BJCR
BRAZILIAN JOURNAL OF CASE REPORTS

PCAA
PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DE ACESSO ABERTO

Relato de Caso

Deleção Intersticial 6q21.31q23.3: Um Raro Diagnóstico Pré-natal

Beatriz Palmeira [1,*], Maria Manuel Torrão [1], Manuela Ferreira [1]

[1] Ginecologia e Obstetrícia, Unidade Local de Saúde do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal.

* Correspondência: mbeatrizpalmeira@gmail.com.

Resumo: Deleções intersticiais na região proximal do braço longo do cromossomo 6 são achados raros, com poucos casos descritos na literatura. A gravidade da condição, bem como os sinais e sintomas, dependem do tamanho e da localização da deleção e dos genes envolvidos. Esses casos são geralmente diagnosticados em crianças ou adultos que apresentam diversos sinais e sintomas, como deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, retardo do crescimento, anomalias cardíacas e características dismórficas. O diagnóstico em nível pré-natal é ainda mais raro. Apresentamos o caso de uma gestante de 29 anos submetida à biópsia de vilosidades coriônicas devido à translucência nucal acima do percentil 99. A Hibridização Genômica Comparativa em Array revelou uma deleção intersticial patogênica do cromossomo 6 em 6q22.31q23.3, envolvendo o gene *EYA4*.

Palavras-chave: Cromossomo 6; Hibridização Genômica Comparativa em Array; Biópsia de Vilosidades Coriônicas.

Citação: Palmeira B, Torrão MM, Ferreira M. Deleção Intersticial 6q21.31q 23.3: Um Raro Diagnóstico Pré-natal. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr72.

https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcrX72

Recebido: 31 Janeiro 2025
Aceito: 26 Fevereiro 2025
Publicado: 4 Fevereiro 2025

Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

Deleções intersticiais em cromossomos são achados raros e, no caso do cromossomo 6, são classificadas como proximais (6q11q16), mediais (6q15q25) e terminais (6q25qter), com base na citogenética convencional [1-2]. Esse tipo de deleção envolve a perda de um segmento de material genético em uma região específica do cromossomo, sem perda das extremidades. A gravidade da condição, assim como os sinais e sintomas associados, depende do tamanho e da localização da deleção e dos genes envolvidos. Com relação ao cromossomo 6, foram descritas deleções intersticiais em diversas regiões do braço longo, associadas a fenótipos como deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, retardo do crescimento, anomalias cardíacas, características dismórficas e malformações dos membros superiores [3-4]. Neste artigo, descrevemos um caso de deleção intersticial no braço longo do cromossomo 6 diagnosticado em nível pré-natal, destacando a importância do diagnóstico precoce dessas condições.

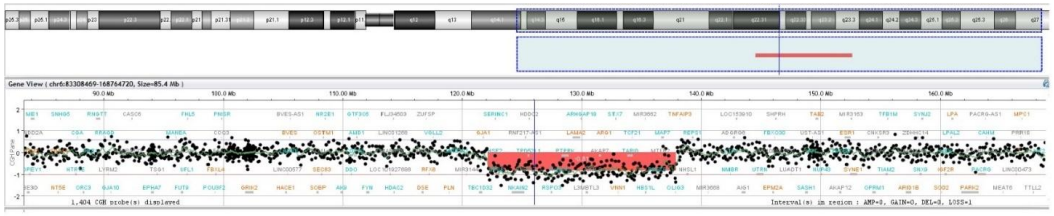
2. Relato de Caso

Uma mulher de 29 anos compareceu ao nosso hospital para realização do ultrassom de rotina do primeiro trimestre, que revelou uma translucência nucal acima do percentil 99 (Figura 1). Após aconselhamento, foi realizada uma biópsia de vilosidades coriônicas (CVS) às 12 semanas + 4 dias, sem complicações. A Hibridização Genômica Comparativa em Array (aCGH) revelou uma deleção intersticial patogênica do cromossomo 6 em 6q22.31q23.3, envolvendo o gene EYA4, conforme ilustrado na Figura 2. A ultrassonografia de acompanhamento após a CVS, realizada às 14 semanas + 3 dias, demonstrou redução do volume de líquido amniótico, evidências de retrognatismo e crescimento fetal abaixo do esperado (Figura 3). Após discussão dos resultados com a equipe médica,

incluindo o geneticista, o casal solicitou a interrupção médica da gestação, a qual foi aceita pelo comitê de ética.

