

Bruno Faulin Gamba

**Estudo Citogenético da região 17p11.2
A síndrome de Smith-Magenis**

**Botucatu
2010**

Bruno Faulin Gamba

**Estudo Citogenético da região 17p11.2
A síndrome de Smith-Magenis**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho", como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, A/C: genética.

Orientador: Prof. Adj. Danilo Moretti-Ferreira

**Botucatu
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Gamba, Bruno Faulin.

Estudo Citogenético da região 17p11.2: a síndrome de Smith-Magenis / Bruno Faulin Gamba. – Botucatu : [s.n.], 2010.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2010

Orientador: Danilo Moretti-Ferreira

Assunto CAPES: 20801017

1. Smith-Magenis, Síndrome de
2. Citogenética
3. Anomalias

Palavras-chave: Deleção 17p11.2; Fenótipo comportamental; FISH; Síndrome de Smith-Magenis

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, várias condições genéticas, clinicamente reconhecíveis, tiveram suas causas estabelecidas pela detecção de pequenas deleções em regiões específicas do genoma humano. Estas afecções com fenótipo clínico distinto são denominadas de **síndromes de microdeleção** ou de **síndromes de genes contíguos**, podendo ser atribuídas a uma haploinsuficiência de muitos locos gênicos contíguos, dentro da região deletada (SCHMICKEL, 1986). Atualmente, tais condições, na qual o fenótipo clínico e a consequência de dosagem ou desregulação anormal de um ou mais genes resultantes de rearranjos no genoma, tem sido denominadas de **doenças genômicas** (LUPSKI, 1998; STANKIEWICZ & LUPSKI, 2002; LUPSKI, 2003; SHAW & LUPSKI, 2004).

A deleção ou a perda de um seguimento cromossômico pode ser terminal (na extremidade do cromossomo) ou intersticial (dentro de um braço do cromossomo). Os efeitos clínicos desta deleção dependem do tamanho, do seguimento perdido e, do número, tamanho e da importância dos genes que este segmento contém (SPINNER & EMANUEL, 2002).

Além das deleções usualmente detectadas nos exames citogenéticos de rotina, novas técnicas de citogenética de alta resolução e citogenética molecular têm possibilitado a identificação de deleções que são muito pequenas e que não são visualizadas nas metáfases de preparações citogenéticas habituais. Para ser identificável, citogeneticamente, por bandeamento de alta resolução, uma deleção deve abranger, aproximadamente 4Mb (KEARNEY, 2001; MCNEIL & RIED, 2000). Estas pequenas deleções foram observadas em regiões específicas e encontradas em pacientes com síndromes clinicamente reconhecidas (síndromes

onde existe uma associação característica entre aparência incomum e desenvolvimento defeituoso de órgãos ou sistemas). Isto levou a acreditar que os aspectos clínicos destas síndromes resultam da perda de muitos genes diferentes, que estão fisicamente ligados, ou seja, que a deleção se estende sobre vários genes contíguos, que se localizam dentro da mesma região cromossômica deletada.

A tabela 1 resume as principais síndromes de microdeleção já estabelecidas e suas regiões cromossômicas envolvidas (SHAFFER, *et al.*, 2007).

Tabela 1: Síndromes de microdeleção com região cromossômica crítica estabelecida.*

Síndrome	OMIN	Localização no cromossomo	Tamanho da microdeleção (Mb)
Sotos	117550	5q35.2	2,2
Williams-Beuren	194050	7q11.23	1.6
Microdeleção 8p23	600576	8p23.1	6
Prader-Willi/Angelman	176270/105830	15p12	4
Smith-Magenis	182290	17p11.2	1.5 – 12
Neurofibromatose 1/DM	162200	17q11.2	1.5
DiGeorge/Velocardiofacial 1	188400	22q11.2	1.5 – 3

* modificada de Shaffer *et al.*, (2007).

Vale ressaltar alguns aspectos comuns nas síndromes de microdeleção: (a) são afecções bem delineadas, porque são causadas pela perda de muitos genes comuns, mas uma maior ou menor quantidade de genes da região podem ter sido comprometidos em cada caso individual; (b) apresentam um amplo espectro de acometimento ou quadro clínico, estando sempre presente algum nível de deficiência mental; (c) o padrão de herança é usualmente esporádico,

mas não se podem excluir casos familiares e (d) as perdas cromossômicas podem ser detectadas ao microscópio, mas o exame citogenético de rotina normal não exclui a microdeleção (SCHIMICKEL, 1986).

2 SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

A síndrome de Smith-Magenis (SMS) (OMIM #182290) foi descrita em nove pacientes pelo grupo de pesquisa de Ellen Magenis, em artigo de Smith *et al.*, (1986), como uma síndrome que envolve uma alteração na região 17p, tendo sido observada uma deleção parcial em oito indivíduos e uma deleção completa da banda 17p11.2 em um dos indivíduos.

A SMS apresenta fenótipo que inclui características físicas, desenvolvimentais e comportamentais, sendo ambos os sexos igualmente afetados (SMITH, *et al.*, 2009).

Assim como em outras afecções de microdeleção, existe grande variabilidade no fenótipo da SMS, principalmente nas malformações associadas. Além disso, ocorre uma modificação nas dismorfias faciais, que são muito sutis nos primeiros anos de vida, e tornam-se mais evidentes no final da infância e na adolescência (ALLANSON, *et al.*, 1999), bem como uma mudança evolutiva dos aspectos neurológico e comportamental (SMITH, *et al.*, 1998). Andrieux *et al.*, (2007), utilizando a técnica de Comparação Genômica por Hibridização por *arrays* (CGH-*array*), quantificaram microdeleções em 30 pacientes diagnosticados previamente com SMS pela técnica de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH). Três pacientes apresentaram grandes deleções (12Mb) e, em dois deles, foi observada fissura de lábio e palato, característica presentes em 10% dos pacientes com SMS (GREENBERG, *et al.*, 1996). Neste estudo foi sugerido que grandes deleções estejam associadas a fenótipos que apresentem fissura de lábio e palato e que estas grandes deleções incluem o gene da ubiquitina (*UBB*) como gene candidato para fissuras de lábio e palato não sindrômicas.

A tabela 2 resume os principais aspectos clínicos observados na SMS.

Tabela 2: Resumo dos principais sinais clínicos da síndrome de Smith-Magenis.*

Crâniofacial/músculo esquelético	Frequência %
Braquicefalia	90
Hipoplasia de face média	90
Prognatismo relativo com a idade	50
Face larga e de formato quadrado	80
Sinofre	30-65
Lábio superior protuso e em “v” invertido	70-90
Baixa estatura	70
Escoliose	40-70
Otorrinolaringológica	
Anomalias de laringe e ouvido médio	80-90
Voz rouca e grave	80
Neuro-comportamental	
Comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento	100
Hipotonia (até os 2 anos)	90
Distúrbio do sono	90
Atraso de fala	90
Agressividade	80-100
Sinal de auto-agressão	70-90
Lamber os dedos como se folhassem páginas	50-80
Auto abraço	50-80
Poliembolocoilomania	25-85
Onicotilomania	25-85
Aspectos comuns	
Obesidade	13
Anormalidades odontológicas	90

*modificada de Elsea & Girirajan, (2008).

2.1 Fenótipo comportamental e síndrome de Smith-Magenis

2.1.1 Fenótipo comportamental

O termo fenótipo comportamental foi usado pela primeira vez por William Nyhan (1972) ao focar sua atenção no comportamento de auto-mutilação presente nos meninos com déficit de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (doença de Lesch-Nyhan) descrevendo que “o comportamento é endógeno e não exógeno” e que as crianças tinham um comportamento incomum e singular. A

doença de Lesch-Nyhan é um erro inato do metabolismo das purinas que acarreta a produção exagerada de ácido úrico, provocando um quadro, com início no 2º ano de vida, de deficiência mental, distonia, comprometimento das articulações e da fala, e auto-mutilação crônica. Harris (1987), após avaliar crianças afetadas pela síndrome de Prader-Willi com hiperfagia e Lesch-Nyhan com auto-mutilação, propõe que o fenótipo comportamental abrange transtornos de comportamento não aprendidos, ou seja, transtornos que não são determinados por fatores educacionais ou pelo meio ambiente do paciente.

Desta forma, a idéia é que o fenótipo de muitas condições não se restringe às características físicas e à predisposição a certos problemas médicos (cardiopatia, malformação renal, etc.), mas também abrange e, principalmente, inclui o comportamento (DYKENS, *et al.*, 2000). Uma das grandes autoras neste assunto e defensora desta idéia, Dra Elisabeth Dykens, explica que o fenótipo comportamental envolve a alta probabilidade de um indivíduo, com uma afecção genética reconhecível, vir a exibir um padrão característico de comprometimento do seu desenvolvimento diferente daqueles que não são portadores (DYKENS, 1995).

Apesar de não haver consenso, a Sociedade de Estudos do Fenótipo Comportamental (*Society for the Study of Behavioural Phenotypes* – SSBP) organizada em 1987, define fenótipo comportamental como: “um padrão de características de anormalidades motoras, cognitivas, lingüísticas e sociais, o qual é consistentemente associado a uma alteração biológica”. Esta entidade (SSBP) foi motivada pelos pais e cuidadores de indivíduos portadores de afecções genéticas, que se manifestavam com uma deficiência mental e com um

comportamento problemático e incomum que era pouco compreendido, cuja maior dificuldade seria o manejo/cuidado desses indivíduos.

O fenótipo comportamental de diversos transtornos biológicos, com causas genéticas conhecidas ou não, auxilia na prática de atendimento médico, como um importante dado para a suspeita diagnóstica.

2.1.2 Fenótipo comportamental na síndrome de Smith-Magenis

A grande maioria dos trabalhos relatando a SMS apontam os aspectos psicológicos e comportamentais como os traços clínicos mais característicos desta síndrome (SHELLEY, *et al.*, 2007).

Na fase de lactente, quando os sinais dismórficos são pouco evidentes, as crianças são descritas pelos pais como “bebês perfeitos”, ou seja, são referidos com disposição sociável, com sorriso cativante, choram muito pouco e dormem bastante. O choro é caracteristicamente pouco freqüente e de timbre rouco; e os bebês com SMS apresentam reduzida vocalização para a idade (balbucio). Histórico de hipotonia, dificuldade para se alimentar e letargia (muitos pais referindo-se a necessidade de acordá-los para alimentá-los), associados com atrasos de marcos motores são frequentes. Nesta fase de vida dos pacientes com SMS, é comum a suspeita diagnóstica de síndrome de Down, que é prontamente afastada por um exame citogenético “normal” (SMITH, *et al.*, 2004).

Na fase pré-escolar, escolar e até na adolescência, o atraso do desenvolvimento torna-se evidente e sua dimensão correlaciona-se com os comportamentos desajustados, além de exibirem déficit de atenção com ou sem hiperatividade. Os comportamentos desajustados abrangem acessos ou explosões de raiva, busca constante de atenção (principalmente dos adultos),

impulsividade, desobediência, agressividade, auto-injúria e dificuldades para higiene pessoal. Estes comportamentos indesejados, na SMS, são mais importantes em relação outras afecções genéticas ou com um grupo de deficiência mental de causas diversas (CLARKE & BOER, 1998; DYKENS & SMITH, 1998).

Os problemas de auto-injúria começam por volta dos dois anos de idade, e os mais comuns incluem bater-se ou bater a cabeça, morder-se e/ou beliscar-se. Observa-se um aumento da frequência e dos diferentes tipos de comportamento de auto-injúria com a idade (FINUCANE, *et al.*, 2001). Também são observados movimentos estereotipados na grande maioria dos pacientes, sendo o mais frequente o de levar à boca mãos e objetos, o que persiste por toda a infância.

A grande maioria dos pacientes desenvolvem significativo distúrbio do sono, atingindo uma frequência de 75% dos pacientes estudados por Greenberg *et al.*, (1996). A avaliação dos pacientes confirmou dificuldade em começar a dormir, frequentes despertares durante a noite, sonolência excessiva durante o dia e cochilos frequentes (SMITH, *et al.*, 1998). Alguns estudos apontam anormalidades do sono REM e inversão do ritmo circadiano da melatonina nos pacientes portadores de SMS (SMITH, *et al.*, 2004; DE LEERSNYDER *et al.*, 2006).

Estudo realizado por Potocki *et al.*, (2000) em 28 probandos com a SMS mostraram uma recorrência de casos, os quais não apresentavam inversão do ritmo circadiano da melatonina e apresentavam deleções atípicas (maiores) na região cromossômica 17p11.2. Evidências de que casos com deleções atípicas (maiores) não apresentavam a inversão da secreção da melatonina também foram apresentados por Boudreau *et al.*, (2009).

Baseado em 36 casos publicados (POTOCKI, *et al.*, 2000; DE LEERSNYDER, *et al.*, 2001), constatou-se que 55.6% dos pacientes apresentavam tempo total de sono reduzido em 7 horas, 72% apresentam perturbação do sono REM e 86% tiveram despertares frequentes durante a noite.

Potocki *et al.*, (2000) mostraram que em metade dos casos estudados (13/26), os episódios de sonolência durante o dia eram secundários ao evento de distúrbio do sono. Analisando a atividade de pulso elétrico durante o sono, através do Actiwatch™, observaram que há alterações dos padrões de sono que começam na infância e continuam até a idade adulta (GROPMAN, *et al.*, 2006).

O movimento estereotipado que se reporta como específico para a SMS é o de “*self-hung*” ou “*spasmodic upper-body squeeze*”, que se traduz como movimento de abraçar-se, principalmente em circunstância de excitação, quando muito alegres ou contrariados. Este movimento pode ser de dois tipos: colocar os braços ao redor do tórax ou apertar as mãos com os dedos entrelaçados na altura do peito ou do queixo (FINUCANE, *et al.*, 1994). O outro movimento estereotipado apontado como marcador diagnóstico é descrito como “*hand licking and page flipping*” que traduzimos como “lamber repetitivamente a mão como se folhassem páginas”, (SMITH, *et al.*, 1998). Estes movimentos incomuns e repetitivos chamaram a atenção dos cuidadores dos afetados antes da confirmação diagnóstica da SMS.

Quase todos os autores enfatizam dois tipos de comportamentos de auto-injúria nos afetados, que são muito característicos: onicotilomania, que é o hábito de cortar e/ou arrancar unhas, assim como a poliembolocoilomania, que é a inserção de objetos em orifícios do corpo (nariz, ouvido, ânus e vagina), muitas vezes requerendo atenção vigorosa dos cuidadores. Em seu estudo de revisão,

Shelley *et al.*, (2005) mostraram que 96.6% dos pacientes estudados apresentaram estes comportamentos de auto-injúria. Ambos os comportamentos estão relacionados à redução da sensibilidade que se acredita ocorrer nos afetados, e que esteja mais presente ao final da infância, e na adolescência (SMITH, *et al.*, 2004).

Alguns outros aspectos singulares são: necessidade pouco saciável de atenção individualizada de adultos (principalmente do professor na sala de aula) e uma fascinação exagerada por mexer em equipamentos eletrônicos (computadores, gravadores, vídeos-cassete, etc.) (SMITH, *et al.*, 1998).

Padrões característicos do perfil cognitivo e da linguagem dos pacientes com a SMS, também são comparados e detalhados em diferentes estudos (DYKENS ,*et al.*, 2000). Baseado no estudo de Udwin *et al.*, (2001), 29 crianças e 21 adultos foram estudados com relação a inteligêncial, cognição, comportamento adaptativo e aprendizado. Todos os pacientes tiveram leves a graves dificuldades de aprendizagem, com níveis de realização e de comportamento adaptativo surpreendentemente baixos. Das 29 crianças, 75% apresentaram QI igual a 50. Em contraste, a amostra de adultos obteve maior QI, mas eles eram mais dependentes dos cuidadores, com pouca independência em atividades diárias. Sobre estudo ocupacional os pacientes apresentaram níveis baixos, o que foi explicado em virtude das psicopatologias comórbidas a SMS, como: graves distúrbios de comportamento (agressão e auto-agressão), falta de concentração, impulsividade, comportamentos de busca de atenção (UDWIN, *et al.*, 2001).

2.2 Epidemiologia

A prevalência estimada da SMS é de, aproximadamente, 1:25.000 nascidos vivos, afetando igualmente os sexos (GREENBERG, *et al.*, 1991). Acredita-se que estes números são subestimados devido ao desconhecimento clínico para o diagnóstico, e que esteja, na realidade, em torno de 1:15.000 nascidos vivos (SMITH, *et al.*, 2005).

A totalidade dos casos reportados na literatura são de casos isolados, sendo a análise citogenética dos genitores, normal e, desta forma, o risco de recorrência é baixo (esporádico) (SMITH, *et al.*, 2004), sendo que todos os casos descritos ocorrem *de novo* (SMITH, *et al.*, 2009).

A revisão de literatura nos permitiu observar a descrição de apenas dois casos de pacientes brasileiros com o diagnóstico de SMS (CABRAL DE ALMEIDA, *et al.*, 1989; LLERENA & CABRAL DE ALMEIDA, 1998).

2.3 Mecanismo genético

O mapeamento físico e a análise por seqüenciamento direto da região usualmente deletada na SMS permitiram identificar que esta região é flanqueada por três segmentos de seqüências de DNA repetitivo (“*low-copy repeats* – LCRs”) com alta homologia e que foram denominados: “*SMS-repeats*” (SMS-REP). Os SMS-REP proximal (~256kb) e distal (~176kb) orientados no mesmo sentido, e a terceira cópia chamada SMS-REP medial (~241Kb) está mapeada entre as SMS-REP proximal e distal. As três LCRs atuam como substrato para que ocorra uma recombinação desigual entre homólogos não alélicos (“*nonallelic homologous recombination* – NAHR”), o que resulta em uma deleção encontrada, na SMS, de aproximadamente 4 Mb, presente em mais de 90% dos pacientes, e na recíproca

duplicação 17p11.2, que provoca uma afecção diferente da SMS (CHEN, *et al.*, 1997; VLANGOS, *et al.*, 2003). Na figura 1 está uma representação esquemática de NAHR.

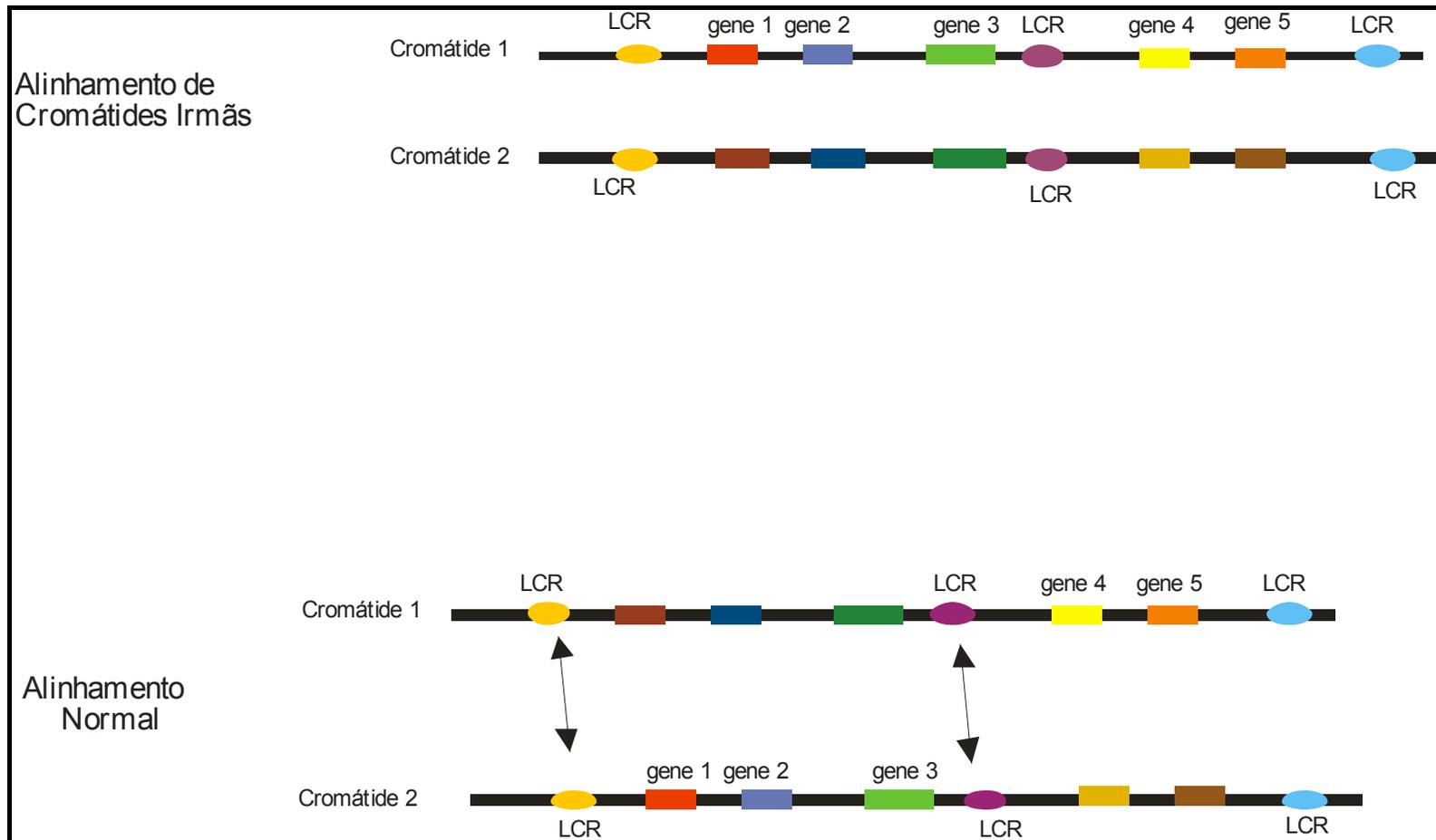


Figura 1. Mecanismo que gera microdeleções cromossômicas (NAHR). O mecanismo de microdeleção ocorre por um alinhamento desigual entre cromátides de cromossomos homólogos durante a meiose.

