomo 22 em anel (r(22)) é um achado citogenético raro e a incidência de rearranjos genômicos no cromossomo 22 em anel é devido à presença de sequências genômicas *low-copy repeats* (LCRs) que predispõem à recombinação homóloga não alélica [*non-allelic homologous recombination* (NAHR)], resultando em deleções (Guilherme et al., 2014). Este é o mecanismo provável responsável pela deleção 22q13.31q13.33 observada no r(22) da nossa probanda, como um evento independente. Na formação do anel r(22) a perda do braço curto e material composto de satélite tem consequências clínicas mínimas, já a perda de genes críticos em 22q pode contribuir para o fenótipo (Denayer et al., 2009). Alguns autores demonstraram que alterações fenotípicas severas e anomalias no desenvolvimento em PMS podem não estar diretamente associadas com o conteúdo de material genético perdido ou implicação de outros genes e elementos regulatórios próximos à região deletada, mas também, podem ser ocasionadas por configuração do anel que pode modificar o ambiente genético e a expressão gênica por fatores epigenéticos, desmascarando o (s) alelo (s) recessivo (s) no cromossomo 22 normal pela deleção terminal 22q, ocorrência de duplicação invertida inesperada contígua à deleção terminal 22q e a dinâmica de mosaïcismo devido à instabilidade do anel (Hannachi et al., 2013; Guilherme et al., 2014). Na probanda o r(22) não está presente em forma de mosaico, mas a conformação genômica do cromossomo 22 em anel somada à deleção em

22q13, provavelmente contribuiu para o fenótipo grave de PMS.

Kurtas et al. (2018) investigaram um paciente com alteração complexa cerebral cortical e características dermatológicas incomuns, adicionais ao fenótipo típico de PMS, que apresentava um cromossomo 22 em anel *de novo* com uma deleção distal e duas duplicações não contíguas em 22q. Eles providenciaram o primeiro exemplo de cromosomas em um cromossomo 22 em anel constitucional que revelou oito pontos de quebra no braço longo do cromossomo 22 e desordenada reorganização dos fragmentos resultantes, com ruptura de domínios de associação topológicas (TAD) e ruptura de genes. Portanto, reforçaram a evidência que rearranjos cromossômicos podem ser mais complexos que o estimado e afetarem o fenótipo por alteração global da organização topológica da cromatina, em vez de uma simples deleção ou duplicação de genes com dosagem- sensível.

O fenótipo variável em PMS dificulta a descoberta de mecanismos responsáveis pela complexidade e heterogeneidade desta doença do neurodesenvolvimento (Kothari et al., 2018). A correlação genótipo-fenótipo em PMS é importante para delinear genes e vias biológicas relacionadas com esta síndrome (Soorya et al., 2018). Ishmael et al. (2003) resumiram os achados clínicos de 58 pacientes da literatura com anel do cromossomo 22 e Guilherme et al. (2014) reportaram seis pacientes com *r(22)*. Portanto, eles enfatizaram que os pacientes portadores de *r(22)* apresentam um fenótipo mais severo de PMS, em comparação a pacientes com deleção 22q13 linear e os achados clínicos mais frequentes são: retardo no crescimento intrauterino e pós-natal, deficiência intelectual, atraso de fala severo ou ausente, atraso no desenvolvimento motor, microcefalia, orelhas grandes e deformadas, hipertelorismo, estrabismo, pregas epicânticas, ptose dos lábios superiores, sobrancelhas espessas, ponte nasal larga e deprimida, mandíbula curta, má oclusão e posição irregular dos dentes, palato alto, clinodactilia de 5º dedo, sindactilia parcial entre o 2º e 3º dedos, hipotonia, convulsões e alterações de comportamento, transtornos do espectro autista e unhas dos pés hipoplásicas (Guilherme et al., 2014; Jeffries et al., 2005; Ishmael et al., 2003; Maclean et al., 2000; Schinzel, 2001; De Mas et al., 2002). Na tabela 1 nós apresentamos as características clínicas mais comuns observadas em portadores de *r(22)* reportados por Ishmael et al. (2003), Guilherme et al. (2014) e Kurtas et al. (2018) em comparação à nossa paciente, e em alguns desses pacientes com *r(22)* diferentes deleções terminais em 22q13 foram descritas (Tabela 1). Podemos observar que nossa paciente revela características fenotípicas severas observadas nos pacientes com *r(22)*, como hipotonia, atraso global do desenvolvimento, atraso ou ausência de fala, retardo de crescimento, pregas epicânticas, alterações de orelhas, hipertelorismo, unhas hipoplásicas/displásicas. No entanto, a nossa probanda apresenta mãos e pés largos, característica não observada em portadores de *r(22)* relatados na literatura. No entanto, o seguimento clínico longitudinal da probanda é necessário para determinar com a idade a progressão do fenótipo neurocomportamental e sistêmico.

