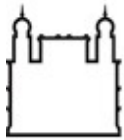


FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER,
DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA

De Angelman a Raynaud-Claes: sequenciamento do exoma desvendando novas
síndromes

Natalia Monte Faissol

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2024



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER,
DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA

DE ANGELMAN A RAYNAUD-CLAES: SEQUENCIAMENTO DO EXOMA
DESVENDANDO NOVAS SÍNDROMES

Natalia Monte Faissol

Trabalho de conclusão de Residência Médica apresentado à Comissão de Residência Médica, como parte dos requisitos para obtenção do certificado de conclusão do Programa de Residência Médica em Genética Médica

Orientadora: Patricia Correia

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Faissol, Natalia Monte.

De Angelman a Raynaud-Claes: sequenciamento do exoma desvendando novas síndromes / Natalia Monte Faissol. - Rio de Janeiro, 2024.
20 f.

Monografia (Residência Médica em Genética Médica) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientadora: Patricia Correia.

Bibliografia: f. 15-15

1. gene CLCN4. 2. atraso global do desenvolvimento. 3. Raynaud-Claes.
4. NGS. I. Título.

Resumo

Alterações do gene *CLCN4* são responsáveis por um espectro variado de alterações neurológicas e caracterizam uma síndrome rara de herança ligada ao X – síndrome Raynaud-Claes. Foram relatados déficit intelectual, transtornos mentais/comportamentais (transtorno do espectro autista, ansiedade, hiperatividade e transtorno bipolar), epilepsia e transtornos gastrointestinais como possíveis alterações encontradas nesta síndrome. O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de um paciente diagnosticado com a síndrome Raynaud-Claes, aprofundando o conhecimento sobre suas bases clínicas e moleculares, possibilitando uma melhor compreensão dos mecanismos genéticos subjacentes à esta síndrome e das alterações fenotípicas/comportamentais, de modo a diferenciá-la de outras síndromes semelhantes.

Palavras chaves: “gene *CLCN4*”, “atraso global do desenvolvimento”, “Raynaud-Claes”, “NGS”.

Sumário

| | |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Introdução..... | 4 |
| Justificativa..... | 5 |
| Objetivos | 5 |
| Referencial teórico | 6 |
| Metas | 8 |
| Materiais e metodologia | 8 |
| Relato do caso | 10 |
| Resultados | 11 |
| Discussão..... | 12 |
| Conclusão | 13 |
| Referências Bibliográficas | 15 |
| Anexos..... | 16 |
| Anexo I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 16 |

Introdução

Nos últimos anos, avanços significativos têm sido alcançados no campo da genética molecular, proporcionando uma maior e melhor compreensão das síndromes genéticas e suas nuances clínicas. No âmbito desses avanços, uma síndrome genética recém-descoberta me despertou interesse dentro do Ambulatório de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ: a Síndrome Raynaud-Claes. Em meio a um projeto para diferenciar pacientes com fenótipos compatíveis com as síndromes de Angelman e Christianson, diagnosticamos um paciente com a síndrome Raynaud-Claes. Esta rara condição apresenta desafios significativos devido à sobreposição fenotípica com outras síndromes genéticas mais comuns, e neste trabalho, os diagnósticos diferenciais principais eram a Síndrome de Angelman e a Síndrome de Christianson.

Tanto a síndrome de Angelman quanto a síndrome de Christianson compartilham características clínicas importantes e semelhantes, incluindo atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e distúrbios do espectro autista. Essas similaridades nas características de tais síndromes, frequentemente, desafiam profissionais da saúde em sua diferenciação o que justifica a relevância de pesquisas em métodos de diagnóstico mais precisos e específicos.

Diante desse cenário desafiador, o diagnóstico molecular através da análise do exoma emerge como uma ferramenta crucial. A análise do exoma permite a avaliação abrangente de todos os genes codificadores de proteínas, tornando possível identificar variantes gênicas relacionadas ao fenótipo do paciente. Estas podem ser a chave para diferenciar condições clínicas com fenótipos semelhantes, proporcionando um diagnóstico mais preciso e, quando necessário, orientar abordagens terapêuticas personalizadas.