Figura 1. Ultrassonografia do primeiro trimestre, mostrando uma translucência nucal acima do percentil 99.

Figura 2. Resultado da Hibridização Genômica Comparativa em Array (aCGH) deste caso. A região afetada (6q22.31q23.3) está destacada em vermelho, incluindo o gene *EYA4*.



3. Discussão

O cromossomo 6 é um dos maiores do genoma humano, constituindo cerca de 6% dele. Este cromossomo abriga o complexo principal de histocompatibilidade (MHC), uma região crucial para o sistema imunológico, desempenhando papéis fundamentais na imunidade, na susceptibilidade a doenças e em vários processos fisiológicos [5]. Embora seja um achado raro, diversas deleções intersticiais do braço longo do cromossomo 6 já foram identificadas, principalmente em crianças ou adultos que apresentam sinais e sintomas variados, como deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, retardo do crescimento, anomalias cardíacas e características dismórficas [6].

Em nível pré-natal, esses achados são ainda mais raros, com informações escassas na literatura, e as anomalias cromossômicas continuam representando um desafio no aconselhamento genético. No caso que descrevemos, a deleção intersticial do cromossomo 6 diagnosticada durante o rastreamento do primeiro trimestre estava localizada em 6q22.31q23.3, sendo considerada uma deleção intersticial terminal, com base na citogenética convencional. Os achados descritos neste relato são consistentes com as informações

disponíveis na literatura, conforme demonstrado na Tabela 1, principalmente em relação à evidência de retrognatismo e à restrição do crescimento fetal. Além disso, a revisão bibliográfica realizada durante o estudo identificou um indivíduo com uma deleção sobreponível, cujo fenótipo incluía atraso no desenvolvimento, craniossinostose e outras anomalias menores [7].

Figura 3. Ultrassonografia de controle após a CVS. Redução do volume de líquido amniótico e evidência de retrognatismo (seta).