Os tumores teratóides/rabdóides atípicos (AT/RT) do Sistema Nervoso Central

são raros, altamente malignos, presentes em 2-3% dos tumores cerebrais pediátricos e têm sido previamente descritos em pacientes com r(22) (Biegel, 1999; Cho et al., 2014) e síndrome de Phelan–McDermid (Sathyamoorthi et al., 2009; De Amorim Bernstein et al., 2013). O mecanismo oncogênico como alternativa diagnóstica em pacientes com r(22) foi confirmado por Byers et al. (2017). Eles identificaram um subgrupo de pacientes com AT/RT portadores de r(22). Portanto, esse grupo de pacientes, incluindo a paciente estudada, merecem maior atenção no rastreamento oncológico.

No futuro, a identificação de genes, elementos regulatórios e outros fatores que interferem na cromatina da estrutura genômica na região 22q13 poderão contribuir para a caracterização detalhada do variável e complexo espectro fenotípico da PMS. Além disso, as correlações genótipo-fenótipo poderão determinar intervenções médicas precoces para monitorar a extensão e a gravidade do fenótipo, permitindo que medidas preventivas eficazes melhorem o prognóstico clínico e evolutivo desses pacientes.

Fenótipo	Ishmael et al. (2003)* N=58	Guilherme et al. (2014)** N=6	De Kurtas et al. (2018)*** N=1	Probanda
Hipotonia	27/38	2/6	+	+
Atraso global no desenvolvimento	55/58	5/6	+	+
Atraso ou ausência na aquisição da linguagem	24/58	2/6	+	+
Microcefalia	19/58	1/6	-	-
Convulsões	13/43	3/6	-	-
Pregas Epicânticas	29/58	2/6	-	+
Hipertelorismo	12/58	n/a	-	+
Alterações de orelhas	25/38	1/6	n/a	+
Mãos e pés grandes	n/a	n/a	n/a	+
Filtro longo	n/a	n/a	n/a	+
Palato alto	17/58	1/6	n/a	-
Comportamento autista	n/a	1/6	+	-
Unhas hipoplásicas/displásicas	n/a	1/6	n/a	+
Atraso no crescimento	12/58	n/a	n/a	+

* Ishmael et al. (2003) summarized clinical findings is given for 58 patients (53 from the literature and 5 new patients) with ring chromosome 22. ** Guilherme et al. (2014) showed clinical findings for five patients with r(22) and 22q13 deletion (154 Kb to 7.8 Mb) and one patient with r(22). *** De Kurtas et al. (2018) showed clinical findings in one patient with a terminal deletion of 8.4 Mb at 22q13.2q13.3 (chr23: 42 817 697–51 219 009 bp) and two duplications at 22q13.1q13.2.

Tabela 1. Achados clínicos comuns observados em 63 pacientes com cromossomo 22 em anel da literatura em comparação com nossa paciente.

5 | AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com o apoio da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), São Paulo, Brasil.

6 | ÉTICA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Metropolitana de Santos, e obtido o Consentimento Informado da probanda e responsáveis legais (CAAE é 67626817.9.0000.5509).

7 | CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALDINGER, K.A. *et al.* **Cerebellar and posterior fossa malformations in patients with autism-associated chromosome 22q13 terminal deletion.** *Am J Med Genet.* 161A:131-136, 16 jan. 2013.
- BIEGEL, J.A. **Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors.** *Neuro Oncol.* 1:139-51, 1 abr. 1999.
- BYERS, H.M. *et al.* **Description of a new oncogenic mechanism for atypical teratoid rhabdoid tumors in patients with ring chromosome 22.** *Am J Med Genet.* 173:245-249, 17 jan. 2017.
- CHO, E.H. *et al.* **Atypical teratoid rhabdoid brain tumor in an infant with ring chromosome 22.** *Korean J Pediatr.* 57:333-336, 5 jun. 2014.
- DE AMORIM BERNSTEIN, K. *et al.* **Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 86:114-120, 13 maio 2013.
- DE MAS, P. *et al.* **Molecular characterisation of a ring chromosome 22 in a patient with severe language delay: A contribution to the refinement of the subtelomeric 22q deletion syndrome.** *J Med Genet.* 39:e17, 3 abr. 2002.
- DE RUBEIS, S. *et al.* **Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations.** *Mol Autism.* 9:31, 27 abr. 2018.
- DENAYER, E. *et al.* **Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22.** *BMC Med Genet.* 10:97, 22 set. 2009.
- DHAR, S.U. *et al.* **22q13.3 deletion syndrome: Clinical and molecular analysis using array CGH.** *Am J Med Genet.* 152A:573-581, 12 mar. 2010.
- GUILHERME, R.S. *et al.* **Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of six patients with ring chromosomes 22, including one with concomitant 22q11.2 deletion.** *Am J Med Genet.* 164:1659-1665, 3 abr. 2014.
- HANNACHI, H. *et al.* **Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22 in two unrelated patients.** *Cytogenet Genome Res.* 140:1-11, 27 abr. 2013.
- ISHMAEL, H.A.; *et al.* **Five new subjects with ring chromosome 22.** *Clin Genet.* 63:410-414, 1 maio 2003.

