



ARTIGO ORIGINAL

## Genomic imbalances in syndromic congenital heart disease<sup>☆,☆☆</sup>



Miriam Coelho Molck<sup>a</sup>, Milena Simioni<sup>a</sup>, Táris Paiva Vieira<sup>a</sup>,  
Ilária Cristina Sgardoli<sup>a</sup>, Fabíola Paoli Monteiro<sup>a</sup>, Josiane Souza<sup>b</sup>,  
Agnes Cristina Fett-Conte<sup>c</sup>, Têmis Maria Félix<sup>d</sup>, Isabella Lopes Monlléo<sup>e</sup>  
e Vera Lúcia Gil-da-Silva-Lopes<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Departamento de Genética Médica, Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio Palatal (CAIF), Curitiba, PR, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Biologia Molecular, São José do Rio Preto, SP, Brasil

<sup>d</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Genética Médica, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Hospital Universitário, Faculdade de Medicina, Serviço de Genética Clínica, Maceió, AL, Brasil

Recebido em 27 de julho de 2016; aceito em 21 de novembro de 2016

### KEYWORDS

DNA copy number variations;  
Congenital heart defects;  
22q11 deletion syndrome;  
Comparative genomic hybridization;  
Chromosome aberrations

### Abstract

**Objective:** To identify pathogenic genomic imbalances in patients presenting congenital heart disease (CHD) with extra cardiac anomalies and exclusion of 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2 DS).

**Methods:** 78 patients negative for the 22q11.2 deletion, previously screened by fluorescence in situ hybridization (FISH) and/or multiplex ligation probe amplification (MLPA) were tested by chromosomal microarray analysis (CMA).

**Results:** Clinically significant copy number variations (CNVs  $\geq 300$  kb) were identified in 10% (8/78) of cases. In addition, potentially relevant CNVs were detected in two cases (993 kb duplication in 15q21.1 and 706 kb duplication in 2p22.3). Genes inside the CNV regions found in this study, such as IRX4, BMPR1A, SORBS2, ID2, ROCK2, E2F6, GATA4, SOX7, SEMAD6D, FBN1, and LTPB1 are known to participate in cardiac development and could be candidate genes for CHD.

**Conclusion:** These data showed that patients presenting CHD with extra cardiac anomalies and exclusion of 22q11.2 DS should be investigated by CMA. The present study emphasizes the possible role of CNVs in CHD.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.007>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Molck MC, Simioni M, Vieira TP, Sgardoli IC, Monteiro FP, Souza J, et al. Genomic imbalances in syndromic congenital heart disease. J Pediatr (Rio J). 2017;93:497–507.

<sup>☆☆</sup> Estudo realizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Departamento de Genética Médica, Campinas, SP, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [vlopes@fcm.unicamp.br](mailto:vlopes@fcm.unicamp.br) (V.L. Gil-da-Silva-Lopes).

**PALAVRAS-CHAVE**

Variações do número de cópias de DNA; Cardiopatias congênitas; Síndrome de deleção 22q11; Hibridização genômica comparativa; Aberrações cromossômicas

**Desequilíbrios genômicos na cardiopatia congênita síndrômica****Resumo**

**Objetivo:** Identificar desequilíbrios genômicos patogênicos em pacientes que apresentam cardiopatias congênitas (CC) e anomalias extracardíacas e exclusão da síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11.2).

**Métodos:** Foram avaliados por *microarray* cromossômico (CMA) 78 pacientes negativos para a deleção 22q11.2, previamente testados por hibridação *in situ* com fluorescência (FISH) e/ou amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA).

**Resultados:** Foram identificadas variações do número de cópias de DNA (CNVs) clinicamente significativas ( $\geq 300$  kb) em 10% (8/78) dos casos, além de CNVs potencialmente relevantes em dois casos (duplicação de 993 kb em 15q21.1 e duplicação de 706 kb em 2p22.3). Genes envolvidos como IRX4, BMPR1A, SORBS2, ID2, ROCK2, E2F6, GATA4, SOX7, SEMAD6D, FBN1 e LTPB1 são conhecidos por atuar no desenvolvimento cardíaco e podem ser genes candidatos a CC.

