

ANA SOFIA PONTES TRILLO  
MARIANA GIANOLA ARRUDA  
CAMILA FERNANDES BONIFÁCIO JUBARA  
ISABELA MOSCONI CALDAS  
SONIA MARIA MOTTA PALMA

## TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM PACIENTE COM MOSAICISMO GENÉTICO: RELATO DE CASO

### AUTISM SPECTRUM DISORDER IN A PATIENT WITH GENETIC MOSAICISM: CASE REPORT

#### Resumo

O presente relato descreve o caso de um paciente com transtorno do espectro autista (TEA) associado ao mosaicism genético 46XY, uma condição rara e pouco relatada. Os autores descrevem a evolução do paciente e discutem a literatura sobre anomalias cromossômicas associadas ao TEA. Conclui-se enfatizando que a avaliação clínica de cada caso de TEA deveria contemplar sempre aspectos neurológicos, psiquiátricos e genéticos.

**Palavras-chave:** Autismo, mosaicism, cromossomos.

#### Abstract

The present report describes the case of a patient with autism spectrum disorder (ASD) associated with 46XY mosaicism, a rare and scarcely studied condition. The authors describe patient evolution and discuss the literature on chromosomal abnormalities associated with ASD. They conclude emphasizing that clinical evaluation of each case of ASD should cover neurological, psychiatric, and genetic aspects.

**Keywords:** Autism, mosaicism, chromosomes.

#### INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado principalmente por déficits persistentes na comunicação, verbal e não verbal, e na interação social em múltiplos contextos, incluindo limitações na reciprocidade emocional, no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relacionamentos. Também estão presentes padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. Além dessas alterações, o TEA pode ser especificado em cinco categorias conforme a 5ª edição

do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)<sup>1</sup>.

Sinais do TEA frequentemente são reconhecidos até o segundo ano de vida. O DSM-5 descreve que sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento infantil, porém podem não se tornar plenamente manifestos até que demandas sociais excedam as capacidades limitadas da criança ou ser mascarados por estratégias aprendidas com o passar do tempo<sup>1</sup>.

Geneticamente, as causas do autismo podem ser secundárias ou idiopáticas. As secundárias incluem fatores ambientais, anormalidades cromossômicas síndrômicas e alterações monogênicas<sup>2</sup>, ou seja, por mutações em genes individuais, tais como: em FMR1, na síndrome do X frágil; em MECP2, na síndrome de Rett; e em TSC1/TSC2, na esclerose tuberosa<sup>3</sup>. As idiopáticas representam 90 a 95% dos casos de TEA<sup>2</sup> e ainda são pouco compreendidas. Conforme estudos recentes, elas provavelmente são baseadas em alterações genéticas não síndrômicas, compostas por deleções ou duplicações que afetam múltiplos genes<sup>3</sup>.

Fatores ambientais desempenham importante papel na formação de erros e mutações genéticas que levam ao TEA (destacam-se aqui as mutações na linhagem germinativa)<sup>2</sup>.

Anomalias dos cromossomos sexuais incidem em cerca de 1:500 nascimentos e se associam com frequência ao mosaicism genético germinativo. O mosaicism germinativo consiste na presença de duas ou mais linhagens cromossômicas sexuais distintas em um mesmo indivíduo. Essas anomalias ocorrem por problemas



durante a divisão celular, por falta de disjunção ou perda de cromossomo. Quanto mais precoce a ocorrência do mosaicismos, maior a proporção de células anômalas e mais evidentes as consequências clínicas. Se apenas uma pequena fração das células for anômala, o mosaicismos pode nunca ser detectado<sup>4</sup>.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de autismo associado ao mosaicismos 46XY, sendo esta uma condição rara e pouco relatada.

### **CASO CLÍNICO**

E.S.S., 7 anos, filho de pais não consanguíneos, ambos com 44 anos no momento do seu nascimento. O casal tem outra filha de 15 anos, sem problemas de saúde. O paciente tinha mais dois irmãos por parte de mãe, ambos saudáveis.

Nascido de parto cesáreo, após gestação não planejada, na qual a mãe relata ter fumado três cigarros ao dia. Também refere ter recebido transfusão de plaquetas e plasma 2 dias antes do nascimento do paciente e também durante o parto, devido a uma plaquetopenia severa adquirida, totalizando 19.000 plaquetas em exame laboratorial, durante a gestação de sua terceira filha. O paciente nasceu a termo, chorou ao nascer e não apresentou alterações perceptíveis (a mãe não soube precisar o Apgar). Recebeu aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 6 meses de vida, sem dificuldades na aceitação láctea e com bom contato visual durante a amamentação.