- JEFFRIES, A.R. *et al.* **Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22.** Am J Med Genet. 137A:139–147, 30 ago. 2005.
- KOTHARI, C. *et al.* **Phelan-McDermid syndrome data network: Integrating patient reported outcomes with clinical notes and curated genetic reports.** Am J Med Genet. 613-624, 17 out. 2018.
- KURTAS, N. *et al.* **Chromothripsis and ring chromosome 22: a paradigm of genomic complexity in the Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome).** J Med Genet. 55:269-277, 2 abr. 2018.
- LUCIANI, J.J. *et al.* **Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations.** J Med Genet. 40:690-695, set. 2003.
- MACLEAN, J.E.; *et al.* **Ring chromosome 22 and autism: Report and review.** Am J Med Genet. 90:382-385, 28 fev. 2000.
- MITZ, A.R. *et al.* **Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome.** Eur J Hum. 26:293-302, 26 mar. 2018.
- OMANSKY, G.L.; *et al.* **Phelan-McDermid Syndrome.** Neonatal Network. 36:98-100, 1 mar. 2017.
- PHELAN, K. *et al.* **22q13 deletion syndrome.** Am J Med Genet. 101:91-9, 15 jun. 2001.
- PHELAN, K.; *et al.* **The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome).** Mol Syndromol. 2:186-201, 22 nov. 2011.
- SARASUA, S.M. *et al.* **22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome.** Genet Med. 31:144, 17 out. 2013.
- SARASUA, S.M. *et al.* **Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome).** J Med Genet. 48:761-766, 2 nov. 2011.
- SARASUA, S.M. *et al.* **Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome.** Hum Genet. 133:847-859, 2 jul. 2014.
- SATHYAMOORTHY, S. *et al.* **Array analysis and molecular studies of INI1 in an infant with deletion 22q13 (Phelan-McDermid syndrome) and atypical teratoid/rhabdoid tumor.** Am J Med Genet. 149A:1067-1069, 14 maio. 2009.
- SCHINZEL, A. **Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man.** Berlin, Germany: 2nd edition. 2001.
- SOORYA, L. *et al.* **Framework for assessing individuals with rare genetic disorders associated with profound intellectual and multiple disabilities (PIMD): the example of Phelan McDermid Syndrome.** Clin Neuropsychol. 21:1226-1255, 15 ago. 2018.
- SOORYA, L. *et al.* **Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency.** Mol Autism. 4:18, 11 jun. 2013.
- TABET, A.C. *et al.* **A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome.** NPJ Genom Med. 2:32, 23 out. 2017.

ZWANENBURG, R.J. *et al.* **Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children.** J Neurodev Disord. 8:16, 16 abr. 2016.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Nayara Araújo Cardoso: Graduada com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – *Campus Sobral*. Membro do Laboratório de Fisiologia e Neurociência, da Universidade Federal do Ceará – *Campus Sobral*, no qual desenvolve pesquisas na área de neurofarmacologia, com ênfase em modelos animais de depressão, ansiedade e convulsão. Atualmente é Farmacêutica Assistente Técnica na empresa Farmácia São João, Sobral – Ceará e Farmacêutica Supervisora no Hospital Regional Norte, Sobral – Ceará.

Renan Rhonalty Rocha: Graduado com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica e Gestão de Farmácia Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Farias Brito. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia - ESAMAZ. Especialista em Micropolítica da Gestão e Trabalho em Saúde do Sistema Único de Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Farmacêutico da Farmácia Satélite da Emergência da Santa Casa de Sobral, possuindo experiência também em Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico. Membro integrante da Comissão de Farmacovigilância da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Farmacêutico proprietário da Farmácia Unifarma em Morrinhos. Foi coordenador da assistência farmacêutica de Morrinhos por dois anos. Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará.

Maria Vitória Laurindo: Graduada com titulação de Bacharel em Enfermagem pelo Centro Universitário INTA – UNINTA. Foi bolsista no hospital da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) no setor de Quimioterapia, participei do programa de monitoria na disciplina de Patologia Humana e fui integrante do Projeto de Extensão Humanização Hospitalar. Assim como, desenvolvi ações em educação e saúde como extensionista para pacientes parturientes no hospital Santa Casa de Sobral (SCMS). Pós-Graduada em Urgência e Emergência pela Universidade Cândido Mendes – UCAM.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-414-6

