



Understanding Chromosome & Gene Disorders

16p11.2 microduplicações



rarechromo.org

Fontes & referências

A informação contida neste guia é extraída do que foi publicado na literatura médica sobre pessoas com uma duplicação de 16p11.2. O primeiro autor nomeado e a data de publicação são dados para lhe permitir procurar os resumos ou artigos originais na Internet no PubMed

(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Se desejar, pode obter artigos da *Unique*. O folheto também se baseia em informações sobre a base de dados da *Unique*.

Quando o guia foi publicado pela primeira vez em 2011, a *Unique* tinha 7 membros com uma duplicação 16p11.2. Em 2020, a *Unique* tinha mais de 200 membros com uma duplicação 16p11.2. (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Bochukova 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; SchAAF 2011; Walsh 2011; Niarchou 2019, Cunningham 2019, *Unique*).

“ É uma alegria estar perto dela. Ensinou-nos tanto. A forma como vê o mundo sem preocupações e sem medo é inspiradora!

“ Quando criança, ele tinha a natureza mais bela e honesta. Embora tivesse limitações mentais, tinha uma natureza tão doce, sem compreensão ou capacidade de ser mau.

“ Ele tem um sentido de humor seco, amando à sua própria maneira, não o mudaria nem um pouco. A sua bravura e coragem são espantosas.

Descobrimo

O que significa quando alguém da sua família tem uma microduplicação 16p11.2? A pessoa com uma microduplicação tem uma pequena quantidade de material genético duplicado (extra) nas células do seu corpo. De um modo geral, para que o desenvolvimento prossiga como esperado, é necessária a quantidade certa de material genético - não demasiado pequena nem demasiado grande.

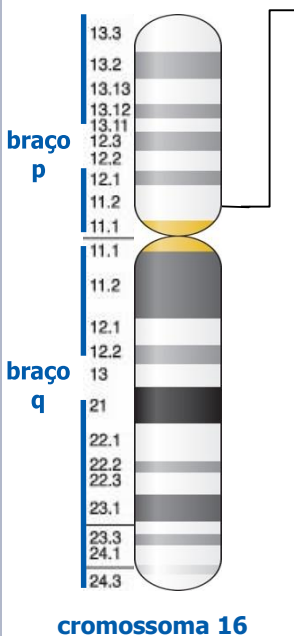
Algumas pessoas com uma microduplicação 16p11.2 têm dificuldades na fala, comportamento e aprendizagem; a saúde e o desenvolvimento também podem ser afetados. Outras pessoas, contudo, parecem não ser afetadas pelo material genético extra; as razões para tal não são inteiramente compreendidas, mas são suscetíveis de estar relacionadas com a composição genética única de uma pessoa.

O que significa microduplicação 16p11.2?

A microduplicação 16p11.2 é uma duplicação do material genético de uma região chamada 11.2 no braço p do cromossoma 16.

A maioria das nossas células contém cromossomas. Temos normalmente 23 pares de cromossomas. Os pares são numerados de 1 a 22 e o 23º par compreende dois cromossomas X (se feminino) ou um cromossoma X e um Y (se masculino).

Os cromossomas são feitos de filamentos muito longos de ADN bem compactado. A posição e tamanho dos pedaços de ADN que estão duplicados são contados em 'pares de base'. Os pares de bases são frequentemente comparados a degraus de uma escada, como a imagem aqui.

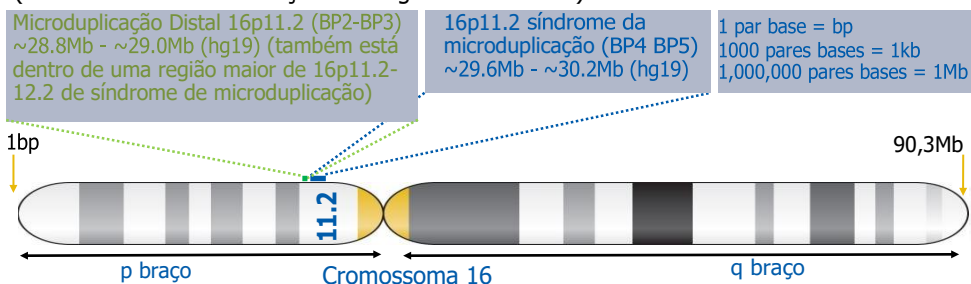


Todas as pessoas com uma microduplicação 16p11.2 tem exatamente a mesmo pedaço de material genético extra?

