

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA: GENÉTICA MÉDICA**

Tamires Silva Alves

**SÍNDROME DE DELEÇÃO DE GENES CONTÍGUOS EM Xp21 (DEFICIÊNCIA
COMPLEXA DE GLICEROL QUINASE):
seguimento de um paciente em 5 anos**

Trabalho de conclusão de residência, apresentado como requisito para a obtenção do certificado de conclusão do Programa de Residência Médica em Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Dra. Karina Carvalho Donis.

Porto Alegre-RS
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Alves, Tamires Silva
Síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21
(deficiência complexa de glicerol quinase): seguimento
de um paciente em 5 anos / Tamires Silva Alves. --
2022.
29 f.
Orientadora: Karina Carvalho Donis.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica de Genética Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Genética médica. 2. Distrofia muscular de
Duchenne. 3. Glicerol quinase. 4. Deficiência
intelectual. 5. Insuficiência adrenal. I. Donis,
Karina Carvalho, orient. II. Título.

Resumo

A deficiência complexa de glicerol quinase, também conhecida como síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21, é uma síndrome genética rara com padrão de herança recessiva ligada ao X, causada pela microdeleção de genes localizados em Xp21. Manifesta-se pela associação de características decorrentes da deleção parcial/completa de diferentes genes. Assim, a depender do tamanho da microdeleção e genes incluídos, os pacientes apresentam: deficiência de glicerol quinase (gene *GK*), hipoplasia adrenal congênita (gene *NR0B1*), distrofia muscular de Duchenne (gene *DMD*) e/ou deficiência intelectual (múltiplos genes associados). O perfil bioquímico e quadro clínico podem variar desde uma crise metabólica grave na infância até pseudo-hipertrigliceridemia assintomática no adulto. Relatamos 5 anos de seguimento de um paciente do sexo masculino, encaminhado à genética aos 6 anos de idade para avaliação por suspeita de distrofia muscular e hiperplasia adrenal congênita, além de malformação de Dandy-Walker. Nascido de parto cesáreo, a termo, com pré-natal sem intercorrências à exceção de suspeita de hidrocefalia. Apresentou icterícia neonatal até o 8º dia de vida, com alta após. Aos 2 meses recebeu diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita, iniciando terapia com prednisolona e fludrocortisona. Teve atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, com sustento cefálico apenas aos 4 anos. História familiar com relato de genitora e tio materno com dificuldade de aprendizado. À avaliação inicial, apresentava hipotonia global, microcefalia, ptose bilateral, narinas antevertidas, escoliose e pés planos. Resultados de exames complementares prévios incluíam creatinofosfoquinase 534 U/L (valor de referência < 190 U/L), 2 biópsias hepáticas, realizadas aos 4 e 5 anos de idade para investigação de alteração em marcadores de lesão hepática (ambas sem alterações), ecocardiograma demonstrando comunicação interatrial, radiografia de coluna com escoliose, e cariótipo 46,XY. Foi solicitado hibridização genômica comparativa por array, por suspeita de síndrome de microdeleção, encontrando-se uma deleção contígua de 22 genes na região Xp21.3-p21.1, de 9,2Mb, incluindo os genes *GK*, *NR0B1*, *DMD* e *IL1RAPL1*, confirmando o diagnóstico de Deficiência complexa de glicerol quinase. O paciente, atualmente com 11 anos de idade e deambulante com apoio, segue em acompanhamento ambulatorial multidisciplinar, considerado o padrão multissistêmico desta condição.

Palavras-chave: deleção Xp21; deficiência de glicerol quinase; distrofia muscular de Duchenne; hipoplasia adrenal congênita.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
1.1	SÍNDROME DE DELEÇÃO EM Xp21: CONCEITO, ETIOLOGIA E IMPORTÂNCIA.....	3
1.2	SÍNDROME DE DELEÇÃO EM Xp21: CONTEXTO HISTÓRICO.....	3
1.3	PRINCIPAIS FENÓTIPOS ASSOCIADOS À DELEÇÃO NA REGIÃO Xp21.....	5
1.3.1	Deficiência de Glicerol Quinase	5
1.3.2	Distrofia Muscular de Duchenne.....	6
1.3.3	Hipoplasia Adrenal Congênita.....	6
1.3.4	Deficiência Intelectual Relacionada ao Gene <i>ILIRAPL1</i>	7
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo Geral.....	13
2.2	Objetivo Específico.....	13
3	METODOLOGIA.....	14
4	RELATO DO CASO CLÍNICO.....	15
5	CONCLUSÕES.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	26

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DE DELEÇÃO EM Xp21: CONCEITO, ETIOLOGIA E IMPORTÂNCIA

As síndromes de genes contíguos são condições de fenótipo reconhecível, causadas pelos efeitos de uma duplicação ou deleção de material genético contendo dois ou mais genes adjacentes. A síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21, também conhecida como deficiência complexa de glicerol quinase (GK), é uma síndrome genética rara causada pela microdeleção de genes localizados no cromossomo Xp21, que possui padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X.

A deleção de genes contíguos em Xp21 se manifesta com um quadro clínico notadamente heterogêneo, devido a associação de características clínicas não relacionadas, as quais são causadas pela perda de material genético envolvida no rearranjo cromossômico. Desde os primeiros relatos da síndrome, na década de 1970, poucos casos foram identificados, conferindo uma incidência estimada de menos de 1 caso para cada 1.000.000 de indivíduos. Faz-se de suma importância o reconhecimento desta síndrome no meio científico, uma vez que frente a um indivíduo afetado, uma alta suspeição é fundamental para um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, instituição do melhor manejo terapêutico disponível.

1.2 SÍNDROME DE DELEÇÃO EM Xp21: CONTEXTO HISTÓRICO

A síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21 foi relatada pela primeira vez em 1977, com a descrição de dois irmãos, de 2 e 5 anos de idade, que apresentavam uma síndrome de doença neuromuscular, deficiência intelectual, osteoporose e excreção urinária elevada de glicerol quinase (MCCABE *et al.*, 1977). Três anos mais tarde, foi descrito o seguimento de ambos os pacientes, tendo o mais velho recebido diagnóstico de insuficiência adrenal aos 6 anos de idade e o mais novo ido a óbito aos 33 meses de vida por provável crise adrenal, sendo identificado à autópsia glândulas adrenais de tamanho pequeno para a idade (GUGGENHEIM *et al.*, 1980).

Outros indivíduos, de famílias não relacionadas, com fenótipos semelhantes, foram descritos nos anos seguintes (BARTLEY *et al.*, 1982; RENIER *et al.*; (TOYOFUKU *et al.*, 1986), com história familiar sugerindo padrão de herança ligada ao X. Dados mais objetivos foram obtidos com a identificação de uma microdeleção em Xp11.2p21 na genitora de um neonato falecido com 36 horas de vida, com hipoglicemia, apneia e hiperamonemia grave.

Não foi possível a realização de estudo citogenético deste paciente, mas sua espectrometria de massa mostrou excreção urinária elevada de ácido orótico, ácido lático e glicerol, e a necropsia identificou hipoplasia adrenal. Esses achados permitiram a sugestão da localização dos genes associados à deficiência de glicerol quinase e hipoplasia adrenal congênita em Xp11.2p21, uma vez que já era conhecido o *locus* do gene *OTC*, relacionado à deficiência de ornitina carbamoiltransferase (*OTC*), na região Xp (HAMMOND *et al.*, 1985).

A análise direta de DNA de dois pacientes com hipoplasia adrenal, deficiência de glicerol quinase, distrofia muscular de Duchenne (*DMD*) e deficiência intelectual, utilizando as sondas do braço curto do cromossomo X, 754, C7 e *OTC*, revelou uma deleção em Xp21 em um dos pacientes, o qual não mostrou hibridização com a sonda 754, mas mostrou hibridização com as sondas C7 (distal à 754) e *OTC* (centromérica à 754). O segundo paciente analisado apresentou hibridização com as três sondas, sugerindo uma deleção de tamanho diferente. Esses dados, somados à já conhecida localização de 754, centromérica ao *DMD*, permitiram inferir a seguinte ordem de *loci*: glicerol quinase - 754 - centrômero (DUNGER *et al.*, 1986).