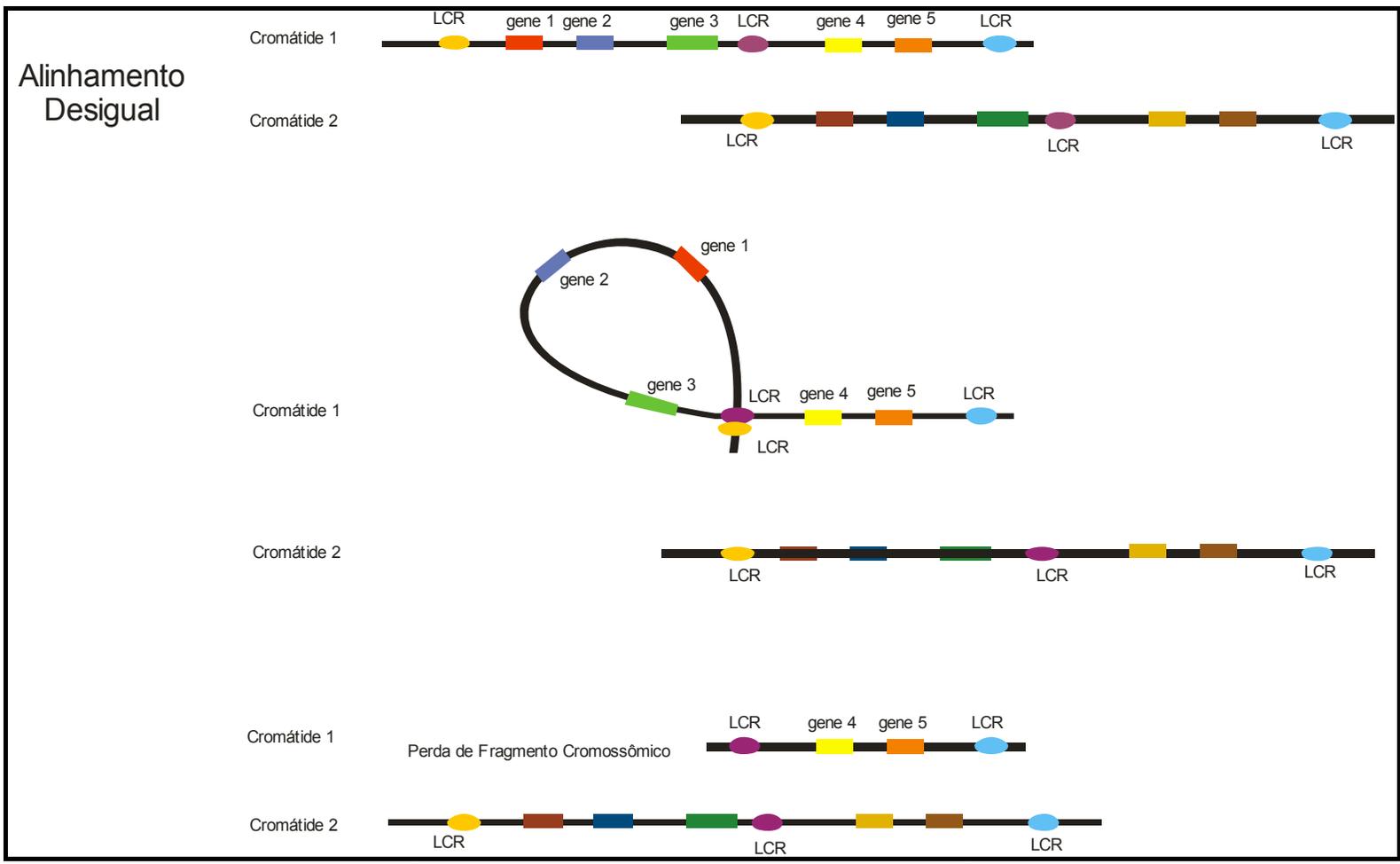


Figura 1: Mecanismo que gera microdeleções cromossômicas. O mecanismo de microdeleção ocorre por um alinhamento desigual entre cromátides de cromossomos homólogos durante a meiose (Continuação).

Pacientes que apresentam outros sítios de recombinação cromossômica podem sofrer deleções maiores ou menores que as deleções clássicas (SHAW, WITHERS & LUPSKI, 2004), conhecidas como deleções atípicas. Em estudo realizado por Potocki *et al.*, (2003), foram investigados 58 casos de indivíduos com SMS e destes, 76% apresentaram a deleção clássica para SMS e 22% apresentaram deleções atípicas, e 1 paciente apresentou um complexo rearranjo cromossômico com perda da região 17p11.2.

Entre as deleções atípicas, as maiores destacam-se pela ocorrência nos seis pacientes apresentados por Shaw, Withers, & Lupski, (2004), na qual todas as recombinações ocorreram no mesmo ponto de quebra, no LCR17pA e no LCR17pD, cuja frequência destas grandes deleções está estimada em 4% do casos de SMS com deleção, como mostra a figura 2.

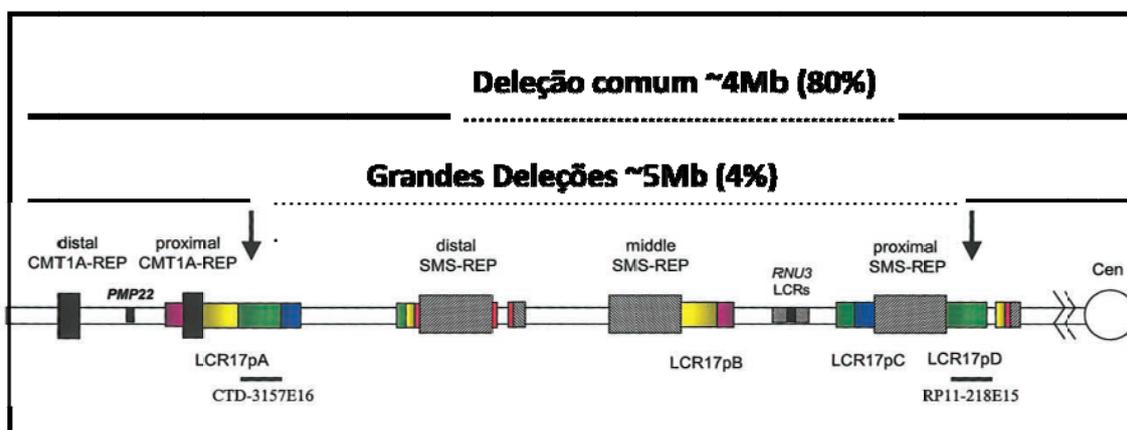


Figura 2: Comparação entre deleções clássicas e atípicas na SMS. O cromossomo 17p é representado na parte inferior da figura, mostrando a posição dos LCRs. A deleção comum é mostrada acima, e as deleções atípicas (maiores) de SMS são mostradas abaixo. As linhas horizontais contínuas representam os segmentos do cromossomo e as linhas pontilhadas representam os segmentos deletado do cromossomo (modificado de Shaw, Withers & Lupski, 2004).

Um segundo evento genético que pode acometer a SMS é uma mutação de ponto no gene *RAI1* presente na região crítica para SMS (SLAGER, *et al.*,

2003). No estudo de Slager *et al.*,(2003) foram analisados 25 genes em uma região de 950kb do cromossomo 17p, onde ocorre a deleção clássica da SMS, e foram encontradas mutações no gene *RAI1* em três indivíduos que apresentavam fenótipo sugestivo para a SMS, mas não apresentavam alterações na região 17p11.2 quando analisados por citogenética molecular. Outros estudos contribuíram com esta etiologia, destacando que o gene *RAI1* possui 6 *exons* e 13 mutações descritas neste gene envolvem o *exon 3* (BI, *et al.*, 2004; GIRIRAJAN, *et al.*, 2005; GIRIRAJAN, *et al.*, 2006.), figura 3.

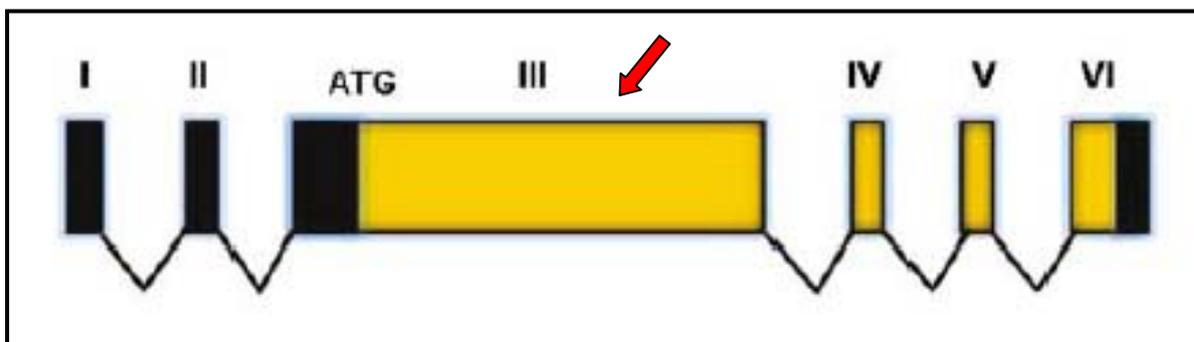


Figura 3: Representação do gene *RAI1*, os blocos I,II,III,IV,V,VI indicam os 6 *exons*. A seta vermelha indica o *exon 3*, no qual concentra-se as mutações descritas. (modificado de Elsea, & Girirajan, 2008).

2.4 Genes na região cromossômica 17p11.2

A região cromossômica 17p11.2 possui muitos genes, além do gene *RAI1* que até o momento é o principal gene associado com SMS. Genes desta região são associados à SMS ou outras síndromes. A figura 4 mostra os genes presente na região 17p11.2p12 e sua associação com demais afecções.

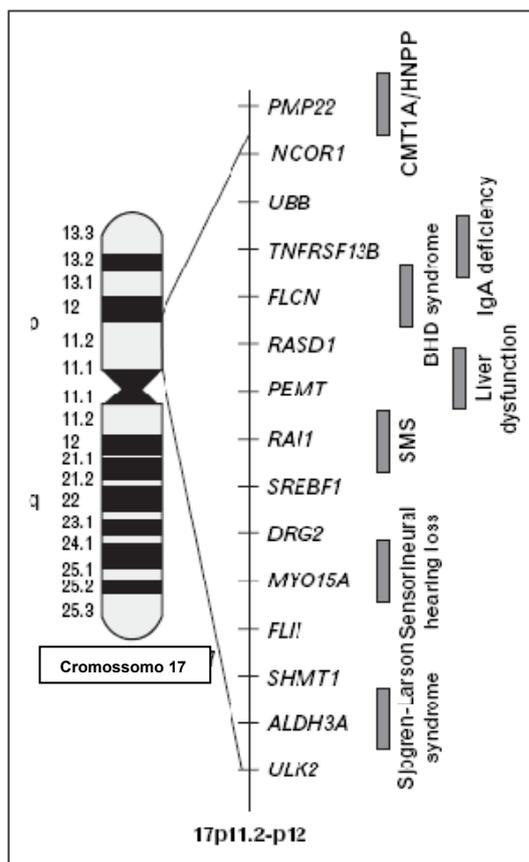


Figura 4: Genes presentes na região cromossômica 17p11.2p12 e sua associação com demais afecções. Note que o gene *RAI1* é o principal gene relacionado a SMS (Figura retirada de GROPMAN, et al., 2007).

O gene *FLCN*, responsável pela síndrome de Birt-Hogg-Dube (OMIM #135150), quando apresenta uma mutação dominante causa início a tumores renais e de pele (BABA, et al., 2006; PITTET, et al., 2006). Outro relato demonstra que a deleção do gene *TNFRSF13B* pode diminuir os níveis de IgA (OMIM #604907) nos pacientes com SMS (RACHID, et al., 2006). O locus *ALDH3A*,

mapeado próximo ao gene *RAI1*, causa a síndrome neurocutânea Sjogren-Larsson (OMIM #270200), este fato pode estar associado com a ocorrência de pele seca em pacientes com SMS (GROPMAN, *et al.*, 2007). Além destes relatos, esteatose e alterações hepáticas em pacientes com SMS podem ser atribuídas ao gene *PEMT*, já que polimorfismos neste gene foram associados com esteatose não alcoólica por Song *et al.*, (2005). *PMP22* é outro gene presente em 17p11.2 que codifica uma proteína integrante de membrana, um componente importante da mielina no sistema nervoso periférico. Mutações neste gene estão associadas a síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (OMIM #118220) e outras neuropatias hereditárias.

O gene *FLII* codifica uma proteína com domínio de ligação de actina e um N-terminal rico em leucina, domínio da interação entre proteínas. A proteína codificada tem funções na organização estrutural dos músculos, papel este semelhante a proteína da drosófila envolvidos na embriogênese e na organização estrutural do músculo de vôos indiretos (NCBI, 2010). O gene *UBB* codifica ubiquitina, uma das proteínas mais conservadas, a qual é necessária para a reações ATP-dependentes, degradação de proteínas intracelulares não-lisossomais e de proteínas anormais. A Ubiquitina liga-se covalentemente a proteínas para degradação e também se liga à histona H2A em regiões ativamente transcritas, mas não provocam a degradação da histona H2A, sugerindo que a ubiquitina também esteja envolvida na regulação da expressão gênica. Por conseguinte, formas errôneas dessa proteína tem sido observado em pacientes com doença de Alzheimer e em portadores da síndrome de Down (NCBI, 2010).

O gene mais estudado e relacionado a SMS é o gene *RAI1*. A proteína codificada por esse gene inclui um domínio N-terminal polimórficos, muito semelhante ao seu homólogo do rato. Este gene está associado a vários transtornos neurológicos. Estudo recente realizado por Girirajan *et al.*, 2009 mostraram o papel deste gene na SMS está relacionado a diversas anomalias apresentadas pelos pacientes da SMS, mas que a gravidade do fenótipo é devido a influência de outros genes presentes na região 17p11.2.

2.5 Como diagnosticar a síndrome de Smith-Magenis

Devido ao baixo conhecimento desta rara afecção entre os geneticistas do Brasil, podemos destacar elementos que tornam o diagnóstico da SMS uma tarefa laboriosa:

- significativa variabilidade do fenótipo, mesmo quando considerado a avaliação por profissional médico especialista;
- mudanças das dismorfias faciais com a idade;
- não se observa uma anomalia mais freqüente (ex.: cardiopatia comum, insuficiência velo-faríngea, malformação do SNC típica) que possa servir como pista diagnóstica no atual conhecimento;
- dificuldade de disponibilidade de exames citogenético bandamento GTG (cariótipo de alta resolução) e citogenético molecular (FISH) quando existe a suspeita clínica, devido ao alto custo e a necessidade de profissionais com experiência para realização desses exames.

Para concluir o diagnóstico de um paciente com suspeita clínica, é necessário confirmar a microdeleção na região 17p11.2 pela técnica de FISH para região, envolvendo o gene *RAI1*, sendo que esta técnica detecta 95 a 100% dos casos (VLANGOS, *et al.*, 2005). Outras metodologias mais recentes estão sendo empregadas para esta finalidade como: Amplificação Multiplex de Sonda dependentes de Ligação (MLPA), Reação da Polimerase em Cadeia Quantitativa (qPCR) e Comparação Genômica por Hibridização por *arrays* (CGH-*arrays*).

A figura 4 representa um fluxograma dos caminhos a serem seguidos para o diagnóstico dos pacientes suspeitos de portarem SMS.

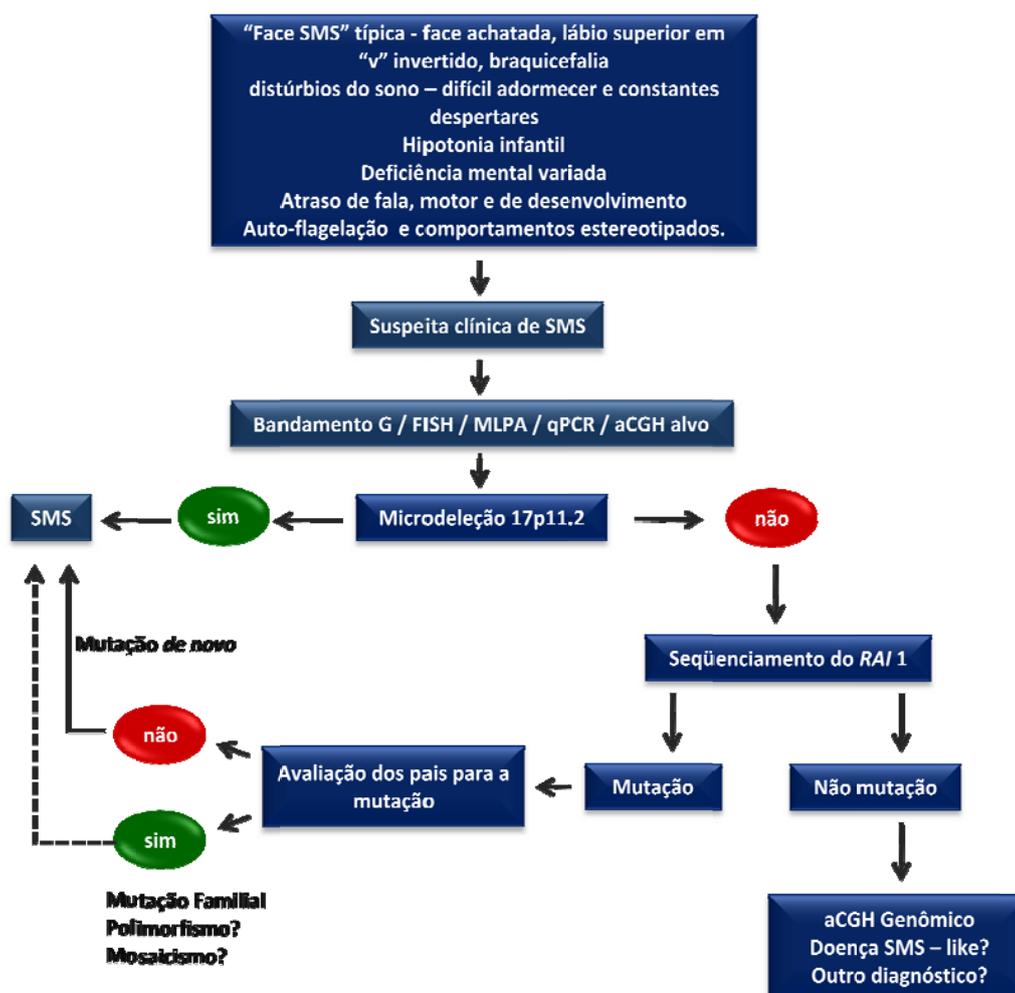


Figura 5: Fluxograma utilizado para realização do diagnóstico da SMS (modificado de Elsea & Girirajan, 2008).