Não, já foram identificadas pessoas com diferentes duplicações em 16p11.2. Algumas duplicações parecem ser únicas, mas outras foram encontradas em várias pessoas diferentes. Existem atualmente duas microduplicações diferentes em 16p11.2 que foram identificadas mais frequentemente.

Muitas pessoas têm material genético extra constituído por ADN que se estimava estar aproximadamente entre o par de base número 29.670.000 e 30.200.000 no cromossoma 16, de acordo com a informação que estava disponível quando este guia foi escrito pela primeira vez (construção 19 do genoma humano). Uma vez que a sequência do genoma humano ainda contém lacunas e é continuamente atualizada, as coordenadas dos pares de bases mudam ao longo do tempo. A posição desta duplicação de acordo com a informação de 2020 (construção 19 do genoma humano) situava-se entre 29.606.852 e 30.199.855 pares de bases. Este pedaço de ADN inclui 27 genes conhecidos e sabemos o que alguns dos genes fazem mas a investigação continua em curso). As pessoas com esta microduplicação específica são agora conhecidas como tendo a **síndrome de microduplicação 16p11.2**. Muitas pessoas têm uma síndrome diferente conhecida como síndrome de microdeleção 16p11.2, onde este segmento do cromossoma 16 não se encontra duplicado, mas em falta. A *Unique* publica um guia de informação separado sobre microdeleções 16p11.2.

Outras pessoas foram identificadas como tendo a microduplicação numa parte diferente de 16p11.2 (ver imagem abaixo). Esta duplicação é agora referida como **microduplicação distal de 16p11.2** (distal significa mais próximo do fim do cromossoma). Em 2020, a microduplicação distal 16p11.2 foi localizada entre pares de bases 28.824.857 e 29.051.191 (de acordo com a construção 19 do genoma humano).



Pode-se saber se alguém e/ou se o seu filho tem uma "síndrome de microduplicação 16p11.2", uma "microduplicação 16p11.2 distal" ou uma duplicação diferente, através das informações fornecidas no relatório do estudo genético ou perguntando à *Unique* ou ao seu Médico Geneticista. Embora não se soubesse muito sobre a duplicação distal quando este guia foi escrito pela primeira vez, já existe mais informação disponível, e mais pessoas estão a ser diagnosticadas com esta duplicação.

Posição das microduplicações 16p11.2

Este guia cobre principalmente a **síndrome da microduplicação 16p11.2** (que também é por vezes referida como **BP4-BP5** na literatura médica, uma vez que existem 'pontos de ruptura' comuns no cromossoma onde a duplicação surge frequentemente). A *Unique* tem como objetivo relatar mais informações específicas da **microduplicação distal**

quando for possível (esta duplicação é por vezes referida como **BP2-BP3**). Em 2020, mais de 50 pessoas com uma **microduplicação distal de 16p11.2** (e sem outro diagnóstico genético adicional) tinham sido relatadas no DECIPHER, uma base de dados utilizada pela comunidade clínica para partilhar e comparar características associadas a diferentes resultados de testes genéticos (<https://decipher.sanger.ac.uk/>). Utilizando esta informação, as características associadas estão descritas na página 6.

Na sua família, a microduplicação 16p11.2 é herdada ou não?

Microduplicações 16p11.2 podem ocorrer do nada ou podem ser herdadas de um dos pais. Estudos realizados em 2010 sugerem que a maioria é herdada de um progenitor (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Niarchou 2019). A única forma de ter a certeza é verificar os cromossomas de ambos os progenitores, mesmo que eles próprios não sejam afetados. Se um dos pais tiver a mesma microduplicação, pode assumir-se que foi transmitida.

Se ambos os pais tiverem cromossomas não afetados, a microduplicação 16p11.2 é, com grande probabilidade, uma nova ocorrência. O termo genético para isto é *de novo* (*dn*). Uma nova microduplicação 16p11.2 ocorre quando os espermatozoides ou óvulos dos pais são formados ou nos primeiros dias após a fertilização.

As microduplicações são uma ocorrência natural e pequenas alterações nos cromossomas ocorrem em todas as pessoas, mas é só quando genes importantes são afetados que são notados os efeitos na saúde e no desenvolvimento. Como pais, não há nada que pudessem ter feito para evitar que isto acontecesse. Não são conhecidos fatores ambientais, dietéticos ou de estilo de vida que causem microduplicações 16p11.2. Não há nada que os pais tenham feito antes ou durante a gravidez que tenha causado a microduplicação - ninguém é culpado e não há razão para que alguém se sinta como tal.