Clarke *et al.* (1986) conduziram a investigação de uma família cujo probando apresentava hipoplasia adrenal congênita, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, distrofia muscular de Duchenne e deficiência intelectual. Foram encontradas neste paciente concentrações sérica e urinária de glicerol elevadas e atividade da glicerol quinase em fibroblastos reduzida. Além disso, a análise de DNA utilizando as sondas 754, XJ1-1, pERT87-1, 87-8, 87-15 e C7 - sondas mapeadas na região Xp21.1p22.11 - mostrou falha na hibridização de todas as sondas, fornecendo novas evidências de que os *loci* dos genes *DMD*, *GK* e o gene responsável pelo fenótipo de hipoplasia adrenal congênita (*HAC*), seriam mapeados nesta região. Borresen *et al.* (1987) também contribuíram para o mapeamento da região, quando realizaram amniocentese em uma mulher com 18 semanas de idade gestacional, que tinha história prévia de um filho falecido com 1 ano de idade, com quadro de insuficiência adrenal, atraso de desenvolvimento motor e glicerosúria. Os autores encontraram aumento de glicerol no líquido amniótico e atividade reduzida da glicerol quinase em células de líquido amniótico. A análise de DNA do feto, utilizando 16 sondas mapeadas na região Xp, demonstrou padrão de hibridização normal com 14 das sondas utilizadas, porém as sondas C7 e L1.4 não hibridizaram, sendo ambas localizadas terminalmente ao gene *DMD*. Tal achado contribuiu para a hipótese de que uma deleção terminal ao *DMD* seria responsável pelo fenótipo complexo de deficiência de glicerol quinase e insuficiência adrenal.

Outros estudos que incluíram análise citogenética, mapeamento por análise de DNA por sondas de hibridização e eletroforese em gel (MARLHENS *et al.*, 1987; CHELLY *et al.*, 1988; DAVIES *et al.*, 1988; MATSUMOTO *et al.*, 1988; GOONEWARDERNA *et al.*, 1989) contribuíram para a delimitação mais refinada das posições e distâncias dos genes responsáveis pelos diferentes fenótipos apresentados pelos pacientes, arranjadas então do telômero ao centrômero na seguinte ordem: *pter* - HAC - deficiência de GK - DMD - deficiência de OTC - *cen*.

Wise *et al.* (1987) descreveram características faciais fenotípicas de 2 pacientes de 5 anos de idade, não relacionados, com hipoplasia adrenal congênita e deficiência de glicerol quinase: ambos os pacientes apresentavam olhos espaçados, comissuras labiais voltadas para baixo e estrabismo alternante. Sjarif *et al.* (2000) revisaram os pacientes publicados desde o primeiro relato de caso em 1977, caracterizando 78 famílias não relacionadas, incluindo 62 pacientes com o fenótipo HAC - deficiência de GK - DMD, 24 pacientes com o fenótipo HAC - deficiência de GK, e 6 pacientes com o fenótipo DMD - deficiência de GK, além de 38 pacientes, de 24 famílias não relacionadas, com deficiência de GK isolada. Desde então, outros casos desta síndrome foram descritos na literatura (Quadro 1 e Quadro 2), permitindo melhor caracterização fenotípica. Além disso, a evolução do estudo citogenético e, mais tarde, da genética molecular, permitiu o mapeamento preciso dos genes relacionados ao quadro clínico diverso que pode se manifestar conforme o tamanho da deleção apresentada.

1.3 PRINCIPAIS FENÓTIPOS ASSOCIADOS À DELEÇÃO NA REGIÃO Xp21

1.3.1 Deficiência de Glicerol Quinase (GKD)

A deficiência de glicerol quinase é causada pela presença de variantes patogênicas no gene *GK*, podendo ocorrer de forma isolada ou como parte de uma síndrome (forma complexa). É uma condição na qual o glicerol não pode ser fosforilado a glicerol-3-fosfato, não sendo assim utilizado como substrato na gliconeogênese hepática e levando a glicerolúria e hiperglicerolemia, sendo esta última frequentemente diagnosticada erroneamente como hipertrigliceridemia. Isso ocorre porque os métodos laboratoriais comumente utilizados para avaliação sérica de triglicerídeos utilizam lipases que hidrolisam os triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol, seguido de quantificação enzimática e, portanto, medem monoglicerídeos, diglicerídeos, triglicerídeos e glicerol livre (LAMIQUIZ-MONEO *et al.*, 2020; RUGHANI *et al.*, 2020).

O fenótipo da forma isolada varia desde uma crise metabólica grave na infância, com acidose metabólica e hipoglicemia, até formas assintomáticas no adulto com achado bioquímico de hiperglicemia. Já a forma complexa é aquela relacionada à deleção de genes contíguos em Xp21. Não existe um tratamento específico, mas é importante evitar o jejum prolongado e dietas ricas em gordura (ALMONTASHIRI *et al.*, 2018).

1.3.2 Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

O *DMD* é o maior gene do genoma humano, possuindo 79 exons e 2,22 Mb. Ele codifica a proteína distrofina, que fica localizada no sarcolema do músculo, em um complexo proteico que conecta o citoesqueleto à lâmina basal. A ausência dessa proteína causa uma desestabilização da estrutura e função da membrana celular (FORTUNATO *et al.*, 2021).

As distrofinopatias correspondem a um espectro de doenças musculares, variando desde quadros leves de início na idade adulta até um quadro mais grave de início na infância. Caracteristicamente, 3 fenótipos clássicos de distrofinopatia são descritos: a Distrofia muscular de Duchenne, a Distrofia muscular de Becker e a Miocardiopatia dilatada associada ao gene *DMD*. O fenótipo comumente associado à síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21 corresponde à DMD, uma vez que deleções muito grandes podem levar à ausência da expressão da distrofina. Por outro lado, a deleção completa ou parcial do gene *DMD* como parte de uma síndrome de genes contíguos é responsável apenas por uma pequena minoria dos casos de DMD.

A DMD se apresenta como uma doença muscular progressiva, de início na infância precoce, que evolui com perda de deambulação por volta dos 12 anos de idade e pode levar ao óbito na terceira década de vida, principalmente por insuficiência cardíaca e/ou respiratória (BABBS *et al.*, 2020). Os indivíduos com DMD podem apresentar também deficiência intelectual associada, mesmo quando o mecanismo de doença se dá por mutação de ponto ou deleção que envolva apenas o gene *DMD*.

1.3.3 Hipoplasia Adrenal Congênita (HAC)

A insuficiência adrenal congênita é uma condição potencialmente fatal, que requer diagnóstico e tratamento urgentes. Pode ter diversas etiologias e ser causada por distúrbios que cursam com hipoplasia ou hiperplasia adrenal. A síndrome de deleção de genes contíguos

em Xp21 é uma das causas de insuficiência adrenal por hipoplasia, decorrente da deleção no gene *NR0B1/DAX-1*.

Pacientes com HAC podem se apresentar com hipogonadismo hipogonadotrópico, infertilidade e, principalmente, com insuficiência adrenal perdedora de sal, podendo cursar com insuficiência mineralocorticoide e glicocorticoide, ou ter achados paradoxais como macrofalia ou puberdade precoce (BUONOCORE, ACHERMANN, 2020).

Achados laboratoriais incluem concentração elevada de corticotrofina na presença de concentração sérica de cortisol normal ou baixa, caracterizando a insuficiência adrenal primária, além de hiponatremia e hiperpotassemia nos casos de crise adrenal perdedora de sal (ACHERMANN, VILAIN, 2018).

