



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo

Brasil

Rosa, Rafael Fabiano M.; Nunes Pfeil, Juliana; Zen, Paulo Ricardo G.; Cardoso M. Rosa,  
Rosana; Graziadio, Carla; Paskulin, Giorgio Adriano

Variabilidade fenotípica na síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22)  
(síndrome de Emanuel)

Revista Paulista de Pediatria, vol. 28, núm. 3, septiembre, 2010, pp. 367-371

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038934017>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# **Variabilidade fenotípica na síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22) (síndrome de Emanuel)**

*Phenotypical variability in supernumerary chromosome der(22)t(11;22) syndrome (Emanuel syndrome)*

Rafael Fabiano M. Rosa<sup>1</sup>, Juliana Nunes Pfeil<sup>2</sup>, Paulo Ricardo G. Zen<sup>3</sup>, Rosana Cardoso M. Rosa<sup>4</sup>, Carla Graziadio<sup>5</sup>, Giorgio Adriano Paskulin<sup>6</sup>

## **RESUMO**

**Objetivo:** Relatar dois pacientes com a síndrome de Emanuel (SE) ou cromossomo supernumerário der(22)t(11;22), secundária a translocações balanceadas familiares, apresentando fenótipos distintos.

**Descrição dos casos:** O primeiro paciente é uma menina branca de cinco anos de idade, apresentando hipotonía, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, movimentos estereotipados, microcefalia, ptose palpebral, orelhas proeminentes, fossetas e apêndices pré-auriculares, e imperfuração anal. As avaliações adicionais identificaram hipoplasia cerebral e estenose da válvula pulmonar. Possuía história também de laringotraqueomalácia e fenda palatina. O segundo paciente é um menino branco de seis meses de idade com hipotonía, movimentos coreoatéticos, déficit de crescimento, microcefalia, microssomia hemifacial, fenda palatina, microtia, apêndices pré-auriculares e polegares proximalmente implantados. A ecocardiografia demonstrou estenose da válvula pulmonar, comunicação interatrial e interventricular, persistência do canal arterial e da veia cava superior esquerda. A radiografia de tórax identificou uma costela cervical. O cariotípico por bandas GTG mostrou a presença, em ambos os pacientes, de um cromossomo adicional der(22)t(11;22), secundário a uma translocação balanceada materna no primeiro caso e paterna no segundo caso.

**Comentários:** Apesar de a primeira paciente apresentar achados frequentes da SE, o caso adicional representa a segunda descrição da literatura com um fenótipo de espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV). Assim, ambos salientam a variabilidade clínica observada na SE e a importância da avaliação cariotípica em indivíduos com fenótipo de EOAV.

**Palavras-chave:** translocação genética; aberrações cromossômicas; fenótipo; síndrome de Goldenhar; aconselhamento genético.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To report two patients with Emanuel syndrome (ES) or supernumerary chromosome der(22)t(11;22), secondary to familial balanced translocations, presenting distinct phenotypes.

**Cases description:** The first patient was a five-year-old white girl presenting hypotonia, neuropsychomotor delay, stereotypic movements, microcephaly, ptosis, prominent ears, preauricular pits with skin tag, and imperforate anus. Additional evaluations identified cerebral hypoplasia and pulmonar valvar stenosis. She also had laryngotraeomegaly and cleft palate. The second patient was a six months white boy with hypotonia, choreoatetotic movements, growth retardation, microcephaly, hemifacial microsomia,

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>1</sup>Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Geneticista Clínico da UFCSPA e do CHSCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup>Aluna do Curso de Medicina da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professor Adjunto da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>4</sup>Médica Residente do Programa de Residência Médica em Pediatria do Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup>Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professora Assistente da Disciplina de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>6</sup>Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS; Professor Associado da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Giorgio Adriano Paskulin  
Rua Sarmento Leite, 245, sala 403 – Centro  
CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS  
E-mail: paskulin@ufcspa.edu.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em:22/7/2009

Aprovado em:17/12/2009

cleft palate, microtia, preauricular skin tags and thumbs proximally placed. Echocardiography disclosed pulmonary valvar stenosis, interatrial and ventricular septal defects, patent ductus arteriosus and persistence of left upper vein cava. Radiography study of thorax identified a cervical rib. GTG-Banding karyotype showed, in both patients, a supernumerary chromosome der(22)t(11;22) secondary in the first case to a maternal balanced translocation and in the second one to a paternal translocation.

