



# Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 27/05/2022

Data de Aprovação: 03/07/2023

RELATO DE CASO

## Caracterização fenotípica de um menino com duplicação 4q associada à anomalia anorretal: relato de caso.

*Phenotypic characterization of a boy with 4q duplication associated with anorectal anomaly: case report*

Vitor Lucas Lopes Braga<sup>1</sup>, Victoria Feitosa Muniz<sup>2</sup>, Diego Silva Lima<sup>3</sup>, Rosicler Pereira de Gois<sup>4</sup>, Erlane Marques Ribeiro<sup>4</sup>

### Palavras-chave:

Cariótipo anormal,  
Malformações  
anorretais,  
Duplicação  
cromossômica.

### Resumo

Duplicações de 4q representam anormalidades cromossômicas raras de características clínicas variáveis, estando estas relacionadas diretamente ao tamanho do segmento duplicado, e se a alteração foi isolada ou com translocação de outro cromossomo. Anomalias anorretais apresentam-se em um amplo espectro de defeitos congênitos, podendo ser isoladas ou sindrômicas, com cerca de 60% dos pacientes afetados apresentando também outras anomalias. Apresentamos neste relato um caso de anomalia anorretal diagnosticada ao nascimento associada à microcefalia, dismorfismos faciais e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. Tem cariótipo normal e com o auxílio da técnica de CGH-array foi possível o diagnóstico deste caso e a expansão do fenótipo clínico da dup4q para incluir a associação com anomalia anorretal.

### Keywords:

Anorectal  
malformations,  
Chromosome  
duplication,  
Abnormal karyotype.

### Abstract

Duplications of 4q represent rare chromosomal abnormalities of variable clinical features, these being directly related to the size of the duplicated segment, and whether the change was isolated or with translocation of another chromosome. Anorectal anomalies are present in a wide spectrum of birth defects, and can be isolated or syndromic, with about 60% of affected patients also having other anomalies. We present in this report a case of anorectal anomaly diagnosed at birth associated with microcephaly, facial dysmorphisms and neuropsychomotor developmental delay. It has a normal karyotype and with the aid of the CGH-array technique it was possible to diagnose this case and expand the clinical phenotype of dup4q to include the association with anorectal anomaly.

<sup>1</sup> Hospital Infantil Albert Sabin, Residência em Pediatria Geral - Fortaleza - Ceará - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSA), Genética Médica - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Infantil Albert Sabin, Setor de Citogenômica, Centro de Diagnóstico do Câncer da Criança e do Adolescente Dr. Murilo Martin - Fortaleza - Ceará - Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Infantil Albert Sabin, Genética Médica - Fortaleza - Ceará - Brasil.

### Endereço para correspondência:

Vitor Lucas Lopes Braga.

Hospital Infantil Albert Sabin. R. Tertuliano Sales, 544 - Vila União, Fortaleza - CE, 60410-794. E-mail: vitorlucas.vlb@gmail.com



## INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez por Yue e colaboradores em 1970(2018)<sup>1</sup>, a duplicação do 4q (dup4q) é uma cromossomopatia rara, geralmente formada como resultado de translocações parentais desbalanceadas e, mais raramente, ocorre *de novo*.

Anomalias anorretais compreendem um amplo espectro de defeitos congênitos que vão desde anomalias anais leves até malformações cloacais complexas<sup>2</sup>. Entre as alterações cromossômicas associadas a essa malformação, destacam-se trissomia 21, duplicação 22q e microdeleção 13q, não estando fortemente associada à dup4q previamente citada<sup>3</sup>.

O presente estudo tem por objetivo descrever uma associação rara de duplicação parcial do 4q (4q34.1q35.2) com anomalia anorretal.

## RELATO DE CASO

Menino de 12 anos, primeiro filho de casal jovem, sadio e não consanguíneo. Não houve intercorrência no período pré-natal. O parto foi cesáreo, apresentação pélvica, APGAR 8/9, sem necessidade de manobras de reanimação neonatal, com peso de nascimento de 2.230g (percentil 2,9). No exame físico, havia imperfuração anal e foi referenciado a um serviço terciário de atendimento pediátrico da rede pública do Estado do Ceará.

Ao exame físico admissional, apresentava estado geral regular, palidez +/4 e icterícia 2+/4. Microcefalia, fâcies grosseira, fenda palpebral curta, epicanto inverso, base nasal achatada, filtro nasal apagado, orelhas de abano, pescoço curto. O abdome era globoso e as alças visíveis. Havia ainda subluxação do polegar bilateral, membro inferior lateralizado e hidrocele bilateral.

Durante o acompanhamento ambulatorial de cirurgia infantil, foram observados microcefalia e atraso do desenvolvimento neurológico. À avaliação oftalmológica havia estrabismo convergente, opacidade do cristalino e fundoscopia normais. Foi orientado o uso de tampão ocular e, posteriormente, correção cirúrgica.