1.3.4 Deficiência Intelectual Relacionada ao Gene *IL1RAPL1*

A deficiência intelectual é caracterizada por um quadro heterogêneo que afeta o desenvolvimento e/ou a função do sistema nervoso central. Afeta cerca de 2-3% da população geral, com predomínio no sexo masculino, o que é diretamente associado ao importante papel que o cromossomo X tem em sua etiologia. Tem sido classificada em deficiência intelectual síndrômica e não síndrômica, conforme as características clínicas adicionais dos pacientes (SCHWARTZ, BOCCUTO, 2016).

O gene *IL1RAPL1* possui 11 exons e 1,37Mb. Codifica a proteína acessória do receptor de interleucina 1 tipo 1, que é importante para o desenvolvimento de funções cognitivas, por meio da mediação da formação de sinapses, através da interação com o sensor neuronal de cálcio 1, inibição da exocitose cálcio dependente, liberação de neurotransmissores, e mobilização neural induzida pelo fator de crescimento neuronal. Mutações nesse gene são associadas a deficiência intelectual e autismo, podendo também ocorrer isoladamente ou como parte de uma síndrome de genes contíguos (PITON *et al.*, 2008; YOUNGS *et al.*, 2012).

QUADRO 1 – Caracterização demográfica e citogenética de pacientes relatados na literatura entre os anos 2000 e 2021 (continua)

Autor(es)	Gênero	Início dos sintomas	Idade ao diagnóstico	Tamanho da deleção	Principais genes envolvidos na deleção			
					<i>GK</i>	<i>DMD</i>	<i>NR0B1</i>	<i>IL1RAPL1</i>
Hong Jin <i>et al.</i> (2000)	M	NR	NR	NR	+	+	+	+
	M	NR	NR	NR	+	+	+	+
	M	NR	NR	NR	+	+	+	+
Amato (2000)	M	6 meses	2 anos 6 meses	NR	+	+	+	NR
Falsaperla <i>et al.</i> (2003)	F	3 meses	2 anos	NR	+	+	+	+
Hellerud <i>et al.</i> (2003)	M	6 semanas	3 meses	NR	+	+	+	NR
	M	Ao nascimento	< 1 mês	NR	+	+	+	NR
Zaffanello <i>et al.</i> (2004)	M	1 mês	1 mês	NR	+	+	+	NR
Sehgal, Stack (2005)	M	Logo após o nascimento	< 1 mês	NR	+	-	+	NR
Klein <i>et al.</i> (2006)	M	1 mês	2 anos e 5 meses	1.37 Mb	+	+	+	+
Shaikh <i>et al.</i> (2008)	F	8 dias	1 ano 8 meses	NR	+	+	+	-
Ramanjam <i>et al.</i> (2010)	M	Logo após o nascimento	7 anos	NR	NR	+	NR	NR
	M	Ao nascimento	Pré-natal	NR	NR	+	NR	NR
Jamroz <i>et al.</i> (2010)	M	Período neonatal	2 anos	NR	+	+	NR	NR
Sevim <i>et al.</i> (2011)	M	< 25 dias	1 mês	3.4291 Mb	+	+	+	+
García <i>et al.</i> (2013)	M	19 dias	< 1 mês	3.0 Mb	+	+	+	+
Koh <i>et al.</i> (2013)	M	2 meses	4 anos	NR	+	-	+	+

QUADRO 1 – Caracterização demográfica e citogenética de pacientes relatados na literatura entre os anos 2000 e 2021 (conclusão)

Autor(es)	Gênero	Início dos sintomas	Idade ao diagnóstico	Tamanho da deleção	Principais genes envolvidos na deleção			
					<i>GK</i>	<i>DMD</i>	<i>NR0B1</i>	<i>IL1RAPL1</i>
Heide <i>et al.</i> (2015)	F	NR	7 anos	6.09 Mb	+	+	+	+
	F	NR	NR	2.49 Mb	+	+	+	+
Korkut <i>et al.</i> (2016)	M	36 dias	< 2 meses	NR	+	+	+	+
	M	18 dias	< 2 meses	3.88 Mb	+	+	+	+
Montoya-Williams, Mowitz (2017)	M	5 dias	6 semanas	7.683 Mb	+	+	+	+
Rossel <i>et al.</i> (2020)	M	Logo após o nascimento	Logo após o nascimento	NR	+	+	+	NR
Yaling <i>et al.</i> (2020)	M	4 dias	4 meses	5.16 Mb	+	+	+	+
Wikiera <i>et al.</i> (2021)	M	5 semanas	1 ano	NR	+	+	+	-
	M	5 semanas	NR	NR	+	+	+	+
Rathnasiri <i>et al.</i> (2021)	M	NR	5 anos	NR	+	+	NR	NR

Legenda: M: masculino; F: feminino; NR: não reportado; Mb: megabases.

Fonte: A autora (2022)

QUADRO 2 – Caracterização clínica de pacientes relatados na literatura entre os anos 2000 e 2021 (continua)

Autor(es)	DI	Sintomas neuro-musculares	Crises convulsivas / Epilepsia	Alterações oftalmológicas	Elevação de glicérol	Elevação de TG	Elevação de CK	Elevação de TGO / TGP	Hipoplasia adrenal / IA	Malformação / alterações de SNC
Hong Jin <i>et al.</i> (2000)	+	+	-	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR
	+	+	-	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR
	+	+	+	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR
Amato (2000)	+	+	-	NR	+	+	+	+ / +	-	NR
Falsaperla <i>et al.</i> (2003)	+	+	-	NR	NR	NR	+	NR	NR	-
Hellerud <i>et al.</i> (2003)	+	+	-	NR	+	+	+	+ / +	+	NR
	+	NR	-	NR	+	NR	+	NR / NR	+	NR
Zaffanello <i>et al.</i> (2004)	NR	+	-	-	+	+	+	+ / +	+	Alargamento dos espaços liquóricos, particularmente nas regiões frontais e Silviana.
Sehgal, Stack (2005)	NR	NR	-	NR	+	NR	-	NR / NR	+	NR
Klein <i>et al.</i> (2006)	NR	+	+	NR	+	+	-	NR / NR	+	Infarto agudo e subagudo no lobo frontal e parietal direitos e no hipocampo direito.

QUADRO 2 – Caracterização clínica de pacientes relatados na literatura entre os anos 2000 e 2021 (continuação)

Autor(es)	DI	Sintomas neuro-musculares	Crises convulsivas / Epilepsia	Alterações oftalmológicas	Elevação de glicérol	Elevação de TG	Elevação de CK	Elevação de TGO / TGP	Hipoplasia adrenal / IA	Malformação / alterações de SNC
Shaikh <i>et al.</i> (2008)	NR	+	-	NR	+	NR	+	NR / NR	+	NR
Ramanjam <i>et al.</i> (2010)	+	+	-	NR	+	+	+	NR / NR	+	NR
	+	+	-	NR	+	+	+	NR / NR	+	NR
Jamroz <i>et al.</i> (2010)	+	+	-	NR	+	+	+	+ / +	NR	Alargamento dos espaços pericerebelares
Sevim <i>et al.</i> (2011)	NR	+	-	NR	+	+	+	+ / +	+	NR
García <i>et al.</i> (2013)	NR	+	-	NR	+	+	+	+ / +	+	NR
Koh <i>et al.</i> (2013)	+	+	-	NR	+	+	NR	- / -	+	NR
Heide <i>et al.</i> (2015)	+	-	-	Hiperopia	NR	NR	-	NR / NR	NR	-
	+	+	+	NR	NR	NR	+	NR / NR	NR	-
Korkut <i>et al.</i> (2016)	NR	NR	NR	NR	+	+	+	NR / NR	+	NR
	NR	NR	NR	NR	+	+	+	NR / NR	+	NR
Montoya-Williams, Mowitz (2017)	NR	+	-	NR	+	+	+	+ / +	+	NR