**Comments:** The first patient presented frequent features of ES, but the second one is the second description in the literature of a phenotype of oculo-auriculó-vertebral spectrum (OAVS). Thus, both patients highlight the clinical variability observed in ES and the importance of the karyotype analysis in patients with OAVS phenotype.

**Key-words:** translocation, genetic ; chromosome aberrations; phenotype; Goldenhar syndrome; genetic counseling.

## Introdução

A síndrome de Emanuel (OMIM 609029)<sup>(1)</sup>, também conhecida como síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22) ou da trissomia parcial do cromossomo 22, é uma doença genética rara causada pela presença de um cromossomo marcador adicional secundário a uma translocação entre os cromossomos 11 e 22. Esse rearranjo cromossômico é a translocação recíproca mais comum em humanos. Atualmente, sabe-se que as regiões 11q23 e 22q11 apresentam repetições palindrômicas ricas em repetições AT (palindromic AT-rich repeats – PATTRs) que predispõem à formação dessa translocação<sup>(2-4)</sup>. A síndrome é clinicamente caracterizada por importante deficiência cognitiva, anomalias craniofaciais, malformações cardíacas e anormalidades renais<sup>(5-9)</sup>. Entretanto, considerável variabilidade no fenótipo tem sido observada na literatura<sup>(2,7,9)</sup>.

O espectro óculo-auriculó-vertebral (OMIM 164210)<sup>(1)</sup>, chamado de microsomia hemifacial ou síndrome de Goldenhar, é considerado uma condição heterogênea com fenótipo e etiologia variáveis. Apesar do fato de a maior parte dos casos não apresentar uma causa conhecida, diferentes anormalidades cromossômicas, epigenéticas e gênicas, bem como exposições a teratógenos têm sido descritas em associação a esse fenótipo. Sua prevalência é estimada entre um para 5.600 a 45 mil nascidos vivos. É clinicamente caracterizado pelo envolvimento assimétrico de estruturas originárias dos primeiros arcos branquiais. Entretanto, achados em outros

órgãos ou sistemas, como cérebro, coração, membros e rins, são frequentemente observados<sup>(10-14)</sup>.

O objetivo deste artigo foi relatar dois novos pacientes com a síndrome do cromossomo supernumerário der(22)t(11;22), secundária a translocações balanceadas parentais, um com achados típicos da síndrome de Emanuel e outro com um fenótipo de espectro óculo-auriculó-vertebral.

## Descrição dos casos

### Caso 1

Menina caucasiana de dois anos e quatro meses de idade, segunda filha de pais jovens, hígidos e não-consanguíneos. A história familiar era negativa para doenças genéticas ou abortamentos. Ela nasceu após 34 semanas de uma gestação sem intercorrências por parto vaginal e apresentação cefálica, pesando 2600g (percentil de 50 a 90), medindo 48cm (percentil de 50 a 90), perímetro cefálico de 31cm (percentil de 10 a 50) e Apgar de 8 e 9 no 1º e 5º minutos, respectivamente. A criança evoluiu com infecções respiratórias frequentes e sepse, necessitando de várias hospitalizações. A presença de laringotraqueomalácia foi posteriormente observada. A cirurgia de correção de palato fendido foi realizada aos dois anos.

Aos cinco anos de idade, seu peso era de 13400g (< percentil 3), sua altura 106cm (percentil 25 a 50) e seu perímetro cefálico, 47,5cm (< percentil 2). Ptose palpebral e pregas epicânticas bilaterais, filtro longo e profundo, micrognatia, orelhas proeminentes, fossetas pré-auriculares bilaterais e apêndice pré-auricular na orelha direita foram também observados (Figura 1). O ânus era imperfurado com uma fistula perineal e os pés eram planos. A avaliação neurológica identificou hipoatividade e importante hipotonía. A tomografia computadorizada (TC) de crânio mostrou ventrículos dilatados secundários à hipoplasia cerebral. A avaliação cardiológica verificou uma estenose leve de válvula pulmonar. O ultrassom abdominal foi normal (Tabela 1).