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A SMS é uma síndrome estabelecida há mais de 20 anos, porém, pouco conhecida pelos geneticistas e conseqüentemente pouco diagnosticada nos Serviços de Genética do Brasil. Algumas das dificuldades encontradas pelos geneticistas, ao realizar um diagnóstico preciso da SMS foram citadas no item 2.4. Deste modo, este trabalho é de grande importância para os geneticistas, uma vez que iremos apresentar um perfil genético clínico dos pacientes brasileiros portadores da SMS, conhecendo melhor esta rara afecção.

O presente trabalho tem por objetivos:

1. Verificar a eficácia da utilização de ficha clínica induzida para SMS, objetivando os exames de subsídio diagnóstico;
2. Comparar as frequências de sinais clínicos dos portadores brasileiros de SMS com as frequências descritas na literatura internacional;
3. Analisar e comparar as técnicas de citogenética em metáfases e prometáfases para a detecção da deleção 17p11.2;
4. Analisar e comparar a deleção dos genes *FLII* e *RAI1* pela técnica de citogenética molecular FISH.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Estudo

Série de pacientes encaminhados e/ou acompanhados no Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) do Departamento de Genética do Instituto de Biociências – Unesp – Botucatu, SP, com hipótese diagnóstica de síndrome de Smith-Magenis, no período de 2003 a 2009.

4.2 Casuística

Os pacientes foram recrutados a partir do livro de registro dos atendimentos ambulatoriais do SAG, sendo selecionados os casos com diagnóstico clínico de SMS e pela divulgação da SMS através de palestras e envio de folhetos explicativos nas Associações de Pais e Amigos Excepcionais (APAE) do Estado de São Paulo. O médico geneticista do serviço convocou os pais ou responsáveis pelos pacientes selecionados e explicou a importância dos exames.

O projeto de pesquisa foi divulgado entre os geneticistas de outros centros para que encaminhassem pacientes com suspeita diagnóstica da SMS ao SAG-Botucatu, a fim de aumentar a casuística deste estudo.

Os Centros de Genética que participaram do presente estudo foram: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – Recife, PE (IMIP); Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, RS (UFRS), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Botucatu SP,(HC-FMB); Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP (HC-FMC); Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto – Ribeirão Preto, SP (HC-FMRP); Universidade Estadual do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro, RJ (UFRJ) e APAEs do Estado de São Paulo.

Os pacientes com suspeita da SMS foram convocados pelos centros participantes do estudo e convidados a participar da pesquisa. Na concordância do responsável pelo paciente com a pesquisa, foi assinado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo 01). Os pacientes foram avaliados utilizando a ficha clínica padrão para diagnóstico clínico da SMS do SAG-Botucatu, fotografados e convidados a comparecer ao SAG – Botucatu para acompanhamento médico e realização do teste de FISH. Para os pacientes de outros estados ou quando não havia possibilidade de encaminhamento do paciente, foi enviado ao SAG-Botucatu amostra biológica, foto e todos os dados médicos disponíveis da criança.

4.3 Aspectos éticos

O projeto da pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (OF. 014/08-CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp-SP (Anexo 01).

Todos os responsáveis pelos pacientes foram informados dos objetivos do projeto e quando aceitavam participar do mesmo assinavam o TCLE em duas vias. Uma via ficou com os responsáveis e a outra encontra-se no prontuário do paciente arquivado no SAG.

Uma vez que as características faciais são componentes essenciais ao diagnóstico clínico, foi solicitada a autorização dos responsáveis, para publicação das fotografias do paciente, sem a colocação de tarja sobre os olhos.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra os pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

1. apresentar pelo menos três das características do sistema crânio-facial/músculo esquelético descrito na tabela 02.
2. apresentar pelo menos um dos dois movimentos estereotipados característicos: comportamento repetitivo de auto-abraço, comportamento de virar páginas de livro ou revista lambendo mãos ou dedos.
3. apresentar presença ou histórico de distúrbio do sono.
4. apresentar presença ou histórico de pelo menos um dos dois tipos de comportamento de auto-injúria: onicotilomania ou poliembolocoilomania.

4.5 Critérios de exclusão

Um critério de exclusão foi considerado para não incluir no grupo amostral aqueles pacientes com outras causas genéticas, multifatoriais ou ambientais mais evidentes que provocaram a deficiência mental do paciente:

1. outra doença genética suspeitada ou diagnosticada na avaliação genético-clínica.
2. malformação grave de sistema nervoso central.
3. histórico ou injúria perinatal ou quadro clínico compatível com paralisia cerebral.
4. não ser possível ter informações seguras para preencher os critérios de inclusão.

Para os pacientes que não preencheram os critérios de inclusão ou que tiveram um critério de exclusão para esta pesquisa foi oferecida a continuidade

no atendimento ambulatorial de rotina do SAG e/ou outros serviços de genética envolvidos na mesma pesquisa.

4.6 Grupo amostral

Desta forma selecionamos 48 pacientes, dos quais 17 foram incluídos no estudo. O motivo para a não inclusão dos 31 pacientes foi devido à falta de dados para o preenchimento dos critérios de inclusão (item 4.4).

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a exames citogenéticos e citogenéticos moleculares, sendo que uma amostra biológica dos pacientes e dos seus pais foi coletada para extração e construção de um banco de DNA.

4.7 Avaliação clínica

Os pacientes selecionados foram avaliados clinicamente pelo geneticista clínico dos respectivos serviços, e foi preenchida uma ficha de anamnese genético-clínica de cada paciente adicionada a ficha padrão do SAG-Botucatu para SMS (Anexo 02). Para melhor documentação de cada caso, todos os pacientes foram fotografados (face – frente e perfil, mãos e pés). Os sinais e sintomas da SMS foram tabulados como presente (+), ausente (-) ou não referido (nr).

Os dados antropométricos obtidos dos pacientes foram comparados com as tabelas de peso e estatura do “*National Center for Health Statistics*” (2000), considerando-se como limite inferior da normalidade o percentil 5 e superior o percentil 95. Dentre os dados de nascimento foram requeridos: a idade gestacional e a adequação do peso de nascimento para a idade gestacional.

Definiu-se como prematuro quando a idade gestacional foi menor que 37 semanas, segundo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1980). A adequação do peso ao nascimento para a idade gestacional baseou-se na tabela de Alexandre *et al.*, (1996), tendo como limite mínimo da normalidade o percentil 10.

O laudo genético clínico final acompanhado do aconselhamento genético foi realizado e entregue pelo geneticista dos serviços envolvidos.

4.8 Análise citogenética

4.8.1 Cultura de linfócitos de sangue periférico

As culturas de linfócitos de sangue periférico foram desenvolvidas segundo a técnica proposta por Moorhead *et al.*, (1960) e a obtenção de cromossomos prometafásicos pela técnica descrita por Yunis (1976), ambas modificadas.

Após assepsia de pele com álcool iodado, foram coletados 5ml de sangue venoso periférico, com seringa estéril descartável e previamente heparinizada (Liquemine Roche® 5000 µ/ml), que foi mantida em posição vertical, à temperatura ambiente, até que ocorresse a sedimentação. Após a sedimentação procedeu-se a suspensão da camada de linfócitos, que juntamente com o plasma (1ml) foram colocados em um frasco de cultura contendo 4,5ml de meio RPMI (CULTILAB®), suplementado com 10% de soro bovino fetal (GIBCO®), acrescido de 0,1ml de fitohemaglutinina (GIBCO®) e 0,1ml de antibiótico penicilina/estreptomicina (GIBCO®) (concentração final dos antibióticos 1µ/ml e 1 µg/ml, respectivamente).

Em seguida, os frascos de cultura foram mantidos em estufa a 37°C, durante 72 horas. Cada amostra sanguínea foi fracionada em, no mínimo dois e no máximo quatro frascos de cultura, garantindo o resultado da análise e evitando nova coleta de sangue.

Para obtenção de cromossomos metafásicos, após 72 horas de cultivo celular foi adicionado 0,1 ml de colchicina (0.0016-SIGMA®) a cada frasco, e estes foram mantidos em estufa a 37°C por mais 45 minutos. Após esse período, os conteúdos dos frascos foram transferidos para tubos de centrífuga (15ml) e centrifugados a 1500 rpm por cinco minutos. A seguir, foi feita a hipotonização do material acrescentando no tubo 5ml de solução hipotônica (KCl 0.075M) pré-aquecida a 37°C, e após homogeneização, as culturas retornaram à estufa a 37°C por mais 20 minutos. Seguiu-se a fixação da cultura, acrescentando-se 1ml de fixador (metanol-MERCK®/ácido acético glacial-MERCK® 3:1) e o material foi submetido à centrifugação por cinco minutos, a 1500 rpm. O processo de fixação e centrifugação foi repetido por mais duas ou três vezes, adicionando-se 5 ml de fixador a cada operação e desprezando o sobrenadante.

O material, uma suspensão de *pellet* de linfócito acrescidos de 1ml de fixador, foi gotejado em lâminas previamente lavadas e geladas. As lâminas foram secas ao ar e guardada em freezer (-20°C), como também o material em suspensão para análise de FISH.

Para obtenção de cromossomos prometafásicos, após 72 horas de cultivo celular, foi adicionado 0,1 ml de actinomicina D (LAPEFE®). Os frascos foram envoltos por papel alumínio (para evitar a fotodegradação do indutor) e retornaram a estufa a 37°C por 39 minutos, quando, em seguida, foi acrescido 0,1 ml de colchicina (solução uso 0,0016%-SIGMA®) e encubados na estufa a 37°C

por mais seis minutos. As próximas etapas, até a obtenção do *pellet* de linfócitos, foram iguais ao referido anteriormente na obtenção dos cromossomos metafásicos.

4.8.2 Coloração bandamento

As metáfases e prometáfases obtidas pela técnica de cultura temporária de linfócitos foram submetidas às técnicas de bandamento GTG e FISH.

4.8.3 Bandamento G (GTG)

Para obtenção de banda G, foi utilizada a técnica modificada de Seabright (1971).

As lâminas foram imersas em solução de tripsina 0.025% (DIFCO[®]), diluída em tampão fosfato 0.06M com pH 6.8 em banho-maria a 37°C por dois a três segundos. A seguir foram lavadas com água destilada e coradas em solução de Giemsa 4% com tampão fosfato pH 6.8 por, aproximadamente, dois minutos.

4.8.4 Hibridização *in situ* por fluorescência

A técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) para as sondas comerciais seguiu os padrões do protocolo que acompanham cada produto. Neste estudo foram utilizadas duas sondas comerciais da CYTOCELL[®] para a região crítica da SMS e 14 metáfases foram analisadas em microscópio de fluorescência Leitz DM RBE - LEICA[®] e uma metáfase foi fotografada para comprovar ou não, a presença da microdeleção.

As sondas comerciais da CYTOCELL[®] diferem-se na marcação do gene de interesse - uma flanqueia a região do gene *FLII* e a outra do gene *RAI1*. Ambos os genes estão presentes na região cromossômica 17p11.2.

A sonda CYTOCELL[®] para o gene *FLII* possui 80Kb e flanqueia a região distal e proximal do gene *FLII* (Campbell, HD *et al.*, 1997), o qual mostra-se deletado na maioria dos pacientes (Chen, K *et al.*, 1995); já a sonda para o gene *RAI1* possui 160Kb e flanqueia a região distal do gene *RAI1*, esta sonda encontra-se no marcador D17S258 (figura 6).

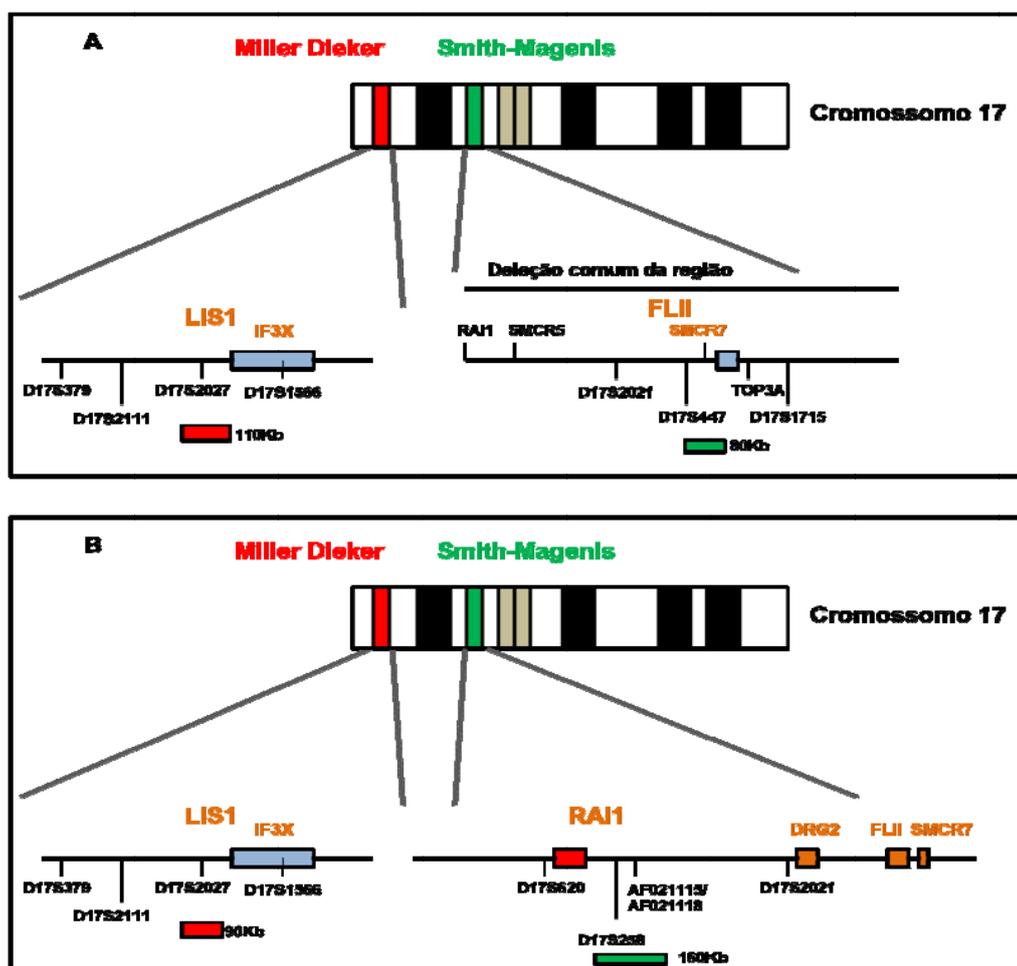


Figura 6: Representação esquemática da posição e localização das sondas comerciais para a região crítica da síndrome de Smith-Magenis. A- sonda CYTOCELL[®] gene *FLII* e B- sonda CYTOCELL[®] gene *RAI1*. As figuras acima foram modificadas do catálogos do fabricante.

A utilização das duas sondas no diagnóstico de SMS foi para verificar a acuidade das sondas no diagnóstico de SMS e verificar a presença/ausência dos genes *FLII* e *RAI1* nos pacientes deste estudo.

4.8.5 Análise cromossômica

As análises cromossômicas foram realizadas em, no mínimo, 11 metáfases ou prometáfases por bandamento GTG, para detectar alguma possível translocação ou outra anormalidade cromossômica. A nomenclatura cromossômica utilizada foi baseada no *International System For Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN) (SHAFFER & TOMMERUP, 2005).

As metáfases ou prometáfases apresentaram nível de resolução de, no mínimo, 300 a 550 bandas. As análises foram realizadas em fotomicroscópio Leica Leitz DMRBE, no aumento de 1250X e fotografadas.

As análises da técnica de FISH foram realizadas em fotomicroscópio de fluorescência Leica Leitz DMRBE. Em cada paciente, foram analisadas cerca de 10 metáfases e pelo menos cinco delas foram fotografadas, tanto para o diagnóstico positivo ou negativo da microdeleção que envolve a região 17p11.2.

Uma vez que a sonda utilizada liga-se especificamente à região 17p11.2, o diagnóstico positivo é feito pela ausência da hibridação, ou seja, a região estaria deletada em um dos cromossomos homólogos e no outro apareceria o sinal fluorescente.

Para não haver dúvidas quanto a interpretação do resultado devido a erros técnicos, as sondas contêm uma região controle (região cromossômica 17p13.3 – gene *SLI1*) que aparece marcada em vermelho (figura 6). Desta forma, paciente com SMS sem a microdeleção apresentam o par cromossômico 17 de cada

metáfase marcada com dois sinais fluorescentes, sendo um verde e um vermelho em cada um dos cromossomos.

Os portadores da SMS com microdeleção apresentam um cromossomo 17 com dois sinais fluorescentes, um verde e um vermelho, enquanto que o outro cromossomo 17 tem apenas o sinal vermelho fluorescente. A ausência do sinal verde comprova a microdeleção da região 17p11.2.

4.9 Análise estatística

Para comparar os achados citogenéticos com os dados clínicos presentes na literatura foi utilizado método estatístico simples, uma vez que a casuística é restrita, impossibilitando a utilização de outros testes.

5 RESULTADOS

5.1 Grupo amostral

Para este estudo foram selecionados 17 probandos, os quais constituíram o grupo amostral. Dos 17 pacientes estudados, doze foram encaminhados de outras unidades (APAEs do Estado de São Paulo ou outras Universidades de diferentes Estados do Brasil) e 7 pertenciam ao banco de dados do SAG – Botucatu os quais foram reconvocados. A tabela 3 mostra a origem dos pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 3: Origem de encaminhamento dos pacientes deste estudo.

Origem	Casos
APAE – Mauá, SP	4
APAE – Limeira, SP	9, 10
HC-FMRP	11, 12
UERJ	15, 16
IMIP	5, 6
HC-UFRS	7
SAG - Botucatu, SP	1, 2, 3, 8, 13, 14, 17

Para a realização deste estudo nos casos encaminhados ao SAG-Botucatu, foi enviado uma amostra biológica, TCLE assinado pelo responsável, os dados clínicos e as fotos, e para os casos pertencentes ao banco de dados do

SAG – Botucatu, foi coletado dos pacientes os dados clínicos, a assinatura do TCLE e as fotografias no ato da consulta.

5.2 Avaliação genético-clínica

As principais características da SMS evidenciadas nesta casuística, bem como as características descritas na literatura, são apresentadas nas tabelas 4. Os dados individuais, a documentação fotográfica dos pacientes e as análises citogenética encontram-se no anexo 03.

Cabe aqui ressaltar que todos os dados clínicos foram compilados pelo autor, quer das fichas de anamnese preenchidas pelos geneticistas clínicos, quer da literatura. Em nenhum momento o autor deste trabalho avaliou ou obteve dados clínicos de forma diferente.

A idade do início da investigação diagnóstica variou desde 1a e 9m até 24a, (média de 10a e 9 m).

Em oito casos não foi possível obter todos os dados de nascimento e dados antropométricos, na consulta, que sugeriram hipótese diagnóstica para SMS, devido a falta de memória do responsável durante a consulta e devido a falta de envio destes dados para o SAG-Botucatu pelos geneticistas responsáveis. Os dados antropométricos e sexos dos pacientes desta casuística estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Principais características dos 17 casos incluídos nesta casuística (casos 1 a 9).