Há pessoas com microduplicação 16p11.2 sem linguagem, com alterações de comportamento, dificuldades de aprendizagem ou problemas de saúde?

Sim, há. As microduplicações 16p11.2 podem ser 'silenciosas'. Alguns membros da família de crianças com uma microduplicação 16p11.2 têm a mesma microduplicação mas não têm quaisquer características anormais óbvias ou atraso no desenvolvimento (Fernandez 2010). Os sinais noutras pessoas com a duplicação podem ser tão subtis que dificilmente se notam. Por razões que não são totalmente compreendidas, o efeito no desenvolvimento, saúde e comportamento de muitas doenças genéticas varia muito, desde ser pouco perceptível até ser bastante óbvio, e as duplicações 16p11.2 não são exceção. Os geneticistas chamam a isto "expressividade variável", o que significa que os sintomas podem variar, e "penetração incompleta", o que significa que nem todos os que têm a duplicação são afetados.

Uma investigação recente sobre as capacidades cognitivas, ocupacionais e sociais dos portadores de duplicações no "população geral" (Kendall 2019) descobriu que um número significativo de pessoas com a **microduplicação 16p11.2**, que se assume como não afetadas, têm de facto algumas dificuldades e desvantagens subtis nos resultados educacionais, habilitações e capacidade de ganhar rendimentos na vida adulta. Foram encontradas associações semelhantes para as pessoas portadoras da **microduplicação distal 16p11.2**, mas em menor grau e em menor número de pessoas.

Se uma pessoa de uma família com a microduplicação 16p11.2 for ligeiramente afetada, será que outras da mesma família também serão ligeiramente afetadas?

Não necessariamente. Há muitas variações entre diferentes membros da mesma família que têm a mesma microduplicação. Sabemos que se uma pessoa é ligeiramente afetada, outras podem ser mais gravemente afetadas.

Pode acontecer de novo?

Quando ambos os pais têm cromossomas não afetados, é improvável que nasça outra criança com uma microduplicação 16p11.2 nessa família. Muito raramente (menos de 1% das vezes), ambos os pais têm cromossomas não afetados, identificados por uma análise ao sangue, mas alguns dos seus óvulos ou espermatozóides transportam a microduplicação 16p11.2. A isto chama-se **mosaicismo da linha germinativa** e significa que os pais cujos cromossomas parecem normais quando o seu sangue é testado, podem ter mais de um filho com a duplicação.

Nas famílias onde a microduplicação 16p11.2 foi herdada de um dos pais, a probabilidade de ter outro filho, seja uma menina ou um menino, com a microduplicação 16p11.2 é de 50% em cada gravidez. No entanto, o efeito da microduplicação no desenvolvimento, saúde e comportamento da criança é imprevisível. Na consulta de Genética Médica é-lhe oferecido um aconselhamento genético apropriado, importante sobretudo se estiver a planear ter mais filhos. A *Unique* também tem publicado um guia 'Planning Your Next Child'.

Será que o meu filho com uma microduplicação de 16p11.2 terá afetado de forma semelhante crianças?

Como adulto, o seu filho com uma microduplicação 16p11.2 pode planear ter filhos próprios. É provável que a microduplicação não afete a fertilidade. Em cada gravidez, qualquer pessoa com a microduplicação tem teoricamente uma probabilidade de 50% de a transmitir e uma probabilidade de 50% de ter um filho sem a duplicação.

Relatório do Array CGH

O laboratório que detetar a microduplicação 16p11.2 enviará um relatório que, para uma duplicação da **síndrome da microduplicação 16p11.2**, normalmente se assemelha ao descrito abaixo:

arr(hg19) 16p11.2 (29674061-30235818)x3

arr A análise foi feita por hibridação genómica comparativa em "array" (arr)
hg19 Construção 19 do genoma humano. Esta é a sequência de DNA de referência para os números dos pares de base. A medida que se encontra mais informação sobre o genoma humano, são feitas novas 'construções' do genoma e os números dos pares de base podem ser ajustados.