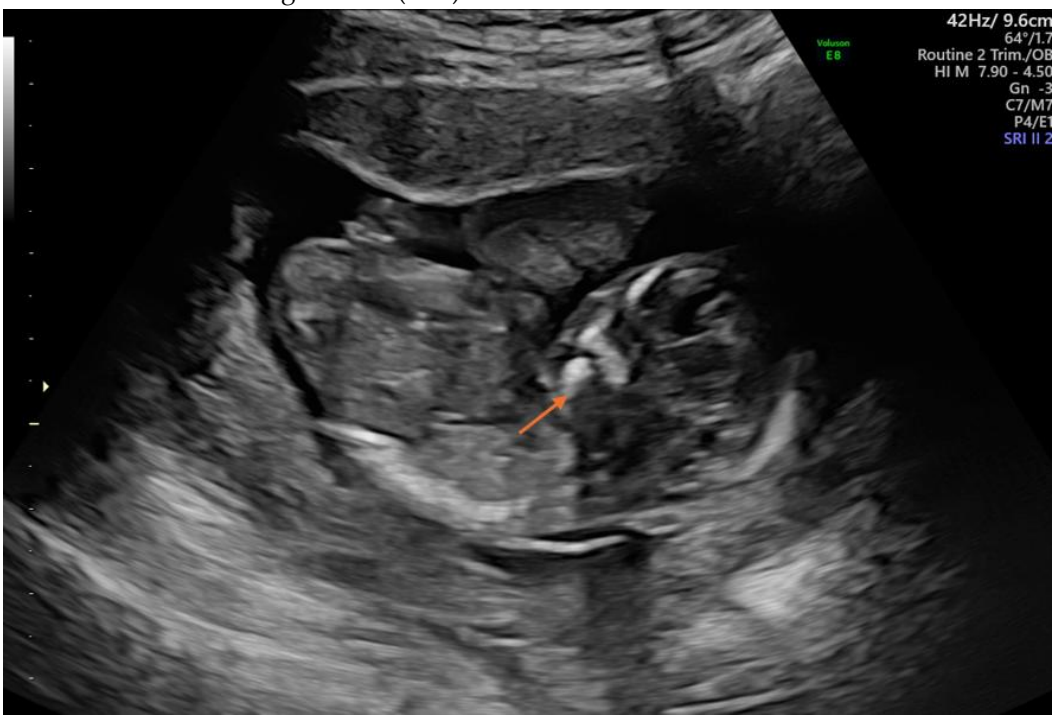


Tabela 1. Revisão da literatura sobre deleções em 6q associadas a fenótipos e desfechos clínicos.

Referências	Pontos de Quebra	Fenótipos Associados	Desfecho Clínico
[1]	6q13q14.2	Hipertelorismo; Fissuras palpebrais inclinadas para cima; Pregas epicânticas bilaterais; Ponte nasal achatada; Lábios finos; Orelhas de implantação baixa.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento; Incapaz de falar.
[4]	6q15q16.3	Glândula pituitária pequena; Anquiloglossia; Palato alto e estreito; Dedos afilados devido à obesidade proximal; Refluxo vesicoureteral bilateral grau II.	Doença do refluxo gastroesofágico; Apneia do sono; Hipotireoidismo; Obesidade mórbida.
[5]	6q15q21	Persistência do canal arterial; Defeito do septo atrial; Testa larga; Escafocefalia; Ponte nasal larga; Ptose leve bilateral; Mãos e pés pequenos; Bloqueio do ramo direito; Malformação de Arnold-Chiari tipo 1.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento; Articulação deficiente; Marcha ampla; Obesidade.

[4]	6q16.1q21	Cisto aracnoide esquerdo; Ventriculomegalia limítrofe; Testa proeminente; Sobrancelhas arqueadas e interrompidas; Narinas antevertidas; Ponte nasal achatada; Úvula bífida; Fenda palatina submucosa; Má dentição; Filtrum achatado; Mãos e pés pequenos; Clinodactilia do quinto dedo; Braquidactilia; Pés chatos; Rim esquerdo menor que o direito; Testículo esquerdo não descido.	Deficiência intelectual profunda e atraso no desenvolvimento; Bexiga hiperreflexiva; Obesidade mórbida.
[8]	6q16.1q22.32	Occipital achatado; Hipertelorismo; Fissuras palpebrais inclinadas para baixo; Retromicrognatia; Pescoço curto; Ectrodactilia da mão esquerda; Tetralogia de Fallot.	Hospitalização prolongada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, com necessidade de cirurgia cardíaca. Necessidade de traqueostomia e gastrostomia mesmo após a alta. Atraso severo no desenvolvimento.
[4]	6q16.2q16.3	Corpo caloso fino; Fossa posterior levemente aumentada; Orelhas pequenas; Hipoplasia médio-facial; Ponta nasal larga; Alae nasi hipoplásicas; Filtrum hipoplásico com lábio superior espesso; Pés pequenos; Primeiro dedo do pé inclinado para cima.	Agitação das mãos; Hiperreflexia; Clônus de tornozelo.
[4]	6q16.3q22.31	Desenvolvimento insuficiente do joelho do corpo caloso; Hipoplasia do vermis cerebelar; Braquicefalia; Ponta nasal proeminente; Alae nasi espessas; Canto da boca voltado para baixo; Frênulo maxilar superior espesso; Filtrum levemente curto; Camptodactilia do dedo médio; Unhas hipercôncavas; Pés estreitos com dedos desalinhados; Pectus excavatum mínimo; Persistência do canal arterial.	Processamento visual deficiente; Controle deficiente da cabeça; Infecções recorrentes no ouvido; Esvaziamento gástrico retardado; Doença do refluxo gastroesofágico; Estenose do ducto nasolacrimal; Massa muscular reduzida.
[2]	6q21q22.1	Hipoplasia do vermis cerebelar; Exotropia; Hipertelorismo; Peitoral escavado, assimetria torácica, escoliose torácica e rotação vertebral; Ausência dos músculos peitoral maior e menor.	Deficiência intelectual; Atraso no desenvolvimento.