Apresentando desenvolvimento neuropsicomotor parcialmente normal, começou a andar aos 12 meses na ponta dos pés. O paciente não apresentou lalação, e manifestações da fala não ocorreram conforme o esperado, sendo que a primeira interação da fala ocorreu aos 2,5 anos de vida. O paciente precisou de mais tempo que o necessário para desenvolver controle esfíncteriano, que ocorreu com 4 anos e 3 meses de idade.

O paciente apresenta síndrome cromossômica confirmada ao exame de cariótipo por mosaicismos cromossômico com linhagem celular apresentando marcador cromossômico [10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): Q92.6].

Em 13 de junho de 2014, realizou exame do cariótipo. O cariótipo em mosaico apresentou duas linhagens celulares: a primeira com cinco células (10%),

apresentando nulissomia do cromossomo sexual Y e um cromossomo marcador adicional; e a segunda com 45 células (90%), normais para o sexo masculino.

Em 25 de outubro de 2014, foi submetido à investigação de perdas e ganhos cromossômicos submicroscópicos pela técnica de microarray/single nucleotide polymorphism array (SNP) e marcadores não polimórficos, técnica capaz de detectar deleções, microdeleções, duplicações, microduplicações, translocações, pequenas deleções intragênicas e outras mutações pontuais. Este exame mostrou como resultado arr[hg19] (1-22)x2, (XY)x1, o qual significa que se trata de uma amostra do sexo masculino, na qual não foram identificadas alterações detectáveis pela análise, não apresentando variantes genéticas.

Em sua primeira consulta no Ambulatório de Psiquiatria Infantil da Universidade de Santo Amaro, no dia 21 de março de 2016, veio encaminhado pela neuropediatra devido à apresentação de dificuldades de relacionamento interpessoal e intensa agitação. O paciente apresentou-se hostil, sem interação com as demais crianças na sala de espera, refugiando-se a todo momento no colo da mãe.

Quando chamado para o atendimento, E.S.S. mostrou-se contrariado, não colaborativo; repetidamente mencionava slogans de comerciais de TV (ex.: “Itaú, feito para você”, “Vivo: Pega Bem”, o slogan do comercial da empresa Coca-Cola e o do programa de TV Fantástico – “É Fantástico!”), sendo este o seu modo de interagir na entrevista.

O paciente ainda utiliza chupeta e a mamadeira para dormir, dificilmente responde a comandos e só realiza as tarefas cotidianas, como as de higiene pessoal, com ajuda. Apresenta insistência ao relatar as tarefas diárias (“hora de lavar o rosto!”, “hora de escovar os dentes!”, “hora de tomar banho!”).

E.S.S. está frequentando a escola, no momento sem acompanhante terapêutico exclusivo, mesmo já tendo sido solicitado. É alfabetizado, porém não acompanha o rendimento dos demais colegas de classe.

Apresenta dificuldades para dormir, um dos motivos pelo qual foi submetido ao tratamento com Risperidona durante 6 meses, prescrito pela neurologista, porém o tratamento foi suspenso por falta de resposta terapêutica (sic).

**ANA SOFIA PONTES TRILLO**  
**MARIANA GIANOLA ARRUDA**  
**CAMILA FERNANDES BONIFÁCIO JUBARA**  
**ISABELA MOSCONI CALDAS**  
**SONIA MARIA MOTTA PALMA**

# RELATO

Ao exame, a criança apresentou-se eutrófica, com autocuidado preservado, agitada, agressiva quando contrariada, sem obedecer a comandos e com interesses restritos e repetitivos (repetindo slogans já mencionados neste relato).

A conduta tomada foi orientação à mãe acerca do TEA, inclusive com a recomendação de procurar o endereço de internet “Autismo e Realidade” (<http://autismoerealidade.org>) para maiores informações sobre o transtorno, sendo reforçada a importância de estimular o seu filho em todos os momentos possíveis. Prescrevemos aripiprazol 15 mg (um comprimido, via oral, à noite) e solicitamos o encaminhamento para CAPS Infantil, para acompanhamento conjunto, com o objetivo de ampliar a abordagem ao paciente. No retorno, o paciente apresentou-se mais calmo e colaborativo.

## Discussão

Anomalias de quase todos os cromossomos já foram associadas ao autismo, sugerindo que múltiplas *loci*, em vários cromossomos, interagem para levar às manifestações do TEA<sup>2</sup>. É também difícil prever o número de regiões genéticas que devem estar envolvidas para levar ao desenvolvimento de um fenótipo ou até mesmo ao risco aumentado para o transtorno<sup>2</sup>.

