



# Universidade Federal do Acre

---

## Doenças genéticas

Profa. Leila P Peters

Rio Branco - AC

## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

---

### **História e exame físico**

Menino de 3 anos - falava cinco palavras; preferia brincar sozinho; ele ficava agitado com ruídos altos e quando saía da sua rotina fazia birra; ele se interessava apenas por carros, mas brincava somente com as rodas e gostava de colocá-las em grupos;

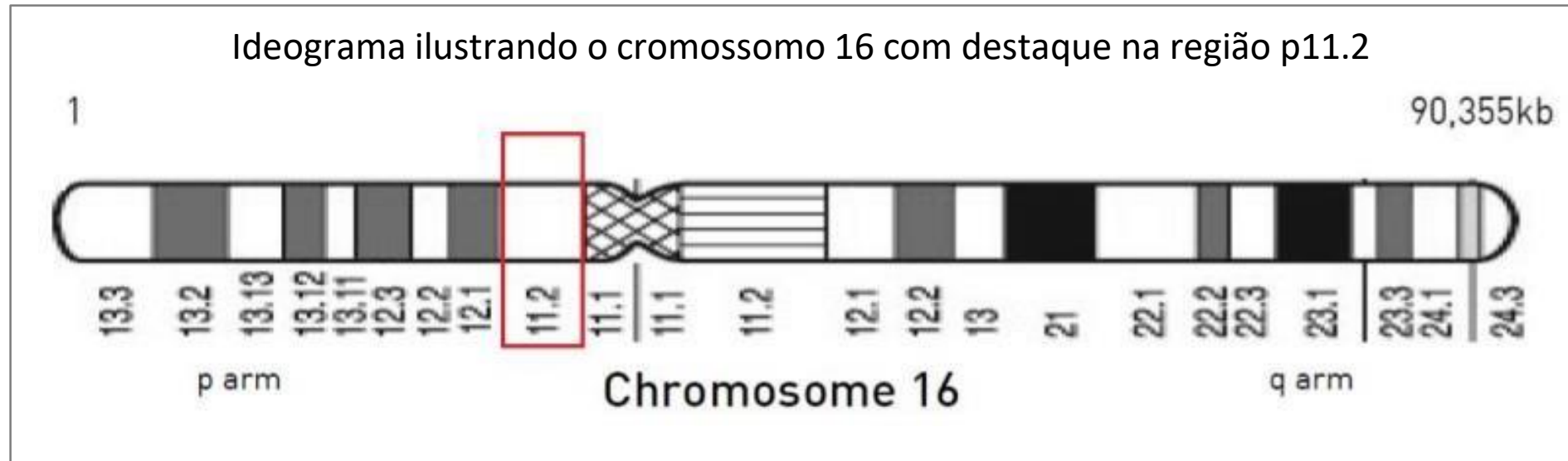
Ele andou em torno dos 14 meses e falou as suas primeiras palavras com 30 meses;

No exame físico o menino apresentava orelhas com baixa implantação e uma única prega transversal palmar da mão esquerda.

# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.2

## Etiologia

A síndrome 16p11.2 é uma desordem causada por microdeleções de tamanho variável na região 11.2 do braço curto do cromossomo 16.



É uma condição autossômica dominante (perda de 550 kb → 25 genes afetados);

O processo de deleção requer duas quebras cromossômicas, uma vez que o fragmento não possui centrômero, não pode ser levado para o pólo do fuso na divisão celular.

## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

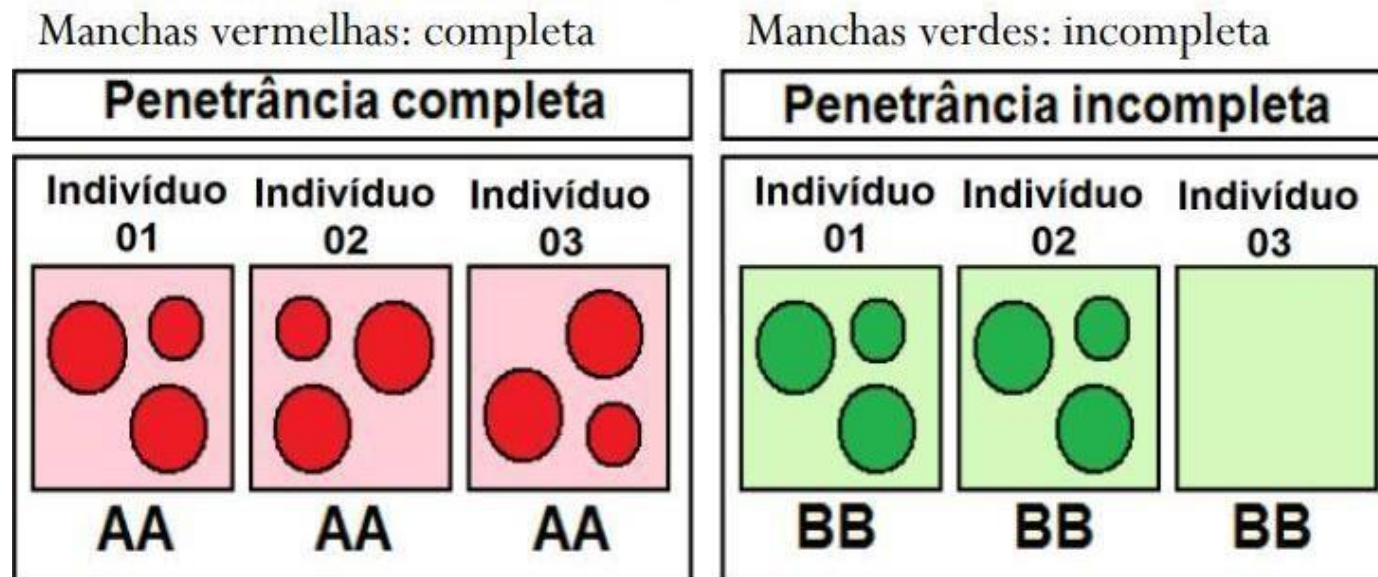
### Incidência da doença

Cerca de 1% dos indivíduos testados por hibridização genômica comparativa para transtornos do espectro autista (TEA) tem essa microdeleção;

Em torno de 0,1% de pessoas testadas com atraso do desenvolvimento ou uma condição psiquiátrica apresentam essa microdeleção;

0,03% da população em geral carrega essa microdeleção.

### Penetrância incompleta (benigna ou patológica)



# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

## Fenótipo

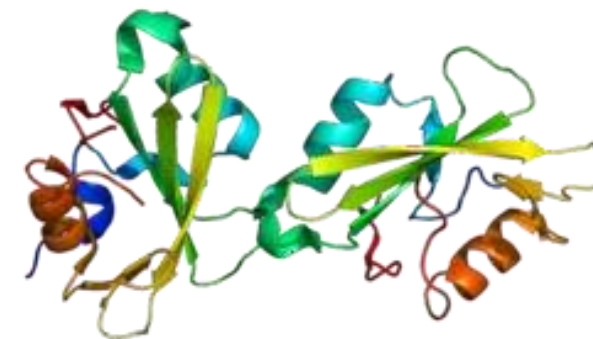
Suscetibilidade ao atraso no desenvolvimento;

Deficiência intelectual;

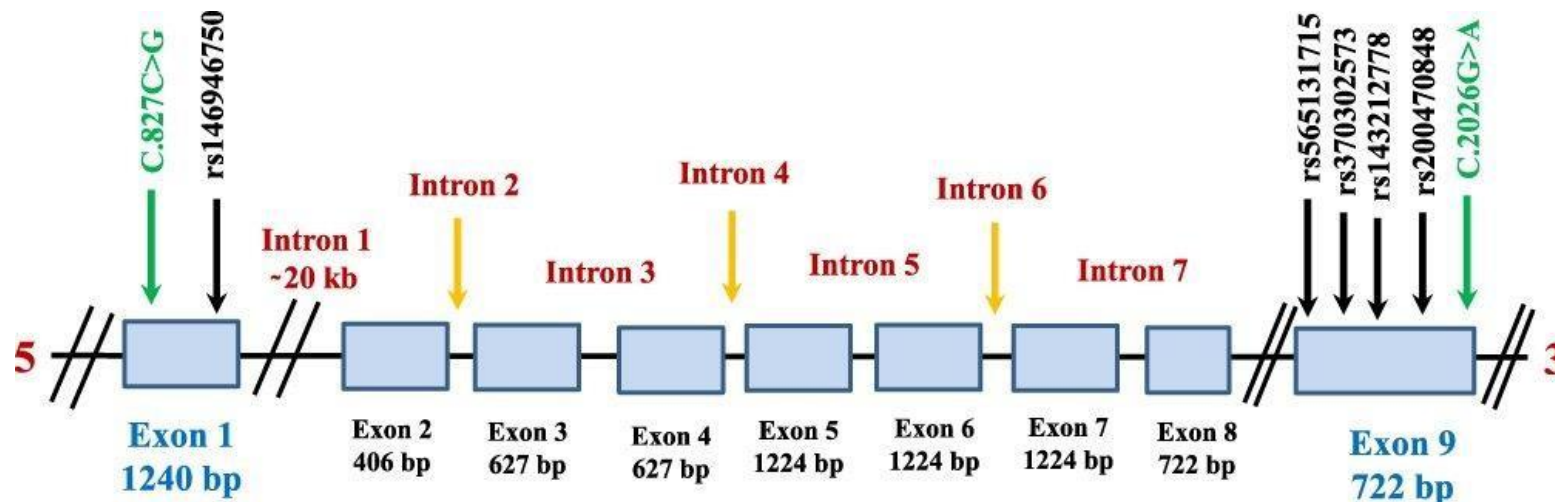
➡ Atraso nas habilidades de discurso e socialização

