

## Um Caso de Microdelecção em 22q11.2, numa Doente com Esquizofrenia, Atraso Mental e Diabetes<sup>1</sup>

Nuno Borja Santos\*, Berta Ferreira\*\*, Raquel Ribeiro\*\*, Helena Carreira\*\*\*, Teresa Maia\*\*\*\*

### Resumo:

Os autores descrevem o caso de uma doente de 31 anos, do sexo feminino que, aos 26, iniciara um quadro de esquizofrenia, diagnosticada pela DSM-IV e ICD-10. Foi inicialmente tratada com haloperidol, mas após um segundo surto, já com 27 anos, foi-lhe prescrito risperidona. Aos 28 anos, foi-lhe diagnosticada uma diabetes tipo I. Por apresentar várias malformações - consistentes com o síndrome velo-cárdio-facial (SVCF) - os autores decidiram realizar uma análise do cromossoma 22, na região 22q11.2 que está associada ao SVCF e à esquizofrenia. Apurou-se a existência de uma microdelecção em 22q11.2. Os autores discutem implicações clínicas e genéticas deste achado, no que diz respeito à esquizofrenia, síndrome velo-cárdio-facial e diabetes mellitus.

**Palavras-chave:** Genética; Atraso Mental; Esquizofrenia; Diabetes.

### ABSTRACT:

*The authors describe a case of a 31 year old female patient, who experienced at the age of 26 a sudden onset of schizophrenia, diagnosed by DSM-IV and ICD-10 criteria. She was treated with haloperidol, but after a second outburst at the age of 27 she was switched to risperidone. At the age of 28, she was diagnosed with insulin-dependent diabetes mellitus. Because she had several malformations - usually reported in velo-cardio-facial syndrome (VCFS) - the authors decided to perform an analysis of chromosome 22, at 22q11.2, since this region has been associated with VCFS and*

*schizophrenia. The result was a microdeletion observed at 22q11.2.*

*The authors discuss the clinical and genetic implications of this finding, in what concerns schizophrenia, velo-cardio-facial syndrome and diabetes mellitus.*

**Key-words:** Genetics; Schizophrenia; Mental Retardation; Diabetes Mellitus.

### INTRODUÇÃO

Avanços recentes na investigação da genética molecular da esquizofrenia salientaram a associação da doença a vários *loci*.

Neste caso, a comorbilidade de múltiplos diagnósticos bem como alguns aspectos psicopatológicos da doente fizeram-nos suspeitar de anomalias cromossómicas.

### CASO CLÍNICO

F.O. é uma doente esquizofrénica, do sexo feminino, com 31 anos que recorre à nossa consulta de psiquiatria, na comunidade, em Dezembro de 96 (com a idade de 26 anos) por alucinações auditivas (vozes que a apelidavam de "batman", lhe davam ordens e comentavam o seu comportamento), sintomas de passividade (alguém controlava as suas acções à distância), delírio persecutório (acusava outros de bruxaria), delírio de referência (alguém falava com uma voz nasalada e troçava dela). Os afectos eram congruentes com a sintomatologia positiva (estava assustada e ansiosa). Expressava uma sensação de bizarria e perplexidade relativamente ao quadro clínico, que experienciava como lhe sendo estranho.

<sup>1</sup> Artigo baseado em poster, com o mesmo título, apresentado no X Congresso Mundial de Genética Psiquiátrica

\* Assistente Hospitalar: Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca.

\*\* Interna do Internato Complementar de Psiquiatria: Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca.

\*\*\* Chefe de Serviço de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca.

\*\*\*\* Assistente Graduada: Directora do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca.

Os sintomas haviam começado dois meses antes, após uma mudança de emprego, onde veio a demonstrar dificuldades de adaptação às novas tarefas.

Durante a infância, tinha-lhe sido diagnosticada uma malformação laríngea que implicara a submissão a três intervenções cirúrgicas durante o primeiro ano de vida. Apesar de ter tido ligeiras dificuldades de aprendizagem (concluiu o liceu após reprovar 2 anos), a família não referia atrasos significativos do seu desenvolvimento. A mãe descrevia-a como tendo sido uma criança envergonhada e triste. Tinha um irmão e uma irmã saudáveis. Não existia história familiar de diabetes ou de outra doença médica embora tivesse um primo esquizofrénico.

No seu fâcies, destacava-se o nariz de base alargada, hipertelorismo e implantação dentária anormal. A voz era nasalada. O restante exame físico revelou-se normal.

As análises de sangue e urina estavam inalteradas. Os resultados da avaliação por ressonância magnética crânio-encefálica e ecocardiograma foram normais. O valor de QI era igual a 77 (WAIS).

Iniciou tratamento psicofarmacológico com risperidona (4 mg/dia) e os sintomas remitiram parcialmente. Dois meses depois parou a medicação e ocorreu um agravamento dos sintomas psicóticos, que acabaram por remitir totalmente após poucas semanas de tratamento com risperidona. Retomou o emprego em Dezembro de 97, após sete meses de internamento no nosso hospital de dia, onde fora admitida por revelar dificuldades de adaptação ao trabalho.