Os exames mostraram cariótipo, ultrassom de abdome e de vias urinárias sem alterações, mas foi visto dilatação ventricular supratentorial na TC de crânio. A investigação molecular por técnica de hibridização genômica comparativa em microarranjo (CGH array) demonstrou presença de duplicação parcial do braço longo do cromossomo 4 - arr(GRCh37)4q34.1q35.2 (175461388\_190896674)x3.

Atualmente o paciente apresenta microcefalia, deficiência intelectual leve, forma frases, anda sem apoio, necessita de auxílio para realização de atividades de vida diária, estando na 4ª série, com dificuldade escolar, heteroagressividade e baixo limiar de frustração, se alimentando por via oral, sem uso de suporte ventilatório ou oxigenoterapia. O paciente está em acompanhamento por equipe multidisciplinar em uso de clonidina, risperidona e aripiprazol, a fim de controle de agressividade, com boa resposta terapêutica. Foi feito aconselhamento genético e solicitado cariótipo dos pais, que ainda não foi realizado (Figura 1).



Figura 1. Paciente aos 12 anos.

## DISCUSSÃO

Duplicações de 4q representam anormalidades cromossômicas raras<sup>1</sup>. A apresentação de duplicação 4q isolada é incomum. Quando a cromossomopatia envolve apenas o cromossomo 4, a região envolvida, geralmente, varia de q12-q35<sup>1</sup>, sendo que os pontos de quebra mais comuns na duplicação 4q ocorrem entre 4q21-q28<sup>4</sup>. As associações entre dup4q e outras alterações cromossômicas são raras, porém na literatura há registros de associação com deleção 7q<sup>1,5</sup>, duplicação Xp<sup>5</sup>, monossomia 13q<sup>6</sup>, monossomia 9q<sup>7</sup> e trissomia 21q<sup>8</sup>.

O exame citogenético, por meio da análise de cromossomos de linfócitos obtidos por amostra de sangue periférico, é capaz de identificar anomalias cromossômicas grandes, através da microscopia óptica, como translocações, deleções e aneuploidias; por sua vez, o CGH-array (Hibridização Genômica Comparativa), ao usar técnicas de biologia molecular, identifica microdeleção ou microduplicação, por meio de comparação do material genético do espécime em estudo com um controle saudável<sup>5</sup>. O diagnóstico do paciente do caso descrito neste estudo foi possível apenas após o uso do CGH-array.

Pacientes com síndrome dup4q apresentam características clínicas variáveis<sup>4</sup>. A apresentação clínica mais comumente observada inclui deficiência intelectual e de

crescimento, microcefalia, anomalias da ponte nasal, perda auditiva, displasia auricular, anomalias dentárias, cardiopatias congênitas, hipoplasia renal e anomalias do polegar<sup>4,9</sup>. Características menos frequentes são criptorquidismo, hérnia umbilical e epilepsia<sup>4,9</sup>. Relatos de caso também apontam associação com atresia coanal, parkinsonismo e imunodeficiência<sup>7,10,11</sup>.

Anomalias anorretais compreendem um amplo espectro de defeitos congênitos, dos mais leves aos mais graves, e é uma condição rara que afeta cerca de 1 a cada 3000 nascidos vivos<sup>2</sup>. Cerca de 60% dos pacientes afetados apresentam também outras anomalias, por exemplo, do trato urinário, do aparelho cardiovascular, do sistema nervoso central (SNC) ou esqueléticas<sup>12</sup>. Tais anomalias apresentam etiologia em fatores genéticos e ambientais, apesar de uma origem precisa ainda não ser completamente conhecida<sup>3</sup>.

As anomalias anorretais podem ser isoladas ou não isoladas. Dentre as não isoladas, há formas relacionadas com alterações cromossômicas e com síndromes monogênicas. Casos com alterações cromossômicas ou monogênicas, com clínica clássica de alguma síndrome, deficiência intelectual e/ou dismorfismos são considerados sindrômicos<sup>13</sup>. Desses casos, cerca de 10% têm alterações cromossômicas ou são condições monogênicas que apresentam anomalia anorretal como parte de seu quadro clínico. Geralmente essas alterações ocorrem por variantes genéticas *de novo*, ou seja, que surgiram naquele indivíduo, e não estão presentes em seus progenitores<sup>12</sup>. Nos estudos utilizando anomalias anorretais isoladas, não foi possível identificar a alteração genômica causadora desse fenótipo, sendo sugerida uma heterogeneidade genética — ou seja, uma mesma condição pode ser causada por variantes em mais de um gene<sup>2</sup> (Tabela 1).

Tabela 1. Etiologias genéticas de anomalia anorretal

| ANOMALIA ANORRETAL      |                           |                       |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| ISOLADA                 | NÃO ISOLADA               |                       |
| Não sindrômica:         | - Alteração cromossômica: | Síndromes monogênicas |
| Mutações de <i>novo</i> | - Trissomia 21            | - Townes-Brocks       |
|                         | - Duplicação 22q          | - Ray Duene-Radial    |
|                         | - Microdeleção 13q        | - CHARGE              |
|                         | - Duplicação 4q           | - Currarino           |
|                         |                           | - Pallister-Hall      |
|                         |                           | - Opitz G/ BBB        |

Adaptado de Dworschak (2021)<sup>2</sup>.