➡ São mais propensos a terem sobrepeso ou obesidade (adolescência e idade adulta)

Gene *SH2B1* codifica uma proteína que interage com o receptor de insulina



Proteína *SH2B1*



Deleção direcionada de *SH2B1* em camundongos resultou em aumento da ingestão de alimentos, obesidade e resistência à insulina

# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

## Fenótipo

Convulsões são mais comuns que na população em geral; anomalias da válvula aórtica;

Risco aumentado para a esquizofrenia;



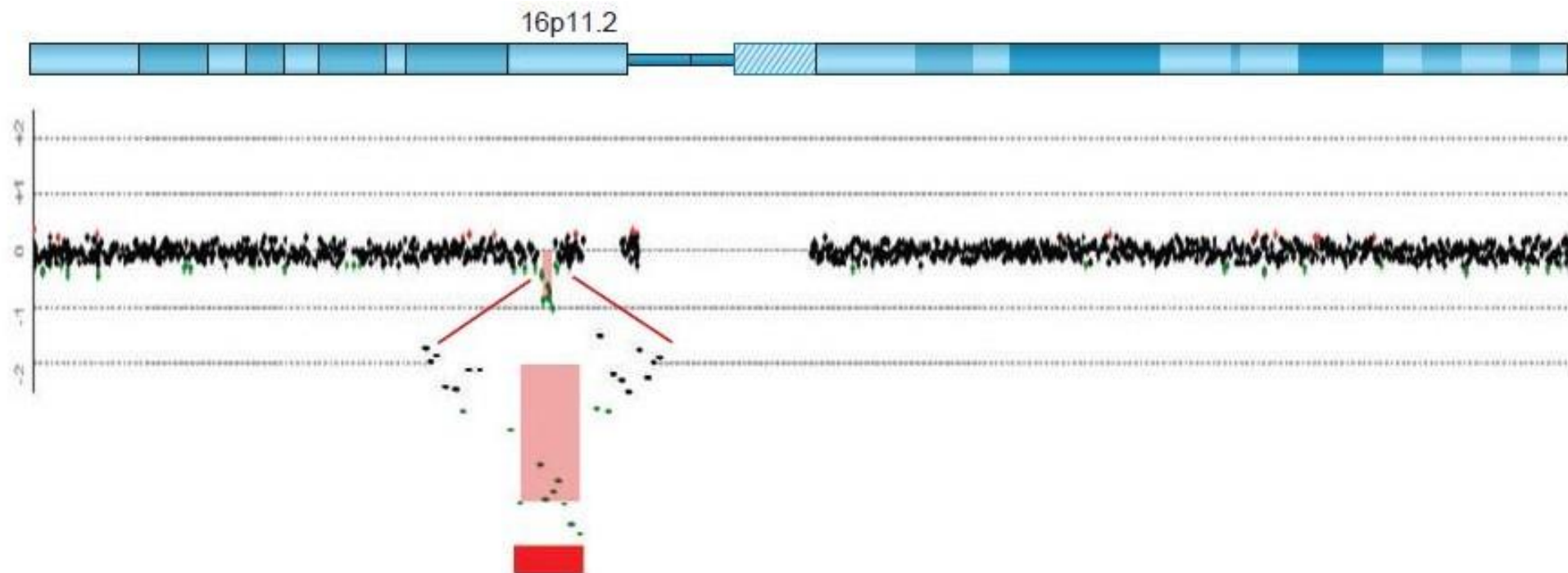
Todos os pacientes com deleção apresentavam testa larga e face média plana. Hipertelorismo (afastamento dos olhos) e micrognatia (mandíbula menor que o normal) parecem ser achados comuns nas deleções de 16p11.2.

Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size



## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

### Método para diagnósticos - Hibridização genômica comparativa (CGH)



**Figure C-5** Chromosomal microarray analysis of a 16p11.2 deletion in a patient with autism spectrum disorder. Chromosome 16 ideogram with probe coverage (dots) along the length of the chromosome. The log<sub>2</sub> ratio scale is shown on the left; probes with a normal ratio are shown in *black*, whereas probes with a ratio suggestive of either a loss or gain are shown in *green* and *red*, respectively. The deleted region is highlighted (*pink*) in the expanded region of the figure below. The *red bar* corresponds to the deleted region (~600 kb), which is flanked by paired segmental duplications that mediate the deletion. See Sources & Acknowledgments.

## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

### Tratamento

Encaminhamento ao pediatra, neurologista pediátrico e psicólogo clínico Terapias ocupacional, física e da fala

Intervenções educacionais e sociais Realizar

eletrocardiograma com frequência

Controle de peso e cuidados nutricionais

### Risco de recorrência

Essa deleção é normalmente *de novo* (risco de recorrência é menor que 5%)



Se um dos pais tem a deleção, o risco de recorrência para a deleção é de 50% para cada gravidez.



# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

---

## Pesquisa

### CASO 1

O caso 1 trata-se de indivíduo masculino de 11 anos, quarto e último filho de pais não aparentados.

**Manifestações clínicas:** Este paciente apresenta ADNPM (mais especificamente atraso na linguagem): começou a engatinhar com mais de 1 ano de idade, começou a caminhar com mais de 2 anos e começou a falar com mais de 3 anos e 6 meses. Possui pregas epicânticas, obesidade e hipoglicemia. Fez uso de gardenal por mais de 5 anos. Apresenta dificuldade escolar, repetindo de série por dois anos. Lida com conflitos verbais e agressões físicas na escola.

**Gravidez e parto:** Nascido a termo com 4,160 kg de parto cesáreo. Fruto de uma gravidez não planejada e não desejada. O paciente apresentou episódio de crise convulsiva uma hora após o parto. Durante a gravidez, a mãe sofria agressões físicas, teve um episódio de crise alérgica e sofreu uma queda.

**Histórico familiar:** Possui caso de histórico de convulsão familiar da parte materna.

## Monografia

PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DE DELEÇÃO 16p11.2 EM UMA COORTE DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO: ESTUDO DE QUATRO CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

---

### Pesquisa

#### **CASO 2**

O caso 2 trata-se de indivíduo feminino com 14 anos de idade.

**Manifestações clínicas:** A realização do exame CGH-array foi solicitada a fim de esclarecer a etiologia de atraso no desenvolvimento.

**Gravidez e parto:** Dados insuficientes

**Histórico familiar:** Dados insuficientes

**Outros exames:** A paciente havia realizado teste de cariótipo prévio, com resultado normal.

# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

---

## Pesquisa

### CASO 3

O caso 3 trata-se de indivíduo masculino com 14 anos de idade, filho de pais que são primos de 3º grau

**Manifestações clínicas:** ANDPM, dislalias, obesidade e deficiência intelectual. Apresenta dismorfias como: crânio braquicefálico, fronte alta, orelhas displásicas, septo nasal proeminente, hipoplasia das asas do nariz, lábios finos e ausência dos 2ºs pododáctilos e escoliose lombar de convexidade à direita. Além disso apresenta dislipidemia e bronquite asmática.

**Gravidez e parto:** Nascido a termo com 3,085 g kg de parto cesáreo de mãe com mais de 35 anos de idade.

**Histórico familiar:** Dados insuficientes.

Dislalias – dificuldade em articular as palavras

## ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

---

### Pesquisa

#### CASO 4

O caso 4 trata-se de indivíduo masculino com 10 anos de idade.

**Manifestações clínicas:** ADNPM: começou a andar somente com 2 anos de idade e a falar somente depois dos 5 anos completos. Foi diagnosticado com autismo aos 3 anos de idade, possui transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. Apresentou um episódio de convulsão febril. Até os sete anos de idade não tinha total controle dos esfíncteres.