A criança apresentava importante atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, com comportamento autista. Adquiriu sustento cefálico aos cinco meses de vida, sentou sem apoio aos quatro anos e começou a ficar de pé aos cinco anos. Nesta idade, ainda não caminhava ou falava e possuía dificuldade para segurar objetos. Ela apresentava irritabilidade, bem como movimentos estereotipados das mãos e interação com objetos não normalmente previstos para uma criança orientada (Tabela 1).



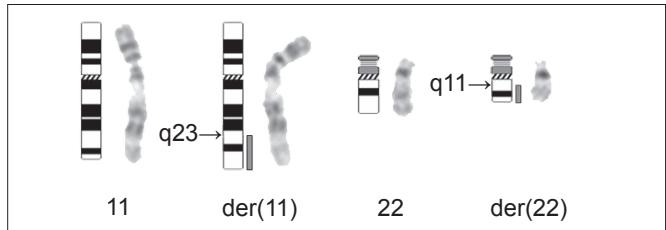
**Figura 1 –** Aparência craniofacial da paciente de um a 2 anos e quatro meses de idade (A e B). Notar especialmente o filtro longo, a micrognatia e as orelhas proeminentes.

A análise cromossômica através do cariótipo de alta resolução por bandas GTG ( $\geq 550$  bandas) mostrou a presença de um cromossomo marcador adicional. A análise cariotípica dos pais verificou que esse cromossomo marcador era secundário a uma translocação balanceada materna entre os cromossomos 11 e 22 (Figura 2). Assim, o cariótipo da paciente foi interpretado como 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat.

## Caso 2

Menino caucasiano de seis meses e 20 dias de vida, o segundo filho de pais jovens e não-consanguíneos. A história familiar era negativa para doenças genéticas ou abortamentos. A criança nasceu após 37 semanas de gestação por parto cesáreo, apresentação pélvica, pesando 3200 g (percentil 50 a 75) e medindo 49cm (percentil 25 a 50). A mãe possuía história de asma. Houve um sangramento vaginal no primeiro mês de gravidez, perda de líquido amniótico e contrações durante toda a gestação. A mãe negou o uso de fumo, álcool ou outros teratógenos.

Aos seis meses de idade, a criança apresentava peso de 4365g (<percentil 3), comprimento de 61,5cm (<percentil 3) e perímetro céfálico de 39,5cm (<percentil 2). Mostrava região occipital proeminente, microsomia hemifacial à esquerda, ptose palpebral bilateral, narinas antevertidas e fenda palatina. As orelhas eram assimétricas com microtia e dois apêndices pré-auriculares à esquerda e microtia com presença de apenas o lobo e apêndices pré-auriculares entre a orelha e a boca à direita. O pescoço era longo, os polegares proximalmente implantados, havia hidrocele comunicante e fosseta sacral. A avaliação neurológica identificou hipotonía, movimentos coreoatetóticos, opistotono e sinais de envolvimento piramidal. A TC de crânio mostrou somente ventrículos levemente aumentados. A ecocardiografia detectou



**Figura 2 –** Cariótipo parcial por banda GTG e ideograma mostrando a translocação recíproca e balanceada entre um cromossomo 11 [der(11)] e um cromossomo 22 [der(22)] apresentada pelos pais dos pacientes (as barras verticais em cinza indicam os segmentos cromossônicos translocados). Nos pacientes observou-se somente o adicional der(22).

um moderado defeito do septo atrial do tipo *ostium secundum*, defeito do septo ventricular do tipo perimembranoso, estenose leve da válvula pulmonar, ducto arterioso patente, persistência da veia cava superior esquerda e hipertensão pulmonar secundária. O estudo radiográfico do tórax e da coluna mostrou uma costela cervical à direita. O ultrassom abdominal e a função da tireoide foram normais (Tabela 1).

O cariótipo por bandas GTG ( $\geq 550$  bandas) identificou a presença de um cromossomo marcador adicional. Os estudos dos cromossomos dos pais mostraram que esse marcador era originário de uma translocação paterna entre os cromossomos 11 e 22 [47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)pat] (Figura 2).