QUADRO 2 – Caracterização clínica de pacientes relatados na literatura entre os anos 2000 e 2021 (conclusão)

Autor(es)	DI	Sintomas neuro-musculares	Crises convulsivas / Epilepsia	Alterações oftalmológicas	Elevação de glicérol	Elevação de TG	Elevação de CK	Elevação de TGO / TGP	Hipoplasia adrenal / IA	Malformação / alterações de SNC
Rossel et al. (2020)	NR	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR / NR	+	-
Yaling et al. (2020)	+	+	NR	NR	+	+	+	+ / +	+	Alargamento de ventrículos laterais e terceiro ventrículo
Wikiera et al. (2021)	+	+	-	NR	+	+	+	NR / NR	+	Dilatação dos espaços liquóricos na região frontal.
	+	+	-	NR	NR	+	+	NR / NR	+	Hemorragia intraventricular leve após nascimento. AVC isquêmico no hemisfério esquerdo, aos 5 anos.
Rathnasiri et al. (2021)	NR	+	-	NR	+	+	+	NR / NR	+	NR

Legenda: DI: deficiência intelectual; TG: triglicerídeos; CK: creatinoquinase; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; IA: insuficiência adrenal; SNC: sistema nervoso central; NR: não reportado

Fonte: A autora (2022)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o caso de um paciente com Síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21, comparando-o com outros casos reportados na literatura nas últimas décadas.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever as características clínicas e laboratoriais de um paciente pediátrico com Síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21, incluindo exame citogenético, fenótipo clínico, alterações bioquímicas e particularidades do caso.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de um relato de caso clínico com revisão narrativa da literatura.

Dados referentes ao paciente foram obtidos, com o consentimento do responsável legal, conforme Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais, por meio de revisão de prontuário.

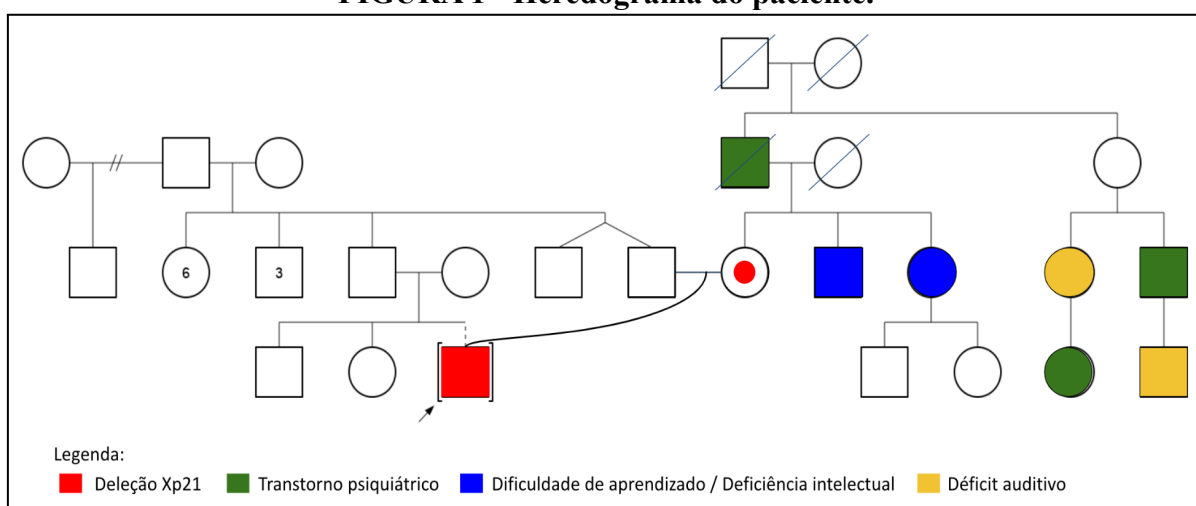
O catálogo OMIM® Human Genes and Genetic Disorders foi consultado para verificação da presença dos genes incluídos na deleção do paciente reportado, bem como a associação de tais genes com fenótipos determinados.

A revisão de literatura foi fundamentada em pesquisa realizada na base de dados Pubmed®, realizada entre os dias 11 de outubro de 2021 e 20 de dezembro de 2021. Para a busca na base de dados Pubmed®, foram utilizados os seguintes descritores: "Xp21 deletion syndrome", "Xp21 syndrome", "complex glycerol kinase deficiency", "glycerol kinase deficiency", "Duchenne muscular dystrophy" e "IL1RAPL1 intellectual disability".

4 RELATO DO CASO CLÍNICO

Trata-se de um paciente do sexo masculino, fruto de adoção intrafamiliar (Figura 1), mas com história familiar conhecida. Filho de pais não consanguíneos, nasceu a termo, de parto cesáreo, em uma gestação que evoluiu sem intercorrências, à exceção de suspeita de hidrocefalia no pré-natal. Não houve relato de exposição a teratógenos durante a gestação. O paciente nasceu com Apgar 6 no primeiro minuto e 7 no quinto minuto, pesando 3.600 gramas (percentil 88,84), com comprimento 53 cm (percentil 99,07) e perímetro cefálico de 36 cm (percentil 97,76).

FIGURA 1 - Heredograma do paciente.



Legenda: A seta preta aponta o probando, afetado com a Síndrome de deleção contígua de genes em Xp21. Com um círculo de cor vermelha no centro, encontra-se a genitora do probando, portadora da deleção em Xp21, em heterozigose.

Fonte: Autoria própria, com base em informações obtidas no prontuário do paciente (2022).

Apresentou icterícia neonatal até o 8º dia de vida, com alta após resolução deste quadro. Durante esta internação, foi realizado teste de triagem neonatal, o qual não identificou alterações.

Aos 30 dias de vida, foi observado que o paciente evoluiu com perda ponderal significativa, sendo então internado para investigação e manejo deste quadro. Aos 60 dias de vida, recebeu o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita e insuficiência adrenal, sendo a partir de então acompanhado por endocrinologista pediátrico para tratamento com prednisolona e fludrocortisona, e seguimento ambulatorial. Teve atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, com obtenção de sustento cefálico apenas aos 4 anos de idade. Aos 2 anos, apresentou pneumonia lipóidica por aspiração de óleo mineral e, aos 3 anos realizou

funduplicatura para tratamento de refluxo gastroesofágico.

Realizou biópsia hepática aos 4 anos, para investigação de alterações em marcadores de lesão hepática solicitados durante avaliações laboratoriais de rotina, sem identificação de alterações morfológicas significativas. Repetiu o exame no ano seguinte, com identificação de leve expansão fibrosa portal focal e impressão de fígado reacional. Ainda aos 4 anos, por meio de ecocardiograma, foi identificada a presença de comunicação interatrial do tipo ostium secundum com diâmetro máximo de 4 mm, e uma fração de ejeção de 71%. Foi realizada também ressonância magnética de crânio, com achados compatíveis com espectro Dandy-Walker, com hipoplasia e discreta rotação cranial do verme cerebelar, associada a discreto aumento das dimensões do IV ventrículo, sem alterações significativas nas dimensões da fossa posterior. Aos 5 anos de idade, apresentou um episódio suspeito de crise convulsiva generalizada, sem febre associada.