**Gravidez e parto:** Nasceu com 2.810kg de parto normal, com 40 semanas de gestação.

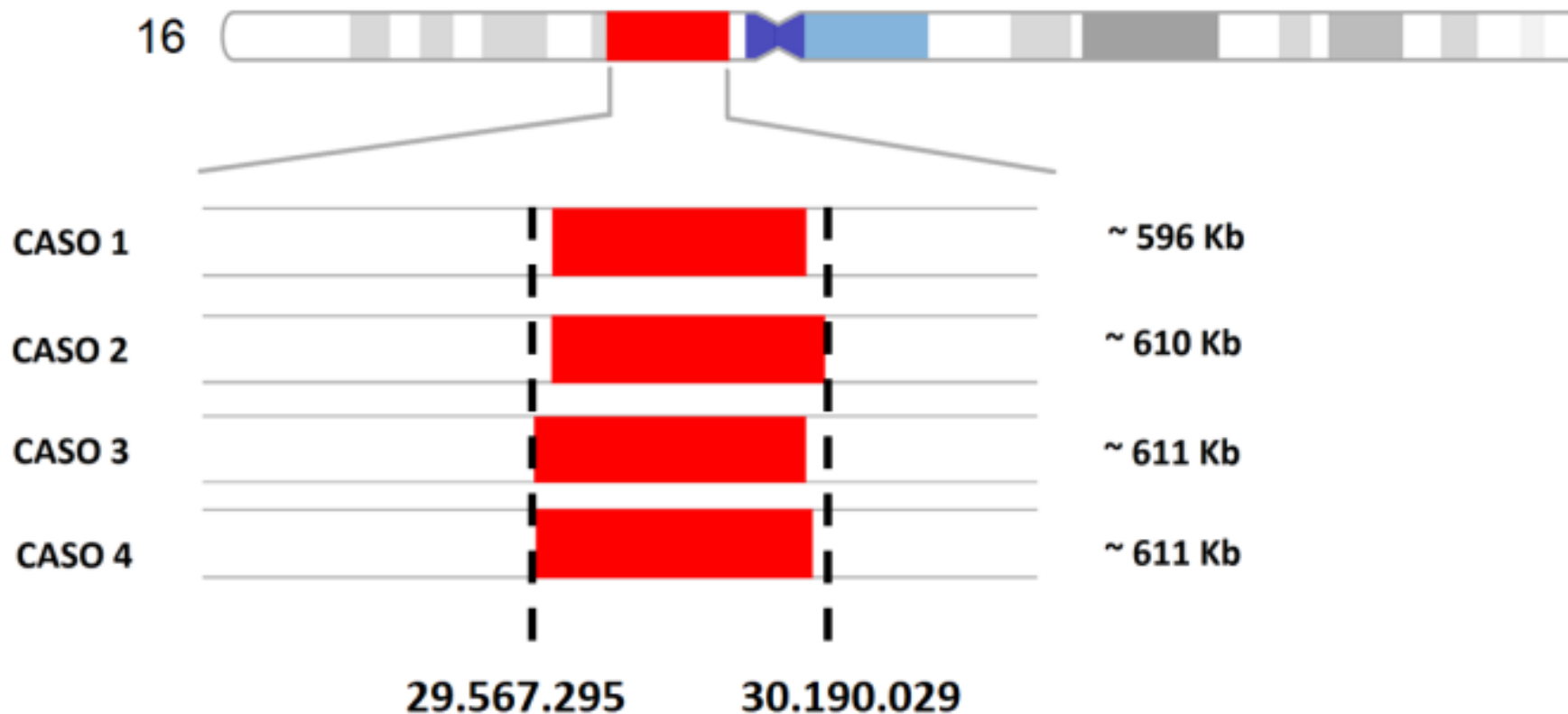
**Histórico familiar:** Dados insuficientes

**Outros exames:** A paciente havia realizado teste de cariótipo prévio, com resultado normal.

# ➤ 1. Autismo/Síndrome da deleção 16p11.1

## Pesquisa

Representação da posição linear dos pontos de quebra (proximal e distal) encontrados nos pacientes





## ➤ 2. Doença de Crohn

---

### **História e exame físico**

Menino caucasiano de 14 anos de idade é levado pela sua mãe à emergência com uma dor intensa no quadrante inferior direito, náuseas, sem vômito ou febre;

Sua história revelou uma diarreia não sanguinolenta por um ano, sem constipação significativa, dor no quadrante inferior do abdome 1 hora depois da refeição, aliviada após a defecação; dores abdominais noturnas que acordavam do seu sono;

Exames físicos revelaram sinais peritoniais, ruídos intestinais hiperativos; dor difusa na parte baixa do abdome à palpação sem massas palpáveis ou organomegalia;

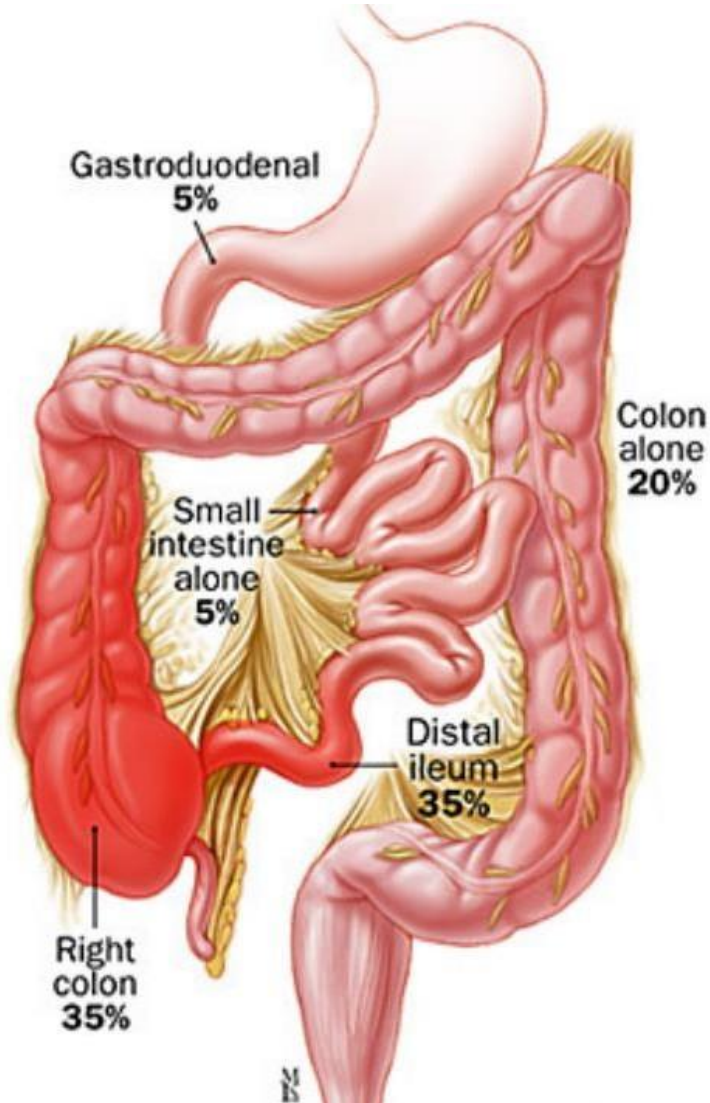
Hemograma – uma leve anemia hipocrômica microcítica;

Exame de urina foi normal.



## ➤ 2. Doença de Crohn

### História e exame físico



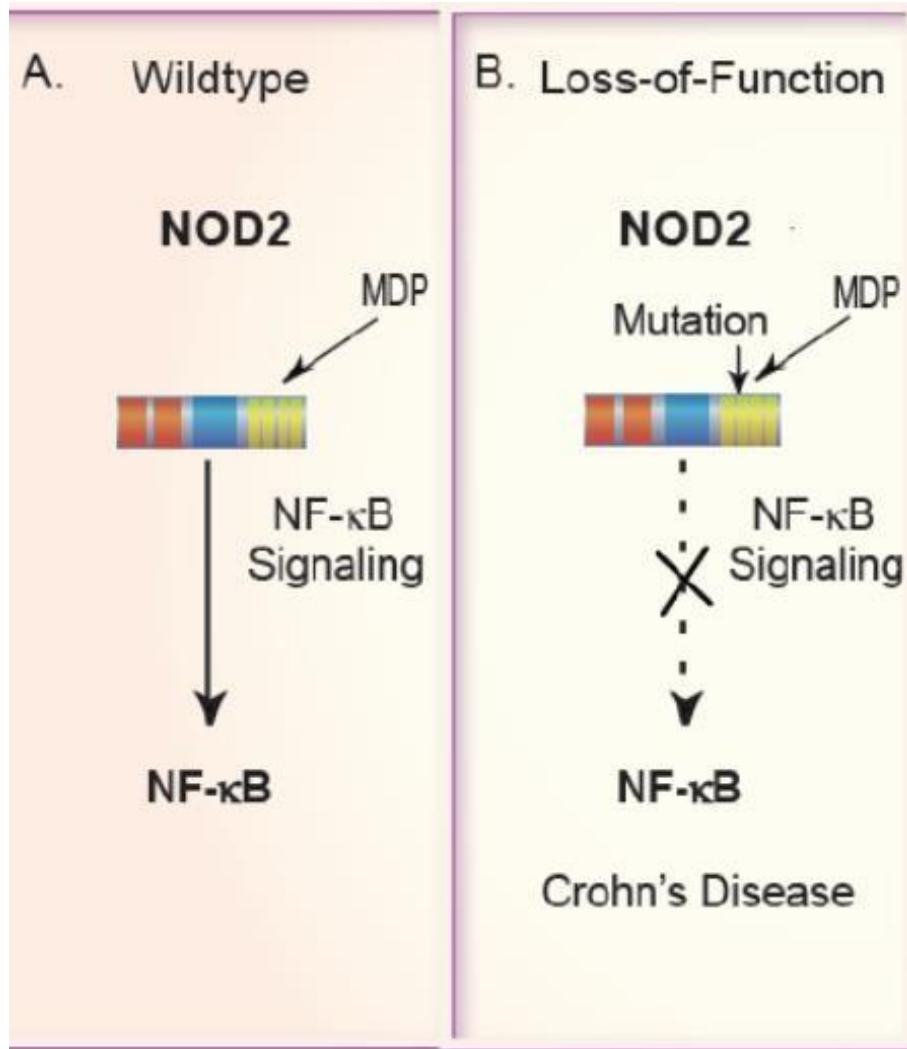
Tomografia mostrou uma inflamação na mucosa se estendendo do íleo distal até o colón ascendente;