## Discussão

Pacientes com a síndrome de Emanuel mostram trissomia parcial das regiões 11q23→qter e 22pter→q11. Muitas das características clínicas apresentadas pelos pacientes são consideradas secundárias ao segmento trissômico do cromossomo 22. Embora todos os indivíduos contem com trissomia envolvendo regiões cromossômicas similares, eles não desenvolvem o mesmo fenótipo<sup>(2-4)</sup>. Relatos recentes têm tentado delinear o espectro fenotípico associado à síndrome. Achados craniofaciais são usualmente caracterizados por olhos profundos, hipotelorismo ocular, nariz achatada, lábio superior proeminente, fenda palatina e anomalias de orelha que incluem fossetas e apêndices pré-auriculares. Importante atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e de fala, movimentos estereotipados com as mãos, hipotonía, defeitos cardíacos, anomalias genitais masculinas e anormalidades renais são também achados frequentes<sup>(5-9)</sup>.

Apesar de o nosso primeiro paciente mostrasse vários achados similares aos da maioria dos casos da síndrome de

**Tabela 1** – Comparação entre os achados clínicos apresentados pelos dois pacientes com os descritos na literatura para síndrome de Emanuel e de espectro óculo-aurículo-vertebral

	Paciente 1	Paciente 2	Síndrome de Emanuel Balci et al <sup>(11)</sup>	Literatura*	Espectro óculo- aurículo-vertebralt
<b>Crescimento</b>					
Déficit de crescimento	+	+		++	+
<b>Neurológico</b>					
Hipoplasia cerebral	+	+	+	+	+
Hipoplasia do corpo caloso			+	+	+
RDNPM	+	NA	+	++	+
Atraso de fala	+	NA	+	++	+
Comportamento autista	+	NA		+	+
Movimentos atetóticos		+		+	
Hipotonía	+	+	+	++	+
<b>Craniofacial</b>					
Microcefalia	+	+	+	++	+
Microssomia hemifacial		+	+	+	++
Ptose palpebral	+	+		+	+
Microftalmia			+	+	+
Pregas epicânticas	+			+	+
Estrabismo			+	+	+
Filtro longo	+			++	+
Fenda palatina	+	+	+	++	+
Micro/retrognatia	+		+	++	++
Orelhas grandes			+	+	
Microtia		+		+	++
Fosseta ou apêndices pré-auriculares	+	+	+	++	++
Perda auditiva condutiva	NE	NE	+	+	++
<b>Pescoço/tórax</b>					
Pescoço longo		+		+	
Laringotraqueomalácia	+			+	+
Costela cervical		+		+	+
Vértebras cervicais em bloco			+	+	++
Defeitos cardíacos congênitos	+	+		++	++
<b>Membros superiores</b>					
Anomalias radiais		+		+	+
<b>Abdome</b>					
Anormalidades renais			+	+	+
Hérnia umbilical/inguinal			+	+	+
<b>Anogenital</b>					
Ânus imperfurado	+			+	+
Fosseta sacral		+		+	
<b>Membros inferiores</b>					
Pés planos	+		+		

RDNPM: retardo de desenvolvimento neuropsicomotor; NA: não se aplica; +: achados presentes; ++: achados mais frequentes; NE: não-avaliado;

\* Baseado em Zackai et al<sup>(6)</sup>, Fraccaro et al<sup>(5)</sup>, Schinzel et al<sup>(7)</sup>, Balci et al<sup>(11)</sup>, Toyoshima et al<sup>(4)</sup> e Carter et al<sup>(9)</sup>; † Baseado em Tasse et al<sup>(15)</sup>, Strömberg et al<sup>(14)</sup> e Engiz et al<sup>(16)</sup>.

Emanuel descritos na literatura, o segundo possuía algumas manifestações não-usuais. Havia microsomia hemifacial e microtia assimétrica, em adição a fossetas e apêndices pré-auriculares, anomalia de costela e polegares proximalmente implantados, achados do espectro óculo-aurículo-vertebral<sup>(1,14,15)</sup>. Essa é uma condição complexa e etiologicamente heterogênea, caracterizada por anormalidades dos arcos branquiais que envolvem especialmente a face, olhos, orelhas e vértebras. Alterações cromossômicas têm sido descritas em alguns pacientes com esse fenótipo<sup>(12,14,16)</sup> e o presente relato representou o segundo caso com um cromossomo supernumerário der(22)t(11;22)<sup>(11,17)</sup>. Por outro lado, não se pode excluir a possibilidade de que os eventos vasculares ocorridos durante a gestação (sangramentos vaginais e contrações uterinas), fatores possivelmente associados à etiologia do espectro óculo-aurículo-vertebral<sup>(10,13)</sup>, possam ter tido algum efeito sobre o seu fenótipo.