CARACTERÍSTICAS GERAIS	CASOS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexo	F	M	M	M	M	F	F	M	F
Idade gestacional (semanas)	38	38	38	38	38	38	35	38	nr
Peso RN (percentil)	25	25	50	nr	10	50	nr	10	nr
Comprimento (percentil)	25	25	10	nr	50	10	nr	25	nr
Idade do 1º atendimento	13a	19a 5m	7a 6m	12a 6m	8a 4m	9a 6m	10a	1a 9m	10a
Peso (percentil)	90	25	50	nr	90	3	nr	10	nr
Estatura (percentil)	50	10	25	nr	50	3	nr	10	nr
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS									
Crâniofacial/músculo esquelético									
Braquicefalia	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Hipoplasia de face média	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Prognatismo relativo com a idade	+	+	+	-	+	+	+	+	nr
Face larga e de formato quadrado	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sinofre	nr	+	nr	+	+	+	-	nr	+
Lábio superior protuso e em “v” invertido	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Olhos encovados e distância intercantal diminuída	+	+	+	+	+	-	+	+	nr
Mãos pequenas e largas	+	+	+	+	+	+	+	+	nr
Otorrinolaringológica									
Anomalias de laringe e ouvido médio	nr	nr	nr	+	-	+	nr	+	nr
Voz rouca e grave	-	nr	nr	+	-	-	nr	+	nr
Neuro-comportamental									
Comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Letargia e pouca reatividade na infância precoce	+	+	+	+	+	+	+	+	nr
Hipotonia (até os 2 anos)	+	nr	nr	+	+	+	nr	+	+

	CASOS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Neuro-comportamental (continuação)									
Distúrbio do sono	+	-	nr	+	+	+	+	+	+
Inversão do ritmo circadiano da melatonina	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	+	nr
Atraso de fala	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Reflexos hipoativos	+	nr	nr	nr	-	nr	n	-	nr
Agressividade	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sinal de auto agressão	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sinais de neuropatia periférica	-	nr	nr	nr	nr	nr	-	nr	nr
Lamber os dedos como se folhassem páginas	nr	nr	-	+	-	+	nr	+	nr
Auto abraço	+	+	+	+	+	+	nr	nr	+
Poliembolocoilomania	+	nr	+	+	-	-	nr	+	-
Onicotilomania	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Disfunção da motricidade oral na infância precoce	+	-	nr	nr	+	+	nr	+	nr
Aspectos comuns									
Baixa estatura	+	nr	nr	+	+	+	+	+	nr
Escoliose	+	-	nr	+	-	-	+	-	+
Discreto alargamento dos ventrículos cerebrais	nr	nr	nr	+	nr	nr	nr	nr	nr
Insuficiência velo-faringeana	+	nr							
Anorm. oftalmológicas (anomalia de íris, microcórnea)	+	nr	nr	+	+	+	nr	+	nr
Anormalidades do sono REM (Movimento Rápido do Olho)	nr	nr	nr	nr	nr	+	nr	nr	nr
Hipercolesterolemia / Hipertrigliceridemia	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Relato de constipação	+	nr	nr	nr	-	+	-	-	+
Anormalidades ao Eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes	+	nr	nr	+	-	nr	nr	-	nr
Cardiopatía	nr	nr	nr	nr	-	-	nr	nr	+
Anormalidades da função tireoidiana	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Epilepsia	nr	nr	nr	nr	-	-	-	-	nr
Hipogenitalismo nos meninos	-	nr	nr	nr	-	-	-	nr	-

	CASOS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Aspectos comuns (continuação)									
Anormalidades renais ou do trato urinário	nr	nr	nr	nr	-	-	nr	nr	+
Anormalidades do antebraço	nr	nr	nr	nr	-	-	-	-	nr
Fenda lábio-palatina	-	-	nr	-	-	-	-	-	-
Deslocamento de retina	nr	nr	nr	nr	-	nr	nr	-	nr
Obesidade	nr	nr	nr	-	+	nr	-	-	-
Alteração Odontológica	nr	+	nr	+	+	+	+	+	nr
EXAMES COMPLEMENTARES									
Cariótipo em alta resolução	del(17p)	46,XY	46,XX						
FISH del 17p(11.2) - <i>FLII</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-
FISH del 17p(11.2) - <i>RAI1</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-

(+) presente

(-) ausente

(nr) não referido

* 46,XX,del(17)(p11.2p11.2) para pacientes do sexo feminino e 46,XY,del(17)(p11.2p11.2) para pacientes do sexo masculino.

Tabela 4: Principais características dos 17 casos incluídos nesta casuística (casos 10 a 17) (continuação).

CARACTERÍSTICAS GERAIS	CASOS								Freq
	10	11	12	13	14	15	16	17	
Sexo	F	M	F	M	M	M	F	M	10H:7F
Idade gestacional (semanas)	36	39	39	38	36	nr	nr	38	
Peso RN (percentil)	50	50	50	75	25	nr	nr	50	
Comprimento (percentil)	nr	10	25	25	50	nr	nr	3	
Idade do 1º atendimento	8a	6a	8a	12a	24a	6a	14a	15a	
Peso (percentil)	nr	nr	nr	50	3	nr	nr	50	
Estatura (percentil)	nr	nr	nr	50	3	nr	nr	50	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS									
Crâniofacial/músculo esquelético									
Braquicefalia	+	+	+	+	-	-	+	-	11/17
Hipoplasia de face média	+	+	+	+	+	+	+	+	17/17
Prognatismo relativo com a idade	+	+	-	+	+	+	+	-	13/16
Face larga e de formato quadrado	+	+	+	-	+	-	+	-	13/17
Sinofre	+	-	+	nr	+	-	+	+	10/13
Lábio superior protuso e em “v” invertido	-	-	+	-	+	+	+	+	14/17
Olhos encovados e distância intercantal diminuída	-	+	-	+	+	-	+	+	12/16
Mãos pequenas e largas	+	-	+	+	+	-	+	-	13/16
Otorrinolaringológica									
Anomalias de laringe e ouvido médio	-	-	-	nr	-	nr	-	-	3/10
Voz rouca e grave	+	+	+	+	+	nr	-	+	8/12

	CASOS								Freq.
	10	11	12	13	14	15	16	17	
Neuro-comportamental									
Comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento	+	+	+	+	+	+	+	+	17/17
Letargia e pouca reatividade na infância precoce	+	-	+	+	+	+	+	-	14/16
Hipotonia (até os 2 anos)	+	-	+	+	+	+	+	+	14/16
Distúrbio do sono	+	+	+	+	+	+	+	+	15/16
Inversão do ritmo circadiano da melatonina	-	+	+	+	nr	+	nr	nr	5/6
Atraso de fala	+	+	+	+	+	+	+	+	17/17
Reflexos hipoativos	-	-	-	+	+	nr	nr	+	4/10
Agressividade	+	-	+	+	-	+	+	-	14/17
Sinal de auto agressão	+	+	+	+	+	-	+	+	16/17
Sinais de neuropatia periférica	-	-	-	+	+	nr	nr	+	3/8
Lamber os dedos como se folhassem páginas	-	+	+	nr	-	nr	+	-	6/11
Auto abraço	+	-	+	-	-	+	-	+	11/15
Poliembolocoilomania	+	-	-	+	-	-	-	-	6/15
Onicotilomania	+	+	+	-	+	nr	+	+	14/16
Disfunção da motricidade oral na infância precoce	+	+	-	+	+	nr	nr	+	9/11
Aspectos comuns									
Baixa estatura	+	-	+	-	+	-	-	+	10/14
Escoliose	+	-	-	-	+	+	-	+	8/16
Discreto alargamento dos ventrículos cerebrais	+	-	nr	nr	nr	-	-	nr	2/5
Insuficiência velo-faríngea	-	nr	-	nr	nr	nr	nr	nr	1/3
Anorm. oftalmológicas (anomalia de íris, microcórneia)	-	-	-	nr	nr	+	nr	+	7/10
Anormalidades do sono REM (Movimento Rápido do Olho)	nr	nr	nr	+	nr	nr	nr	nr	2/2
Hipercolesterolemia / Hipertrigliceridemia	-	nr	nr	nr	nr	nr	-	-	0/3
Relato de constipação	+	+	+	+	+	+	-	-	9/14

	CASOS								Freq.
	10	11	12	13	14	15	16	17	
Aspectos comuns (continuação)									
Anormalidades ao Eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes	+	-	-	+	+	-	-	nr	5/11
Cardiopatía	+	+	-	+	-	-	-	-	4/11
Anormalidades da função tireoidiana	+	-	-	+	-	-	-	-	2/8
Epilepsia	-	-	nr	+	+	nr	+	+	4/11
Hipogenitalismo nos meninos	-	-	-	nr	nr	-	-	-	0/4
Anormalidades renais ou do trato urinário	+	-	nr	nr	nr	nr	nr	-	2/6
Anormalidades do antebraço	-	-	-	nr	+	-	-	+	2/11
Fenda lábio-palatina	-	-	-	-	-	-	-	-	0/16
Deslocamento de retina	-	-	-	nr	-	-	-	-	0/9
Obesidade	+	-	-	-	-	-	nr	-	2/12
Alteração Odontológica	nr	+	-	+	+	nr	nr	+	9/10
EXAMES COMPLEMENTARES									
Cariótipo em alta resolução	46,XX,inv9	46,XY	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX	46,XY	
FISH del 17p(11.2) - <i>FLII</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	
FISH del 17p(11.2) - <i>RAI1</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	

(+) presente

(-) ausente

(nr) não referido

* 46,XX,del(17)(p11.2p11.2) para pacientes do sexo feminino e 46,XY,del(17)(p11.2p11.2) para pacientes do sexo masculino.

5.3 Avaliação citogenética

Dos 17 pacientes estudados, sete casos (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7) apresentaram a microdeleção da região 17p11.2, tanto pela técnica de bandamento GTG, GTG em alta resolução e FISH. Todos os pacientes acima apresentaram deleção por FISH para o gene *FLII* e para o gene *RAI1*. Os demais pacientes (8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17) apresentaram cariótipo normal em alta resolução e não apresentaram deleção por FISH para o gene *FLII* e para o gene *RAI1*. Apenas um caso sem a deleção da região 17p11.2 (caso 10) apresentou um cariótipo com uma inversão pericêntrica do cromossomo 9 (inv 9), considerada uma variante normal da população sem significado clínico.

5.4 Comparação das características clínicas dos pacientes com e sem microdeleção da presente casuística.

Na tabela 5 encontram-se as características gerais da SMS subdivididas em dois grupos: os pacientes com microdeleção e os pacientes sem microdeleção.

Tabela5: Características gerais dos pacientes deste estudo com síndrome de Smith-Magenis com e sem microdeleção.

Características Gerais	Pacientes	
	com deleção (n=7)	sem deleção (n=10)
Sexo	4M : 3F	6M : 4F
Idade Gestacional (semanas)	38	37.7
Peso de nascimento ≤ P10	1	1
Comprimento ao nascimento ≤ P10	1	2
Idade do 1º atendimento	11.4	11
Peso < P5	1	1
Estatua < P5	2	2

Na tabela 6 constam as freqüências dos sinais clínicos dos pacientes deste estudo, com e sem deleção, confrontando-os com a literatura.

Segundo Willians *et al.*, (2009) o termo "síndrome de Smith-Magenis-*like*" (SMS-*like*) é utilizado para os casos que apresentam características clínicas da SMS e não apresentam deleção 17p11.2 ou mutação do gene *RAI1*, sendo assim indistinguíveis fenotipicamente dos casos que as apresentam. Assim, os pacientes deste estudo que não apresentaram a deleção para o gene *RAI1* foram denominados de SMS-*like*, uma vez que o sequenciamento deste gene não foi utilizado como metodologia investigativa neste trabalho.

Tabela 6: Frequência dos sinais clínicos da síndrome de Smith-Magenis nos pacientes deste estudo com e sem microdeleção comparados com a literatura.

	SMS - del(17p)		SMS - like	
	Presente casuística	Literatura*	Presente casuística	Literatura*
Craniofacial/músculo esquelético				
Braquicefalia	5/7	79%	6/10	47%
Hipoplasia de face média	7/7	90%	10/10	
Prognatismo relativo com a idade	6/7	50%	7/9	
Face larga e de formato quadrado	6/7	80%	7/10	
Sinofre	4/5	30-65%	6/8	
Lábio superior protuso e em “v” invertido	7/7	70-90%	7/10	
Olhos encovados e distância intercantal diminuída	6/7		6/9	
Mãos pequenas e largas	6/6		6/9	
Otorrinolaringológica				
Anomalias de laringe e ouvido médio	2/3	63%	1/7	64%
Voz rouca e grave	1/5	86%	7/8	50%
Neuro-comportamental				
Comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento	7/7	100%	10/10	100%
Letargia e pouca reatividade na infância precoce	5/5		7/9	
Hipotonia (até os 2 anos)	4/4	71%	9/10	72%
Distúrbio do sono	5/6	88%	10/10	97%
Inversão do ritmo circadiano da melatonina	-----		5/7	
Atraso de fala	7/7	90%	10/10	
Reflexos hipoativos	1/3		3/7	
Agressividade	7/7		7/10	
Sinal de auto agressão	7/7		9/10	
Sinais de neuropatia periférica	0/2	86%	3/6	72%
Lamber os dedos com se fosse virar páginas	2/4		4/7	
Auto abraço	6/6	63%	5/9	55%
Poliembolocoilomania	3/5	25-85%	3/10	
Onicotilomania	6/7	25-85%	8/9	
Disfunção da motricidade oral na infância precoce	3/3	85%	6/7	70%

Tabela 6: Frequência dos sinais clínicos da síndrome de Smith-Magenis nos pacientes deste estudo com e sem microdeleção comparados com a literatura (continuação).

	SMS - del(17p)		SMS - like	
	Presente casuística	Literatura*	Presente casuística	Literatura*
Aspectos comuns				
Baixa estatura	5/5	67%	5/9	43%
Escoliose	3/6	32%	5/10	34%
Discreto alargamento dos ventrículos cerebrais	1/1		1/4	
Insuficiência velo-faríngea	1/1		0/2	
Anorm. oftalmológicas (anomalia de íris, microcórnea)	4/4	87%	3/5	59%
Anormalidades do sono REM (Movimento rápido dos olhos)	1/1		1/1	
Hipercolesterolemia / Hipertrigliceridemia	-----		0/3	
Relato de constipação	2/4	95%	7/10	67%
Anormalidades ao EEGs (Eletrencefalograma) / crises convulsivas evidentes	2/3		3/8	
Cardiopatía	0/2	31%	4/9	11%
Anormalidades da função tireoidiana	-----		2/8	
Epilepsia	0/3	28%	4/7	56%
Hipogenitalismo nos meninos	0/1		0/3	
Anormalidades renais ou do trato urinário	0/2	15-30%	2/4	
Anormalidades do antebraço	0/3		2/8	
Fenda lábio-palatina	0/7	15%	0/10	2%
Deslocamento de retina	0/6		0/8	
Obesidade	1/3	33%	1/9	53%
Alteração odontológica	4/4	54%	5/6	73%

*Segundo Elsea & Girirajan (2008); Williams et al., (2009).

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico de SMS é baseado inicialmente na suspeita clínica da doença seguida de confirmação molecular do defeito cromossômico ou gênico. Para a realização da suspeita clínica faz-se necessário a verificação dos sinais clínicos mais freqüentes.

Neste estudo comparamos os sinais clínicos de 17 pacientes com suspeita de SMS sendo que sete apresentaram a deleção 17p11.2 (SMS-del) e em dez pacientes não foi verificada a deleção dos genes *FLII* e *RAI1* por FISH, e também não foram realizados estudos moleculares do gene *RAI1* ou CGH-array. Estes dez casos são tratados aqui como SMS-like.

6.1 Características clínicas

A proporção sexual verificada no grupo amostral (17 casos) foi de 1,42H:1F e nos subgrupos SMS-del e SMS-like foi de 1,3H:1F, 1,5H:1F, respectivamente. Estas proporções sexuais não diferem significadamente do esperado de 1H:1F, conforme observado no trabalho de Gropman, *et al.*, (2006).

A maioria dos pacientes (14/17) teve idade gestacional de 37-40 semanas, sendo um caso de SMS-del e dois casos de SMS-like com prematuridade (35, 36, 36 respectivamente) (Casos 7, 10 e 14). A taxa de prematuridade no Brasil é de 8% (DATASUS, 2006), e desta forma nosso grupo amostral está dentro do esperado ($\chi^2 = 0.4961$).

Neste estudo, a maioria dos casos apresentou peso e comprimento ao nascimento na faixa de normalidade conforme já descrito por Gropman, Duncan & Smith (2006).

A idade dos pacientes no primeiro atendimento pelo geneticista foi de 10a e 9m (1a e 9m até 24a), sendo que para os pacientes SMS-del foi de 11a e 4m (12a e 6m até 19a e 5m) e para os pacientes SMS-like foi de 10a e 5m (1a e 9m até 24a).

No primeiro atendimento, dois pacientes (um caso SMS-del e um caso SMS-like) estavam abaixo do percentil 5 para peso e estatura (casos 6 e 14 respectivamente). As consultas genético-clínicas posteriores observaram que 5/5 dos casos SMS-del e 5/9 dos casos SMS-like apresentaram baixa estatura. Este sinal clínico está presente em 67% dos pacientes adultos da literatura.

Em geral, as características clínicas dos dois subgrupos (SMS-del e SMS-like) diferem muito pouco entre si, quer no nosso grupo amostral, que nos trabalho de Elsea & Girirajan (2008) e Williams, *et al.*, (2009). Em genética clínica, as diferenças entre frequências é considerada quando $\geq 20\%$ entre os grupos.

Assim, na comparação das características clínicas entre os dois subgrupos (SMS-del e SMS-like) da presente casuística, verificamos que os sinais lábio superior protuso e em “v” invertido (7/7 – 7/10), olhos encovados e distância intercantal diminuída (6/7 – 6/9), anomalias de laringe e ouvido médio (2/3 – 1/7), letargia e pouca reatividade na infância precoce (5/5 – 7/9), agressividade (7/7 – 7/10), auto-abraço (6/6 – 5/9), poliembolocoilomania (3/5 – 3/10), baixa estatura (5/5 – 5/9), anormalidades oftalmológicas (4/4 – 3/5), anormalidades ao EEGs / crises convulsivas evidentes (2/3 – 3/8) e obesidade (1/3 – 1/9) estavam mais frequente no subgrupo SMS-del, e todos os sinais clínicos avaliados apresentaram-se com frequências similares, demonstrando a eficácia dos critérios diagnósticos neste trabalho.

A comparação dos sinais clínicos do subgrupo SMS-del da presente casuística com o subgrupo SMS-del da literatura (ELSEA & GIRIRAJAN, 2008; WILLIAMS *et al.*, 2009) mostra que os sinais clínicos prognatismo relativo com a idade (6/7 – 50%), hipotonia (até os dois anos) (4/4 – 71%), auto-abraço (6/6 – 66%), baixa estatura (5/5 – 67%) e alteração odontológica (4/4 – 54%) estavam mais frequentes nos pacientes brasileiros em relação aos descritos na literatura, provavelmente devido a indução, através da lista de sinais clínicos elaborada para avaliação clínica pelos médicos geneticistas clínicos brasileiros (Anexo 02). Os sinais clínicos constipação intestinal (2/4 – 95%) e voz rouca e grave (1/5 – 86%) estavam com frequências inferiores no subgrupo de pacientes brasileiros em relação à literatura. A característica voz rouca e grave é bastante subjetiva e relato de constipação intestinal pode ser subjetivo ou refletir hábitos alimentares diferentes.

O subgrupo SMS-*like* descrito por Williams *et al.*, (2009), em 52 pacientes foi referido como não possuindo deleção 17p11.2 ou mutação no gene *RAI1*. O presente subgrupo SMS-*like* somente diz respeito a pacientes sem a deleção 17p11.2, necessitando ainda neste subgrupo realizarmos os estudos moleculares. Porém, para efeitos comparativos consideramos os dois subgrupos (SMS-*like* da presente casuística e SMS-*like* da literatura), e verificamos que voz rouca e grave (7/8 – 50%) e cardiopatia (4/9 – 11%) estavam mais frequentes nos pacientes SMS-*like* brasileiros e anomalias de laringe e ouvido médio (1/7 – 64%), sinais de neuropatia periférica (3/6 – 72%) e obesidade (1/9 – 53%) estavam mais frequentes no subgrupo internacional.

Destas comparações, muito embora tenhamos feito aqui algumas considerações, demonstramos a similaridade do diagnóstico de SMS nos subgrupos SMS-del e SMS-*like* tanto brasileiro quanto da literatura.

Segundo Williams *et al.*, (2009), os casos sem deleção 17p11.2 e sem alterações moleculares demonstram que outras vias para a etiologia de SMS podem ainda ser desvendadas, demonstrando claramente a heterogeneidade genética desta condição.

6.2 Análise citogenética

A análise citogenética proposta neste trabalho foi de: a) analisar inicialmente, metáfases em bandamento GTG resolução de 300-400 bandas, b) analisar prometáfases em bandamento GTG resolução superior a 550 bandas, c) realizar FISH para detectar deleção do gene *FLII* e d) realizar FISH para detectar a deleção do gene *RAI1*.

Todos os 17 casos foram analisados em metáfases (etapa a), sendo que em sete casos detectamos a deleção 17p. Nos dez casos restantes foram realizadas as análises em prometáfases (etapa b) onde não foi observada a deleção. Nos sete casos anteriormente detectados com a deleção 17p, as análises por FISH demonstraram que tanto o gene *FLII* e como o gene *RAI1* também estavam deletados. Nos 10 casos em que não foi evidenciada a deleção 17p, análises de FISH demonstraram que os genes *FLII* e *RAI1* estavam presentes nos dois cromossomos 17 de cada célula.