Colonoscopia com biópsia revelaram uma ulceração transmural no íleo distal com uma ulceração de moderada a grave na junção ileocecal.

## ➤ 2. Doença de Crohn

### Etiologia

Mutação em um alelo do gene *NOD2* (CARD15)



Gene NOD2 (cromossomo 16) codifica uma proteína que é reguladora da resposta imune intracelular a produtos bacterianos;

NOD: NOD LIKE RECEPTORS (NLR) Nucleotídica Oligomerização Domínio

A mutação leva ao término prematuro da proteína

## ➤ 2. Doença de Crohn

### Etiologia

#### Mutação em um alelo do gene *NOD2* (CARD15)

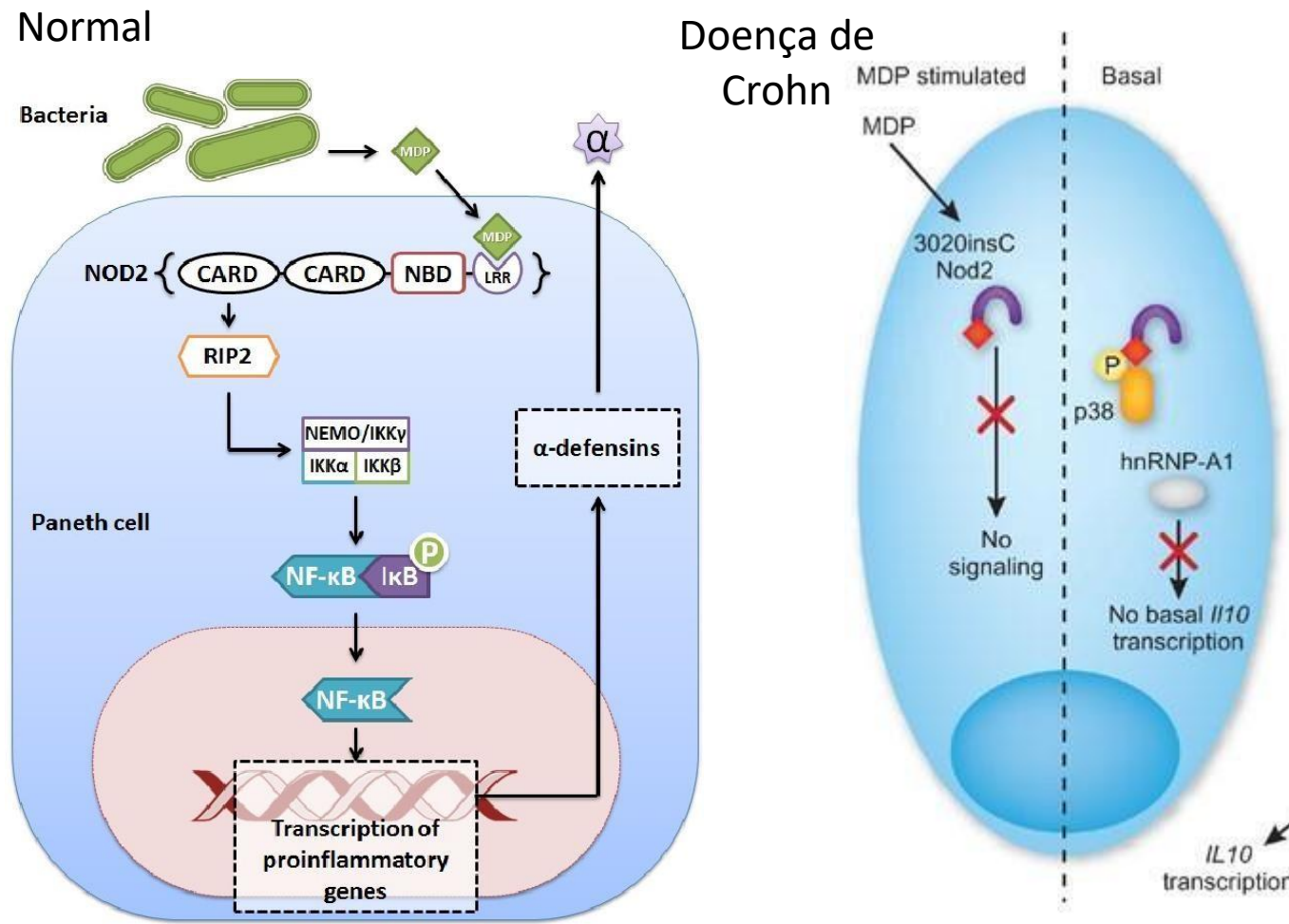


Figure 1.

Role of Mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the Pathogenesis of Crohn's Disease

MDP- Dipeptídeo muramil (polissacarídeo presente na parede bacteriana);

A proteína NOD2 liga-se aos MDPs bacterianos e participa da resposta inflamatória à bactéria, ativando o fator de transcrição NF-κB nos leucócitos mononucleares;

Mutações reduzem a capacidade da proteína NOD2, alterando a capacidade dos monócitos da parede intestinal respondam as bactérias, predispondo uma resposta anormal, inflamatória.

Células do epitélio do intestino

## ➤ 2. Doença de Crohn

### Incidência da doença

Afeta 1 em 1000 indivíduos, com uma prevalência aumentada de duas a quatro vezes maior em indivíduos com ascendência judaica asquenaze;

Padrão de herança não segue o padrão mendeliano; Judeus provenientes da Europa Central e Europa Oriental.

Herança multifatorial;

Heterozigotos tem o risco aumentado de 1,5 a 4 x;

Homozigotos e heterozigotos compostos risco aumentado de 15 a 40x;

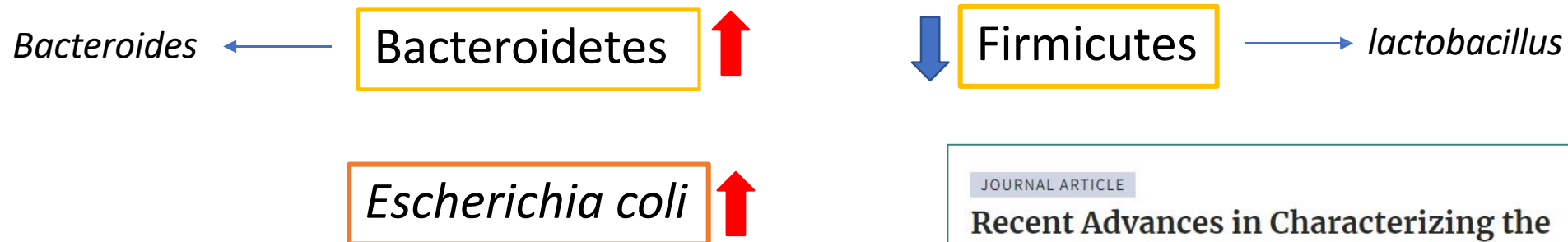


## ➤ 2. Doença de Crohn

### Incidência da doença

Existe uma forte evidência do microambiente intestinal pode ser um importante fator ambiental contribuindo para a patogenia.