Na maioria dos indivíduos com a síndrome de Emanuel, como ocorreu com nossos pacientes, um dos pais apresenta uma translocação balanceada t(11;22)(q23;q11.2) e é fenotipicamente normal. Seu risco para gerar um recém-nascido com o der(22) supernumerário varia de 1,8 a 5,6% e, para abortamento espontâneo, de 23 a 37%. Indivíduos com a síndrome de Emanuel são considerados improváveis de se reproduzir devido à sua importante deficiência cognitiva<sup>(3,5,6,17)</sup>.

Nossos relatos salientam a variabilidade clínica observada na síndrome de Emanuel. Em particular, o segundo caso enfatiza a possível sobreposição com o fenótipo verificado no espectro óculo-aurículo-vertebral. Por outro lado, como bem colocado por Balci *et al*<sup>(11)</sup>, destaca-se o papel da análise cariotípica em pacientes com espectro óculo-aurículo-vertebral. Isso é importante para determinar a etiologia e o correto aconselhamento genético a ser ministrado ao paciente e à sua família.

## Referências bibliográficas

- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [homepage on the Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [cited 2009 Jul 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- Yosunkaya Fenerci E, Guven GS, Kuru D, Yilmaz S, Tarkan-Argüden Y, Cirakoglu A *et al*. Supernumerary chromosome der(22)t(11;22): Emanuel syndrome associates with novel features. *Genet Couns* 2007;18:401-8.
- Medne L, Zackai EH, Emanuel BS [homepage on the Internet]. Emanuel syndrome. Gene Reviews [cited 2009 Jul 15]. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/fbr.fcgi?book=gene&pait=emanuel](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/fbr.fcgi?book=gene&pait=emanuel)
- Toyoshima M, Yonee C, Maegaki Y, Yamamoto T, Shimojima K, Maruyama S *et al*. Vertebral fusion in a patient with supernumerary-der(22)t(11;22) syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1722-6.
- Fraccaro M, Lindsten J, Ford CE, Iselius L. The 11q;22q translocation: a European collaborative analysis of 43 cases. *Hum Genet* 1980;56:21-51.
- Zackai EH, Emanuel BS. Site-specific reciprocal translocation, t(11;22) (q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet* 1980;7:507-21.
- Schinzel A, Schmid W, Auf der Maur P, Moser H, Degenhardt KH, Geisler M *et al*. Incomplete trisomy 22. I. Familial 11/22 translocation with 3:1 meiotic disjunction. Delineation of a common clinical picture and report of nine new cases from six families. *Hum Genet* 1981;56:249-62.
- Gremeau AS, Coste K, Blanc P, Goumy C, Francannet C, Dechelotte PJ *et al*. Congenital diaphragmatic hernia and genital anomalies: Emanuel syndrome. *Prenat Diagn* 2009;29:816-8.
- Carter MT, St Pierre SA, Zackai EH, Emanuel BS, Boycott KM. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivate 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1712-21.
- Cohen MM Jr, Rollnick BR, Kaye CI. Oculoauriculovertebral spectrum: an updated critique. *Cleft Palate J* 1989;26:276-86.
- Balci S, Engiz O, Yilmaz Z, Baltaci V. Partial trisomy (11;22) syndrome with manifestations of Goldenhar sequence due to maternal balanced t(11;22). *Genet Couns* 2006;17:281-9.
- Castori M, Brancati F, Rinaldi R, Adami L, Mingarelli R, Grammatico P *et al*. Antenatal presentation of the oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS). *Am J Med Genet A* 2006;140:1573-9.
- Wieczorek D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloed PH, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet* 2007;121:369-76.
- Strömland K, Miller M, Sjögren L, Johansson M, Joellsson BM, Billstedt E *et al*. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1317-25.
- Tasse C, Böhringer S, Fischer S, Lüdecke HJ, Albrecht B, Horn D *et al*. Oculo-auriculovertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet* 2005;48:397-411.
- Engiz O, Balci S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculoauriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns* 2007;18:277-88.
- Iselius L, Lindsten J, Aurias A, Fraccaro M, Bastard C, Bottelli AM *et al*. The 11q;22q translocation: a collaborative study of 20 new cases and analysis of 110 families. *Hum Genet* 1983;64:343-55.