Neste trabalho, relataremos o caso de um paciente do sexo masculino que teve sua primeira avaliação no Ambulatório de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ aos 13 anos. A partir do relato da família e, após a realização do exame físico, levantamos a hipótese de dois diagnósticos a serem investigados: a síndrome de Angelman e a síndrome de Christianson. Tendo como base estas hipóteses, foi inicialmente solicitado o estudo da metilação da região 15q11.2, que foi normal, excluindo a síndrome de Angelman. Posteriormente foi realizado o exame exoma clínico, buscando variantes em genes relacionados a esses fenótipos. Ao ser realizado o sequenciamento do exoma clínico foi constatada uma variante *missense* no gene CLCN4, relacionada com a síndrome Raynaud-Claes (OMIM: 302910).

Justificativa

A Síndrome de Raynaud-Claes foi identificada há relativamente pouco tempo e há pouca literatura sobre ela. A dificuldade em diferenciá-la de condições que afetam igualmente o neurodesenvolvimento torna evidente a importância do diagnóstico molecular através da análise do exoma. A partir da análise do exoma podemos identificar as variações genéticas específicas capazes de diferenciar, com precisão, cada condição sindrômica. É importante ressaltarmos que só foi possível chegarmos ao diagnóstico do caso clínico estudado e discutido, neste trabalho, a partir da análise do exoma.

A compreensão dessas síndromes só avança devido as fundamentais abordagens diagnósticas cada vez mais sofisticadas e mais específicas e, o presente trabalho visa explorar as possibilidades oriundas destas abordagens através de um relato de caso. As características clínicas distintivas, de cada síndrome, enfatizam a importância crucial do diagnóstico molecular para a diferenciação precisa entre síndromes com fenótipos semelhantes que muitas vezes se sobrepõem. [1,2]

É de fundamental importância o diagnóstico molecular pois, ele viabiliza a identificação de alterações neurológicas anteriormente atribuídas a genes específicos ou síndromes já bem conhecidas, trazendo conhecimento de novas síndromes através do sequenciamento do exoma. Assim, o diagnóstico molecular é uma ferramenta fundamental para o suporte e decisões clínicas necessários para cada paciente, assim como no aconselhamento genético de pacientes e seus pais.

A recém identificada síndrome de Raynaud-Claes no contexto do diagnóstico diferencial acrescenta uma camada adicional de complexidade, pois compartilha características fenotípicas de ambas as síndromes acima citadas. A análise molecular do exoma, ao desvendar as bases genéticas dessas condições, não apenas promete facilitar o diagnóstico diferencial, mas também abre portas para estratégias terapêuticas mais personalizadas e eficazes.

Objetivos

GERAL

- Relatar o caso de um paciente com atraso global do desenvolvimento e dismorfismos.

ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos clínicos, laboratoriais e moleculares do caso clínico de um paciente diagnosticado com síndrome de Raynaud-Claes, relacionado ao gene CLCN4, que foi acompanhado no Ambulatório de Genética Médica do IFF – FIOCRUZ.
- Correlacionar o caso descrito com os relatados na literatura.

Referencial teórico

- **Síndrome de Angelman (OMIM: 105830)**

A Síndrome de Angelman (SA) é uma condição genética rara, caracterizada por uma combinação distinta de sintomas neurológicos e comportamentais. Os sintomas da SA podem variar, mas frequentemente incluem atraso no desenvolvimento motor, falta de coordenação motora, convulsões, ausência ou severa limitação na fala, hiperatividade, riso inapropriado, além de uma expressão facial particularmente sorridente e feliz. Problemas gastrointestinais, como dificuldades alimentares, também são comuns.

Esta síndrome é geralmente causada por uma deleção ou mutação no gene UBE3A no cromossomo 15, levando à perda ou inativação da função da proteína UBE3A. O diagnóstico da SA é estabelecido em pacientes que preencham critérios diagnósticos clínicos específicos e/ou que apresentam achados em testes genéticos moleculares que sugerem expressão ou função deficiente do alelo herdado da mãe no gene UBE3A. A análise de metilação parenteral específica na região do cromossomo 15q11.2-q13 detecta aproximadamente 80% dos indivíduos com SA, incluindo aqueles com deleção, dissomia uniparental ou imprinting; menos de 1% dos indivíduos possuem uma rearrumação cromossômica visível citogeneticamente (por exemplo, translocação ou inversão).