#### Doença de Crohn – microbiota intestinal



JOURNAL ARTICLE

**Recent Advances in Characterizing the Gastrointestinal Microbiome in Crohn's Disease: A Systematic Review** FREE

Emily K. Wright, MD, Michael A. Kamm, MD, PhD, Shu Mei Teo, PhD, Michael Inouye, PhD, Josef Wagner, PhD, Carl D. Kirkwood, PhD [Author Notes](#)

*Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 21, Issue 6, 1 June 2015, Pages 1219–1228,  
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000382>

**Published:** 03 April 2015 **Article history** ▼

PDF Split View Cite Permissions Share ▼

19

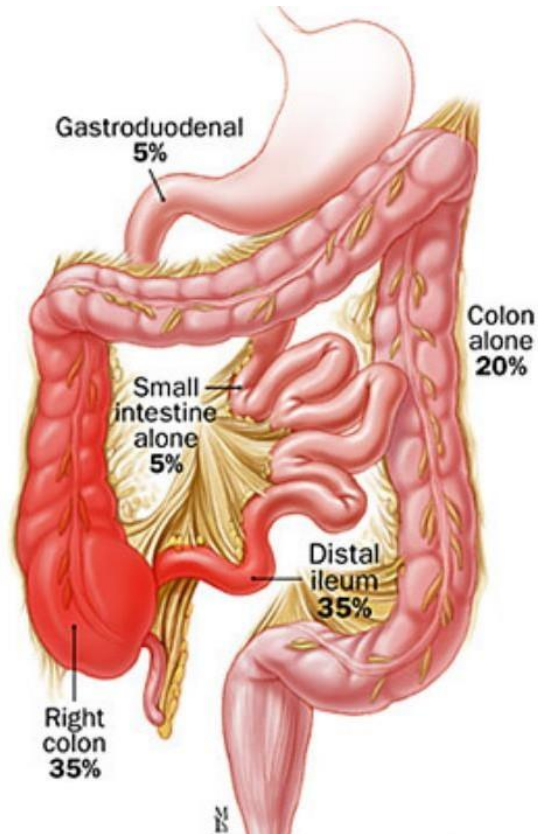


## ➤ 2. Doença de Crohn

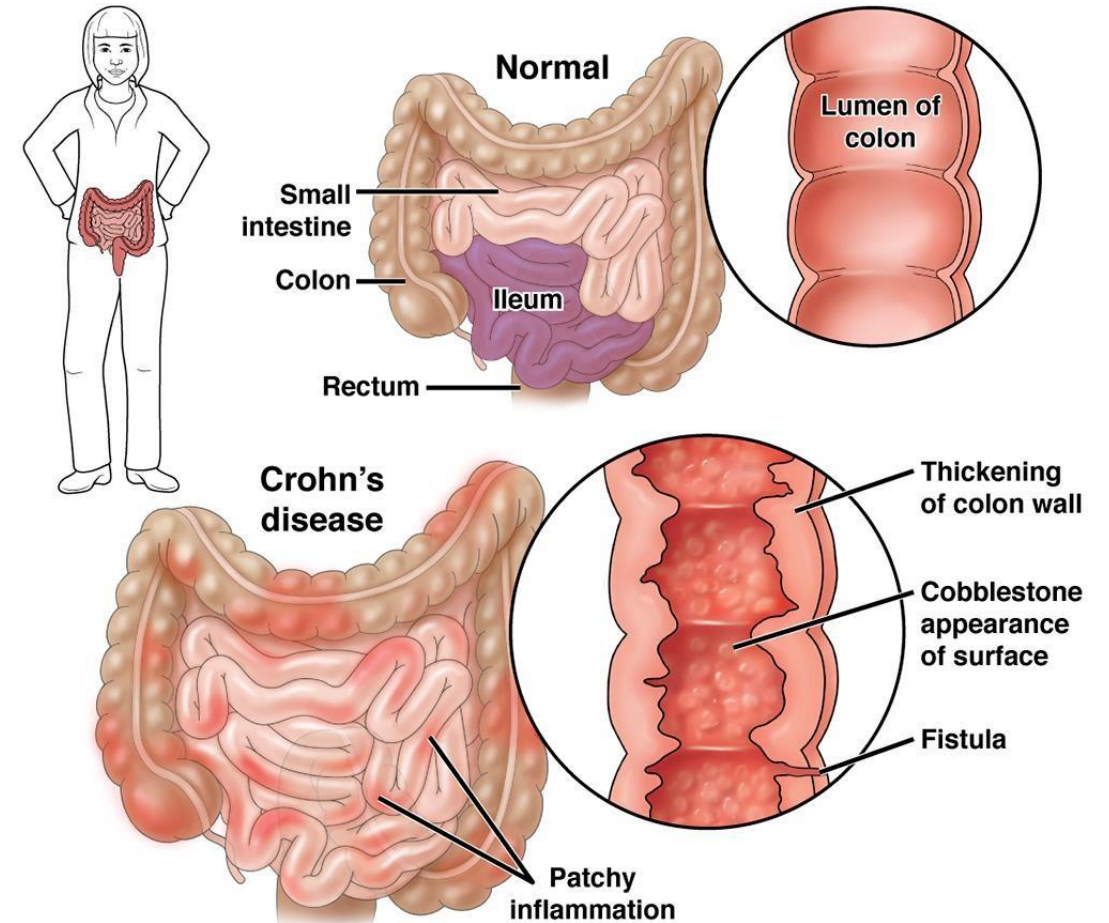
### Fenótipo

Afeta segmentos do trato gastrointestinal;

Ocorre principalmente no íleo e porções do cólon ascendente



Pode ocorrer em menor frequência em qualquer lugar do trato digestivo





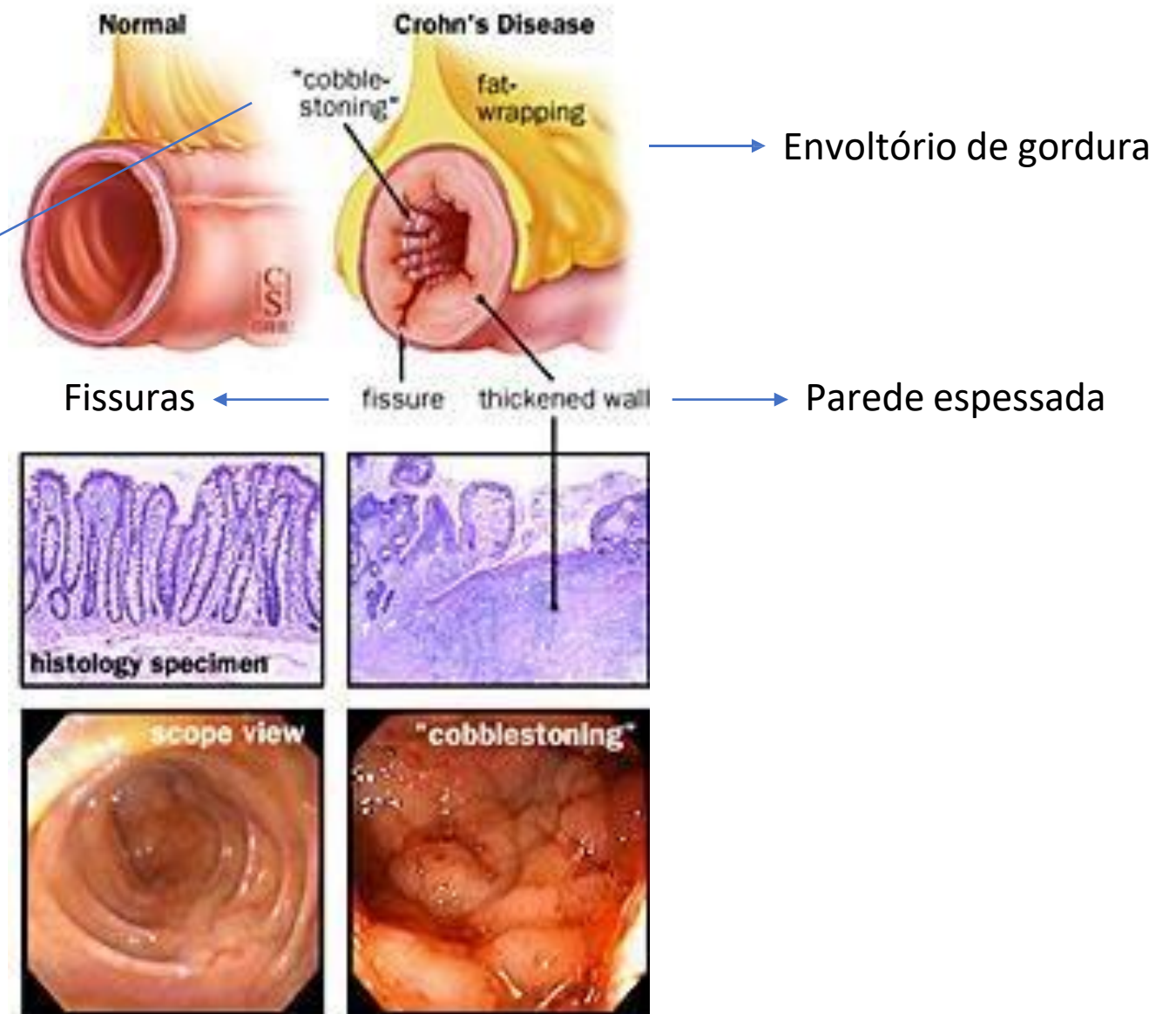
## ➤ 2. Doença de Crohn

### Fenótipo

#### Inflamações granulomatosas

As úlceras de paralelepípedos são lesões pequenas e compactas que se parecem muito com uma rua de paralelepípedos.