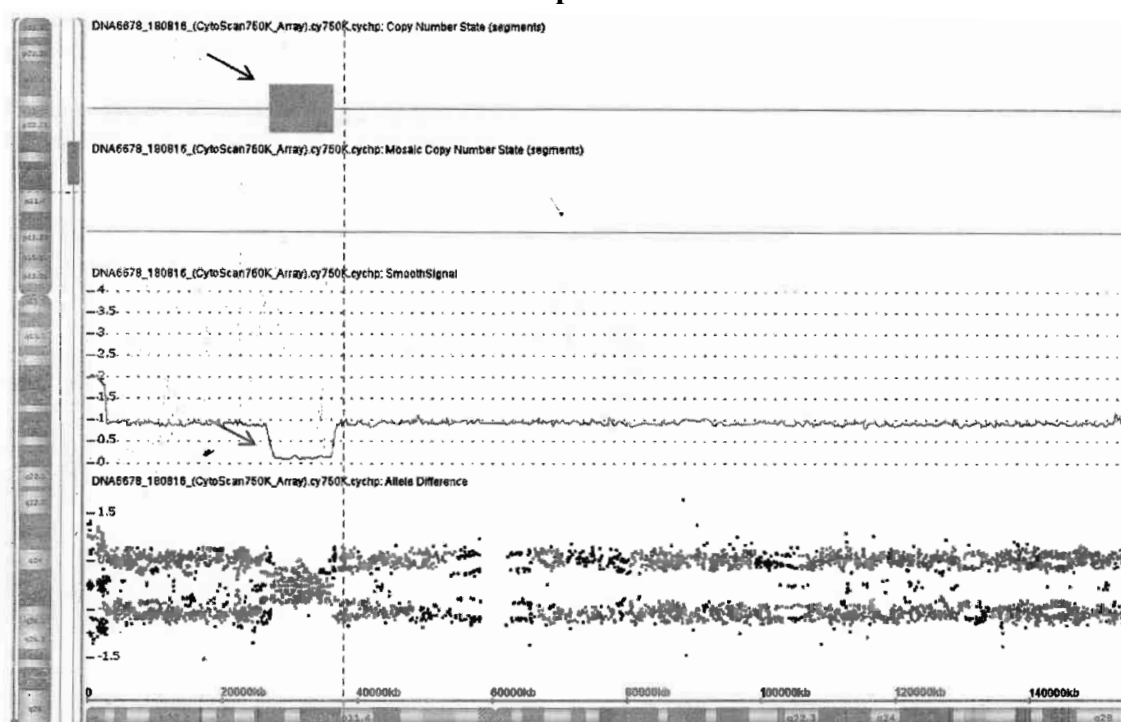
Devido ao quadro clínico multissistêmico, com características que não pareciam se relacionar, foi encaminhado pelo neuropediatra para investigação genética do quadro de malformação de Dandy-Walker associado a hiperplasia adrenal congênita, cardiopatia e suspeita distrofia muscular.

À avaliação inicial no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aos 6 anos de idade, o paciente tinha peso e altura abaixo do percentil 3, configurando baixa estatura e baixo peso para a idade. Apresentava atraso global do desenvolvimento: apresentava sustento cervical, mas não deambulava nem apresentava comunicação verbal. Ao exame neurológico, foi observada hipotonia global, ptose palpebral bilateral, fraqueza facial, força proximal reduzida em membros superiores e inferiores, e hiporreflexia em membros inferiores. Também identificou-se escoliose e pseudohipertrofia de panturrilhas. Apresentava genitália típica masculina, com avaliação adequada para a faixa etária.

Foi então suspeitado de síndrome de microdeleção/microduplicação, sendo solicitado exame de análise cromossômica por microarranjo (CGH-array), cujo resultado "(arr[hg19] Xp21.3p21.1(27,120,008-36,303,479)x0" demonstrou uma deleção de tamanho 9,2 megabases (Mb) na região Xp21 (Figura 2), abrangendo 22 genes (Quadro 3), dentre os quais estavam incluídos os genes *GK*, *DMD*, *NR0B1* e *IL1RAPL1*. O paciente recebeu então o diagnóstico de Síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21, incluindo os genes responsáveis pela deficiência de glicerol quinase, distrofia muscular de Duchenne, hipoplasia adrenal congênita e deficiência intelectual relacionada ao gene *IL1RAPL1*. Posteriormente, foi realizada também análise de ácidos orgânicos urinários por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, que identificou um pico de glicerol (Figura 3), achado esse

compatível com a deficiência de glicerol quinase. Além disso, análises bioquímicas ao longo do acompanhamento nos anos seguintes verificaram aumento de creatinofosfoquinase (resultados entre 208 e 6.502U/L; valor de referência: 30-200 U/L), transaminase pirúvica (resultados resultados entre 36 e 472 U/L; valor de referência: < 55 U/L), transaminase oxalacética (resultados entre 24 e 256 U/L; valor de referência: 5-34 U/L), triglicerídeos (resultados entre 374 e 577 mg/dL; valor de referência: < 90 mg/dL).

FIGURA 2 - Resultado do CGH-array demonstrando deleção na região cromossômica Xp21.



Legenda: As setas apontam a região cromossômica onde se encontra a deleção do paciente.

Fonte: Prontuário do paciente (acesso em 2021).

Desde então, o paciente, que atualmente possui 11 anos de idade, vem sendo acompanhado por equipe multidisciplinar que inclui médico geneticista, pediatra, neuropediatra, endocrinologista, cardiologista, nutricionista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e terapeuta ocupacional. Ele obteve marcos motores, iniciando marcha aos 6 anos de idade, quando também começou a falar dissílabos. Aos 7 anos de idade, conseguia falar frases curtas e subir escadas com apoio. Atualmente, deambula com apoio. Aos 10 anos de idade, ele apresentava escoliose dorsolombar convexa à esquerda, com ângulo de Cobb de cerca de 12 graus. Avaliação cardíaca com ecocardiograma realizado aos 11 anos de idade demonstrou comunicação interatrial do tipo defeito da fossa oval, medindo 7 milímetros, e uma função sistólica biventricular preservada, com fração de ejeção de 64%. Mantém reposição de

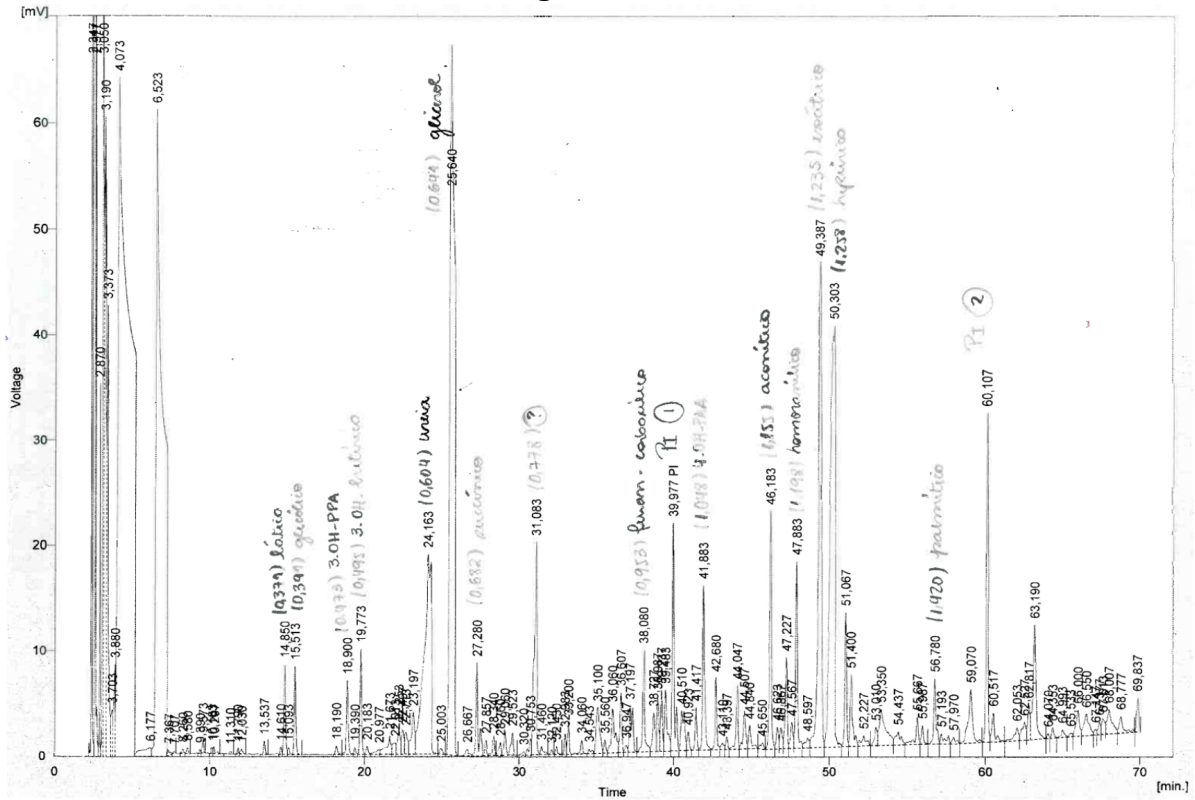
glicocorticoide com esquema de dose dedicado ao tratamento da distrofia muscular de Duchenne, e de mineralocorticoide para o tratamento de insuficiência adrenal.