Estudos sugerem que as diversas variantes genéticas relacionadas ao TEA podem existir em maior número na população, sendo tão subdiagnosticadas quanto o próprio transtorno. Por exemplo, o TEA subclínico, apenas com traços autísticos, muitas vezes pode ser encontrado nos parentes de famílias que têm duas ou mais crianças autistas. A partir desta perspectiva, o TEA clinicamente diagnosticado pode ser pensado como uma manifestação extrema de um espectro de comportamentos geneticamente influenciados em determinada população com múltiplas variantes genéticas. Assim, indivíduos com TEA clínico manifestado podem ser simplesmente aqueles que herdaram, desafortunadamente, combinações dessa variante, que isoladamente não produziriam um transtorno debilitante<sup>3</sup>.

A primeira triagem ampla de todo o genoma para regiões cromossômicas envolvidas no autismo associou aproximadamente 354 marcadores genéticos, localizados em oito regiões dos seguintes cromossomos: 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19 e 22, sendo as regiões 7q, 16p, 2q e

17q as mais significativas<sup>2</sup>. No caso aqui apresentado, não encontramos associação com tais cromossomos, podendo, portanto, se tratar de nova correlação genética com TEA.

Outros avanços na área da genética relacionada ao TEA foram impulsionados por descobertas de que variações regionais no número de cópias de um gene são decorrentes de novas mutações (denominadas mutações *de novo*), mutações não observadas nos pais e vistas pela primeira vez nos filhos, sendo fonte significativa de variabilidade genética em seres humanos.

Como já citado, fatores ambientais possuem importante destaque na formação de novas mutações ou variações genéticas que levam ao TEA, sendo que mutações na linhagem germinativa masculina podem ser causa de novas mutações nos descendentes<sup>2</sup>.

Idade paterna avançada foi associada com aumento de mutações pontuais nas células da linhagem germinativa, o que contribui para maior porcentagem de novas mutações, assim, novas mutações podem ser particularmente acentuadas em filhos de pais mais velhos, que são reservatório para tais eventos<sup>2</sup>.

Entre as questões perinatais de risco para desencadeamento do TEA, além da idade dos pais, encontram-se: diabetes gestacional, hipotireoidismo materno, infecções intrauterinas, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, anemia severa e tabagismo durante a gestação. No relato, a mãe do paciente apresentou plaquetopenia severa durante a gestação, além de ter fumado<sup>5</sup>.

No caso relatado, a idade paterna era de 44 anos na concepção da criança, e estudos mostram que quando a idade do pai ultrapassa os 30 anos, a taxa de mutações de novo aumenta proporcionalmente. As chances de ocorrência dessa mutação sofrem aumento de aproximadamente duas vezes a cada ano completado pelo pai. Tal modelo exponencial estima que mutações paternas dobrem a cada 16,5 anos<sup>2</sup>.

## Conclusão

O autismo, por ser classificado como espectro, deixa margem para muitos diagnósticos feitos hoje, por isso a importância de associar e relacionar, cada vez mais, componentes genéticos (já evidenciados) através de cariótipos para melhor dividir e elucidar esta grande sigla: TEA. A principal recomendação derivada dos resultados



**ANA SOFIA PONTES TRILLO, MARIANA GIANOLA ARRUDA, CAMILA FERNANDES BONIFÁCIO JUBARA, ISABELA MOSCONI CALDAS, SONIA MARIA MOTTA PALMA**

Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP.

do presente estudo é que a avaliação clínica de cada caso de TEA deveria contemplar sempre aspectos neurológicos, psiquiátricos e genéticos.

Artigo submetido em 13/03/2017, aceito em 10/04/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Ana Sofia Pontes Trillo, Rua Emília Paiva Meira, 118, CEP 13025-040, Campinas, SP. E-mail: sofia\_trillo@yahoo.com.br

**Referências**

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Coutinho JVSC, Bosso RM do V. Autismo e genética: uma revisão de literatura [Internet]. Rev Cient ITPAC. 2015;8. [cited 2016 Aug 26]. www.itpac.br/arquivos/Revista/76/Artigo\_4.pdf
3. Saffen D. The genetic architecture of autism spectrum disorders (ASDs) and the potential importance of common regulatory genetic variants. Sci China Life Sci. 2015;58:968-75.
4. Paulo Jd, Andrade JG, Santos AP, Gil-da-Silva-Lopes VL, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. [The use of FISH on buccal smear to investigate mosaicism with a 45,X cell line: study on healthy men and patients with disorders of sex development]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58:328-34.
5. Rybakowski F, Chojnicka I, Dziechciarz P, Horvath A, Janas-Kozik M, Jeziorek A, et al. The role of genetic factors and pre – and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders – indications for genetic referral. Psychiatr Pol. 2016;50:543-54.