16p11.2 O cromossoma envolvido é 16 e a posição da duplicação está na banda p11.2

29674061-30235818

Os pares de base entre 29674061 e 30235818 estão duplicados. Subtrai-se o primeiro número ao segundo e obtém-se 561,757 (ou seja 562kb ou 0,562Mb). Este é o número de pares de bases que se repetem.

x3 Isto significa que destes pares de bases existem três, e não dois - um em cada cromossoma 16 - como seria de esperar normalmente.

Um relatório de *array* para uma **microduplicação distal de 16p11.2** será muito semelhante mas terá números de pares de base diferentes. A numeração será inferior, aproximadamente 28-29 Mb, por exemplo : arr(hg19) 16p11.2 (28837450-29042118) x3

Quão comum é ter uma microduplicação de 16p11.2?

Em 2008, calculou-se que para cada 10.000 pessoas da população geral, três têm uma microduplicação de 16p11.2. Verificou-se que é ligeiramente mais comum entre as pessoas que têm perturbação da fala ou psiquiátrica, sendo encontrada em quatro por cada 10.000 pessoas (Weiss 2008). Análises genéticas mais recentes em grande escala de centenas de

milhares de pessoas na "população geral" (UK BioBank research: Crawford 2019 e Kendal 2019) fornecem uma estimativa semelhante (pouco mais de 3 pessoas para cada 10.000).

Características mais prováveis (síndrome da microduplicação 16p11.2)

As características variam, mesmo entre membros da mesma família. Não afetam todos e em qualquer indivíduo, podem ser mais ou menos óbvios. As características mais comuns são:

- Atraso no início da fala e no desenvolvimento da linguagem
- Dificuldades de aprendizagem ou perturbação do desenvolvimento intelectual
- Pequenas características faciais ou físicas peculiares
- Algum atraso motor - no sentar, mover e/ou andar
- Dificuldades na coordenação motora
- Algumas necessidades de apoio com a aprendizagem
- Maior probabilidade de perturbação do comportamento
- Aumento da susceptibilidade a problemas de saúde mental, incluindo PDAH (Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade) e PEA (Perturbação do Espectro do Autismo)
- Alguns casos podem ter anomalias congénitas
- Tendência para baixo peso
- Risco de convulsões

(Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010) Características descritas como associadas às [duplicações distais 16p11.2](#), tal como para a síndrome da microduplicação 16p11.2, incluem atraso do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem ou défice cognitivo, PEA, PDAH, atraso de linguagem ou dificuldades na fala. Verificou-se ainda que algumas crianças com microduplicações distais também apresentam atraso de crescimento e baixa estatura; isto não é normalmente observado em crianças com [síndrome de microduplicação 16p11.2](#).



Os rapazes da foto acima têm um [microduplicação distal 16p11.2](#).

Os rapazes da fotografia à direita são gémeos de sete anos de idade.

O rapaz do lado direito tem uma [microduplicação distal de 16p11.2](#), o seu gémeo, que é mais alto, não tem.



■ **Atraso no início da fala e no desenvolvimento da língua**

Atraso na fala e na linguagem é muito comum, embora não universal, e pode ser o primeiro sinal de atraso do desenvolvimento. Os pais podem notar que o seu bebé não está a balbuciar ou que o seu bebé não está a dizer palavras. O atraso parece afetar tanto a fala (linguagem expressiva), como a compreensão. As crianças *Unique* geralmente sorriram a tempo, mas não disseram as suas primeiras palavras compreensíveis até aos 16 meses a 4-5 anos. Em alguns, as palavras podem surgir mesmo mais tarde. Todos os casos da *Unique* começaram a falar, embora alguns deles usem sinais, gestos, objetos ou imagens para reforçar o seu significado, e o seu discurso pode não ser completamente claro (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Niarchou 2019, *Unique*).

“ Ela sorriu aos 2 meses mas não balbuciava aos 6 meses como a maioria dos bebés e parecia estar apenas a ouvir vogais, não consoantes. Aos 2,5 anos, fazia muito mais sons de consoantes e podia dizer *Mama, Bye bye bye, Baba* (para Barney) e *livro* quando lhe pediam. Hoje ela diz algumas palavras isoladas, mas também usa sinais, gestos e sons vocais para se fazer compreender. Ela não está realmente atrasada na sua linguagem receptiva. Compreende muito mais do que pode dizer. Os sons que ela acha difícil de fazer incluem qualquer coisa em que a língua tem de se mover para o topo da boca, como *da, ta, etc - 4 anos*