[4]	6q21q22.1	Agenesia parcial do corpo caloso; Cerebelo pequeno; Cérebro geralmente subdesenvolvido; Colobomas bilaterais; Fontanela anterior pequena; Braquicefalia leve; Estreitamento bitemporal; Orelhas pequenas, rotacionadas posteriormente, em forma de concha com hélix desdobrada; Hipertelorismo; Mandíbula pequena; Camptodactilia nas articulações interfalângicas proximais; Dupla saída do ventrículo direito; Válvula pulmonar displásica; Atresia pulmonar; Defeitos septais ventriculares e atriais grandes; Musculatura torácica reduzida; Hidronefrose.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento.
[4]	6q22.1	Hipoplasia do vermis cerebelar; Leucomalácia periventricular; Corpo caloso espesso; Sobrancelhas levemente arqueadas; Queixo pontiagudo com covinhas; Múltiplos nevos em chama no rosto e costas; Testículos não descidos.	TDAH.
[4]	6q21q22.31	Afundamento bitemporal; Fístulas auriculares bilaterais; Sobrancelhas altamente arqueadas e interrompidas; Pregas extras nos dedos das mãos e dos pés.	TDAH severo; Marcha atáxica.
[1]	6q21q22.31	Atrofia leve do vermis cerebelar; Dois redemoinhos capilares (cutis verticis gyrata); Face oval; Testa pequena com linha capilar frontal baixa; Hélix da orelha esquerda dobrada incompleta; Retrognatia leve; Palato alto e estreito; Pés largos; Unhas do 5º dedo do pé hipoplásicas; Peitoral escavado; Escoliose; Ginecomastia pronunciada; Articulações hiperextensíveis.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento leve-moderado; Mioclonia reticular de início na idade adulta, dismetria, marcha em tandem deficiente, tremor fino das extremidades superiores.
[4]	6q22.1q22.2	Corpo caloso espesso; Pregas epicânticas; Fissuras palpebrais inclinadas para cima; Almofadas proeminentes nas pontas dos dedos; Dedos afilados; Pés chatos; Laxidade do quadril.	Alta tolerância à dor; Hiperfagia; Dificuldades fonológicas; Coordenação deficiente; Equilíbrio precário; Caminhada ponta-calcanhar; Tremor de base.
[5]	6q22.1q22.33	Microcefalia; Cabelos escassos no vértice; Testa curta; Face oval; Hipotelorismo; Nariz fino e longo; Columela saliente; Filtrum curto; Micrognatia; Sindactilia parcial dos dedos 2–3 dos pés; Pescoço curvado; Hipoplasia renal congênita esquerda; Útero bífido.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento leve-moderado.

[4]	6q22.2q23.1	Craniossinostose; Plagiocefalia; Hidrocefalia; Atrofia cerebral; Mãos pequenas; Estenose aórtica leve.	Obesidade; Retardo mental.
[8]	6q22.33	Atraso motor leve; Anomalias comportamentais; Microcefalia; Doença cardíaca congênita (defeito do seio venoso com conexão venosa pulmonar anômala parcial); Fenda labial e palatina; Anomalias faciais menores.	Deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento leve-moderado.
[4]	6q25.2	Fontanela anterior larga e cheia; Fissuras palpebrais retas; Estenose do ducto lacrimal; Telecanto; Ponte nasal proeminente; Ponta nasal larga; Narinas antevertidas; Pele redundante na nuca; Hidrocefalia; Defeito do septo ventricular com estenose da válvula pulmonar.	Deficiência intelectual profunda e atraso no desenvolvimento; Perda auditiva sensorioneural grave; Infecções recorrentes; Necessidade de suplementação de oxigênio; Insuficiência cardíaca congestiva. Faleceu aos dois anos de idade devido à insuficiência respiratória secundária à hipertensão pulmonar.