Os médicos podem usar a presença de paralelepípedos para ajudar a diagnosticar a doença de Crohn.



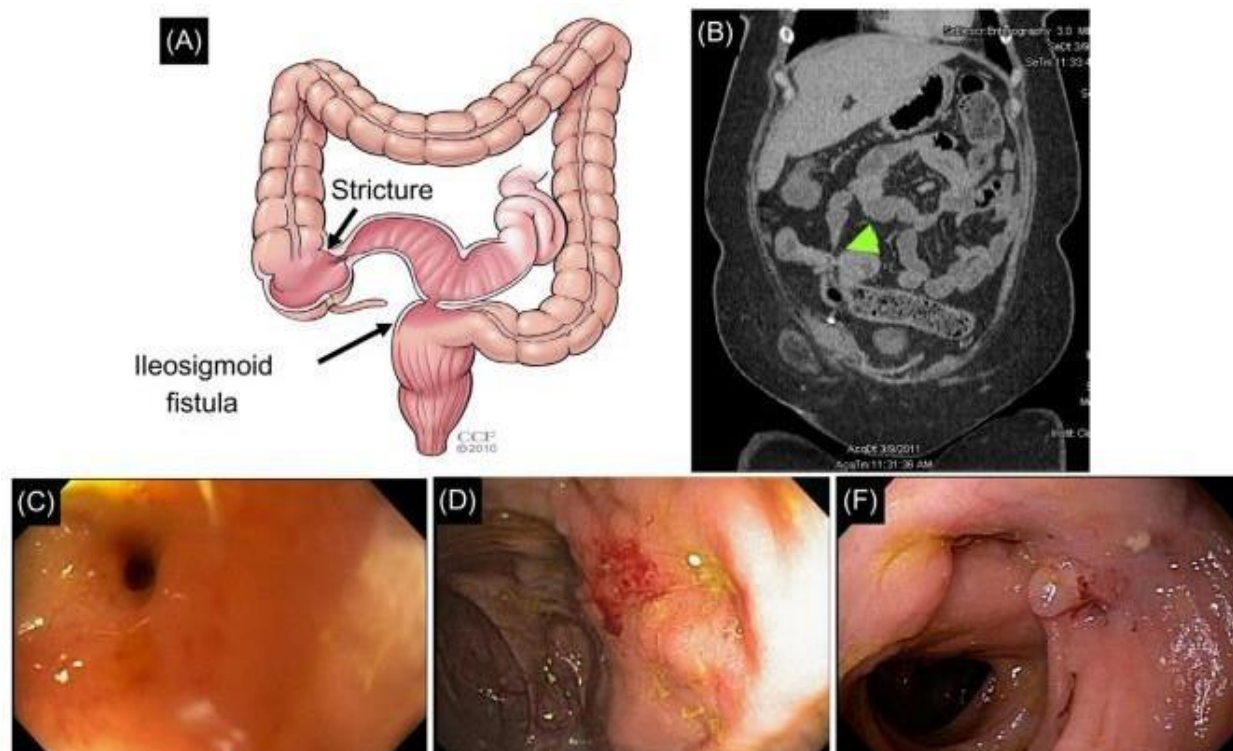
## ➤ 2. Doença de Crohn

### Fenótipo

Inflamações granulomatosas penetram na parede do intestino e produzem estreitamento e cicatrizes;

No início o paciente pode apresentar diarreia, perda de peso gradual e história de dores abdominais noturnas;

Formação de fístulas e abscessos intra-abdominais pode ocorrer



a) fístula ileossigmóide;

b) fístula ileossigmóide (seta verde)

c, d e f) orifício primário da fístula no íleo distal com alterações inflamatórias crônicas da mucosa adjacente

## ➤ 2. Doença de Crohn

---

### **Fenótipo**

Outros sintomas

Artrite na coluna e articulações;

Inflamação nos olhos;

Comprometimento da pele (eritema donoso);

Risco aumentado para adenocarcinoma do intestino.

## ➤ 2. Doença de Crohn

---

### Tratamento

Atualmente não existe cura;

Uso de medicamentos anti-inflamatórios, corticosteroides, antibióticos e imunomoduladores;

Os medicamentos anti-inflamatório são derivados de mesalamina;

Formulações Mesalaminas: são eficazes exatamente por que elas se desviam do estômago para evitar a absorção do medicamento neste local. Elas então conduzem o medicamento até a área próxima da área inflamada do intestino. Neste local a medicação age localmente no intestinal inflamado e reduz assim a inflamação.

Por conta das cicatrizes a subnutrição é comum (suplementação com ferro, cálcio e vitamina B12).

## ➤ 2. Doença de Crohn

---

### **Risco de recorrência**

Risco empírico é aproximadamente de 1 a 8% em um irmão de um paciente com doença de Crohn e cai para 0,1 a 0,2% em parentes de 2º grau;

Não está associada com o padrão de herança autossômica recessiva ou dominante.

## ➤ 3. Fibrose cística

---

### **História e exame físico**

Menino de 2 anos é levado à clínica pediátrica;

Durante a lactância, o menino teve diarreia e cólica que se resolveram quando uma fórmula elementar substituiu a fórmula padrão. A medida que os alimentos da mesa foram adicionados à sua dieta, ele desenvolveu fezes fétida contendo partículas de alimento não digeridas;

Durante seu segundo ano, o menino cresceu pouco, desenvolveu uma tosse crônica e teve repetidas infecções no trato respiratório;

Ninguém na família tinha histórico de doenças pulmonares, distúrbios alimentares ou déficit de crescimento.



## ➤ 3. Fibrose cística

---

### **História e exame físico**

No exame físico ele apresentava uma grave erupção causada pelas fraldas;

Peso e altura estavam no 3º percentil;

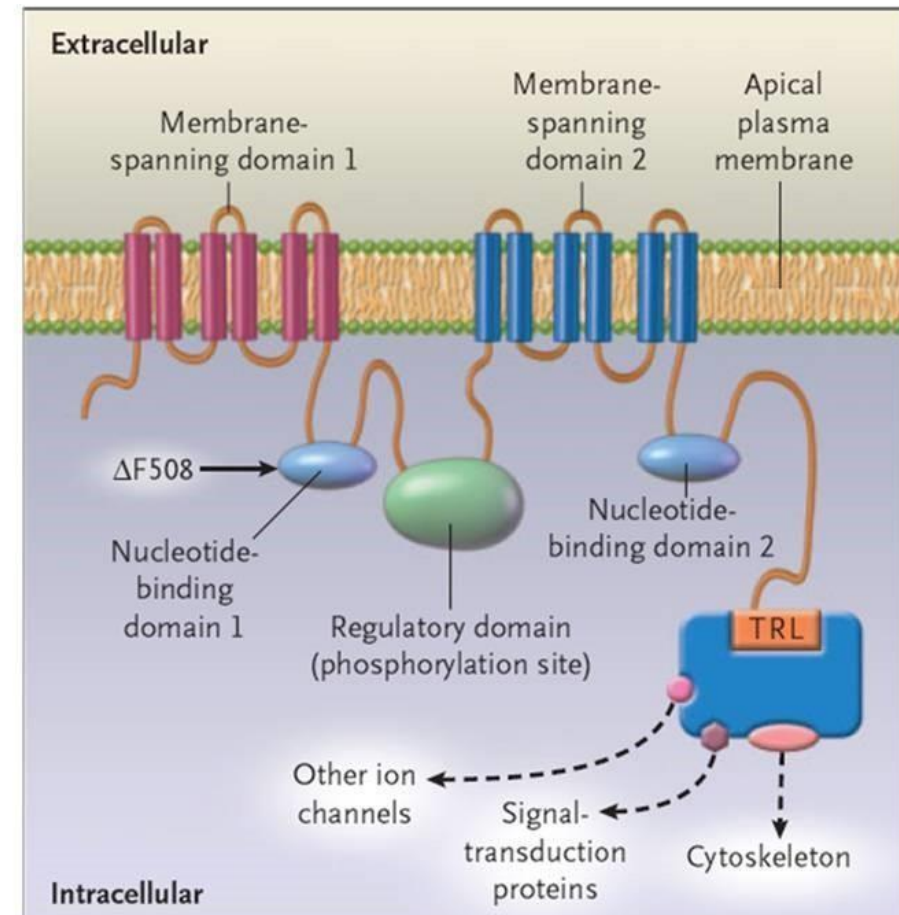
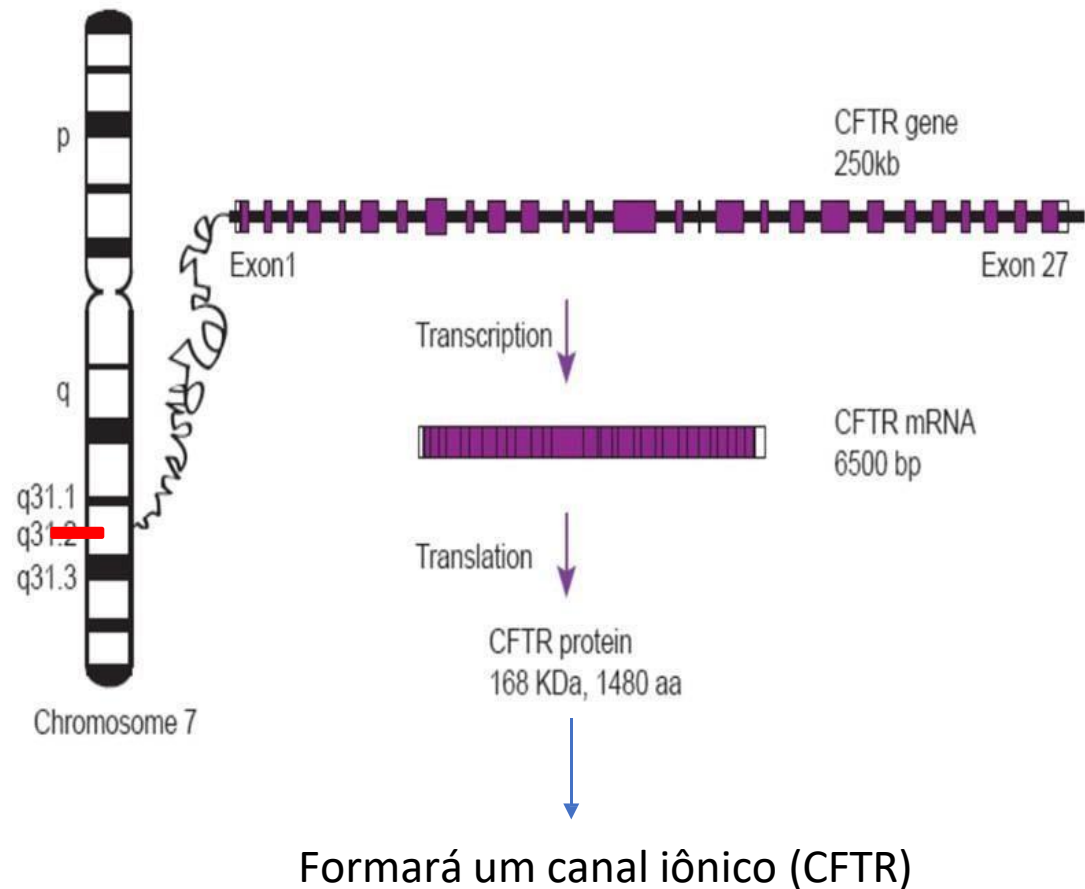
Tinha ronco difuso e leve baqueteamento digital (é um edema bulboso uniforme de tecidos moles da falange distal dos dedos da mão);