O diagnóstico da Síndrome de Angelman baseia-se em uma avaliação clínica abrangente, que inclui a observação dos sintomas característicos e a análise do histórico médico do paciente. Exames genéticos, como a hibridização in situ fluorescente (FISH) para detectar deleções no cromossomo 15, testes de metilação do gene UBE3A e sequenciamento do DNA, são frequentemente realizados para confirmar o diagnóstico.

- **Síndrome de Christianson**

A Síndrome de Christianson (SC) é uma condição genética rara caracterizada por uma combinação única de sintomas neuropsiquiátricos e físicos. A etiologia da

síndrome está associada a mutações no gene SLC9A6, localizado no cromossomo X, afetando principalmente indivíduos do sexo masculino.

Os sintomas da Síndrome de Christianson incluem atraso no desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual grave, ausência de linguagem verbal, distúrbios de comportamento, como agressividade e hiperatividade, além de características físicas distintivas, como macrocefalia e orelhas proeminentes.

A SC é primariamente causada por mutações no gene SLC9A6, responsável pela codificação de uma proteína essencial para o transporte iônico em células neuronais. Essas mutações comprometem a função normal da proteína, levando a disfunções neurológicas e cognitivas características da síndrome.

O diagnóstico da Síndrome de Christianson baseia-se na avaliação clínica abrangente dos sintomas mencionados, apoiada por análise molecular. A análise do gene SLC9A6 por sequenciamento genético identifica mutações específicas, confirmando o diagnóstico. Exames complementares, como ressonância magnética cerebral, podem ser utilizados para avaliar anormalidades neurológicas.

- **Síndrome de Raynaud-Claes**

Em 1996, Raynaud descreveu uma família francesa na qual cinco homens, incluindo duas gerações, apresentavam retardo mental ligado ao cromossomo X não síndrômico. As características incluíam hipotonia desde o nascimento e subsequente, atraso motor e deficiência mental grave com fala pobre ou ausente. Em 1997, Claes descreveu outra família com características semelhantes, relatando uma família na qual cinco homens, abrangendo também duas gerações, apresentavam retardo mental não específico. A deficiência intelectual variava de leve a moderada e todos apresentavam atraso no desenvolvimento e fala pobre.

Os estudos moleculares possibilitaram a van Slegtenhorst a identificação, em 1994, do gene CLCN4 (OMIM, #302910), localizado no cromossomo Xp22.3 em humanos, que codifica a proteína CIC-4, um transportador de íons cloro-hidrogênio encontrado em diversos tecidos, incluindo o sistema nervoso central e o sistema gastrointestinal. Essa proteína desempenha um papel crucial na regulação do pH e do volume celular central, indicando que mutações no gene CLCN4 podem afetar essas funções.

Alterações causadoras de perda ou diminuição de função deste gene levam a manifestações neurológicas e gastrointestinais características da síndrome de Raynaud-Claes (OMIM, #300114).

As manifestações clínicas dessa síndrome abrangem déficit intelectual, transtornos mentais/comportamentais como transtorno do espectro autista, ansiedade, hiperatividade e transtorno bipolar, além de epilepsia e transtornos gastrointestinais. Trata-se de uma condição complexa, com necessidade de uma abordagem abrangente para seu diagnóstico e manejo. O quadro clínico é inespecífico e se sobrepõe ao de outras síndromes, como as já mencionadas síndromes de Angelman e de Christianson, tornando o diagnóstico clínico difícil. Por este motivo, exames que avaliam vários genes ao mesmo tempo, como o sequenciamento do exoma, são importantes para o diagnóstico desta condição.

Metas

Apresentação como trabalho de conclusão de curso da Residência Médica em Genética Médica, apresentação em congressos da área, e publicação em revistas científicas.

Materiais e metodologia

- Questões éticas e legais

O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado pela responsável do paciente. O trabalho, junto ao TCLE, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira-IFF/Fiocruz. Número do CAAE:

- Paciente

O paciente relatado foi encaminhado ao serviço de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira para avaliação clínica, e com base em sua clínica, foi indicado a realização do teste de metilação para a região cromossômica 15p11-13 por suspeita da síndrome de Angelman; e, posteriormente, foram incluídos em um projeto que visava identificar variantes relacionadas à Síndrome de Christianson ou seus diagnósticos diferenciais através do sequenciamento de nova geração (NGS) nos casos de *Angelman* negativos.