QUADRO 3 - Genes incluídos na deleção identificada no paciente, com seus respectivos códigos OMIM.

Gene	OMIM (*)	Fenótipo OMIM (#)	Padrão de Herança
<i>SMEK3P</i>	-	-	-
<i>DCAF8L2</i>	-	-	-
<i>MAGEB10</i>	300761	-	-
<i>DCAF8L1</i>	-	-	-
<i>IL1RAPL1</i>	300206	Distúrbio de desenvolvimento intelectual, ligado ao X, 21 (300143)	Ligada ao X, recessiva (XLR)
<i>MAGEB2</i>	300098	-	-
<i>MAGEB3</i>	300152	-	-
<i>MAGEB4</i>	300153	-	-
<i>MAGEB1</i>	300097	-	-
<i>NR0B1 (DAX1)</i>	300473	46,XY reversão sexual 2, sensível à dosagem (300018)	Ligada ao X (XL)
		Hipoplasia adrenal, congênita (300200)	XLR
<i>CXorf21 (TASL)</i>	301049	-	-
<i>GK</i>	300474	Deficiência de glicerol quinase (307030)	XLR
<i>TAB3</i>	300480	-	-
<i>FTHL17</i>	300308	-	-
<i>DMD</i>	300377	Distrofia muscular de Becker (300376)	XLR
		Cardiomiopatia, dilatada, 3B (302045)	XL
		Distrofia muscular de Duchenne (310200)	XLR
<i>FAM47A</i>	-	-	-
<i>TMEM47</i>	300698	-	-
<i>FAM47B</i>	-	-	-
<i>MAGEB16</i>	300762	-	-
<i>Cxorf22</i>	301057	Falência espermatogênica, ligada ao X, 3 (301059)	XLR
<i>CHDC2</i>	-	-	-
<i>Cxorf30</i>	-	-	-

Fonte: Autoria própria, a partir de dados obtidos no catálogo OMIM® (2022).

FIGURA 3 - Resultado da análise de ácidos orgânicos na urina demonstrando pico de glicerol.



Legenda: Na análise de ácidos orgânicos na urina é possível visualizar o pico de glicerol, característico da deficiência da enzima glicerol-quinase.

Fonte: Prontuário do paciente (acesso em 2021).

7 CONCLUSÕES

Foi apresentado o seguimento de um paciente pediátrico com Síndrome de deleção de genes contíguos em Xp21. Este paciente apresenta uma das maiores deleções em Xp21 identificadas, quando comparado com outros casos já reportados na literatura. Além disso, apresenta uma alteração não relatada em outros pacientes, a malformação de Dandy-Walker, que pode então estar associada a outros genes situados nessa região, mas que ainda não apresentam fenótipo e/ou função conhecidos.

REFERÊNCIAS

ACHERMANN, J. C.; VILAIN, E. J. NR0B1-Related adrenal hypoplasia congenita. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2001 Nov 20 [updated 2018 Jan 25]. Acesso em 11 dez. 2021.

ALMONTASHIRI, N. A. M.; BERRY, G. T.; MAJZOUB, J.; PEAKE, R. W. A. Abnormal glycerol metabolism in a child with global developmental delay, adrenal insufficiency, and intellectual disability. **Clinical Chemistry**, v. 64, n. 12, p. 1785-1787, dec. 2018. Disponível em <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.293696>>. Acesso em 17 dez. 2021.

AMATO, A. A. Duchenne muscular dystrophy and glycerol kinase deficiency: a rare contiguous gene syndrome. **J Clin Neuromusc Dis**, v. 1, n. 4, p. 190-191, jun. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/00131402-200006000-00006>>. Acesso em 17 dez. 2021.

BABBS, A.; CHATZOPOULOU, M.; EDWARDS, B.; SQUIRE, S. E.; WILKINSON, I. V. L.; WYNNE, G. M.; RUSSEL, A. J.; DAVIES, K. E. From diagnosis to therapy in Duchenne muscular dystrophy. **Biochem Soc Trans**, v. 48, n. 3, p. 813-821, jun. 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1042/bst20190282>>. Acesso em 17 dez. 2021.

BARTLEY, J. A.; MILLER, D. K.; HAYFORD, J. T. Concordance of X-linked glycerol kinase deficiency with X-linked congenital adrenal hypoplasia. **The Lancet**, v. 320, n. 8301, p. 733-736, out. 1982. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90921-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90921-7)>. Acesso em 11 out. 2021.

BORRESEN, A. L.; HELLERUD, C.; MOLLER, P.; SOVIK, O.; BERG, K. Prenatal diagnosis of glycerol-kinase deficiency associated with a DNA deletion on the short arm of the X-chromosome. **Clinical Genetics**, v. 32, n. 4, p. 254-259, out. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1987.tb03309.x>>. Acesso em 14 out. 2021.

BUONOCORE, F.; ACHERMANN, J. C. Primary adrenal insufficiency: new genetic causes and their long-term consequences. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 92, n. 1, p. 11-20, jan. 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1111%2Fcen.14109>>. Acesso em 20 out. 2021.

CHELLY, J.; MARLHENS, F.; DUTRILLAUX, B.; VAN OMMEN, G. J.; LAMBERT, M.; HAIOUN, B.; BOISSINOT, G.; FARDEAU, M.; KAPLAN, J. C. Deletion proximal to DXS68 locus (L1 probe site) in a boy with Duchenne muscular dystrophy, glycerol kinase deficiency, and adrenal hypoplasia. **Hum Genet**, v. 78, n. 3, p. 222-227, mar. 1988. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf00291665>>. Acesso em 11 out. 2021.

CLARKE, A.; ROBERTS, S. H.; THOMAS, N. S. T.; WHITFIELD, A.; WILLIAMS, J.; HARPER, P. S. Duchenne muscular dystrophy with adrenal insufficiency and glycerol kinase deficiency: high resolution cytogenetic analysis with molecular, biochemical and clinical studies. **J Med Genet**, v. 23, n. 6, p 501-508, dec. 1986. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/jmg.23.6.501>>. Acesso em 14 out. 2021.

DAVIES, K. E.; PATTERSON, M. N.; KENWRICK, S. J.; BELL, M. V.; SLOAN, H. R.; WESTMAN, J. A.; ELSAS II, L. J.; MAHAN, J. Fine mapping of glycerol kinase deficiency and congenital adrenal hypoplasia within Xp21 on the short arm of the human X

chromosome. **Am J Med Genet.**, v. 29, n. 3, p. 557-564, mar. 1988. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290313>>. Acesso em 11 out. 2021.

DUNGER, D. B.; PEMBREY, M.; PEARSON, P.; WHITFIELD, A.; DAVIES, K. E.; LAKE, B.; WILLIAMS, D.; DILLON, M. J. D. Deletion on the X chromosome detected by direct DNA analysis in one of two unrelated boys with glicerol kinase deficient, adrenal hypoplasia, and Duchenne muscular dystrophy. **The Lancet**, v. 1, n. 8481, p. 585-587, mar. 1986. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92811-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92811-4)>. Acesso em 11 out. 2021.