“ Quando criança, parecia compreender a maior parte do que era dito, mas era incapaz de converter os seus pensamentos em discurso. Sorriu quando esperado mas balbuciou até tarde e só começou a falar quando tinha 4 ou 5 anos de idade. No início, dizia palavras que lhe eram “arrancadas”. Um familiar recorda que ele tinha um vocabulário de 75-200 palavras antes de parar abruptamente de falar. Hoje, já jovem adulto, ele compreende e responde à fala e tem um amplo vocabulário. Contudo, a sua comunicação social está prejudicada: tende a invadir o espaço pessoal das pessoas e pode ser irritantemente barulhento ou ficar preso a um tópico ou a uma pergunta. Também fala muito rapidamente, o que dificulta a sua compreensão - *22 anos*

■ **Alguns casos podem ter anomalias congénitas, mas a maioria não.**

A maioria dos bebés com uma microduplicação de 16p11.2 nascem completamente saudáveis. Outros nascem com uma mudança estrutural e/ou funcional no seu corpo que pode ser mais ou menos grave, e pode afetar qualquer parte do corpo. A maioria das anomalias congénitas descritas ocorreram apenas nalguns bebés, não existindo um padrão consistente, pelo que podem não ser causadas pela duplicação.

Investigadores analisaram as possíveis diferenças na estrutura cerebral de pessoas com síndrome de microduplicação 16p11.2 e foram observadas algumas alterações significativas na ressonância magnética (imagem por ressonância magnética). Foi encontrada a presença de diminuição da matéria branca (o tecido através do qual passam as mensagens cerebrais), um corpo caloso fino (o trato nervoso que liga os hemisférios esquerdo e direito do cérebro) e/ou aumento do tamanho dos ventrículos (as cavidades cheias de fluido no centro do cérebro), associado a uma diminuição da escala de QI total e da subescala de QI verbal (Owen 2018).

Os problemas "funcionais" comumente relatados associados a duplicações 16p11.2 são de natureza gastrointestinal, incluindo refluxo gastrointestinal, obstipação e diarreia. Alguns bebés com a microduplicação 16p11.2 nascem também com um problema cardíaco, mas não foi identificado nenhum diagnóstico consistente.

Quando este guia foi inicialmente feito, havia relato de dois bebês com uma hérnia e dois com uma fenda palatina (uma abertura no céu da boca, geralmente fechada cirurgicamente).

Também foram identificadas anomalias urogenitais em várias pessoas com esta síndrome, mas as manifestações variam. Em quatro bebês, os rins e o trato urinário estavam afetados. Num bebê foi detetado "rim em ferradura", onde os pontos inferiores dos dois rins são normalmente unidos. Noutro, um conjunto duplo de tubos urinários que saem dos rins. Dois bebês tiveram refluxo renal, onde a urina flui de volta da bexiga para os rins.

Alguns bebês nasceram com tórax de formato invulgar [com cavidade (pectus excavatum) ou "peito de pombo" (pectus carinatum)]. Em alguns casos, a coluna vertebral é afetada, mas de formas diferentes. A escoliose pode também desenvolver-se posteriormente. Alguns portadores da síndrome da duplicação 16p11.2 tem uma covinha na região do sacro [uma pequena indentação na parte inferior das costas (Steinman 2016)]. Várias pessoas com a duplicação 16p11.2 também sofrem tremores (contrações musculares involuntárias que levam ao tremer). (Bedoyan 2010; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Steinman 2016, *Unique*)

■ **Algun atraso motor - no sentar, mover e/ou andar**

O atraso a atingir os marcos do desenvolvimento é aparentemente comum, embora não entre os membros *Unique* quando este guia foi escrito pela primeira vez. As famílias relataram que os seus filhos geralmente se sentavam, gatinhavam e caminhavam perto da idade esperada. É provável que as crianças mais gravemente afetadas sejam as que vão para o hospital, pelo que a informação na literatura médica inicial pode ser ligeiramente enviesada no sentido de maiores atrasos de desenvolvimento. Até agora, todos com casos da microduplicação caminharam, muitas vezes apenas ligeiramente mais tarde do que o expectável.

Alguns bebês, embora não todos, têm um fraco tónus muscular e parecem "molinhos" ao pegar; isto é conhecido como hipotonia e é uma das causas da sua lenta progressão para alcançar os seus marcos de mobilidade. A hipotonia também tem estado ligada a dificuldades com a agilidade.