Teste de cloreto no suor mostrou um resultado de 75 mmol/L (normal < 40 mmol/L)

### ➤ 3. Fibrose cística

#### Etiologia

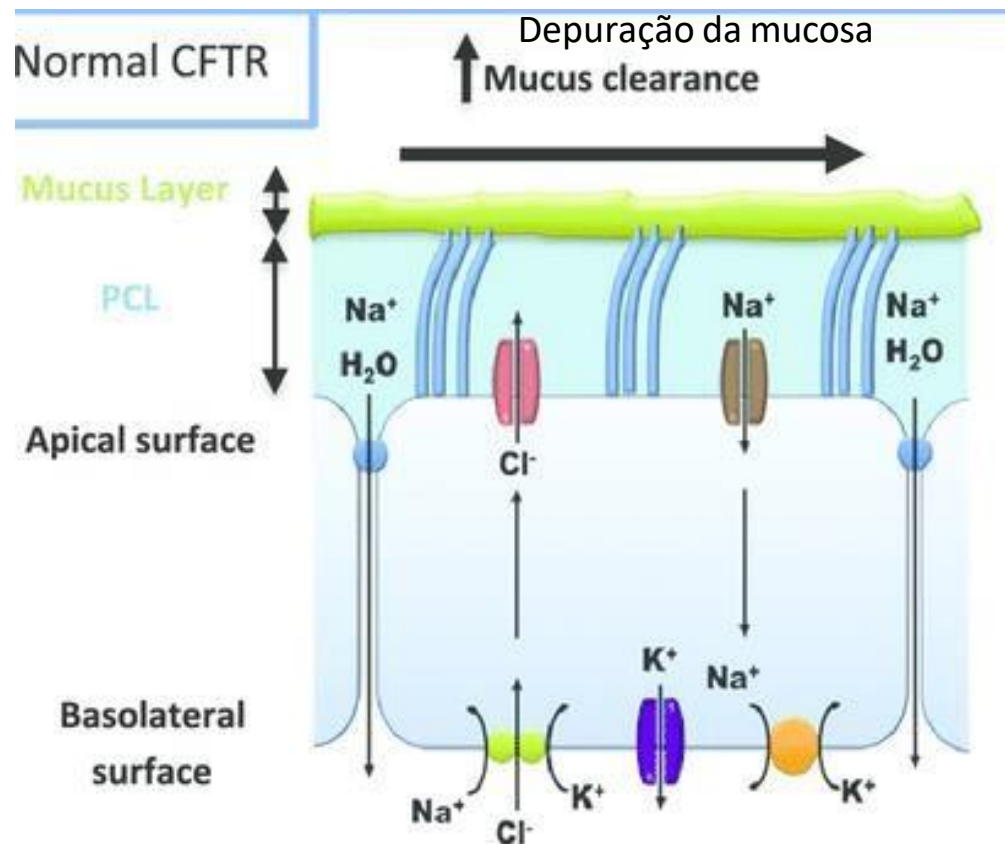
É um distúrbio autossômico recessivo de transporte iônico epitelial causados por mutações no gene regulador da condutância transmembrana CT (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) .



### 3. Fibrose cística

## Etiologia

O canal está localizado na membrana apical das células epiteliais de diversos tecidos, como as vias aéreas, trato gastrointestinal, glândulas sudoríparas e sistema reprodutor masculino.



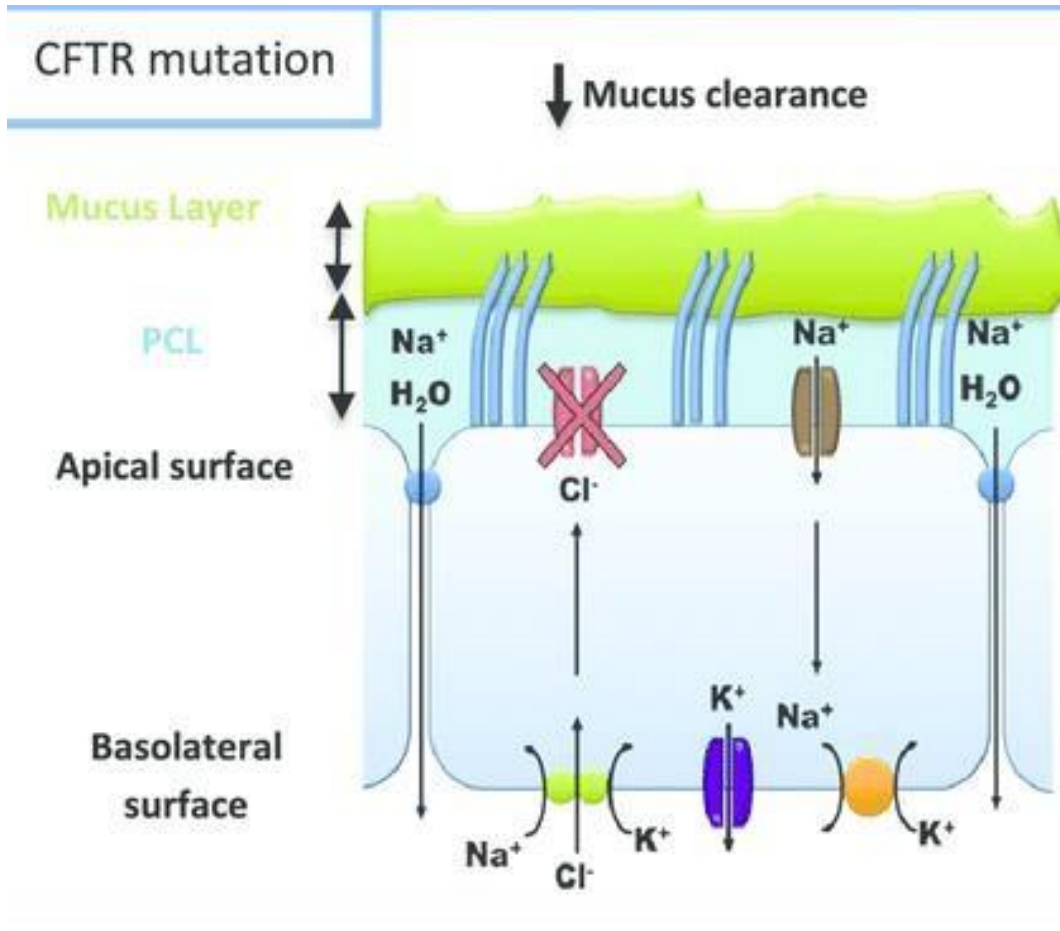
## Como funciona esse canal iônico (CFTR)?