Salman *et al.*, 2004 sugerem que todas as deleções em 17p11.2 podem ser detectadas pela análise citogenética com resolução de bandamento de 550 bandas ou mais. Em nosso grupo amostral pudemos detectar tal deleção em

resolução de bandamento de 300 a 400 bandas, isto pode ser devido a experiência em citogenética do nosso grupo ou por indução de verificação dos cromossomos 17 devido a hipótese diagnóstica.

Muito embora só tenhamos sete casos com a deleção 17p11.2, a análise por FISH apresentou-se idêntica em qualquer das duas metodologias empregadas (etapas c e d), não nos permitindo inferir superioridade entre elas. Uma vez que o gene *RAI1*, quer deletado, quer mutado (mutação de ponto), tem sido apontado como o principal gene responsável por grande parte do fenótipo de SMS, sugerimos sempre a utilização da sonda que detecta a presença/ausência deste gene pela análise de FISH.

7 CONCLUSÃO

- 1- Utilização de ficha clínica específica para preenchimento do geneticista clínico é extremamente útil na definição da hipótese diagnóstica de SMS.
- 2- No grupo amostral com hipótese diagnóstica de SMS, 40% apresentaram deleção 17p11.2.
- 3- Não ocorreram diferenças significativas entre as características clínicas do grupo amostral brasileiro comparado com os publicados na literatura.
- 4- Não ocorreram diferenças significativas entre as características clínicas dos subgrupos SMS-del e SMS-like da presente casuística comparados entre si e com os subgrupos descritos na literatura internacional.
- 5- A análise citogenética induzida para o cromossomo 17 pode comprovar a deleção 17p por bandamento GTG resolução de 300 a 400 bandas.
- 6- Todos os sete casos com deleção 17p11.2 também apresentaram deleção dos genes *FLII* e *RAI1*.
- 7- Sugerimos a utilização da sonda que detecta a presença/ausência do gene *RAI1* na técnica de FISH para o diagnóstico da SMS.
- 8- Todos os casos com hipótese diagnóstica para SMS sem deleção 17p11.2, com os genes *FLII* e *RAI1* não deletados devem ser analisados por técnicas de genética molecular (qPCR, MLPA, CGH-array, etc).
- 9- Trata-se aqui da maior amostra brasileira de SMS já descrita.

8. REFERÊNCIAS

ALEXANDER G.R. *et al.* United States national reference for fetal growth.

Obstetrics and Gynecology, v.87, p.163-168, 1996.

ALLANSON, J.E.; GREENBERG, F.; SMITH, A.C. The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. **Journal of Medical Genetics**, v.36,

n.5, p.394-397, 1999.

ANDRIEUX, J. *et al.* Genotype-phenotype correlation of 30 Smith-Magenis Syndrome patients using CGH-array: cleft palate in SMS is associated with larger deletions. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, p. 537-340, 2007.

BABA, M. *et al.* Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling.

Proceedings of the National Academy of Sciences, v.44, p.15552-15557, 2006.

BI, W. *et al.* Reciprocal crossovers and a positional preference for strand exchange in recombination events resulting in deletion or duplication or chromosome 17p11.2. **American Journal Human Genetics**, n.73, p.1302-1315, 2003.

BOUDREAU, E. A. *et al.* Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with atypical interstitial

17p11.2 deletion. **American Journal of Medical Genetics part A**. n.149A, p.1382-1391, 2009.

CABRAL DE ALMEIDA, J.C.; FAGUNDES, D.R.; MARTINS, R.R. Interstitial deletion of (17)(p11.2). A microdeletion syndrome: Another exemple. **Annual Genetics**, v.32, n.3, p. 184-186, 1989.

CAMPBELL, H. D. *et al.* Genomic structure, evolution, and expression of human FLII, a gelsolin and leucine-rich-repeat family member: overlap with LLGL. **Genomics**, v.42, p.46-54, 15 May 1997.

CHEN, K. S. *et al.* The human homologue of the *Drosophila melanogaster* flightless-I gene (*flil*) maps within the Smith-Magenis microdeletion critical region in 17p11.2. **American Journal of Human Genetics**. v.56,p.175-182, 1995.

CHEN K.S. *et al.* Homologous recombination of the flanking repeat gene cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. **Natural Genetics**, n.17, p154-163. 1997.

CLARKE, D.J.; BOER, H. Problem behaviors associated with deletion Prader-Willi, Smith-Magenis, and Cri Du Chat syndromes. **American Journal on Mental Retardation**, v.103, p.264-271, 1998.

DATASUS. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 04/02/2010.

DE LEERSNYDER H. *et al.* Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. **Journal of Pediatrics**, n.139, p.111-116, 2001.

DE LEERSNYDER, H. *et al.* Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome: from symptoms to treatment. **Trends in Endocrinology Metabolism**, v.17, n.7, p.291-298, 2006.

DYKENS, E.M.; SMITH, A.C. Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. **Journal of Intellectual Disability Research**, v.6, n.42, p.481-489, 1998.

DYKENS, E.M. Measuring behavioral phenotypes: provocations from the “new genetics”. **American Journal Mental Retardation**, v.5, n.99, p.522-532, 1995.

DYKENS, E.M.; HODAPP, R.M.; FINUCATE, B.M. **Genetics and mental retardations syndromes: a new look at behavior and interventions**. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co, 2000.

EDELMAN E. *et al.* Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a metanalysis of 105 cases. **Clinical Genetics**, v.71, p.540-550, 2007.

ELSEA, S. H.; GIRIRAJAN, S. Smith-Magenis syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.16, p. 412-421, 2008.

FINUCANE, B.M. *et al.* The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. **Developmental Medicine Child Neurology**, v.36, n.1, p.78-83, 1994.

FINUCANE, B.; DIRRIGL, K.H.; SIMON, E.W. Characterization of self-injurious behaviors in children and adults with Smith-Magenis syndrome. **American Journal Mental Retardation**, v.106, n.1, p.52-58, 2001.

GIRIRAJAN, S. *et al.* RAI1 variation in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletion. **Journal Medicine Genetics**, n.42, p.820-828, 2005.

GIRIRAJAN, S. *et al.* Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. **Genetics in Medicine**. v.8, n.7, p.417-427, 2006.

GIRIRAJAN, S. *et al.* Smith-Magenis Syndrome and Moyamoya Disease in a patient with del (17)(p11.2p13.1). **American Journal Genetics Part A**. n.143, p.999-1008, 2007.

GIRIRAJAN, S. *et al.* A functional network module for Smith-Magenis syndrome. **Clinical Genetics**, p.1-11, 2009.

GREENBERG F. *et al.* Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2). **American Journal of Medical Genetics**, v.49, n.6, p.1207-1218, 1991.

GREENBERG F. *et al.* Multi-disciplinary clinical study on smith-magenis syndrome (deletion 17p11.2). **American Journal of Medical Genetics**, v. 62, n. 3, p. 247-254, 1996.

GROPMAN, A.L.; DUNCAN, W.C.; SMITH, A.C. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). **Pediatric Neurology**, v.34, n.5, p.337-350, 2006.

GROPMAN, A.L. *et al.* New developments in Smith-Magenis syndrome (del17p11.2). **Current Opinion in Neurology**, v.20, p.125-134, 2007.

HARRIS, J. C. Behavioral phenotypes in mental retardation unlearned behaviours. **Advanced Development Disorders**, v.1, p.77-106, 1987.

KEARNEY L. Molecular cytogenetics. **Best Practice Research Clinical Haematology**, n.14, p.645-669, 2001.

LLERENA, J.R.; ALMEIDA, J.C.C. Cytogenetic and molecular contributions to the study of mental retardation. **Genetics and Molecular Biology**, v.21, n.2, p.273-279, 1998.

LUPSKI, J.R. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. **Trends Genetics**, v.14, p.417–422, 1998.

LUPSKI, J.R. Genomic disorders recombination-based disease resulting from genome architecture. **American Journal Human Genetics**. v.72, p.246-252, 2003.

McNEIL N.; RIED T. Novel molecular cytogenetic techniques for identifying complex chromosomal rearrangements: technology and application in molecular medicine. **Review in Molecular Medicine**. n.2, p.1-14, 2000.

MOORHEAD, O.S. *et al.* Chromosome preparations of leukocyte cultures from human peripheral blood. **Experimental Cell Research**, v.20, p.613-616, 1960.

NCBI - National Center Biotechnology Information. **Entrez Gene**. Bethesda: NCBI, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10743?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Gene.Gene_ResultsPanel.Gene_RVDocSum>. Acesso em: 25/01/2010.

NYHAN, W. L. Behavioral phenotypes in organic genetics diseases. Presidential address to the Society for pediatric research. **Pediatrics Research**, v.6, p. 1-9, 1972.

OMIM – On line Inheritance in Man. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>. Acesso em: 03/02/2010.

PITTET, O. *et al.* Diagnosis of Birt-Hogg-Dube syndrome in a patient with spontaneous pneumothorax. **The Annals of Thoracic Surgery**, v.82, p.1123-1125, 2006.

POTOCKI L. *et al.* Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. **Journal Medical Genetics**, n.37, p.428-433, 2000.

POTOCKI L. *et al.* Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. **Genetics in Medicine**, v.5, p.430-434, 2003.

RACHID, R. *et al.* TACI mutation in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. **Current Allergy and Asthma Reports**, v.6, p.357-362, 2006.

SALMAN M.; JHANWAR S.C.; OSTRER H. Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? **Clinical Genetics**, n.66, p.265-275. 2004.

SCHIMICKEL, R.D. Contiguous gene syndromes: A component of recognizable syndromes. **Journal Pediatrics**, v.109, p.231-241, 1986.

SEABRIGHT, M. A. Rapid banding technique for human chromosomes. **Lancet**, v. 2, p. 971-972, 1971.

SHAFFER, L.G.; LEDBETTER, D.H.; LUPSKI, J.R. Molecular cytogenetics of contiguous gene syndromes: mechanisms and consequences of gene dosage imbalance. In: SCRIVER, C.R.; et al. (Eds.) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. New York: McGraw-Hill, 2001, p.1291-1327.

SHAFFER, L.G.; TOMMERUP, N. **An International System for Human Cytogenetic Nomenclature**. ed. Switzerland:Karger, 2005.

SHAFFER, L.G. *et al.* The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetics methods of the past, new technologies for the future. **American Journal Genetics Part C**, n.145, p.335-345, 2007.

SHAW C.J.; LUPSKI, J.R. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic bases of diseases. **Human Molecular Genetics Supplement**, v.13, p.57-64, 2004.

SHELLEY, B.P.; ROBERTSON, M.M. The neuropsychiatry and multisystem features of the Smith-Magenis syndrome: a review. **Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience**, v.17, n.1, p.91-97, 2005.

SHELLEY, B.P.; ROBERTSON, M.M.; TURK, J. An individual with Gilles de la Tourette syndrome and Smith-Magenis microdeletion syndrome: is chromosome 17p11.2 a candidate region for Tourette syndrome putative susceptibility genes? **Journal Intellectual Disability Research**, v.51, n. 8, p.620-662, 2007.

SHIFMAN A.; CHANANNEL I. Prevalence of taurodontism found in radiographic dental examination of 1200 young adult Israeli patients. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v.6, n.4, p.200-203, 1978.

SLAGER, R.E. *et al.* Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. **Nature Genetics**, v.33, n.4, p.466-468, 2003

SMITH, A.C. *et al.* Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. **American Journal Medical Genetics**, v.24, p.393-414, 1986.

SMITH, A.C.; DYKENS, E.; GREENBERG, F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). **American Journal Medical Genetics**, v.81, n.2, p.179-185, 1998.

SMITH, A.C. *et al.* Growth assessment of Smith-Magenis syndrome. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, 54., 2004, Toronto. **Proceedings**. Toronto, 2004. p.145.

SMITH, A.C.; MAGENIS, R.E.; ELSEA, S.H. Overview of Smith-Magenis syndrome. **Journal of the Association of Genetic Technologists**. v.31, p.163-167, 2005.

SMITH, A.C.M. *et al.* **Smith-Magenis syndrome**. Disponível em: <<http://www.geneclinics.org>>. Acessado em: 10 nov. 2009.

SPINNER, N.B.; EMANUEL, B. Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: RIMOIN D.L.; et al. (Eds.). **Principles and practice of medical genetics**. 4.ed. London: Churchill Livingstone, , 2002. p.1202-1236.

STANKIEWICS, P.; LUPSKI, J.R. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. **Trends Genetics**, v.18, p.74-82, 2002.

TOMANA, N. *et al.* Craniofacial and dental phenotype of Smith-Magenis syndrome. **American Journal Medical Genetics Part A**. v.140A, p.2556-2561, 2005.

UDWIN, O.; WEBBER, C.; HORN, I. Abilities and attainment in Smith-Magenis syndrome. **Developmental Medical Children Neurologic**, v.43, p.823-828, 2001.

VLANGOS, C.N.; YIM, D.K.; ELSEA, S.H. Refinement of the Smith-Magenis syndrome critical region to approximately 950kb and asseSMSent of 17p11.2 deletions. Are all deletions created equally? **Molecular Genetics and Metabolism**, v.79, n.2, p.134-141, 2003.

VLANGOS, C.N. *et al.* Diagnostic FISH probes for del(17)(p11.2p11.2) associated with Smith-Magenis syndrome should contain the RAI1 gene. **American Journal Medical Genetics**, v.132, p.278-282, 2005.

WILLIAMS, S.R. *et al.* Array comparative genomic hybridization of 52 subjects with a Smith-Magenis-*like* phenotype: identification of dosage-sensitive loci also associated with schizophrenia, autism and developmental delay. **Journal Medical Genetics**. 2009. Epub ahead of print.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The incidence of low birth weight: A critical review of available information. **World Health Statistics Quarterly**, v.33, p.197-224, 1980.

YUNES, J.J. High resolution of human chromosomes. **Science**, v.191, p.1268-1270, 1976.

ANEXOS

nexo1: Aspectos éticos



Depto. de Genética - Inst. de Biociências – UNESP
 Tel. (14) 3811-6016 Fone/Fax (14) 3815-3131
 Cx.P. 529 18618-000 Botucatu/SP
 email: sag@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Nós estamos convidando vocês a participarem de projeto de pesquisa intitulado “Refinamento citogenético da região 17p11.2 em portadores do Síndrome de Smith-Magenis” do Serviço de Aconselhamento Genético (SAG) – UNESP – Botucatu cujo responsável é o Bruno Faulin Gamba e gostaríamos que vocês soubessem que:

- Participar deste projeto é uma opção de vocês, podendo decidir participar ou não; Caso vocês decidirem não participar ou desistirem de participar a qualquer momento vocês não perderão nenhum benefício ou tratamento que estiverem fazendo nesta instituição (UNESP – Botucatu).
- Em qualquer momento você terá a liberdade de buscar junto aos responsáveis pelo projeto, esclarecimentos de qualquer natureza, inclusive os relativos a metodologia de trabalho.
- Sua participação nesta pesquisa é total e completamente isenta de qualquer ônus Financeiro. Caso você venha a ter qualquer despesa decorrente de sua participação nesta pesquisa, será imediatamente ressarcido, mediante a devolução dos valores despendidos.
- Você receberá uma cópia desse Termo de Consentimento Livre Esclarecido.
- O presente trabalho tem por **Objetivos:**

1- Realizar exames citogenéticos de alta resolução para caracterizar a deleção da região 17p11.2 nos pacientes brasileiros portadores de SMS;

2- Realizar exame molecular citogenético nos pacientes brasileiros portadores da SMS, pela técnica de FISH para a detecção da microdeleção da região 17p11.2;

3- Correlacionar os achados fenotípicos (clínicos) com os achados citogenéticos;

- Se vocês decidirem participar gostaríamos de informar-lhes que:

a) iremos coletar uma amostra de 6ml de sangue (1 colher de sopa) do portador da síndrome Smith-Magenis e de seus pais.

b) A coleta de sangue pode causar algum desconforto físico e existe um risco de ocorrer uma mancha roxa (hematoma) na região da coleta.

c) Os resultados deste estudo talvez não sejam de benefício imediato para você ou sua família.

d) Vocês estarão colaborando para aumentar o nosso conhecimento sobre a origem da síndrome de Smith-Magenis.

e) O material biológico (DNA) será armazenado em nossos bancos de estoque e poderá ser usado em futuras pesquisas por fatores genéticos, relacionados com a síndrome de Smith-Magenis, que venha a ser descobertos, diante de nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, após vocês serem novamente constatados e dando nova autorização.

f) OS resultados poderão demorar meses para ficarem prontos.

g) Assim que existam resultados, estes serão apresentados a vocês pelos responsáveis.

h) Os resultados deverão ser publicados em revistas científicas que circulam entre os profissionais da saúde que tenham interesse nesta área.

i) Sempre que ocorrerem publicações científicas, a sua identidade, de seu filho ou sua família será mantida em absoluto sigilo.

j) Somente pesquisadores envolvidos com o projeto terão acesso aos dados completos, não sendo permitido o acesso aos dados por terceiros.

k) Os resultados dos exames realizados estarão disponíveis no prontuário do portador da síndrome de Smith-Magenis do Serviço de Aconselhamento Genético – UNESP.

l) Os pesquisadores se responsabilizam por reparar danos eventuais associados e/ou decorrentes da pesquisa, sejam eles imediatos ou tardios, inclusive no que diz respeito às indenizações.

Eu, _____ portador do R.G. nº _____ (responsável pelo paciente) concordo em participar do projeto de pesquisa “refinamento citogenético da região 17p1.2 em portadores da síndrome de Smith-Magenis”. Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens acima mencionados e minha participação é voluntária por opção própria.

Nome _____ do
Paciente: _____ data: _____

Assinatura

Nome do responsável:

Responsável: Bruno Faulin Gamba

Fone: (14) 3814-6229

Endereço: Rubião Junior S/N – UNESP – Campos de Botucatu – Depto. de Genética – Serviço de Aconselhamento Genético

Botucatu/SP – CEP: 18.618-000

gamba_sp@yahoo.com.br

Eu, _____ portador do R.G. nº _____.

- Autorizo
 Não Autorizo

que minha amostra de DNA fique depositada no Banco de DNA do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu.

Assinatura
Nome do responsável:



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 11 de fevereiro de 2008

Of. 014/08-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Danilo Moretti Ferreira
Departamento de Genética
Instituto de Biociências

Prezado Prof. Danilo.

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "**Refinamento Citogenético da região 17p11.2 em portadores da síndrome de Smith-Magenis**", que será conduzido por Bruno Faulin Gamba, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 11/02/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO** sem necessidade de envio à CONEP, pois cumpre a Resolução 340/2004. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,


Sueli Aparecida Garcia
Secretário do CEP/Subst.