- Investigação molecular

Depois de obter o consentimento informado por escrito parental, o DNA genômico (gDNA) do probando e de seus familiares diretos (mãe e pai) foi isolado a partir de sangue periférico utilizando o *PureLink® Genomic DNA MiniKit* (Invitrogen-ThermoFisher), conforme as instruções do fabricante. O sequenciamento do exoma clínico foi realizado para o probando, cujo preparo da biblioteca de DNA foi realizado utilizando o kit *TruSight One Expanded Sequencing Panel* (Illumina)[14,15], que contém sondas específicas para os ~6.700 genes-alvo incluídos neste painel (lista de genes disponível em: <https://www.illumina.com/products/by-type/clinical-research-products/trusight-one.html>). Para o sequenciamento, foi utilizado o NextSeq 500/550 High Output v2 kit 300 cycles em uma plataforma de sequenciamento NextSeq 500 (Illumina)[15].

Os dados foram processados e analisados a partir do *pipeline* desenvolvido para este painel na plataforma *Varstation*: *BWA-MEM MarkDuplicates* e *IndelRealigner* usados para o mapeamento; *Haplotypecaller* e *UnifiedGenotyper* para a chamada de variantes[16]

A filtragem de variantes foi baseada na lista de genes associados ao diagnóstico clínico inicial da Síndrome de Christianson e por seus diagnósticos diferenciais: *CLCN4*, *MSL3*, *AP1S2*, *CNKS2*, *SMS*, *EIF2S3*, *POLA1*, *ARX*, *MRXS17*, *MRXS12*, *PRS*, *ATP6AP2*, *DDX3X*, *CASK*, *MRXS7*, *PQBP1*, *SHROOM4*, *KDM5C*, *HUWE1*, *PHF8*, *FGD1*, *FGD1*, *ZC4H2*, *MRXS9*, *LAS1L*, *OPHN1*, *IGBP1*, *MED12*, *NONO*, *TAF1*, *MRXSAB*, *RLIM*, *MRXSCS*, *HNRNPH2*, *PRPS1*, *UBE2A*, *UPF3B*, *NKAP*, *CUL4B*, *GRIA3*, *ZDHHC9*, *HS6ST2*, *PHF6*, *SLC9A6*, *RBMX*, *FMRI*, *MRXSA*, *AFF2*, *MECP2*, *MECP2*, *RPL10*, *FAM50A*, *RAB39B*, *CLIC2*, *MRXSMP* (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®). Foram selecionadas apenas as variantes presentes em regiões codificantes ou de splicing; com frequência alélica <1% (gnomAD e ABraOM); e, cobertura >20x.

- Estudo de inativação do X

Os padrões de inativação do cromossomo X foram analisados através do estado de metilação testado em uma região do gene do receptor de andrógeno humano (*AR*) localizado em Xq11-q12[17]. Esta região AR correspondeu aos nucleotídeos 451-661 da sequência HUMANDREC (GenBank M20132), contendo sítios de restrição para as endonucleases sensíveis à metilação *HhaI* e *HpaII* e um VNTR altamente polimórfico[18]. Os polimorfismos foram inicialmente detectados em amostras de DNA

genômico não digerido com um primer AR-C direto marcado com 5' FAM, sob condições específicas de PCR. A metilação do cromossomo X foi avaliada por digestão separada de DNA genômico com excesso de HhaI e HpaII em volumes finais de 22,5 µl a 37 ° C por 18 horas. Os produtos da digestão foram posteriormente usados em reações de PCR, em condições idênticas às usadas para detectar polimorfismos de VNTR[19,20]. Todos os produtos de PCR foram analisados com Genetic Profiler®, versão 2.0.

O DNA genômico dos probandos e de seus familiares foi utilizado na técnica de PCR cujo produtos foram sujeitos a eletroforese capilar em sequenciador ABI 3730 da plataforma do IOC- Fiocruz, e os resultados foram analisados com o programa Peak Scanner v1.0-Thermo Fisher Scientific.