**Conclusão:** Esses dados mostram que pacientes que apresentam CC, com anomalias extracardíacas e exclusão da SD22q11.2, devem ser investigados por CMA. Ainda, este estudo enfatiza a possível função das CNVs nas CC.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A cardiopatia congênita (CC) é uma malformação comum que afeta aproximadamente seis de 1.000 nascidos vivos. Ela ocorre isoladamente ou em anomalias congênitas múltiplas, dentre as quais a síndrome de deleção 22q11.2 é a mais comum.<sup>1</sup> A CC é a manifestação mais crítica e principal fator de morbimortalidade na síndrome de deleção 22q11.2 (22q11.2DS), afeta entre 74% e 80% dos pacientes. Dentre diversas CCs relatadas, os defeitos conotruncais e/ou do arco aórtico são os mais prevalentes.<sup>2</sup> A causa da heterogeneidade fenotípica cardíaca não é conhecida, porém não há provas de correlação com sexo, raça, tamanho da deleção 22q11.2 ou origem parental da deleção.<sup>3</sup>

Recomenda-se que todos os recém-nascidos ou crianças que apresentem CC e dismorfismo ou outras anomalias congênitas sejam examinadas para deleção 22q11.2.<sup>4</sup> Além disso, desequilíbrios genômicos de outras regiões cromossômicas, inclusive 10p12-p15, 4q21-q35, 8p21-p23, 17p13 e 18q21, podem ser encontrados em pacientes com suspeita clínica de 22q11.2DS e sem deleção 22q11.2.<sup>5</sup>

Atualmente, a aplicação da análise cromossômica por *microarray* (CMA) no diagnóstico clínico possibilita a identificação de desequilíbrios genômicos submicroscópicos indetectáveis, traz novas informações sobre a gênese dos defeitos congênitos. Investigamos um grupo de indivíduos que apresentam CC com anomalias extracardíacas e exclusão da 22q11.2DS para identificar desequilíbrios genômicos patogênicos.

**Pacientes e métodos****Pacientes**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Campinas aprovou este estudo (números 487/2009 e 433/2010). Todos os participantes ou seus responsáveis assinaram o

consentimento informado por escrito. A avaliação incluiu um protocolo padronizado como parte de um estudo multicêntrico do Projeto Crânio-Face Brasil e todos os indivíduos foram consultados por um geneticista.

Inicialmente, 108 pacientes que apresentam CC com anomalias extracardíacas e suspeita clínica de 22q11.2 foram examinados por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e/ou amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA). Apenas 78 pacientes (43 homens e 35 mulheres) sem 22q11.2 foram incluídos no presente estudo.

Dentre as CCs nessa coorte, foi observada tetralogia de Fallot (ToF) em 40%, defeito do septo ventricular (DSV) em 22% e defeito do septo atrial (DAS) em 8% dos casos. Em 9% dos casos foram observados dois desses três defeitos. O restante dos 21% dos casos apresentou outros defeitos cardíacos como *truncus arteriosus* (TA), válvula aórtica bicúspide (VAB) e persistência do canal arterial (PCA), dentre outros.

As principais características clínicas encontradas nesses pacientes, além de CC, foram: dismorfismos faciais – 96% (75/78), alterações neurocognitivas e comportamentais – 65% (51/78), alterações esqueléticas – 58% (45/78), alterações palatinas – 43% (34/78), alterações imunológicas – 41% (32/78), atraso no crescimento e/ou alterações na alimentação – 32% (25/78), anomalias gastrointestinais – 23% (18/78), perda de audição – 10% (8/78), anomalias no trato urinário – 10% (8/78), alterações visuais – 9% (7/78) e alterações neurológicas – 5% (4/78).

**Métodos**

As análises cromossômicas por *microarray* foram feitas em todos os 78 pacientes. Os pais dos pacientes não foram testados. Para cada amostra, 250 ng de DNA genômico foram marcados e hibridados no chip CytoScan HD (Affymetrix®, EUA), de acordo com as recomendações do fabricante. Os parâmetros de controle de qualidade foram avaliados com o pacote de *software* de sistema de genotipagem

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8809973>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8809973>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)