Além disso, a deleção identificada no caso descrito neste relato incluiu o gene EYA4, que está associado à perda auditiva hereditária não-sindrômica autossômica dominante e à síndrome otofaciocervical, caracterizada por dismorfismos faciais (face longa e estreita, palato alto e arqueado, nariz estreito e mandíbula estreita), anomalias auriculares com perda auditiva e alterações na cintura escapular [8-9].

Durante o aconselhamento genético, o casal foi informado sobre os diversos fenótipos associados à deleção intersticial 6q, conforme descrito na literatura, incluindo a possibilidade de deficiência intelectual profunda e atraso no desenvolvimento. Com todas as informações disponíveis e considerando também a redução do líquido amniótico, que poderia levar à atresia pulmonar adicional, o casal optou pela interrupção médica da gestação.

4. Conclusão

As deleções intersticiais em cromossomos são achados raros, apresentando uma ampla variedade de sinais e sintomas, dependendo do tamanho e da localização da deleção e dos genes envolvidos. Essas deleções são geralmente diagnosticadas em crianças ou adultos que manifestam esses sintomas, tornando seu diagnóstico em nível pré-natal ainda mais raro. Nossos resultados ampliam o espectro de manifestações das deleções do cromossomo 6 conhecidas até o momento e destacam a complexidade do aconselhamento genético pré-natal nesses casos.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que o responsável legal autorizou o estudo, uma vez que envolvia um feto gestacional, assinando um termo de consentimento informado. O estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Hopkin RJ, Schorry E, Bofinger M, Milatovich A, Stern HJ, Jayne C, Saal HM. New insights into the phenotypes of 6q deletions. *Am J Med Genet*. 1997;70(4):377-86.
2. Tassano E, et al. Clinical and molecular characterization of a patient with interstitial 6q21q22.1 deletion. Mol Cytogenet. 2015;8:31. doi: 10.1186/s13039-015-0134-7.
3. Mackenroth L, et al. 6q22.33 microdeletion in a family with intellectual disability, variable major anomalies, and behavioral abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2015;167(12):2800-2807. doi: 10.1002/ajmg.a.37236.
4. Rosenfeld JA, et al. Genotype–phenotype correlation in interstitial 6q deletions: A report of 12 new cases. *Neurogenetics*. 2012;13(1):31-47. doi: 10.1007/s10048-011-0306-5.
5. Gilhuis HJ, et al. Interstitial 6q deletion with a Prader-Willi-like phenotype: A new case and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4(1):39-43. doi: 10.1053/ejpn.1999.0259.
6. Menezes A, Benzaquem D, Carvalho N, Prazeres V, Fantin C. Síndrome de deleção 6q: relato de caso de um achado raro no Amazonas, Brasil. *Scientia Medica*. 2021;31:e38743. doi: 10.15448/1980-6108.2021.2.3874.
7. Mungall AJ, Palmer SA, Sims SK. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. *Nature*. 2003;425(6960):805-811. doi: 10.1038/nature02055.
8. Zherebtsov MM, et al. Further delineation of interstitial chromosome 6 deletion syndrome and review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2007;16(3):135-40. doi: 10.1097/mcd.0b013e3281e668d5.
9. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2nd ed. Berlin: De Gruyter; 2001.
10. Abe S, Takeda H, Nishio S, Usami S. Sensorineural hearing loss and mild cardiac phenotype caused by an EYA4 mutation. *Hum Genome Var*. 2018 Aug 22;5:23. doi: 10.1038/s41439-018-0023-9.
11. Gana S, Valetto A, Toschi B, Sardelli I, Cappelli S, Peroni D, Bertini V. Familial interstitial 6q23.2 deletion including EYA4 associated with otofaciocervical syndrome. *Front Genet*. 2019;10:650. doi: 10.3389/fgene.2019.00650.