Relato do caso

O presente trabalho descreve o caso de um paciente do sexo masculino, cuja primeira avaliação no Ambulatório de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ, foi aos 13 anos de idade, em 2019. Ele chegou ao nosso serviço, trazido por sua família, apresentando um conjunto de queixas, incluindo hipotonia, dificuldades de deglutição, atraso no desenvolvimento psicomotor, crises convulsivas, movimentos "*puppet-like*", paroxismos de riso, distúrbios de marcha, hipercinesia, regressão dos marcos motores e características do transtorno do espectro autismo.

O exame clínico revelou dismorfismos faciais, tais como: face alongada e sobrancelhas cheias, dedos longos, atrofia muscular, escoliose, ataxia truncal, andar na ponta dos pés, riso facilmente provocável. Na ocasião, o paciente media 1.73m e pesava 51,3 kg.

Trata-se do primeiro filho de casal não consanguíneo, sem história familiar relevante. A gestação transcorreu sem intercorrências significativas, e o paciente nasceu por parto vaginal com idade gestacional de 41 semanas. Ao nascimento, o APGAR do primeiro e do quinto minuto foi 9, seu peso ao nascimento foi de 3860g e comprimento de 52 cm. Não temos o relato do perímetro cefálico ao nascimento.

Ao longo do desenvolvimento, o paciente demonstrou atrasos em marcos motores, como sustentar a cabeça aos 4 meses, engatinhar aos 12 meses, andar com dificuldade aos 19 meses, e adquirir firmeza na marcha apenas aos 4 anos. Aos 7 meses houve início de paroxismos de riso, movimentos "*puppet-like*" e a primeira convulsão. Evoluiu com deficiência intelectual grave, e dificuldade de interação social, com a presença de sensibilidade a estímulos auditivos, estereotípias e ausência de sorriso social

e de fala. O paciente permanece hipotônico e não desenvolveu controle esfíncteriano. Apresenta também refluxo gastroesofágico.

Exames genéticos anteriores incluíram cariótipo, array-CGH pesquisa molecular para síndrome do X frágil (realizados fora do IFF) e metilação para a região 15q11.2 normais. A ressonância magnética do crânio mostrou esclerose hipocampal à direita, e o EEG foi anormal, com alterações paroxísticas restritas a áreas temporais, predominando no hemisfério direito, com surtos de pontas seguidos ou não por ondas lentas de média voltagem.

Considerando as características clínicas e os resultados dos exames prévios, as hipóteses diagnósticas iniciais incluíram síndrome de Angelman, excluída pela metilação, e síndrome de Christianson. No entanto, o sequenciamento do exoma clínico não mostrou variantes nos genes UBE3A nem SLC9A6 relacionadas às duas condições, mas sim uma variante *missense* no gene CLCN4. A alteração c.823G>A (NM_001830.4) foi encontrada no éxon 8 do gene CLCN4, que apresenta um total de 3 éxons, sendo uma alteração *missense*, que promove a troca do aminoácido Valina por uma Metionina na posição 275 da proteína. A frequência alélica desta variante (dbSNP: rs879255585) em populações saudáveis ainda não foi descrita nos bancos de dados de consulta pública (ExAC, ABraOM, GnomAD), sendo, portanto, extremamente rara. Esta variante está classificada como patogênica no banco de dados variantes com significância clínica Clin Var (ID:209117) associada ao grupo de síndromes relacionadas ao gene CLCN4.

A pesquisa da variante foi feita na mãe do paciente e não foi encontrada, sendo possível pressupor que a variante ocorreu como um evento “de novo”, alterando assim o aconselhamento genético para o paciente e futuras gestações dos pais. Este caso ilustra a importância do sequenciamento do exoma como ferramenta diagnóstica avançada na identificação de síndromes genéticas recém diagnosticadas e na orientação do aconselhamento genético.

Resultados

A história do desenvolvimento do paciente, desde a infância até a adolescência, forneceu insights cruciais sobre a progressão da síndrome Raynaud-Claes, destacando a relevância do diagnóstico precoce. A confirmação molecular permitiu uma abordagem mais direcionada, evidenciando a importância do sequenciamento do exoma na era da medicina de precisão.