FICHA DE ANAMNESE

1. Identificação:

Nome:----- Nasc.:-----

Data:----- RG:-----

Idade:----- Local:-----

Mãe:----- Idade:-----

Profissão:-----

Pai:----- Idade:-----

Profissão:-----

Endereço:-----

Telefone:-----

2. Dados gestacionais e antecedentes maternosPré-natal () Período_____ Duração da gravidez_____ Início dos movimentos
fetais_____

Intensidade_____ Ganho de peso com a gravidez_____kg Hemorragia ()

Processo febril ()

Contágio () Edema () PA_____ Convulsões () Polidrâmnio ()

Oligodrâmnio ()

Obs.:

Enfermidades agudas/crônicas:

Fatores físicos/químicos:

3. Parto

Normal () Cesariana () Fórceps ()

Obs.: _____

Hospitalar () Domiciliar () Outro ()

Especificar _____

Obs.: _____

4. Condições do RN

Peso _____ Comprimento _____ PC _____ PT _____ APGAR _____

Choro _____ Cianose _____ Sucção _____ Tônus _____

Icterícia _____ Fototerapia () Exangüíneotransfusão ()

Permanência na maternidade _____

Febre _____ Convulsões _____

Obs.: _____

5. Evolução

Firmou cabeça _____ Sorriso social _____ Sentou com _____

apoio _____ Sentou sem apoio _____ Andou _____

Palavra _____ Frases _____ Fechou fontanela _____

Controle vesical _____ Anos de escolaridade _____

Tipo de escola _____

Passado mórbido: Doenças próprias da Infância

Complicações:

Convulsões (quantos episódios, tempo de duração, descrição)

Obs.:

6. Antecedentes Familiais

Retardo mental _____

Recorrência familiar da doença semelhante

Caso de malformação na família

Recorrência familiar de alguma outra doença

Consangüinidade entre os pais? () Tipo _____

8. Heredograma

9. Foto do Paciente: () Sim
 () Não

Exame Físico**1. Biometria**

Estatura____cm (%) Peso____gr (%) Envergadura____cm (%)

PC____cm (%)

PT____cm (%) DII____mm (%) DIE____mm (%)

Bregma_____

AP____cm BP____cm $\frac{BP \times 100}{AP} =$ I.C. = _____

AP

2. Crânio e face

Microcefalia () Macrocefalia () Hidrocefalia () Craniossinostose () Occipital plano ()

Proeminente () Abaulamento Frontal () Glabela proeminente () Assimetria craniana ()

Braquicefalia () Dolicocefalia () Plagiocefalia () Faceis triangular ()

Faceis redonda ()

Assetmetria Facial () Áreas de aplasia de couro cabeludo () Implantação do cabelo

Normal () Baixa ()

Obs.:

3. Orelhas

Grandes () Pequenas () Implantação normal () Baixa () Microtia () Pavilhão malformado ()

Apêndices auriculares () Ausência do conduto auditivo externo () Estenose do mesmo ()

Fístula ()

Obs.:

4. Olhos

Sinofre () Ptose Palpebral () Estrabismo () Convergente () Divergente ()

Infecção ()

Lacrimejamento () Anoftalmia () Microftalmia () Hipertelorismo () Prega epicântica ()

Fendas palpebrais oblíquas para cima () Para baixo () Retificados () Exoftalmo ()

Nistagmo ()

Esclereóticos azuis () Íris () Coróide () Cristalino () Retina () Pálpebra ()

Aniridia ()

Manchas na íris () Glaucoma congênito () Cataratas () Opacidade corneana ()
Retinose pigmentar ()

Obs.:

5. Nariz

Em sela () ponte nasal: _____ base nasal _____

Estenose de narinas Columela _____

Desvio de septo () Hipoplasia alar () Nariz proeminente ()

Obs.:

6. Maxilar e Mandíbula

Hipoplasia maxilar () Micrognatismo () Macrognatismo () Prognatismo ()
Retrognatismo ()

Filtro Nasal _____

Obs.: _____

7. Boca

Fissura lábio () _____

Fissura palatina () _____

Lábios volumosos () Fossetas no lábio inferior () Comissuras bucais desviadas para
baixa () Microstomia () Macrostomia () Língua fendida () Língua geográfica ()

Freio lingual curto () Defeito dentario () Palato alto () Ogival () Úvula bifidal ()

Início da dentição: _____

Obs.:

8. Pescoço

Pescoço curto () Cistos () Fístulas () Tireóide ()

Obs.:

9. Tórax

Caixa Torácica () Externo curto () Peito escalvado () Peito carenado () Mamilos anormais () Supernumerários () Defeitos costais ()

Obs.:

Semiologia pulmonar:

Semiologia cardiovascular:

10. Coluna

Cifose () Escoliose () Lordose () Apêndice pré sacral () Fóvea coccígea ()

Obs.:

11. Abdome

Hérnia umbilical () Hérnia inguinal () Diástase músculos retos abdominais ()

Obs.:

Semiologia

12. Membros**A. Membros Superiores:**

Mãos grandes () Pequenas () Braquidactilia () Aracnodactilia () Polidactilia ()

Tipo: _____ Sindactilia cutânea () Óssea () Tipo: _____

Prega simiesca completa () Incompleta () Prega única no dedo mínimo ()

Hipoplasia da falange média do 5º dedo () Clinodactilia () dedo: _____

Acavalgamento dos dedos ()

Descrever: _____

Deformidade por redução do membro superior ()

Amelia () Focomelia () Ausência congênita (total ou parcial) dos dedos () Da mão ()

Do antebraço () Do braço ()

Obs.:

B. Membros Inferiores: Pés grandes () Pequenos () Polidactilia ()

Tipo: _____

Sindactilia cutânea () Óssea () Dedos: _____ Pé torto congênito () Cavo ()

Calcâneo () Equino () Varo () Pé plano ()

Distância aumentada entre o hálux e o segundo artelho ()

Sulco Plantar entre o hálux e o segundo artelho () Deformidade por redução do membro inferior ()

Amelia () Focomelia () Ausência congênita [total ou parcial de dedos] ()

Obs.: _____

C. Articulações:

Limitação articular _____

Hiperextensibilidade articular () Contratura generalizada por flexão das articulações dos membros () Luxação congênita ()

Obs.: _____

13. Genitália Externa

Ambígia () Criptorquidia () Testículo retrátil () Hipoplasia dos grandes lábios ()

Hipertrofia do clitóris () Hidrocele congênita () Hipospadia: Balanoprepucial ()

Penoescrotal ()

Perineal () Epispadia () Fimose ()

Obs.: _____

14. Tecidos Celular Subcutâneo

Desenvolvimento: médio () Escasso () Abundante () Ausente () Turgor firme ()
Frouxo ()

Pastoso () Edema das mãos () Pés ()

Outro: _____

Gânglios _____

Obs.: _____

15. Musculatura

Normotrófica () Hipotrófica () Hipertrófica () Normotônica () Hipotônica ()
 Hipertônica () Força muscular normal () Diminuída () Aumentada ()
 Agenesia muscular congênita ()

Obs.:

16. Pele e Anexos

Pigmentação cutânea: normal () Aumento generalizado () Diminuição generalizada ()
 Albinismo total ()

Parcial () Vitiligo () Manchas café-com-leite ()
 tipo _____

Manchas peri-orais () Outras manchas () Local: _____

Hemangiomas ()

Telangiectasias () Alopecia generalizada () Parcial () Hirsutismo ()

Local: _____

Dismorfismo ungueal () Tipo _____ Dos pés () Tumorações ()

Obs.:

17. Exames Neurológicos

Facies:

Motricidade:

Sensibilidade:

Coordenação:

Movimentos involuntários:

Equilíbrio:

Reflexos:

Nervos Cranianos:

Resumo dos Achados

Exames Solicitados e Resultados de Exames:

Revisão Clínica - Síndrome de Smith-Mageni

Serviço de Aconselhamento Genético - UNESP - Botucatu

Nome Probando:

Data de Nascimento:

Idade Gestacional (semanas):

Sexo:

Peso ao Nascimento (g):

Encaminhamento:

Comprimento:

Braquicefalia:

Hipoplasia de face média:

Prognatismo relativo com a idade:

Face larga e de formato quadrado:

Lábio superior protuso e em "V" invertido:

Olhos encovados e pouca distância intercantal:

Mãos pequenas e largas:

Anomalias de laringe e ouvido médio:

Voz rouca e grave:

Comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento:

Letargia e pouca reatividade (infância precoce):

Hipotonia (até os 2 anos):

Distúrbio do sono:

Sinofre:

Inversão do ritmo circadiano da melatonina:

Atraso de fala:

Reflexos hipoativos:

Agressividade:

Sinal de auto agressão:

Sinais de neuropatia periférica:

Lick and Flip:

Self-Hung:

Poliembolocoilomania:

Onicotilomania:

Disfunção da motricidade oral (infância precoce):

Baixa estatura:

Escoliose:

Discreto alargamento dos ventrículos cerebrais:

Insuficiência velo-faríngea:

Anormalidade oftalmológicas (anomalia de íris, microcórnea):

Hipercolesterolemia / Hipertrigliceridemia:

Relato de constipação:

Anormalidades ao EEGs / crises convulsivas evidentes:

Cardiopatias:

Anormalidades da função tireoidiana:

Epilepsia:

Hipogenitalismo nos meninos:

Anormalidades renais ou do trato urinário:

Anormalidades do antebraço:

Fenda lábio-palatina:

Deslocamento de retina:

Obesidade:

Alteração Odontológica:

Anexo 3:
Descrição clínica dos casos e resultados citogenéticos.

Caso 1

A menor (SAG: 5120), com 20a e 7m foi avaliada pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 3.450g (P=25), medindo 49cm (P=25) e hipotonia (até os dois anos). Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, mão pequenas e largas, baixa estatura, escoliose, letargia e pouca reatividade na infância precoce, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, reflexos hipoativos, agressividade, cicatrizes de auto agressão, auto-abraço, poliembolocoilomania, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, insuficiência velo-faringeana, anormalidades oftalmológicas, relatos de constipação intestinal e anormalidades ao eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XX, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

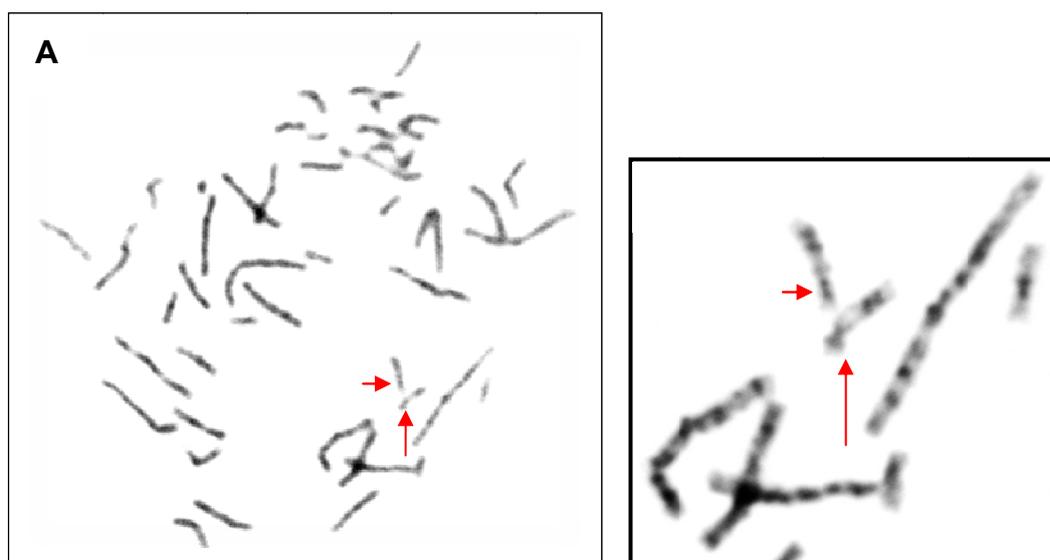


Figura 8: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 1. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR – FISH

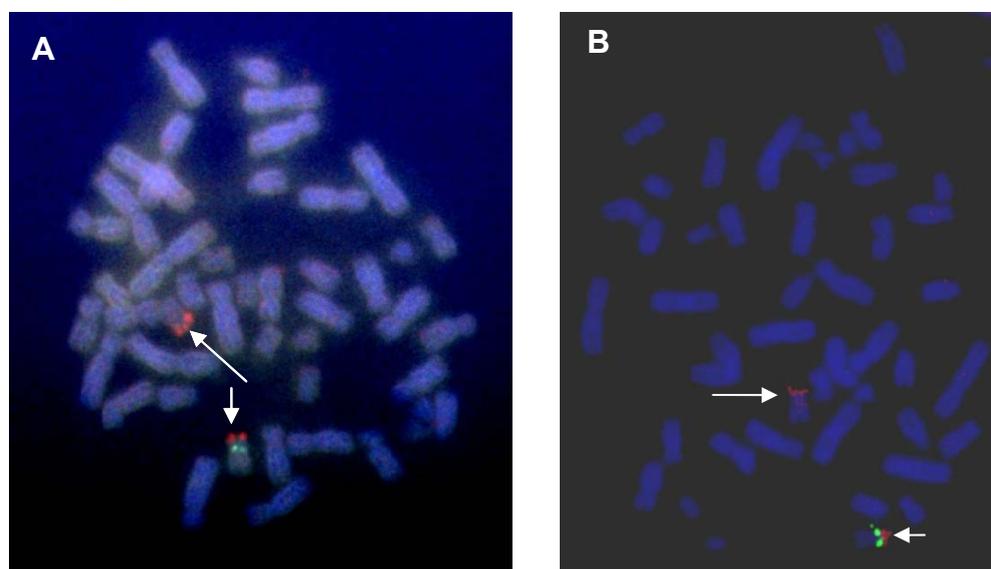


Figura 9: metáfases em FISH utilizando a sonda da CytoCell® para a região 17p11.2 do caso 1. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 2

O menor (SAG: 6052) com 19a foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 2800g (P=25) e medindo 48cm (P=25). Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, sinofre, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, anormalidades odontológicas, mão pequenas e largas, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto agressão, auto-abraço, onicotilomania. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XY, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

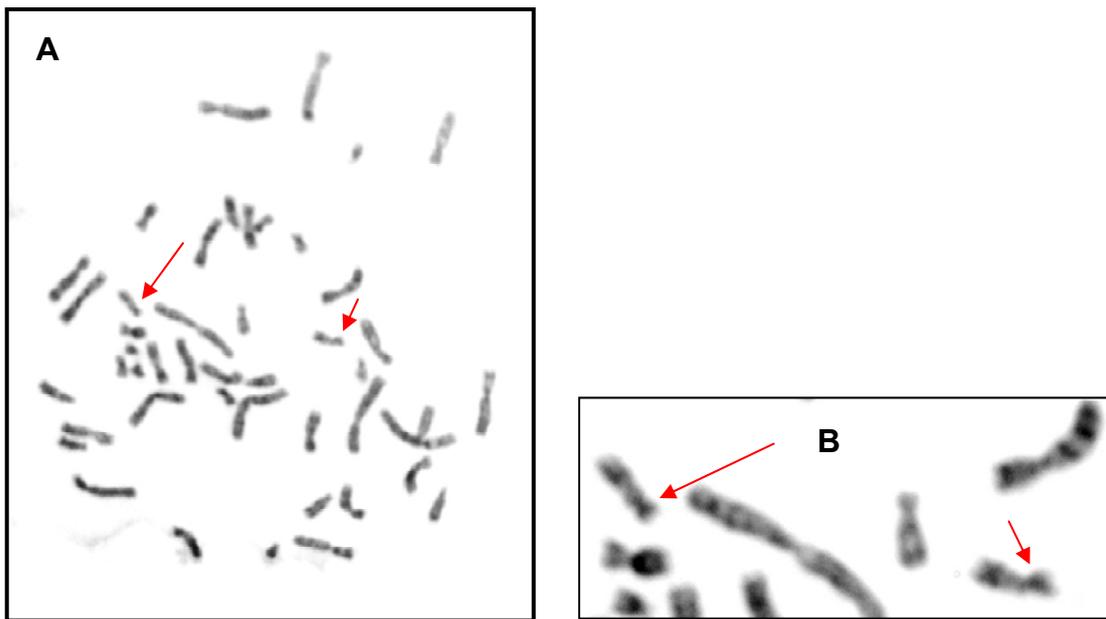


Figura 11: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 2. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR – FISH

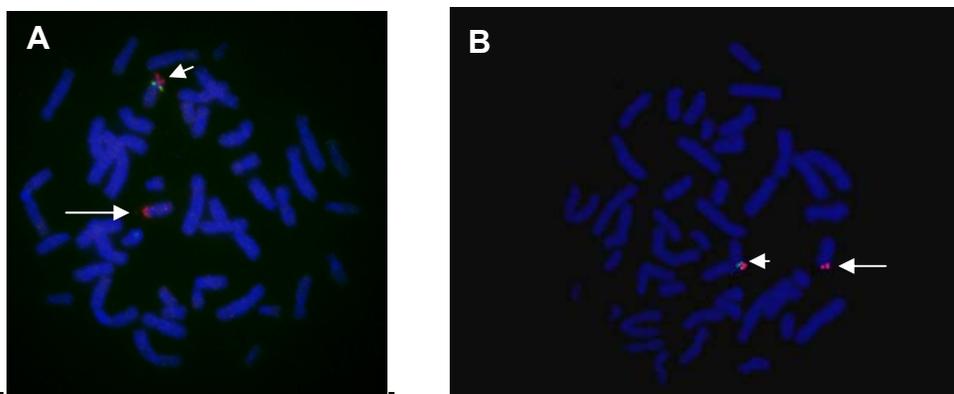


Figura 12: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 2. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 3

O menor (SAG: 6339) com 12a e 10m foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 2950g (P=50) e medindo 48cm (P=25). Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, prognatismo relativo com a idade, mão pequenas e largas, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, auto-abraço, poliembolocoilomania e onicotilomania. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XY, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

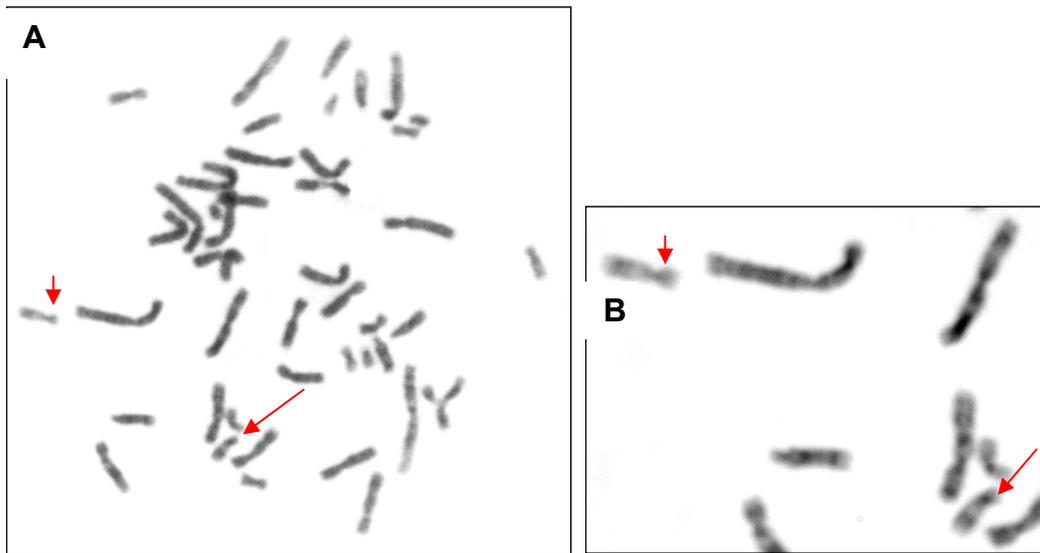


Figura 14: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 3. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR – FISH

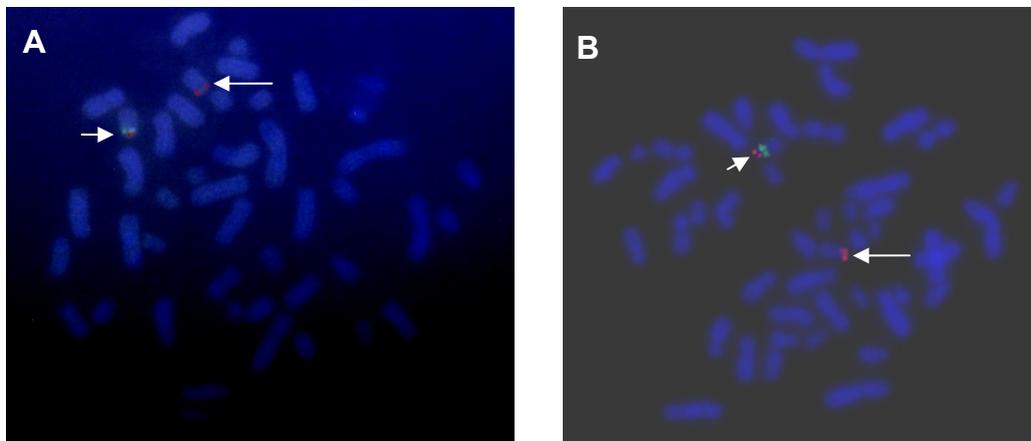


Figura 15: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 3. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 4

O menor (SAG: 6931) com 17a e 11m foi encaminhado pela APAE de Mauá para o Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, face larga e formato quadrado, sinofre, olhos encovados e distância intercantal diminuída, anormalidades oftalmológicas, lábio superior protuso e em “v” invertido, mãos pequenas e largas, anomalias de laringe e ouvido médio, voz rouca e grave, baixa estatura, escoliose, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lambe os dedos como se fosse virar páginas de livros, auto-abraço, poliembolocoilomania, onicotilomania, discreto alargamento dos ventrículos cerebrais e anormalidades ao eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XY, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