Em Abril de 99, foi-lhe diagnosticada uma diabetes

tipo I. Inicia tratamento com insulina. Nessa altura, as análises sanguíneas de rotina permitem diagnosticar um hipotiroidismo ligeiro (na ausência de sintomas).

Nos anos seguintes, não se registaram episódios psicóticos. Mantém-se a cumprir terapêutica com risperidona (4 mg/dia).

### OBJECTIVOS

Os aspectos dismórficos acima mencionados eram fortemente sugestivos de síndrome velocardiofacial (VCFS), também conhecido como síndrome de DiGeorge, apesar de outros sintomas típicos estarem em geral presentes, tais como a fenda palatina, fala hipernasalada e anomalias cardíacas. Está frequentemente associado à VCFS um diagnóstico psiquiátrico.

Propusemo-nos investigar a eventual presença da alteração cromossómica usualmente implicada no VCFS (microdelecção do 22q11.2) e comparar os aspectos clínicos do nosso caso com outros descritos na literatura. Tentámos, também, estabelecer uma relação com o súbito aparecimento de diabetes tipo 1 nesta doente.

### MÉTODOS

Foi realizada hibridização *in situ* (FISH) usando sonda para o locus D 22S75 (região específica usualmente implicada no síndrome velocardiofacial).

### RESULTADOS

O cariotipo foi normal (46, XX), mas foi revelada uma microdelecção no cromossoma 22, em 22q11.2.

## DISCUSSÃO

A síndrome velo-cardio-facial define-se clinicamente pela presença de várias características, que incluem o estreitamento das fendas palpebrais, base nasal alargada, aplanamento do malar, alterações na inserção dentária, boca pequena, anomalias *minor* do pavilhão auricular, elevação do palato, voz anasalada, anomalias cardíacas congénitas, mãos pequenas, hipoplasia do timo, hipoparatiroidismo, atraso mental ligeiro e dificuldades de aprendizagem<sup>1</sup>. Também podem ser observadas anomalias da tiróide<sup>2</sup>. Na maioria dos casos esta síndrome é causada por uma deleção no cromossoma 22, na região 22q11.2<sup>3</sup>. Geralmente, ocorre como mutação de novo mas também pode ser decorrente de uma transmissão autossómica dominante, observada em cerca de 10 a 28% dos casos<sup>1,4</sup>. A prevalência é de um indivíduo afectado em cada 4000<sup>5</sup>. Aproximadamente 24% dos indivíduos com SVCF desenvolvem esquizofrenia<sup>6</sup> e entre 1 a 2% dos esquizofrénicos têm a microdelecção 22q11.2<sup>7,8,9</sup>. De uma amostra de doentes esquizofrénicos, seleccionados pela presença de características sugestivas desta síndrome, 20 a 59% apresentam a deleção<sup>10,11</sup>. Diversos estudos de linkage têm sugerido que alterações no cromossoma 22 podem estar implicadas na esquizofrenia, embora tenham sido publicados resultados contraditórios<sup>12,13</sup>. No conjunto, estes dados sugerem que, para além de factores como a presença de dois progenitores com esquizofrenia e o ser gémeo monozigótico de um indivíduo afectado, o SVCF e a deleção 22q11.2 representam a situação com maior probabilidade de desenvolvimento de uma esquizofrenia<sup>13</sup>. É assim, o terceiro factor de risco conhecido para a doença.

Tem sido descrita comorbilidade psiquiátrica com esta síndrome, o que inclui a perturbação esquizo-afectiva, esquizotipia, psicose não especificada, doença bipolar e perturbação de défice de atenção<sup>13</sup>. Alguns autores afirmaram que a deleção 22q11.2 pode representar um subtipo homogéneo de esquizofrenia<sup>14</sup>.

As características clínicas da doente esquizofrénica que apresentamos incluem a presença de *insight* em relação à doença, ausência de sintomas negativos, um prognóstico favorável e características físicas do SVCF.

No que diz respeito a uma possível ligação entre a presença de psicose e as anomalias cardio-faciais, existem algumas evidências a favor da associação, embora não significativas<sup>6</sup>. Outros estudos revelam que os sintomas psiquiátricos podem aparecer no SVCF sem que sejam observáveis anomalias *major* do desenvolvimento<sup>1,11,15</sup>, tal como acontece no caso que apresentamos, mas a variabilidade da apresentação fenotípica do SVCF, mesmo com dimensões constantes das deleções<sup>16</sup>, torna o estabelecimento de uma relação com a comorbilidade psiquiátrica muito difícil<sup>17,18,19</sup>. Tem sido referido que alterações explosivas do comportamento são comuns<sup>11</sup>, sintoma que não foi observado no nosso caso. Foram muito evidentes os sentimentos de estranheza que a doente sentia em relação à doença que, por vezes, também se observa noutras psicoses, embora seja pouco frequente na esquizofrenia. Um sentimento semelhante é referido noutro caso descrito, que também não apresentava alterações formais do pensamento, catatonia, comportamento desorganizado, ou sintomas negativos<sup>20</sup>, à semelhança do