Também foram relatadas articulações anormalmente laxas / hiper móveis (hiperlaxidez articular), podendo necessitar de suporte.

As crianças *Unique* caminharam independentemente entre os 11 meses e os 18 meses e subiram escadas com cerca de 2 anos. Nas fases iniciais da marcha, as crianças eram frequentemente descoordenadas e tropeçavam facilmente. Aqueles com baixo tónus muscular cansavam-se facilmente e podem manter uma forma invulgar de caminhar mesmo até à idade adulta. Contudo, passaram a desfrutar de uma vasta gama de atividades físicas (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

" Ela sentou aos 8 meses, mas não tentou rastejar antes dos 9 meses. Conseguiu isto uma semana antes do seu primeiro aniversário. Começou a andar aos 18 meses e pelos 2,5 anos tinha recuperado fisicamente e conseguia correr bem, apesar das dificuldades em descer degraus. Agora caminha de forma estável e por longas distâncias e gosta de balançar, escalar, deslizar, dançar - 4 anos

" Quando criança tinha uma postura extremamente ereta, mas como adulto é normal. Ainda tem um tónus muscular baixo, nunca esteve ativo ou mostrou qualquer desejo de estar. Ao andar ao ar livre, ele tem um passo algo invulgar, como uma marcha, que não é perceptível dentro de casa. Ele não consegue andar de bicicleta - 22 anos

Um estudo mais recente (Cunningham 2019) mostrou que todas as crianças afetadas da duplicação 16p11.2 tiveram dificuldades na motricidade global (e fina)

■ Algumas necessidades de apoio com a aprendizagem

Há um amplo espectro de necessidade de apoio especial com a aprendizagem. Tipicamente, a capacidade varia do normal a um atraso ligeiro e, quando se mede o QI, este cai dentro da gama 50-110, com 100 representando a média da população em geral. No entanto, isto provavelmente subestima o intervalo de capacidade, uma vez que os testes de QI seriam mais prováveis para pessoas com atrasos de desenvolvimento do que para pessoas com a microduplicação e sem atraso. A experiência da *Unique* é que a maioria das crianças consegue aprender a ler, escrever e utilizar um computador. Um estudo recente (Niarchou 2019) identificou 34% das crianças afetadas pela [síndrome da duplicação 16p11.2](#) como tendo deficiência intelectual.

Dependendo das escolas locais, algumas crianças iniciam a sua educação num ambiente normal, geralmente trabalhando dentro de um pequeno grupo e mudando-se para um ambiente de aprendizagem mais favorável para completar a sua educação (Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Ela tem uma grande memória e é ajudada a aprender sendo teimosa e determinada - 4 anos

“ Tem uma memória excecional, escreve, lê jornais, usa a Internet e revistas e faz desenhos meticulosos. Ele também usa muito bem o computador. Frequentou aulas de atividades de vida diária depois da escola, mas saiu porque tinha medo de outro aluno - 22 anos

■ Aumento da probabilidade de perturbação do comportamento

Vários estudos descrevem perturbação do humor ou do comportamento numa minoria dos jovens com [síndrome de microduplicação 16p11.2](#). Mais frequentemente, os que são afetados, são demasiado ativos com um curto período de atenção (PDAH / perturbação de défice de atenção e hiperatividade), mas foram encontrados outros tipos de dificuldades comportamentais. Quando este guia foi escrito pela primeira vez, o PDAH tinha sido identificada em 2/7 crianças da *Unique*. Um rapaz de um grupo de 15 teve um distúrbio de ansiedade que respondeu bem à medicação e noutra estudo 4 jovens (de um grupo de 10) tiveram episódios de agressão (Weiss 2008, Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Mais recentemente, um estudo mais alargado das condições de saúde mental associadas à [síndrome da duplicação 16p11.2](#) descobriu que 63% das crianças afetadas, têm pelo menos uma perturbação associada à saúde mental [por exemplo, PEA, PDAH, POC (Perturbação Obsessiva Compulsiva) ou uma perturbação de ansiedade], apoiando a importância e a necessidade de reconhecimento, diagnóstico e tratamento precoces, numa fase precoce do desenvolvimento (Niarchou 2019). O mesmo estudo revelou que 42% das crianças afetadas pela microduplicação tinham um diagnóstico de perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH).