Discussão

O presente estudo destaca a complexidade e os desafios enfrentados na abordagem de pacientes com manifestações neurológicas e comportamentais, ressaltando a relevância do sequenciamento do exoma como uma ferramenta diagnóstica avançada na elucidação de diagnósticos desafiadores. A suspeita inicial de síndromes mais conhecidas evidencia as dificuldades na diferenciação de condições com sobreposição fenotípica, sublinhando a necessidade de abordagens mais precisas e avançadas.

A identificação da variante missense no gene *CLCN4* e o subsequente diagnóstico de síndrome Raynaud-Claes exemplificam a evolução contínua da medicina genética, demonstrando como novas síndromes podem ser descobertas e adicionadas ao espectro clínico. A literatura científica limitada sobre a síndrome Raynaud-Claes ressalta a importância de relatos de casos detalhados para uma compreensão aprofundada dessas condições emergentes.

Os resultados dos exames clínicos confirmam a heterogeneidade fenotípica associada à síndrome Raynaud-Claes, destacando dismorfismos faciais, atrofia muscular, escoliose, ataxia truncal, movimentos "puppet-like," paroxismos de riso e estereotípias. Essa variabilidade está alinhada com os achados descritos na literatura sobre alterações no gene *CLCN4*, abrangendo um amplo espectro de manifestações neurológicas e comportamentais.

A história do desenvolvimento do paciente, marcada por atrasos motores, hipotonia persistente e a ausência de marcos motores típicos, fornece insights cruciais para a compreensão da progressão da síndrome Raynaud-Claes. Características adicionais, como sensibilidade a estímulos auditivos desde a infância e dificuldades em atividades básicas, enriquecem o perfil clínico do paciente.

A relevância da identificação precoce dessas condições genéticas raras é sublinhada pela limitação de exames genéticos prévios, como cariótipo e array-CGH, em oferecer explicações abrangentes para as manifestações clínicas observadas. O sequenciamento do exoma, ao revelar a variante no gene *CLCN4*, permitiu uma abordagem mais direcionada, destacando a importância dessa técnica avançada na era da medicina de precisão.

A expressão do alívio pela família ao receber o diagnóstico destaca a dimensão emocional da jornada diagnóstica. A confirmação da síndrome Raynaud-Claes não apenas forneceu uma explicação genética para as complexas manifestações do paciente, mas também possibilitou que a família compreendesse a natureza da condição e

adaptasse-se às necessidades específicas do indivíduo. Este aspecto sublinha a importância da comunicação eficaz entre profissionais de saúde e familiares, destacando a necessidade de um suporte abrangente no manejo de condições genéticas complexas.

Além disso, o diagnóstico preciso da síndrome de Raynaud-Claes é crucial para o aconselhamento genético. A herança ligada ao X da SRC destaca a importância do diagnóstico preciso para a orientação genética dos pais. Esse tipo de herança evidencia um padrão genético relevante, que é caracterizado pela localização de um gene causador de doença no cromossomo X – neste caso, o gene *CLCN4*. No sistema de determinação sexual humano, as mulheres possuem dois cromossomos X (XX), enquanto os homens têm um cromossomo X e um cromossomo Y (XY).

Este tipo de herança implica uma transmissão diferenciada dos genes localizados no cromossomo X entre homens e mulheres. Dada a presença de dois cromossomos X nas mulheres, elas podem carregar tanto uma cópia normal quanto uma cópia mutante do gene, resultando em uma atenuação dos efeitos da doença. Em contraste, os homens, que carregam apenas um cromossomo X, manifestam maior suscetibilidade para o desenvolvimento de condições relacionadas a genes encontrados no cromossomo X.

A compreensão da herança ligada ao cromossomo X é crucial para uma análise aprofundada das manifestações genéticas, sendo essencial para orientar estratégias de aconselhamento genético, prognóstico e intervenções terapêuticas direcionadas. A diferenciação na expressão fenotípica entre os sexos destaca a importância de considerar este padrão hereditário ao abordar doenças associadas a genes localizados no cromossomo X em contextos clínicos e de pesquisa.

Em síntese, este caso exemplifica os desafios e as oportunidades associados à prática clínica na era genômica, destacando a necessidade de uma abordagem integrada entre a clínica e a genômica para uma avaliação abrangente e precisa de pacientes com manifestações neurológicas complexas. A evolução constante do conhecimento genético e a aplicação de técnicas de sequenciamento de última geração têm o potencial de transformar a maneira como compreendemos e tratamos condições genéticas raras, proporcionando benefícios significativos tanto para os pacientes quanto para suas famílias.