nosso caso. No entanto, outros autores apresentam dados opostos<sup>1,21</sup>. Estudos imagiológicos de ressonância magnética, para estudo da relação entre a síndrome da deleção 22q11.2 em doentes esquizofrénicos e as alterações estruturais cerebrais encontraram uma diminuição do volume da substância cinzenta e um alargamento dos ventrículos<sup>19,22</sup>, que são achados frequentes em esquizofrénicos que apresentam sintomas cognitivos e negativos. No nosso caso a RMN foi normal. É interessante a presença do diagnóstico de diabetes tipo I na nossa doente e o facto de o diagnóstico ter sido feito aos 29 anos, uma vez que, em geral, esta patologia aparece antes da idade adulta. Mesmo a relação conhecida que existe entre esquizofrenia e diabetes mellitus, está normalmente associada a ganho de peso e à diabetes tipo II. Um estudo indica que, em indivíduos medicados com risperidona, se observa um aumento da diabetes, embora de forma não significativa<sup>23</sup>. Procurámos investigar acerca da existência de relação entre a micro-deleção 22q11.2 e a diabetes tipo I, e encontramos um caso descrito de uma criança de 9 anos que também apresentava o SVCF<sup>24</sup>. O facto da diabetes ser normalmente diagnosticada na infância ou na adolescência leva-nos a supor que, na nossa paciente, a doença poderá estar relacionada com a microdeleção.

### CONCLUSÕES

É difícil estabelecer uma relação entre a síndrome da deleção 22q11.2 em esquizofrénicos e um padrão clínico específico. São necessários estudos adicionais que aprofundem esta situação. Existem casos isolados de associação com diabetes mellitus

o que não nos permite concluir que exista uma ligação a esta doença.

### Bibliografia

1. Goldberg, R, et al. Velo cardio facial syndrome: a review of 120 patients. *Am. J. Med. Genet.* 1993. 45, 313-319.
2. Scuccimarri, R., Rodd, C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1998. Mar-Apr; 1182: 273-276.
3. Driscoll, D. A., et al. Prevalence of 22q11.2 microdeletions in DiGeorge and velo cardio facial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J. Med. Genet.* 1993. 30, 813-817.
4. Ryan, A. K., et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J. Med. Genet.* 1997. 42, 141-142.
5. Papolos, D. F., et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does hemizygous deletion of chromosome 22q11.2 result in bipolar affective disorder? *Am. J. Psychiatry.* 1996. 153, 1541-1547.
6. Murphy, K. C., Jones, L. A., Owen, M. J. High rates of schizophrenia in adults with velo cardio facial syndrome. *Arch. Gen. Psych.* 1999. 56: 940-945.
7. Karayiorgou, M., et al. Schizophrenia susceptibility loci. *Endocrinol. Metab.* 1998. Mar-Apr; 1182: 273-276.
8. Karayiorgou, M., et al. Further characterization of the 22q11 schizophrenia susceptibility locus. *Am. J. Med. Genet.* 1997. 74, 677.

9. Arinami, T., et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenic population. *Schiz. Research*. 2001. 52, 167-170.
10. Gothelf, D., Frisch, A., Munitz, H. Velo cardio-facial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am. J. Med. Genet*. 1997. 72, 455-461.
11. Basset, A. S., et al. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet*. 1988. 81(4), 328-337.
12. Schwab, S. G., Widenauer, D. B. Chromosome 22 workshop report. *Am J. Med. Genet. (Neuropsych. Genet.)*. 1999. 88: 276-278.
13. Murphy, K. C. Schizophrenia and velo cardio facial syndrome. *The Lancet*. 2002. 359, Feb 2, 426-430.
14. Bassett, A. S. Chow, E. W. 22q11.2 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1999. Oct1:46(7):882-891.
15. Sugama, S., et al. Psychiatric inpatients and chromosome deletions within 22q11.2. *J. Neurul. Neurosurg. Psychiatry*. 1999. Dec; 67(6):803-806.
16. Lindsay, E. A., et al. Submicroscopic deletions at 22q11.2: variability of the clinical picture and delineation of a commonly deleted region. *Am. J. Med. Genet*. 1995. 56:191-197.
17. Carlson, C., et al. Molecular analysis of velo cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am. J. Hum. Genet*. 1997a. 60, 851-859.
18. Carlson, C., et al. Molecular definition of 22q11.2 deletions in 151 velo cardio facial syndrome patients. *Am. J. Hum. Genet*. 1997b. 61, 620-629.
19. Chow., E. W. C., et al. Qualitative MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Biol. Psych*. 1999. 46: 1436-1442.
20. Chow, L. Y., et al. Schizophrenia and hypocalcemia: variable phenotype of deletion at chromosome 22q11. *Austr. N. Zel. J. Psych*. 1999. 33:760-762.
21. Vataja, R., Elomaa, E. *Brit. J. Psych*. 1998. 172, 518-520.
22. Chow., E. W. C., et al. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome. *Biol. Psych*. 2002. 51: 208-215.
23. Koro C. E. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *Br. Med. J*. 2002. Aug 3;325(7358): 243.
24. Elder, D. A. et al. Type 1 diabetes mellitus in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J. Med. Genet*. 2001. Jun; 101(1):17-19.