“ Quando ela tinha 2,5 anos, adorava falar e ansiava por estímulo oral. Não tinha medos e adorava água, fingia brincadeiras e era muito sociável, acenando a todos e querendo ser o centro das atenções. Aos 4 anos, tinha desenvolvido PDAH e tomava medicação (Focalina/Dexametilfenidato) para a ajudar a concentrar-se nas atividades - 4 anos

“ Quando criança, faltava-lhe interação social com outras crianças e brincava sozinha em vez de brincar com elas, mesmo na adolescência. Hoje em dia, aos 22 anos,

outros membros da família consideram-no obsessivo/compulsivo. Costumava tomar medicamentos para PDAH - Strattera/atomoxetina e Ritalina/metilfenidato - mas parou, porque diz que o fazem sentir-se "esquisito".

“ Gosta de ouvir música, ver televisão, do computador e ler e passa muito tempo no computador, vivendo em mundos imaginários e imaginando-se a si próprio como uma personagem desportiva profissional. Agora também exhibe alguns comportamentos sociais pouco habituais, incluindo a repetição constante das mesmas perguntas, ficando muito próximo dos outros quando faz perguntas, fala alto, fala sozinho e usa repetitivamente 'asneiras', lembrando a síndrome de Tourette - 22 anos

Aumento da susceptibilidade a Perturbação do Espectro do Autismo

A **microduplicação 16p11.2** é frequentemente encontrada em crianças e adultos diagnosticados com autismo ou perturbação do espectro autista (como a síndrome de Asperger). No entanto, apenas uma minoria das pessoas com esta microduplicação tem características de autismo. Foram observados traços autistas em cerca de metade dos membros *Unique*, todos do sexo masculino, em 2014.

Os rearranjos de 16p11.2 - tanto deleções como duplicações - representam a segunda anomalia cromossómica mais frequentemente associada ao autismo, mas até agora não foram identificados os genes específicos responsáveis.

Acredita-se atualmente que a **síndrome de microduplicação 16p11.2** aumenta o risco de autismo, mas é provável que sejam necessários fatores adicionais para que o autismo se desenvolva.

Isto também é verdade para pessoas, especialmente rapazes e homens, com uma microdeleção 16p11.2. A ideia subjacente é de que uma rede de genes dentro da região de microdeleção/duplicação seja alterada, causando possíveis alterações no desenvolvimento cerebral que se podem manifestar como atraso de desenvolvimento ou autismo. Estes genes incluem genes envolvidos na sinalização de célula-a-célula e outros tipos de interação celular (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernandez 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ O autismo nunca foi diagnosticado, mas os membros da família concordam que ele mostra sinais.

Aumento da susceptibilidade a outras condições de saúde mental

A **síndrome de microduplicação 16p11.2** é encontrada mais frequentemente em crianças e adultos diagnosticados com problemas de saúde mental do que na população geral. No entanto, apenas uma minoria das pessoas com a microduplicação tem problemas de saúde mental. Estão descritas ansiedade, depressão, doença bipolar e esquizofrenia.

Acredita-se atualmente que ter síndrome de microduplicação 16p11.2 aumenta o risco de problemas de saúde mental mas outros fatores são necessários para que estes problemas se desenvolvam (McCarthy 2009; Marshall 2017; Kushima 2018; *Unique*).

■ Possível tendência para baixo peso

Os dados preliminares sugerem que as pessoas com **síndrome de microduplicação 16p11.2** têm tendência a estar abaixo do peso. A informação inicial da *Unique* apoia esta ideia, com indivíduos descritos como sendo relativamente altos mas proporcionalmente magros ou "sem massa corporal".

Pelo contrário, foi identificada uma tendência para o excesso de peso e obesidade em quase metade das crianças e adultos com a microdeleção 16p11.2 equivalente, tornando a microdeleção a segunda causa genética mais comum de obesidade (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; *Unique*).

■ Risco de convulsões

A maioria das crianças com **síndrome de microduplicação 16p11.2** nunca teve uma convulsão ou um episódio parecido com uma convulsão. Mesmo assim, uma minoria - até cerca de 15% - teve. Isto levou à sugestão de que existe uma associação entre a microduplicação e um risco de convulsões, embora os tipos e a gravidade das convulsões variem muito.