Achados envolvendo o sistema gastrointestinal são incomuns na dup 4. Egri et al. (2010)<sup>14</sup> relataram o caso de uma paciente com 15 dias de vida que apresentou colestase neonatal idiopática. Na literatura, a associação entre dup4q com anomalia anorretal foi relatada apenas em um único caso de feto de 18 semanas<sup>15</sup>.

O caso que descrevemos apresenta uma alteração fenotípica grave, cujo diagnóstico foi suspeitado devido à associação entre alterações neurológicas e anomalia anorretal. Dessa forma, este trabalho contribui para expansão do fenótipo da síndrome, sendo o segundo relato na literatura da associação entre anomalia anorretal e dup 4q.

CONCLUSÃO

A dup4q é uma doença genética rara, com caracterização fenotípica pobremente conhecida, devendo-se em grande parte a relatos de caso. Foi apresentada uma associação fenotípica incomum dessa condição, devido à associação com anomalia anorretal, sendo o primeiro caso descrito em paciente vivo em acompanhamento ambulatorial.

Dessa forma, este trabalho alerta para a importância da análise genética na elucidação da etiologia das anomalias anorretais.

REFERÊNCIAS

1. Yue F, Jiang Y, Yu Y, Yang X, Zhang H, Liu R, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular findings in a fetus with ultrasonic multiple malformations, 4q duplication, and 7q deletion: A case report and literature review. *Medicine* (Baltimore). 2018 Nov;97(45):e13094. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013094>.

2. Dworschak GC, van Rooij IALM, Reutter HM. The Role of De Novo Variants in Formation of Human Anorectal Malformations. *Genes* (Basel). 2021 Aug 24;12(9):1298. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12091298>.

3. Marcellis C, de Blaauw I, Brunner H. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155:2692-704.

4. Thapa M, Asamoah A, Gowans GC, Platky KC, Barch MJ, Mouchrani P, et al. Molecular characterization of distal 4q duplication in two patients using oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (oaCGH) analysis. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164A:1069-74.

5. Okuno M, Ogata T, Nakabayashi K, Urakami T, Fukami M, Nagasaki K. Endocrinopathies in a boy with cryptic copy-number variations on 4q, 7q and Xp. *Hum Genome Var*. 2015 Jul 2;2:15020. DOI: <https://doi.org/10.1038/hgv.2015.20>.

6. Puvabanditsin S, Herrera-Garcia G, Gengel N, Hussein K, February M, Mayne R, et al. Partial Trisomy 4p and partial monosomy 13q: Case Report and a literature review. *Genet Couns*. 2016;27(1):35-41.

7. Cakmak-Genc G, Karakas-Celik S, Dursun A, Piskin IE. Partial trisomy 4q and partial monosomy 9p in a girl with choanal atresia and various dysmorphic findings. *Gene*. 2015 Sep 1;568(2):211-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.022>.

8. Chen LS, Xue D, Xi ZM, Liu DN, Zou OS, Ma M, et al. A very rare case of trisomy 4q32.3-4q35.2 and trisomy 21q11.2-21q22.11 in a patient with recombinant chromosomes 4 and 21. *Gene*. 2015 May 25;563(1):72-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.006>.
9. Zhang YL, Dai Y, Tu ZG, Li QY. "Pure" partial trisomy 4q26→q35.2 resulting from a familial unbalanced translocation t(4;10)(q26;q26). *Cytogenet Genome Res*. 2009;127(1):67-72.
10. Garraux G, Caberg JH, Vanbellinghen JF, Jamar M, Bours V, Moonem G, et al. Partial trisomy 4q associated with young-onset dopa-responsive parkinsonism. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):398-400. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.802>.
11. Cernakova I, Kvasnicova M, Lovasova Z, Badova N, Drabek J, Bouchalova K, et al. A duplication dup(4) (q28q35.2) de novo in a newborn. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006 Jul;150(1):113-6.
12. Moore SW. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatr Surg Int*. 2013 Jul;29(7):665-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3306-8>.
13. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppel-Noreuil K, Moore CA, et al. Guidelines for case classification for the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):193-201. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.10012>.
14. Egritas O, Cavdarli B, Dalgic B, Ergun MA, Percin F, Ziegler M, et al. Duplication 4q associated with chronic cholestatic changes in liver biopsy. *Eur J Med Genet*. 2010 Nov/Dec;53(6):411-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.08.008>.
15. Van Allen MI, Ritchie S, Toi A, Fong K, Winzor E. Trisomy 4 in a fetus with cyclopia and other anomalies. *Am J Med Genet*. 1993;46:193-7.