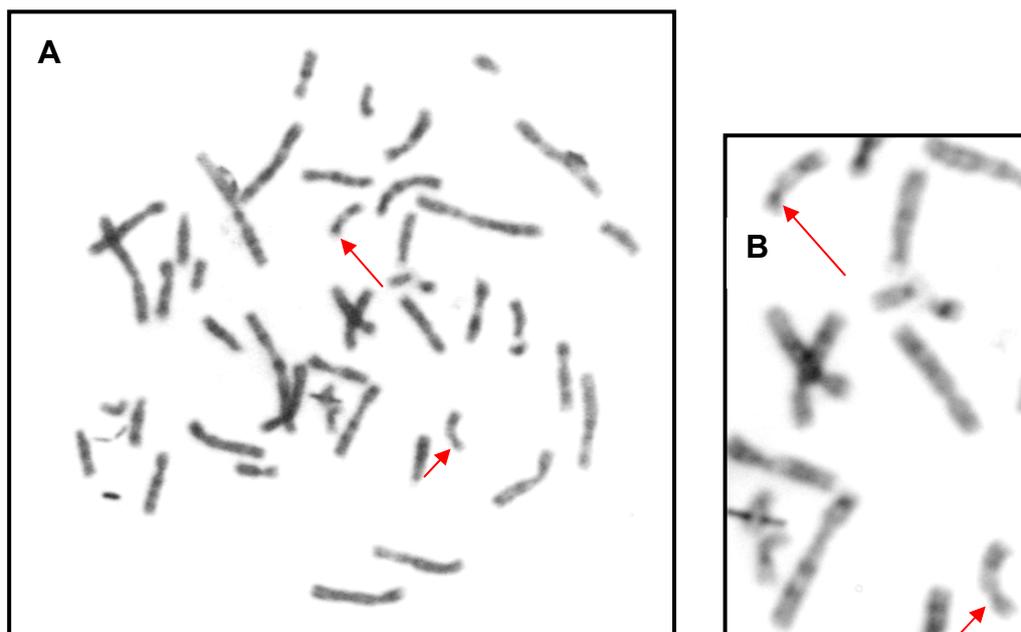


Figura 17: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 4. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

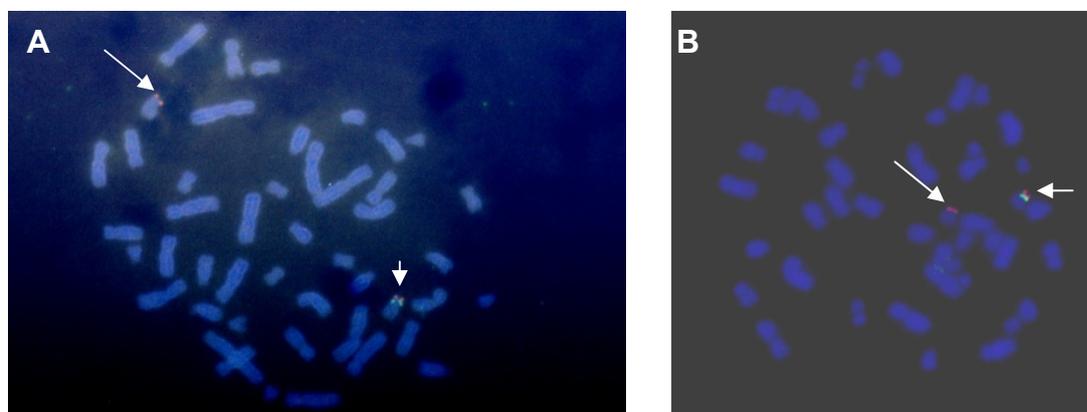


Figura 18: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 4. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 5

O menor (SAG: 7131) com 12 anos e 10 meses foi avaliado pelo geneticista clínico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – Recife, PE. Seu histórico pediátrico informa nascimento a termo, pesando 2530g (P=10), medindo 51cm (P=50) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, sinofre, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, alteração odontológica, mãos pequenas e largas, baixa estatura, obesidade, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, auto-abraço, disfunção da motricidade oral na infância precoce e anormalidades oftalmológicas. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XY, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XY.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

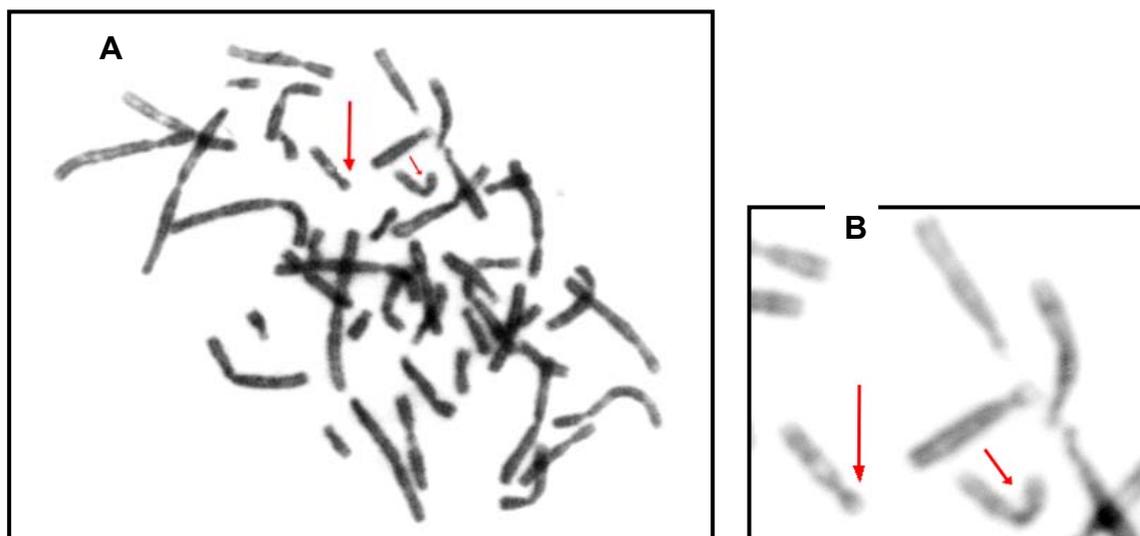


Figura 20: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 5. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

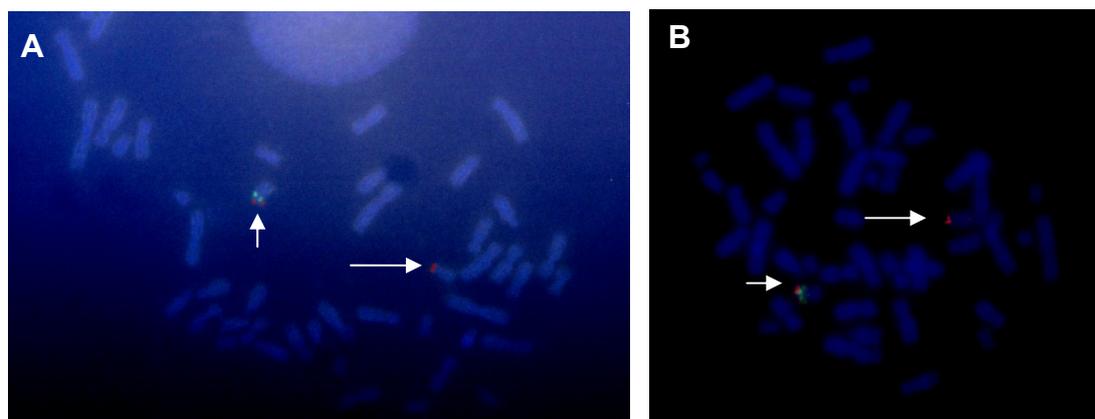


Figura 21: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 5. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLI1*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 6

A menor (SAG: 7132) com 13a e 4m foi avaliada pelo geneticista clínico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – Recife, PE. Seu histórico pediátrico informa nascimento a termo, pesando 3220g (P=50) e medindo 47cm (P=10) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, face larga e formato quadrado, prognatismo relativo com a idade, sinofre, anormalidades oftalmológicas, lábio superior protuso e em “v” invertido, alteração odontológica, mãos pequenas e largas, baixa estatura, anomalias de laringe e ouvido médio, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lambe os dedos como se fosse virar páginas de livros, auto-abraço, onicotilomania, disfunção da motricidade oral, anormalidades do sono REM (movimento rápido dos olhos), relatos de constipação intestinal. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XX, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

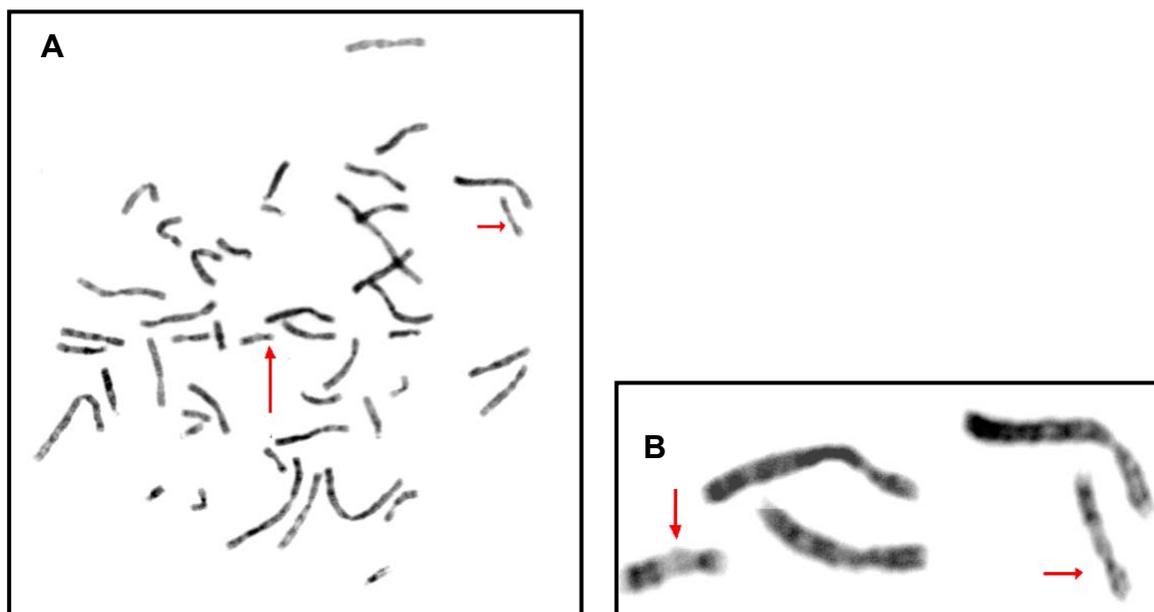


Figura 23: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 6. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR – FISH

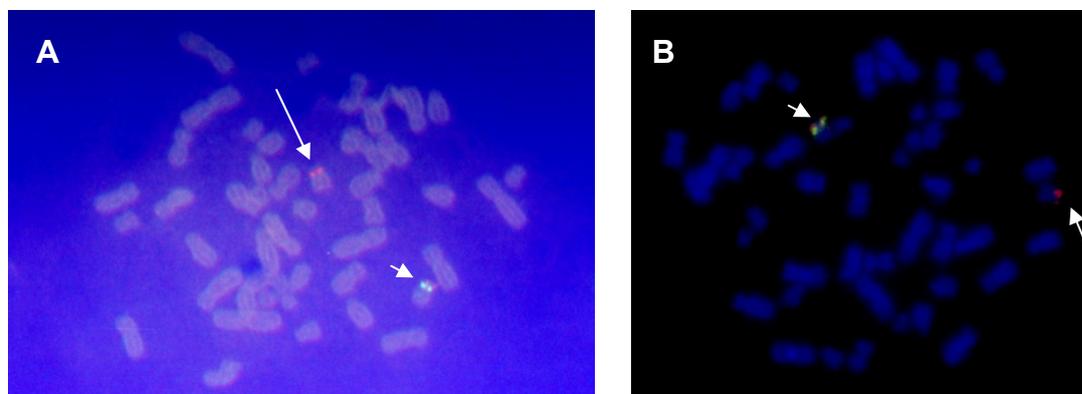


Figura 24: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 6. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 7

A menor (SAG:7571) com 10a e 10m foi avaliada pelo geneticista clínico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – RS. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, alteração odontológica, mãos pequenas e largas, baixa estatura, escoliose, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, onicotilomania. A avaliação citogenética por bandamento GTG revelou cariótipo 46,XX, del(17)(p11.2p11.2) e o FISH detectou deleção dos genes *RAI1* e *FLII*, cariótipo 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2) (FLI1-) e 46,XX.ish del(17)(p11.2p11.2)(RAI1-).

RESULTADO CITOGENÉTICO BANDAMENTO GTG

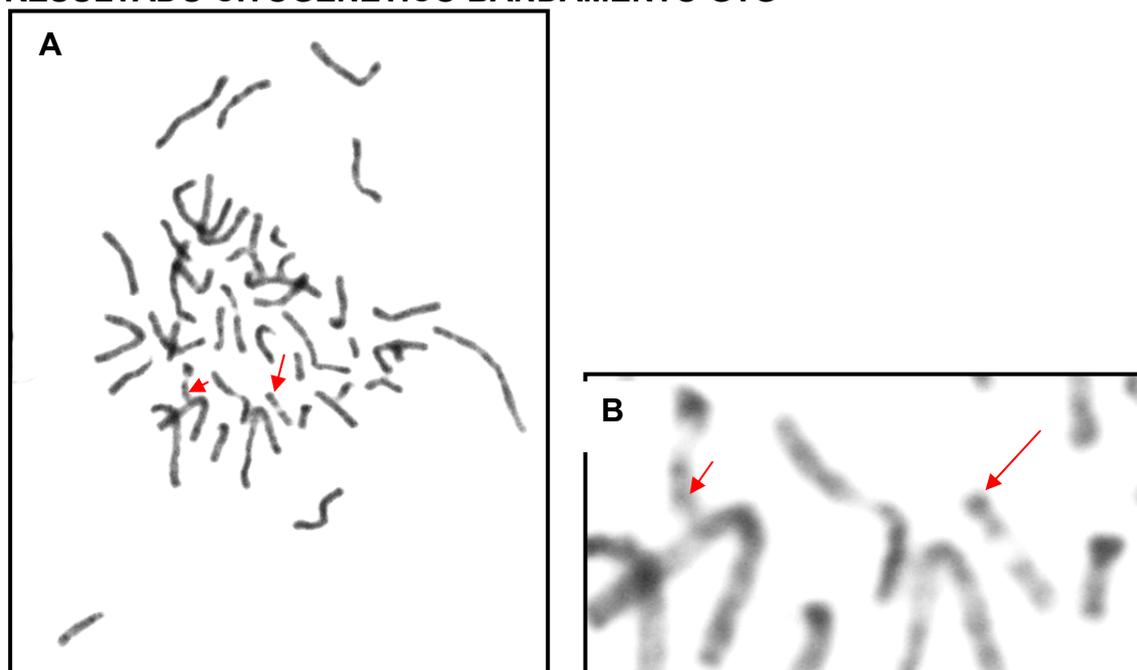


Figura 26: (A) metáfase em bandamento GTG com resolução aproximada de 400 bandas do caso 7. A seta menor indica o cromossomo 17 normal e a seta maior indica o cromossomo 17 deletado. (B) Ilustração parcial da mesma metáfase indicando os cromossomos 17.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR – FISH

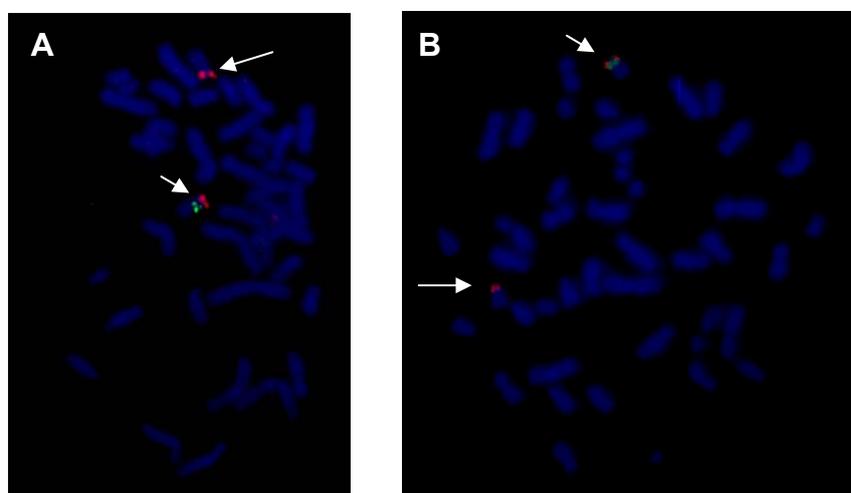


Figura 27: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 7. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *FLII*. (B) a seta maior indica o cromossomo 17 normal e a seta menor indica a deleção do gene *RAI1*.

Caso 8

O menor (SAG: 6888), com 5a e 5m foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 2.730g (P=10), medindo 48cm (P=25) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, anormalidades oftalmológicas, olhos encovados e distância intercantal diminuída, anormalidades odontológicas, lábio superior protuso e em “v” invertido, mãos pequenas e largas, anomalias de laringe e ouvido médio, voz rouca e grave, baixa estatura, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, inversão do ritmo circadiano da melatonina, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lambe os dedos como se fosse virar páginas de livros, poliembolocoilomania, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

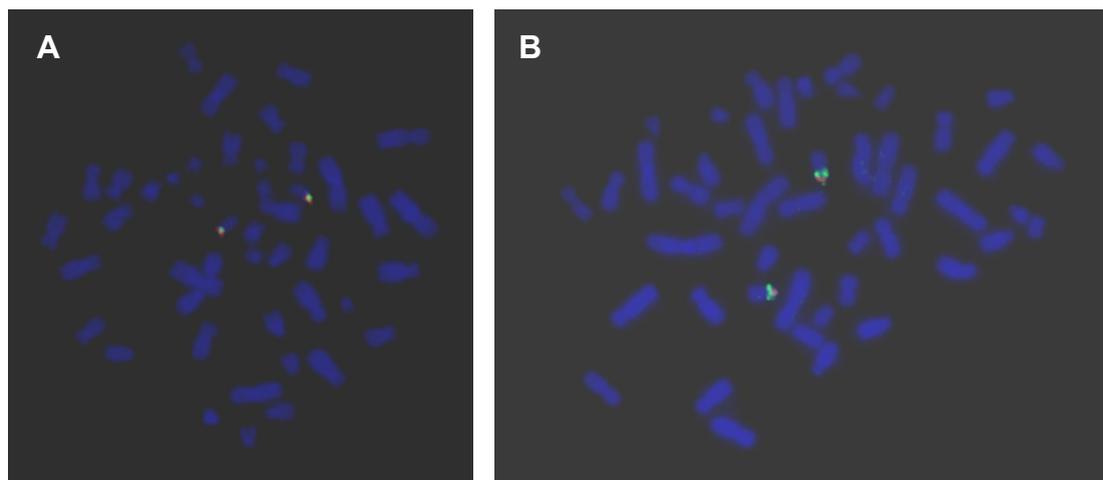


Figura 29: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 8. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLI1*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 9

A menor (SAG:7483) com 10a foi avaliada pelo geneticista clínico da APAE de Limeira. Seu histórico pediátrico informa hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, face larga e formato quadrado, sinofre, lábio superior protuso e em “v” invertido, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, auto-abraço, onicotilomania, escoliose, relatos de constipação intestinal, cardiopatia, anormalidades renais ou do trato urinário. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XX e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

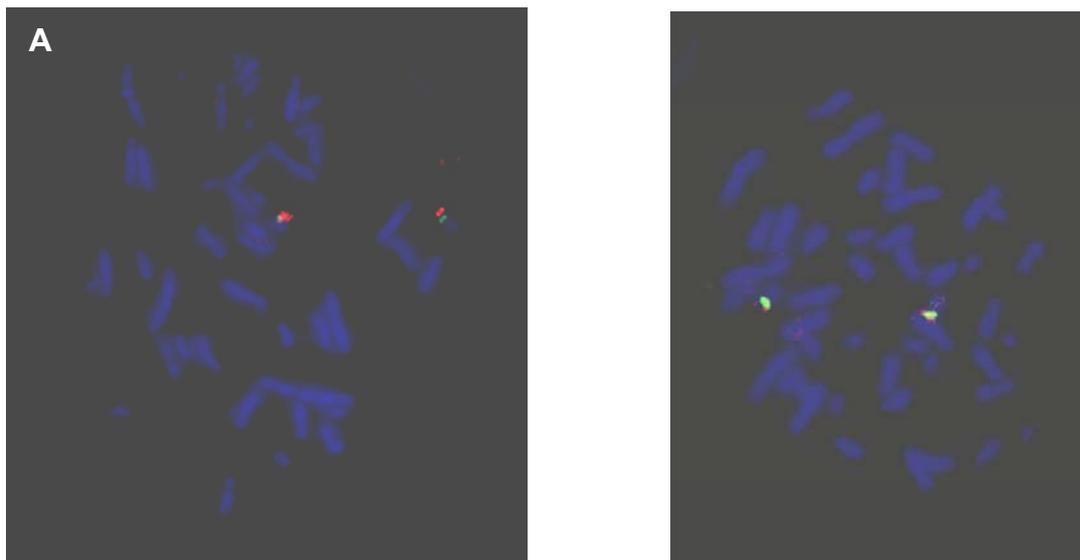
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 31: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 9. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 10