Conclusão

Os resultados deste estudo ressaltam os desafios enfrentados na abordagem de pacientes com manifestações neurológicas complexas, sublinhando a necessidade de

técnicas avançadas, como o sequenciamento do exoma, para elucidação diagnóstica. A identificação da variante no gene CLCN4 não apenas expande o espectro clínico da síndrome Raynaud-Claes, mas também destaca a importância da comunicação eficaz entre profissionais de saúde e familiares, ressaltando a necessidade de suporte abrangente no manejo de condições genéticas complexas. Este estudo contribui para o entendimento das implicações clínicas e genéticas associadas à síndrome Raynaud-Claes, reforçando a importância do avanço nas técnicas diagnósticas na prática clínica.

A crescente utilização do sequenciamento do exoma na prática clínica traz consigo a possibilidade de encontrar síndromes recentemente diagnosticadas e novos genes relacionados a funções específicas, frequentemente alterando a hipótese diagnóstica inicial. Diante desse cenário dinâmico, é essencial que os geneticistas clínicos compreendam as nuances das novas síndromes e funções gênicas para fornecer um acompanhamento e aconselhamento genético direcionados, visando atender às necessidades específicas do paciente e de sua família.

Referências Bibliográficas

- 1 - Christianson AL, Stevenson RE, van der Meyden CH, Pelser J, Theron FW, van Rensburg PL, Chandler M, Schwartz CE. X linked severe mental retardation, craniofacial dysmorphism, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar atrophy in a large South African kindred is localised to Xq24-q27. *J Med Genet.* 1999;36:759–66.

- 2 - Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB, Driscoll DJ, Rogan PK, Schwartz S, Nicholls RD. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1999;65:370–86

- 3 - CLCN4-Related Neurodevelopmental Disorder. Palmer EE, Nguyen MH, Forwood C, Kalscheuer V. 2021 Dec 16. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 34928551

- 4 - Lifei Li, Shuying Luo, Shiyue Mei, Qing Shang, Wancun Zhang, Xiaoman Zhang, Lei Liu, Zhi Lei, Yaodong Zhang. Analysis of CLCN4 gene variant in a child with Raynaud-Claes syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2023 Oct 10;40(10):1280-1283. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20221013-00685.

- 5 - Claes S, Vogels A, Holvoet M, Devriendt K, Raeymaekers P, Cassiman JJ, Fryns JP. Regional localization of two genes for nonspecific X-linked mental retardation to Xp22.3-p22.2 (MRX49) and Xp11.3-p11.21 (MRX50). *Am J Med Genet.* 1997;73:474–79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10542403/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794876/>

12. Anexo I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

RELATO DE CASO CLÍNICO

Pesquisador: Natalia Monte Faissol

Telefone para contato: (21) 982321615

Prezado (a) participante/responsável,

Seu filho está sendo convidado a participar da pesquisa “De Angelman a Raynaud-Claes: sequenciamento do exoma desvendando novas síndromes”. Nosso objetivo é discutir as particularidades deste caso clínico com profissionais de saúde e especialistas para ampliar o conhecimento adquirido para a melhoria das condições de saúde da população.

Estamos solicitando a sua autorização para consulta e utilização dos dados clínicos, laboratoriais e radiológicos registrados em prontuários.

Os riscos relacionados à pesquisa envolvem a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem a manter em sigilo a sua identidade assim como dados que possibilitem a sua identificação a fim de garantir o anonimato.

Sua participação ou de seus filhos no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Sua participação ou de seus filhos é voluntária e, portanto, você poderá se recusar a participar do estudo.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira se encontra a disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL | FERNANDES FIGUEIRA
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Eu, Amanda Nascimento Cesar, autorizo, voluntariamente, que as informações fornecidas por mim sejam utilizadas nessa pesquisa.

Nome do paciente: Felipe César Guilherme Silva

Prontuário: 130108

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Data: 08/12/2023

Assinatura

Amanda Nascimento Cesar Wanderley

TCLE – versão 1 Rubrica participante: _____

Rubrica pesquisador: _____

TCLE – versão 1 Rubrica participante: _____

Rubrica pesquisador: _____