FALSAPERLA, R.; ROMEO, G.; SORGE, A.; BIANCHINI, R.; DIGIORGIO, A.; TRIGILIA, T. MATTINA, T.; CONNOLLY, A. M. Mental Retardation and Early Onset of Weakness in a Girl With a Dystrophinopathy and a Large Xp21-23 Deletion. **J Child Neurol**, v. 18, n. 1, jan. 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/08830738030180012001>>. Acesso em 17 dez. 2021.

FORTUNATO, F.; FARNÈ, M.; FERLINI, A. The DMD gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. **Neuromuscul Disord**, v. 31, n. 10, p. 1013-1020, oct. 2021. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.08.004>>. Acesso em 20 dez. 2021.

GARCÍA, E. E.; ORTEGA, A. J. M.; GARCÍA, R. F.; GARRIDO, M. M. Hipoplasia suprarrenal congénita como forma de presentación de un síndrome de delección Xp21. **Medicina Clínica**, v. 140, n. 12, p. 564-565, jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.021>>. Acesso em 20 dez. 2021.

GOONEWARDERNA, P.; DAHL, N.; RITZÉN, M.; VAN OMMEN, G. J.; PETTERSSON, U. Molecular Xp deletion in a male: suggestion of a locus for hypogonadotropic hypogonadism distal to the glycerol kinase and adrenal hypoplasia loci. *Clin Genet.*, v. 35, n. 1, p. 5-12, jan. 1989. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb02899.x>>. Acesso em 14 out. 2021.

GUGGENHEIM, M. A.; MCCABE, E. R. B.; ROIG, M.; GOODMAN, S. I.; LUM, G. M.; BULLEN, W. W.; RINGEL, S. P. Glycerol Kinase Deficiency with Neuromuscular, Skeletal, and Adrenal Abnormalities. **Annals of Neurology**, v. 7, n 5, p. 441-449, mai. 1980. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ana.410070509>>. Acesso em 11 out. 2021.

HAMMOND, J.; HOWARD, N. J.; BROOKWELL, R.; PURVIS-SMITH, S.; WILCKEN, B.; HOOGENRAAD, N. Proposed assignment of loco for X-linked adrenal hypoplasia and glycerol kinase genes. **The Lancet**, v. 1, n. 8419, p. 54, jan. 1986. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91009-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91009-8)>. Acesso em 11 out. 2021.

HEIDE, S.; AFENJAR, A.; EDERY, P.; SANLAVILLE, D.; KEREN, B.; ROUEN, A.; LAVILLAUREIX, A.; HYON, C.; DOUMMAR, D.; SIFFROI, J.; CHANTOT-BASTARAUD, S. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: Two new cases and a review of the literature. **European Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 6-7, p. 341-345, jun-jul. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.04.003>>. Acesso em 20 dez. 2021.

HELLERUD, C.; ADAMOWICZ, M.; JURKIEWICZ, D.; TAYBERT, J.; KUBALSKA, J.; CIARA, E.; POPOWSKA, E.; ELLIS, J. R.; LINDSTEDT, S.; PRONICKA, E. Clinical

heterogeneity and molecular findings in five Polish patients with glycerol kinase deficiency: investigation of two splice site mutations with computerized splice junction analysis and Xp21 gene-specific mRNA analysis. **Mol Genet Metab**, v. 79, n.3, p. 149-159, jul. 2003. Disponível em <[https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(03\)00094-5](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(03)00094-5)>. Acesso em 17 dez. 2021.

JAMROZ, E.; PAPROCKA, J. POPOWSKA, E.; PYTEL, J.; CIARA, E.; ADAMOWICZ, M. Xp21.2 contiguous gene syndrome due to deletion involving glycerol kinase and Duchenne muscular dystrophy loci. **Neurol India**, v. 58, n. 4, p. 670-671, jul-ago 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/0028-3886.68690>>. Acesso em 20 dez. 2021.

JIN, H.; GARDNER, R. J.; VISWESVARAIAH, R.; MUNTONI, F.; ROBERTS, R. G. Two novel members of the interleukin-1 receptor gene family, one deleted in Xp22.1–Xp21.3 mental retardation. **Eur J Hum Genet**, v. 8, n. 2, p. 87-94, fev. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200415>>. Acesso em 17 dez. 2021.

KLEIN, R. D.; THORLAND, E. C.; GONZALES, P. R.; BECK, P. A.; DYKAS, D. J.; MCGRATH, J. M.; BALE, A. E. A Multiplex Assay for the Detection and Mapping of Complex Glycerol Kinase Deficiency. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 10, 1864-1870, out. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.072397>>. Acesso em 17 dez. 2021.

KOH, J. W.; KANG, S. Y.; KIM, G. H.; YOO, H. W. Central precocious puberty in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and Xp21 contiguous gene deletion syndrome. **Ann Pediatr Endocrinol Metab**, v. 18, n. 2, p. 90-94, jun. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.6065/apem.2013.18.2.90>>. Acesso em 20 dez. 2021.

KORKUT, S.; BAŞTUĞ, O.; RAYGADA, M.; HATIPOĞLU, N.; KURTOĞLU, S.; KENDIRCI, M.; LYSSIKATOS, C.; STRATAKIS, C. A. Complex glycerol kinase deficiency and adrenocortical insufficiency in two neonates. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 8, n. 4, p. 468-471, dez. 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4274%2Fjcrpe.2539>>. Acesso em 20 dez. 2021.

LAMIQUIZ-MONEO, I.; MATEO-GALLEGO, R.; FERNÁNDEZ-PARDO, J.; LÓPEZ-ARIÑO, C.; MARCO-BENEDÍ, V.; BEA, A. M.; FERRARO, L.; JARAUTA, E.; CENARRO, A.; CIVEIRA, F. Glycerol kinase deficiency in adults: description of 4 novel cases, systematic review and development of a clinical diagnostic score. **Atherosclerosis**, v. 315, p. 24-32, nov. 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.897>>. Acesso em 11 dec. 2021.

MARLHENS, F.; CHELLY, J.; KAPLAN, J. C.; LEFRANCOIS, D.; HARPEY, J. P.; DUTRILLAUX, B. Familial deletion of Xp21.2 with glycerol kinase deficiency and congenital adrenal hypoplasia. **Hum Genet.**, v. 77, n. 4, p. 379-383, dec. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/bf00291430>>. Acesso em 11 out. 2021.

MATSUMOTO, T.; KONDOH, T.; YOSHIMOTO, M.; FUJIEDA, K.; MASUURA, N.; MATSUDA, I.; MIKE, T.; YANO, K.; OKUNO, A.; AOKI, Y. Complex glycerol kinase deficiency: molecular-genetic, cytogenetic, and clinical studies of five Japanese patients. **Am J Med Genet.**, v. 31, n. 3, p. 603-616, nov. 1988. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310315>>. Acesso em 14 out. 2021.

MCCABE, E. R. B.; FENNESSEY, P. V.; GUGGENHEIM, M. A.; MILES, B. S.; BULLEN, W. W.; SCEATS, D. J.; GOODMAN, S. I. Human glycerol kinase deficiency with hyperglycerolemia and glyceroluria. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 78, n. 4, p. 1327-1333, set. 1977. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(77\)91437-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(77)91437-1)>. Acesso em 11 out. 2021.

MONTOYA-WILLIAMS, D.; MOWITZ, M. Cholestasis and Hepatic Iron Deposition in an Infant With Complex Glycerol Kinase Deficiency. **Pediatrics**, v. 140, n. 1, p. e20161479, jul. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1542/peds.2016-1479>>. Acesso em 20 dez. 2021.