Normalmente, as crises começam antes dos 12 meses de idade, são facilmente controladas com medicação anti-epiléptica e tendem a resolver ou a diminuir de gravidade durante a infância. Um bebê foi diagnosticado com um tipo raro de epilepsia chamada convulsões parciais migratórias malignas da infância. As suas convulsões começaram no seu primeiro dia de vida; no início eram difíceis de tratar, mas foram tratadas com sucesso por volta dos 5 meses. Outra criança tem "clusters" (conjunto) de convulsões parciais simples que são controladas com medicamentos anti-epilépticos.

Entre os genes que são duplicados na **síndrome de microduplicação 16p11.2**, três foram sugeridos como estando envolvidos no cérebro e possivelmente envolvidos em convulsões. Estes genes são QPRT, DOC2A e SEZ6L2 (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Foram também descritas convulsões em crianças com a **microduplicação 16p11.2 distal**.

Sugestões de rastreio e gestão

Recomenda-se que qualquer pessoa com um diagnóstico de microduplicação 16p11.2 tenha um exame clínico, uma revisão geral de todos os seus sistemas de órgãos, e uma avaliação do desenvolvimento. Se houver sintomas que sugiram convulsões, recomenda-se consulta de Neurologia e realização de EEG. Se houver quaisquer sintomas neurológicos relacionados com a coluna vertebral, pode ser realizada ressonância magnética, (Schaaf 2011), mas esta não é uma recomendação para todos.

As terapias introduzidas cedo ajudarão geralmente as crianças a atingir o seu pleno potencial. A terapia da fala, em particular, deve ser introduzida cedo e a comunicação assistida ou aumentativa deve ser iniciada, se necessário. Deve seguir-se uma avaliação e rastreio de desenvolvimento de rotina.

Adultos

Investigação recente sobre os efeitos médicos das duplicações de ADN observadas na vida adulta (40-69 anos) em portadores de microduplicação não afetados (Crawford 2019) identificou treze portadores da **síndrome da microduplicação 16p11.2** como tendo síndrome do intestino irritável (cerca de três vezes mais do que seria de esperar) e 28 pessoas com ciática (cerca do dobro do número de pessoas esperado com base na frequência de diagnóstico em todo o grupo de investigação). Não foram encontradas manifestações tardias em portadores da **microduplicação distal de 16p11.2**.

Informações sobre o apoio da rede



Rare Chromosome Disorder Support Group,
(Grupo de Apoio a Distúrbios Cromossômicos Raros)
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. Reino Unido
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Em www.simssearchlight.org existe uma comunidade online para famílias afetadas por deleções e duplicações 16p11.2, uma breve ficha sobre a duplicação de 16p11.2 e resumos de artigos de revistas recentes relevantes.

Junte-se a Unique para ligações familiares, informação e apoio.

Unique é uma instituição de caridade sem financiamento governamental, mantida inteiramente por doações e subsídios. Se puder fazer um donativo através do nosso website em www.rarechromo.org/donate Por favor, ajude-nos a ajudá-lo!



A Unique menciona os quadros de mensagens e sítios web de outras organizações para ajudar as famílias que procuram informação. Isto não implica que endossemos o seu conteúdo ou que tenhamos qualquer responsabilidade por ele.

Este guia não é um substituto para conselhos médicos pessoais. As famílias devem consultar um médico qualificado em todos os assuntos relacionados com o diagnóstico genético, gestão e saúde. Acredita-se que a informação é a melhor disponível no momento da publicação. A informação sobre alterações genéticas é um campo muito rápido e, embora se acredite que a informação neste guia seja a melhor disponível na altura da publicação, alguns factos podem mudar mais tarde. *A Unique* faz o seu melhor para se manter a par das mudanças da informação e para rever os seus guias publicados, conforme necessário. Foi compilado pela *Unique* e revisto pelo Dr. David Miller, MD PhD Clinical Geneticist and Clinical Molecular Geneticist, Hospital Infantil, Boston, EUA e pelo Professor Maj Hultén, Professor de Genética Reprodutiva, Universidade de Warwick, Reino Unido. Este guia foi actualizado e revisto pelo Professor MBM van den Bree, Dr Maria Niarchou e Dr Samuel Chawner, Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK e (AP) *Unique* in 2020. Tradução verificada pela Dra. Ana Rita Soares, MD, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal.

Versão 2011 1.0 (PM); 2014 Versão 1.1 (SW); 2020 Versão 1.2 (AP)

Direitos de autor © *Unique* 2020

Grupo de Apoio às Doenças Cromossômicas Raras
Registado em Inglaterra e no País de Gales

Caridade Número 1110661
Empresa Número 54604 13