A menor (SAG:7501) com 9a foi avaliada pelo geneticista clínico da APAE de Limeira. Seu histórico pediátrico informa nascimento pré-termo, nascendo com 2.600g (P=50) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, sinofre, mãos pequenas e largas, baixa estatura, escoliose, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, auto-abraço, poliembolocoilomania, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, discreto alargamento dos ventrículos cerebrais, relatos de constipação intestinal, anormalidades ao eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes, cardiopatia, anormalidades da função tireoidiana, anormalidades renais ou do trato urinário, e obesidade. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XX,inv(9), sendo inv(9) variante normal da população e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

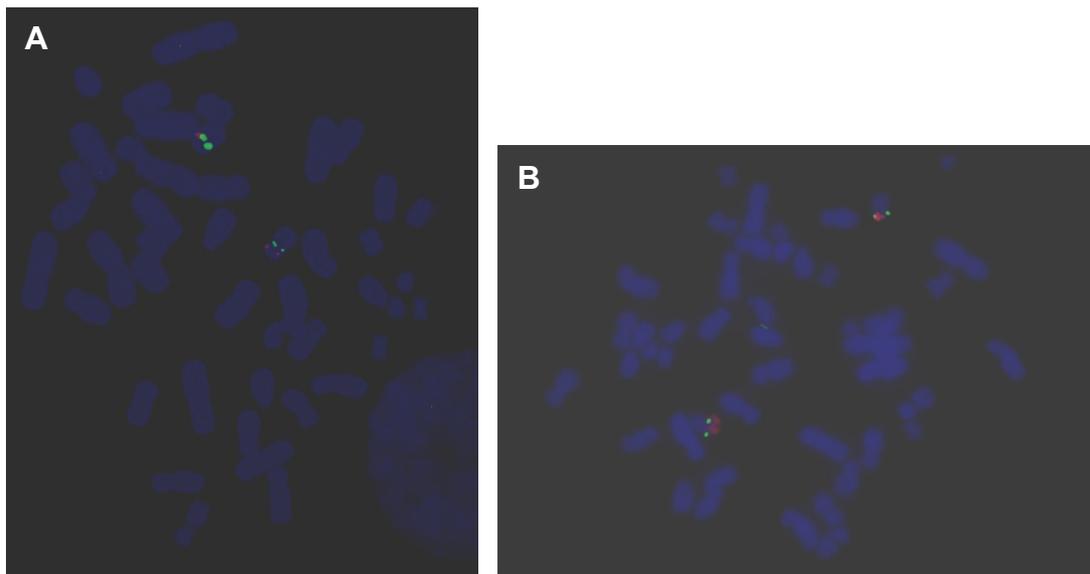
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 33: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 10. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLI1*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 11

O menor (SAG:7506) com 9a e 3m foi avaliado pelo geneticista clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 3.300g(P=50) e medindo 48cm (P=10). Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, olhos encovados e distância intercantal diminuída, alteração odontológicas, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, distúrbio do sono, inversão do ritmo circadiano da melatonina, atraso na aquisição da fala, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lambe os dedos como se fosse virar páginas de livros, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, relato de constipação intestinal e cardiopatia. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

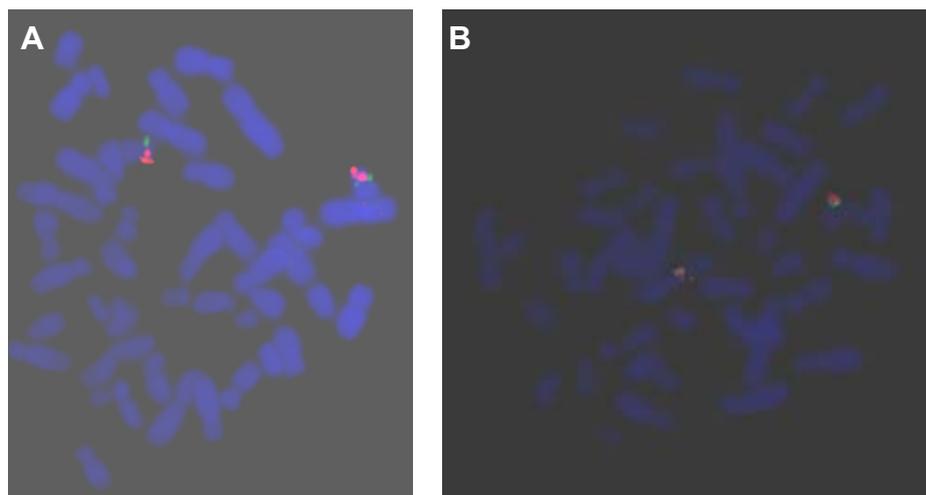
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 35: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 11. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLI1*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 12

A menor (SAG:7507) com 9a e 5m foi avaliada pelo geneticista clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 3.450g (P=50), medindo 49cm (P=25) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, face larga e formato quadrado, sinofre, lábio superior protuso e em “v” invertido, mãos pequenas e largas, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, inversão do ritmo circadiano da melatonina, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lambar os dedos como se fosse virar páginas de livros, auto-abraço, onicotilomania, baixa estatura, relato de constipação intestinal. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XX e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

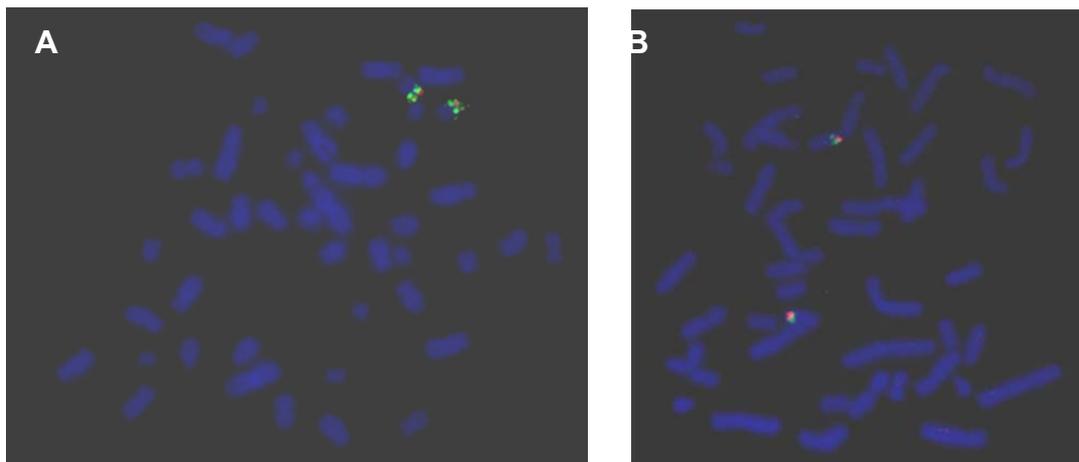
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 37: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 12. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLI1*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 13

O menor (SAG: 7552) com 12a e 6m foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 3.750g (P=75), medindo 49cm (P=25) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, olhos encovados e distância intercantal diminuída, alteração odontológica, mãos pequenas e largas, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, inversão do ritmo circadiano da melatonina, atraso na aquisição da fala, reflexos hipoativos, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, sinais de neuropatia periférica, poliembolocoilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, anormalidades dos sono REM (movimento rápido dos olhos), relato de constipação, anormalidades ao eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes, cardiopatia, anormalidades da função tireoidiana e epilepsia. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

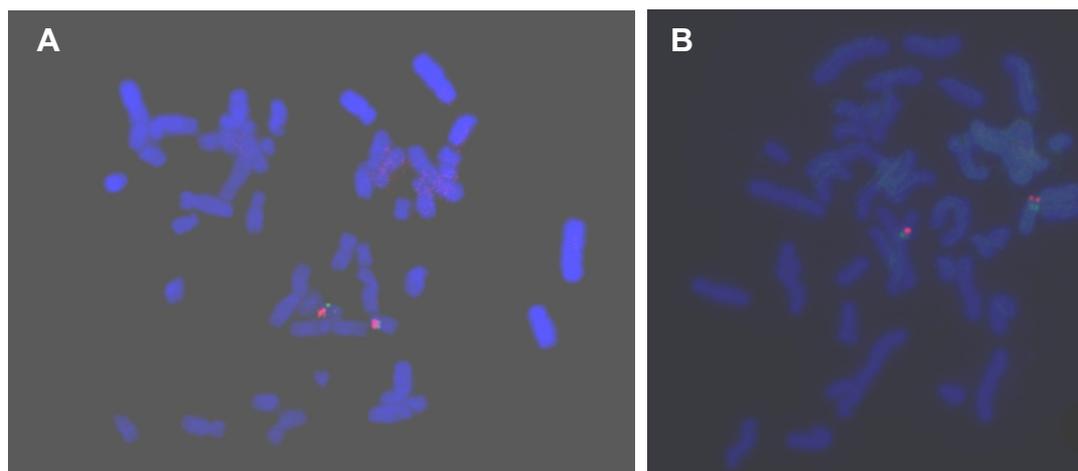
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 39: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 13. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 14

O menor (SAG: 7621) com 24a foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento á termo, pesando 2780 (P=25), medindo 48cm (P=50) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, sinofre, olhos encovados e distância intercantal diminuída, lábio superior protuso e em “v” invertido, alteração odontológica, mãos pequenas e largas, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, reflexos hipoativos, cicatrizes de auto-agressão, sinais de neuropatia periférica, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, baixa estatura, escoliose, relato de constipação intestinal, anormalidades ao eletrencefalograma / crises convulsivas evidentes, epilepsia e anormalidade do antebraço. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

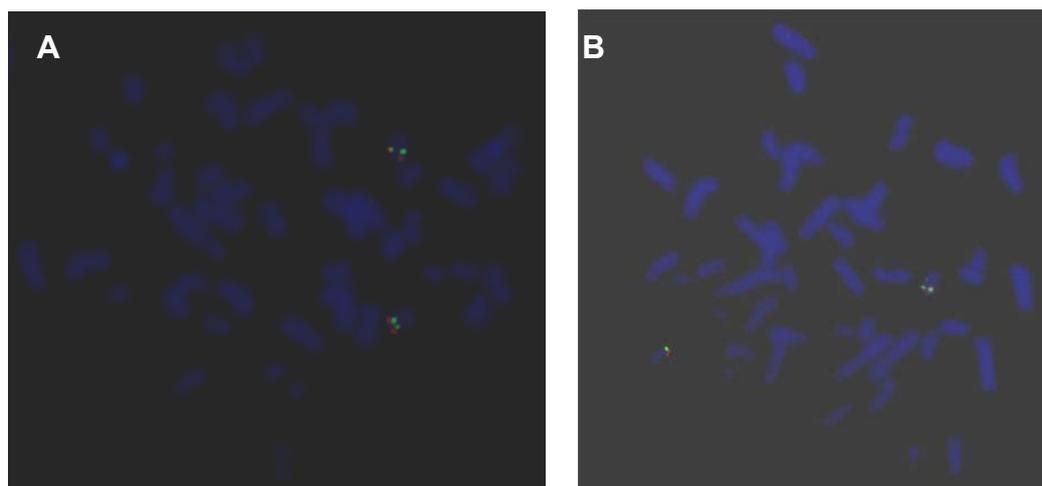
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 41: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 14. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 15

O menor (SAG: 7557) com 6a foi avaliado pelo geneticista clínico da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Seu histórico pediátrico informa hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, lábio superior protuso e em “v” invertido, anormalidades oftalmológicas, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, inversão do ritmo circadiano da melatonina, atraso na aquisição da fala, agressividade, auto-abraço, escoliose, relato de constipação intestinal. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

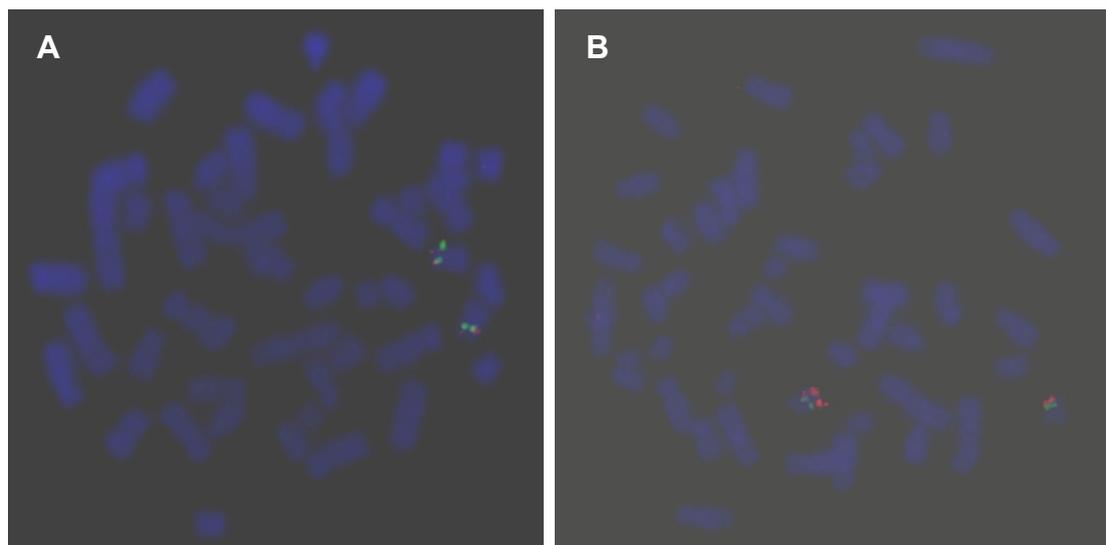
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 43: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 15. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 16

A menor (SAG: 7559) com 15a foi avaliada pelo geneticista clínico da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Seu histórico pediátrico informa hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou braquicefalia, hipoplasia de face média, prognatismo relativo com a idade, face larga e formato quadrado, sinofre, lábio superior protuso e em “v” invertido, olhos encovados e distância intercantal diminuída, mãos pequenas e largas, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, letargia e pouca reatividade na infância precoce, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, agressividade, cicatrizes de auto-agressão, comportamento de lamber os dedos como se fosse virar páginas de livros, onicotilomania, epilepsia. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XX e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

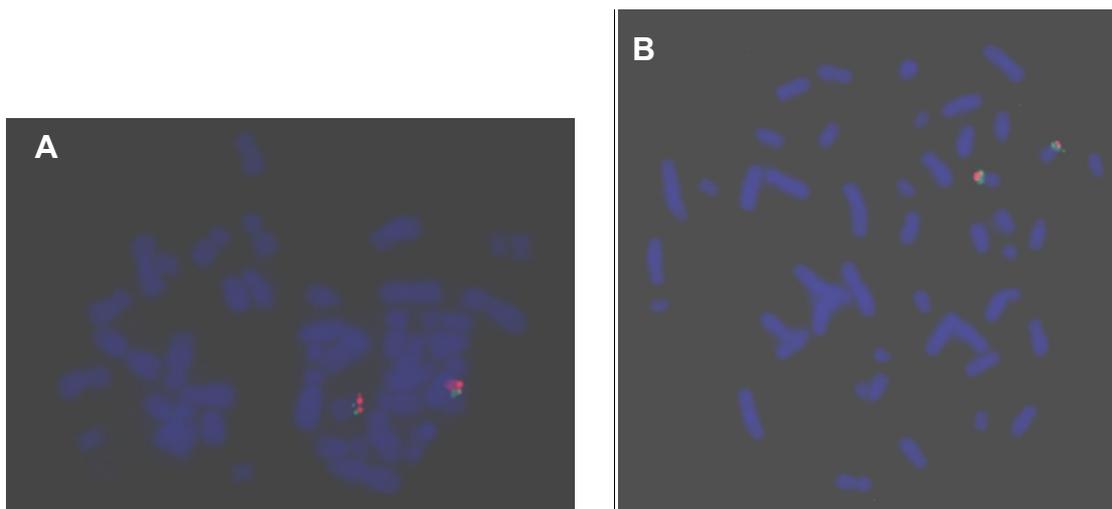
RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

Figura 45: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell[®] para a região 17p11.2 do caso 16. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.

Caso 17

O menor (SAG: 7650) com 15a foi avaliado pelo geneticista clínico do Serviço de Aconselhamento Genético de Botucatu. Seu histórico pediátrico informa nascimento à termo, pesando 3.050g (P=50), medindo 46cm (P=3) e hipotonia até os dois anos. Durante a avaliação genético-clínica apresentou hipoplasia de face média, sinofre, olhos encovados e pouca distância intercantal, anormalidades oftalmológicas, lábio superior protuso e em “v” invertido, alteração odontológicas, voz rouca e grave, comprometimento cognitivo/atraso no desenvolvimento, distúrbio do sono, atraso na aquisição da fala, reflexos hipoativos, cicatrizes de auto-agressão, sinais de neuropatia periférica, auto-abraço, onicotilomania, disfunção da motricidade oral na infância precoce, baixa estatura, escoliose, epilepsia, anormalidades do antebraço. A avaliação citogenética por bandamento GTG (nível de 550 bandas) revelou cariótipo 46,XY e FISH mostrou que tanto o gene *FLII* como o gene *RAI1* estavam presentes no paciente.

RESULTADO CITOGENÉTICO MOLECULAR FISH

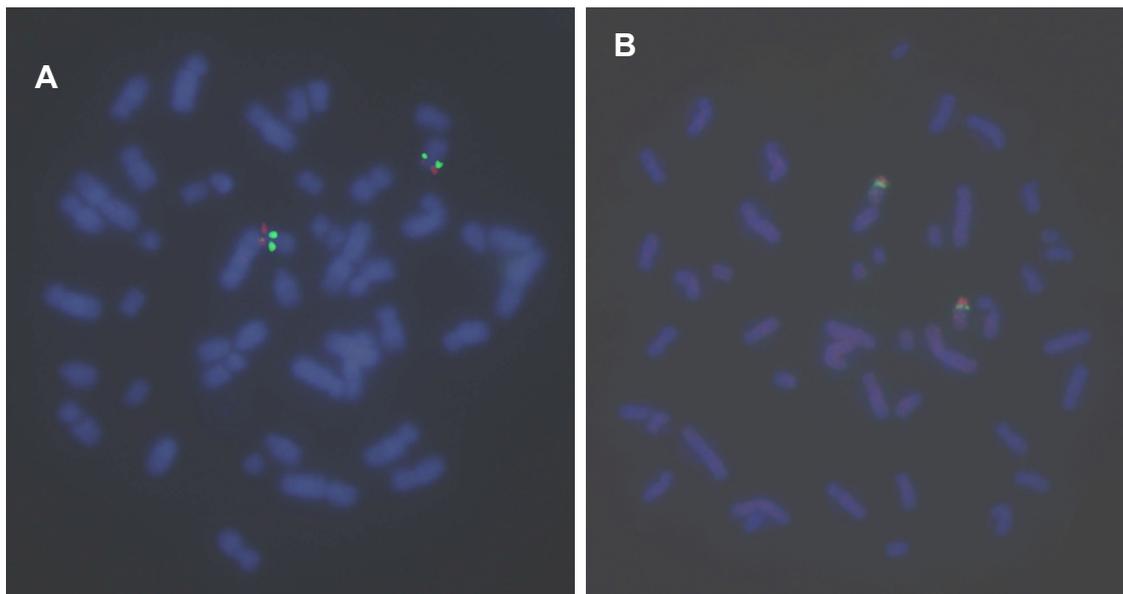


Figura 47: metáfases em FISH utilizando a sonda da Cytocell® para a região 17p11.2 do caso 17. O sinal vermelho mostra a região controle e o sinal verde o gene responsável pela SMS. (A) os sinais verdes indicam a presença do gene *FLII*. (B) os sinais verdes indicam a presença do gene *RAI1*.