PITON, A.; MICHAUD, J. L.; PENG, H.; ARADHYA, S.; GAUTHIER, J.; MOTTRON, L.; CHAMPAGNE, N.; LAFRENIÈRE, R. G.; HAMDAN, F. F.; S2D team; JOOBER, R.; FOMBONNE, E.; MARINEAU, C.; COSSETTE, P.; DUBÉ, MP.; HAGHIGHI, P.; DRAPEAU, P.; BARKER, P. A.; CARBONETTO, S.; ROULEAU, G. A. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. **Human Molecular Genetics**, v. 17, n. 24, p. 3965-3974, 2008. Disponível em <<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn300>>. Acesso em 17 out. 2021.

RAMANJAM, V.; DELPORT, S.; WILMSHURST, J. M. The Diagnostic Difficulties of Complex Glycerol Kinase Deficiency. **J Child Neurol**, v. 25, n. 10, p. 1269-1271, out. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0883073809357240>>. Acesso em 17 dez. 2021.

RATHNASIRI, A.; SENARATHNE, U.; ARUNATH, V.; HOOLE, T.; KUMARASIRI, I.; MUTHUKUMARANA, O.; JASINGE, E.; METTANANDA, S. A rare co-occurrence of duchenne muscular dystrophy, congenital adrenal hypoplasia and glycerol kinase deficiency due to Xp21 contiguous gene deletion syndrome: case report. **BMC Endocrine Disorders**, v. 21, art. 214, out. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12902-021-00876-6>>. Acesso em 20 dez. 2021.

RENIER, W. O.; NABBEN, F. A. E.; HUSTINX, T. W. J.; VEERKAMP, J. H.; OTTEN, B. J.; TER LAAK, H. J.; TER HAAR, B. G. A.; GABREËLS, F. J. M. Congenital adrenal hypoplasia, progressive muscular dystrophy, and severe mental retardation, in association with glycerol kinase deficiency, in male sibs. **Clinical Genetics**, v. 24, n. 4, p. 243-251, out. 1983. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1983.tb00078.x>>. Acesso em 11 out. 2021.

ROSSELL, B.; GODART, J.; PETYT, C.; VEYCKEMANS, F. Complex Glycerol Kinase Deficiency (Xp21 Deletion Syndrome): A Case Report of a Contiguous Gene Disorder Necessitating Creative Anesthetic Planning. **AA Pract**, v. 14, n. 10, p. e01294, ago. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1213/xa.0000000000001294>>. Acesso em 20 dez. 2021.

RUGHANI, A.; BLICK, K.; PANG, H.; MARIN, M.; MEYER, J.; TRYGGESTAD, J. B. Pseudohypertriglyceridemia: a novel case with important clinical implications. **Case Rep Pediatr**, eCollection 2020, article ID 4609317, aug. 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1155/2020/4609317>>. Acesso em 17 dez. 2021.

SCHWARTZ, C. E.; BOCCUTO, L. Genetics of X-linked intellectual disability. **Neuronal and Synaptic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability**, p. 25-41. 2016. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800109-7.00003-0>>. Acesso em 11 out. 2021.

SEHGAL, A.; STACK, J. Complex glycerol kinase deficiency: an X-linked disorder associated with adrenal hypoplasia congenita. **Indian J Pediatr**, v. 72, n. 1, p. 67-69, jan. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF02760584>>. Acesso em 17 dez. 2021.

SEVIM, U.; FATMA, D.; IHSAN, E.; GULAY, C.; NEVIN, B. A neonate with contiguous deletion syndrome in Xp21. **J Pediatr Endocr Met**, v. 24, n. 11-12, p. 1095-1098, nov. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.350>>. Acesso em 20 dez. 2021.

SHAIKH, M. G.; BOYES, L.; KINGSTON, H.; COLLINS, R.; BESLEY, G. T. N.; PADMAKUMAR, B.; ISMAYL, O.; HUGHES, I.; HALL, C. M.; HELLERUD, C.; ACHERMANN, J. C.; CLAYTON, P. E. Skewed X inactivation is associated with phenotype in a female with adrenal hypoplasia congenita. **J Med Genet**, v. 45, n. 9, p. e1, set. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jmg.2007.055129>>. Acesso em 17 dez. 2021.

SJARIF, D. R.; PLOOS VAN AMSTEL, J. K.; DURAN, M.; BEEMER, F. A.; POLL-THE, B. T. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 23, n. 6, p. 529-547, set. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1023/a:1005660826652>>. Acesso em 17 dez. 2021.

TOYOFUKU, T.; TAKASHIMA, S.; TAKESHITA, K.; NAGAFUJI, H. Progressive muscular dystrophy with congenital adrenal hypoplasia: an unusual autopsy case. **Brain Dev**, v. 8, n. 3, p. 285-289, jan. 1986. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(86\)80084-5](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(86)80084-5)>. Acesso em 14 out. 2021.

WIKIERA, B.; JAKUBIAK, A.; ŁACZMANSKA, I.; NOCZYŃSKA, A.; ŚMIGIEL, R. Complex glycerol kinase deficiency – long-term follow-up of two patients. **Pediatr Endocrinol Diabetes Metab**, v. 27, n. 3, p. 227-231, set. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.5114/peddm.2021.109681>>. Acesso em 20 dez. 2021.

WISE, J. E.; MATALON, R.; MORGAN, A. M.; MCCABE, E. R. B. Phenotypic Features of Patients With Congenital Adrenal Hypoplasia and Glycerol Kinase Deficiency. **Am J Dis Child**, v. 141, n. 7, p. 744-747, jul. 1987. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460070046020>>. Acesso em 20 dez. 2021.

YALING, Z.; YUN'E, C.; BAOHUA, L.; DENGGLI, L.; MEI, L. Pedigree analysis of Xp21 contiguous gene deletion syndrome and literature review. **Chin J Apl Clin Pediatr**, v. 35, n. 9, p. 695-699, mai. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20200316-00413>>. Acesso em 20 dez. 2021.

YOUNGS, E. L.; HENKHAUS, R.; HELTINGS, J. A.; BUTLER, M. G. *IL1RAPL1* gene deletion as a cause of X-linked intellectual disability and dysmorphic features. **European Journal of Medical Genetics**, v. 55, n. 1, p. 32-36, jan. 2012. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.08.004>>. Acesso em 17 out. 2021.

ZAFFANELLO, M.; ZAMBONI, G.; TONIN, P.; SOLERO, G. P.; TATÒ, L. Complex glycerol kinase deficiency leads to psychomotor and body growth failure. **J. Paediatr. Child Health**, v. 40, n. 4, p. 237-240, abr. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2004.00346.x>>. Acesso em 17 dez. 2021.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS PARA RELATO DE CASO**

NOME:

Data de Nascimento:

Pesquisador responsável: Karina Carvalho Donis

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre- RS. Fone: 51-3359 8011

Pesquisador executor: Tamires Silva Alves

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre- RS. Fone: 51-3359 8011

O(A) Sr(a) _____ está sendo consultado(a) no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais e imagens fotográficas do caso clínico de seu filho, _____, sexo masculino, que se encontram em ficha de prontuário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com finalidade científica para a realização de Trabalho de Conclusão de Residência e possível publicação em revista científica como “Relato de Caso”. Nosso objetivo será o de discutir as características clínicas de seu filho em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença. Esta pesquisa não apresenta um risco para a saúde de seu filho e não trará qualquer benefício direto a este, mas poderá proporcionar um melhor conhecimento a respeito do assunto em estudo, a Síndrome de Deleção de Genes Contíguos em Xp21.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que seu filho é atendido pelos médicos assistentes e pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a identidade de seu filho com padrões profissionais de sigilo. O relato do caso estará à sua disposição quando finalizado. O seu filho não será identificado em nenhuma publicação.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra lhe será fornecida.

Eu, _____ portador(a) do documento de Identidade _____ fui informado(a) a respeito do objetivo deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer

momento poderei solicitar novas informações. Declaro que autorizo a utilização de dados clínico-laboratoriais do caso clínico de meu filho. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do responsável pelo participante da pesquisa

Data

Nome do pesquisador que aplicou o termo

Assinatura do pesquisador que aplicou o termo

Data