É um canal que conduz cloreto e bicarbonato, o qual é regulado por ATP e pela fosforilação da proteína quinase.

Esse canal facilita a manutenção da hidratação das secreções das vias aéreas, através da captação de cloreto e a inibição da captação de sódio.

### ➤ 3. Fibrose cística

#### Etiologia



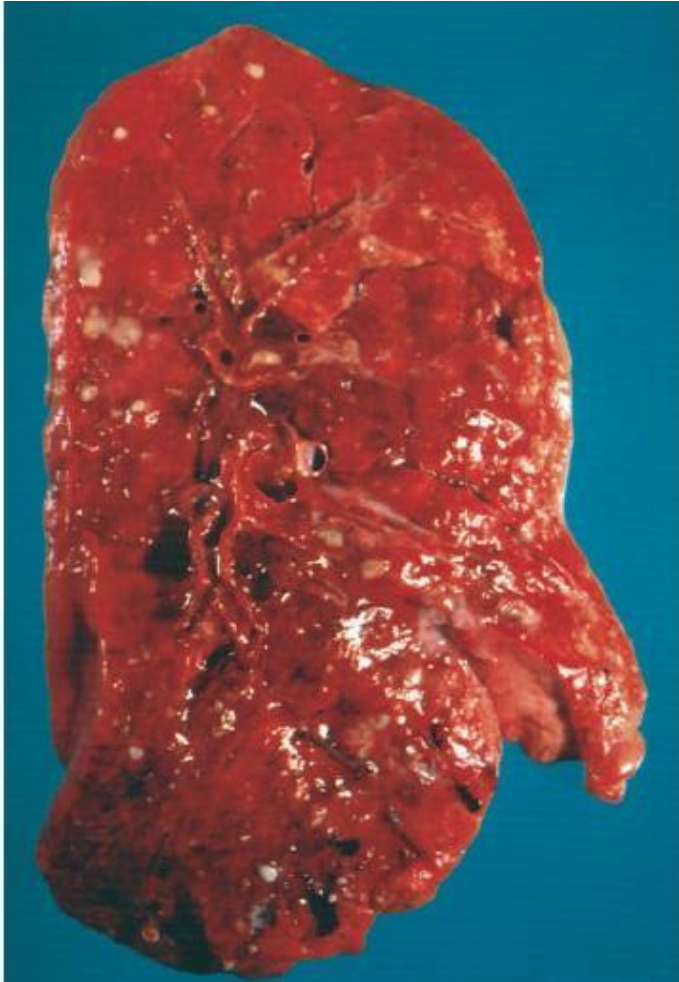
Mutação no gene CFTR impede a secreção de Cl<sup>-</sup> e há absorção desenfreada de Na<sup>+</sup>, fazendo com que as secreções fiquem desidratadas, levando a uma depuração mucosa defeituosa;

As secreções desidratadas inibem os peptídeos antimicrobianos, proporcionam um meio de crescimento para os microrganismos e obstruem o fluxo de ar.

Nos primeiros meses de vida, as bactérias presentes nessas secreções iniciam uma resposta inflamatória

### ➤ 3. Fibrose cística

#### Etiologia



Ciclos recorrentes de infecção, inflamação e destruição tecidual, diminuem a quantidade de tecido pulmonar funcional  
→ insuficiência respiratória;

No ducto pancreático → secreções levam as a retenção das enzimas exócrinas → fibrose do pâncreas;

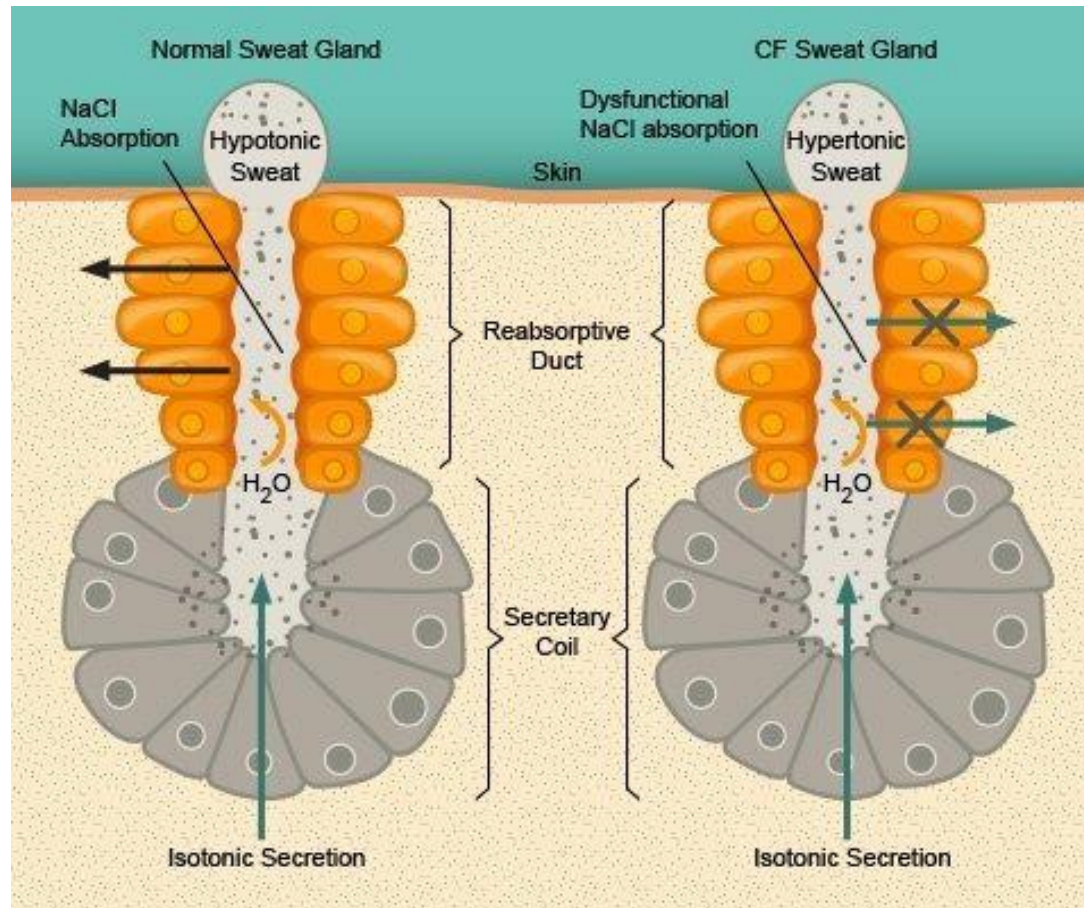
Corte transversal mediano de um pulmão de um paciente com fibrose cística (FC).  
Presença de secreções purulentas.



### ➤ 3. Fibrose cística

#### Etiologia

O canal CFTR regula a captação do sódio e do cloreto do suor à medida que movimenta o ducto sudorífero. Na ausência desse canal, o suor apresenta um conteúdo de sódio aumentado;



Síndrome do bebê salgado



### ➤ 3. Fibrose cística

---

#### **Incidência**

Maior frequência em populações caucasianas

Populações	Incidência
Europeus	1:3000
Americanos brancos	1:3000
Latino americanos	1:4000-10000
Afro-americanos	1:15000-20000
Japoneses	1:350000

## ➤ 3. Fibrose cística

### Fenótipo

Os sintomas se manifesta na infância;

# FIBROSE CÍSTICA

## a doença do beijo salgado

5 de setembro  
Dia Nacional de Conscientização e Divulgação da Fibrose Cística

<i>Sintomas principais:</i>	<i>Formas de diagnosticar:</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>* Suor mais salgado que o normal;</li><li>* Pneumonia de repetição;</li><li>* Diarréia;</li><li>* Dificuldade para ganhar peso e estatura;</li><li>* Pólipos Nasais;</li><li>* Tosse Crônica.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>* Teste do pezinho;</li><li>* Teste do suor;</li><li>* Teste genético.</li></ul>



**64,8%** dos brasileiros acometidos por fibrose cística têm menos de 15 anos de idade



### ➤ 3. Fibrose cística

---

#### **Tratamento**

Não existem tratamentos curativos;

Controle da infecção pulmonar;

Reposição das enzimas pancreáticas;

Nutrição adequada;

Cuidados para obstrução intestinal.

Transplante pulmonar



### ➤ 3. Fibrose cística

---

#### **Recorrência**

Casais com ancestralidade norte europeia, o risco empírico de ser portador é de 1 em 29 indivíduos;

Casais com um filho afetado, o risco de recorrência é de 1 em 4;