

## MICRODELEÇÕES NO GENE SHANK3 COMO ETIOLOGIA MONOGÊNICA DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA SINDRÔMICO: RELATO DE CASO COM CONFIRMAÇÃO POR MICROARRAY

## MICRODELETIONS IN THE SHANK3 GENE AS A MONOGENIC ETIOLOGY OF SYNDROMIC AUTISM SPECTRUM DISORDER: CASE REPORT WITH MICROARRAY CONFIRMATION

Oliveira, L. S.<sup>1</sup>, Netto, F., Maranhão, V. <sup>1</sup>, Rovani, S. S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Centro de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Francisco Beltrão, PR.

**Autor correspondente:** Larissa da Silva Oliveira

**Contato:** larissa.oliveira17@unioeste.br

Histórico | Submissão: 28/08/2025; Revisões: 06/09/2025; Aprovação: 13/09/2025

### Resumo

Os transtornos do neurodesenvolvimento (TND) compreendem um grupo de condições clínicas de início precoce, frequentemente associados a déficits cognitivos, linguísticos, motores e comportamentais. Entre esses, a síndrome de Phelan-McDermid, causada por deleções na região cromossômica 22q13.3 ou variantes patogênicas no gene SHANK3, destaca-se por sua forte correlação com atraso global do desenvolvimento, déficits de linguagem, epilepsia, dismorfismos faciais leves e traços compatíveis com transtorno do espectro autista (TEA). Este artigo apresenta o caso de uma paciente de 10 anos, portadora de deleção intersticial em 22q13.31q13.33, com quadro clínico compatível com a síndrome. A confirmação diagnóstica por chromosomal microarray reforça a importância da investigação genética precoce em pacientes com suspeita de TND, permitindo correlação genótipo-fenótipo mais precisa, manejo multidisciplinar adequado e aconselhamento genético apropriado. O relato contribui para o reconhecimento da variabilidade fenotípica e para a consolidação do papel central de SHANK3 na fisiopatologia da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de Phelan-McDermid; genótipo; SHANK3; transtorno do neurodesenvolvimento.

### Abstract

Neurodevelopmental disorders (NDDs) comprise a group of early-onset clinical conditions often associated with cognitive, linguistic, motor, and behavioral deficits. Among these, Phelan-McDermid syndrome, caused by deletions in the 22q13.3 chromosome region or pathogenic variants in the SHANK3 gene, stands out for its strong correlation with global developmental delay, language deficits, epilepsy, mild facial dysmorphisms, and traits consistent with autism spectrum disorder (ASD). This article presents the case of a 10-year-old female patient with an interstitial deletion at 22q13.31q13.33, with clinical findings consistent with the syndrome. Diagnostic confirmation by chromosomal microarray reinforces the importance of early genetic investigation in patients suspected of having NDD, allowing for more accurate genotype-phenotype correlation, appropriate multidisciplinary management, and appropriate genetic counseling. The report contributes to the recognition of phenotypic variability and to the consolidation of the central role of SHANK3 in the pathophysiology of the syndrome.

Keywords: Phelan-McDermid syndrome; genotype; SHANK3; neurodevelopmental disorder.

## Introdução

Os transtornos do neurodesenvolvimento (TND) representam um grupo heterogêneo de condições clínicas com início na infância, caracterizados por déficits no desenvolvimento que resultam em prejuízos significativos em áreas como cognição, linguagem, comportamento e habilidades motoras ou sociais<sup>1,2</sup>. Entre esses transtornos, o transtorno do espectro autista (TEA) se destaca pela prevalência crescente e por sua ampla variabilidade fenotípica, que inclui dificuldades de comunicação e interação social, padrões de comportamento restritos e interesses repetitivos. A etiologia do TEA é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais<sup>2</sup>.

Avanços nas tecnologias genéticas têm permitido a identificação de alterações cromossômicas e variantes gênicas patogênicas associadas a formas síndromicas de TEA, como ocorre na síndrome de Phelan-McDermid, elucidando o papel fundamental da genética na compreensão e no diagnóstico diferencial dos TND<sup>1-4</sup>.

A síndrome de Phelan-McDermid é uma doença genética de herança autossômica dominante, geralmente causada por deleções heterozigóticas na região 22q13.3 ou por variantes patogênicas intragênicas no gene *SHANK3*. As manifestações clínicas mais comuns incluem hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento, comprometimento importante no campo da linguagem, deficiência intelectual de grau moderado a grave e traços

autísticos. Alterações dismórficas faciais discretas também podem estar presentes. Características neurocomportamentais incluem mastigação de objetos não alimentares, diminuição da percepção de dor, distúrbios do sono, crises epiléticas e marcha anormal<sup>4</sup>.

O diagnóstico é confirmado por testes genéticos que detectam deleções envolvendo o gene *SHANK3*, variantes patogênicas no próprio gene ou rearranjos cromossômicos com pontos de quebra que o interrompam. A análise por *chromosomal microarray* (CMA) constitui a principal ferramenta diagnóstica inicial na síndrome de Phelan-McDermid, identificando mais de 86% das variantes patogênicas descritas em indivíduos com a condição. Nos casos em que o CMA revela uma deleção terminal nesta região, recomenda-se a realização de cariótipo para excluir a presença de cromossomo em anel, com implicações prognósticas relevantes, incluindo risco aumentado para schwannomatose relacionada ao gene *NF2*, também localizado no cromossomo 22<sup>5,6</sup>.

Embora menos frequentes, deleções intragênicas e rearranjos estruturais equilibrados envolvendo o gene *SHANK3* também podem ser detectados por técnicas complementares, como o *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) ou sequenciamento genético. A combinação de métodos, portanto, amplia a sensibilidade diagnóstica, mas o CMA se mantém como a abordagem inicial mais sensível e custo-efetiva para investigação de pacientes com fenótipo compatível com a síndrome de Phelan-

McDermid relacionada ao gene *SHANK3*.<sup>4-6</sup>.

Nesse contexto, a descrição de casos de TND com confirmação molecular é essencial para ampliar a compreensão sobre a expressividade clínica das síndromes relacionadas, contribuindo para o aprimoramento da correlação genótipo-fenótipo e reforçando a importância da investigação genética precoce em crianças com sinais de TND, especialmente na presença de traços dismórficos ou associação com epilepsia.

## Relato

Apresenta-se o caso de uma paciente do sexo feminino, atualmente com 10 anos, terceira filha de um casal não consanguíneo, com idade materna de 37 anos e paterna de 27 anos à concepção. Nasceu a termo, hipotônica, com peso adequado para a idade gestacional e escores Z normais para comprimento e perímetro cefálico. Apgar 7/9 e quadro de icterícia neonatal, tratado com fototerapia.

Desde os primeiros meses de vida, apresentava atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, tendo sustentado o pescoço apenas aos 7 meses, exibido sorriso social aos 10 meses, sentado com apoio aos 18 meses e caminhado de forma independente apenas aos 25 meses. Apesar de acompanhada por diversos pediatras, não foi submetida à investigação específica durante os primeiros anos de vida.

Aos 3 anos de idade, após um episódio isolado de crise convulsiva, foi avaliada por neuropediatra, que solicitou

ressonância magnética do encéfalo, revelando agenesia parcial do corpo caloso. No ano seguinte, aos 4 anos, observações de professoras e psicóloga de escola especial sugeriram a presença de traços comportamentais compatíveis com TEA, com destaque para ausência de contato visual, dificuldade em compreender comandos e atraso na linguagem verbal e não verbal.

Entre os 4 e os 10 anos de idade, apresentou três novos episódios de crises convulsivas tônico-clônicas. O eletroencefalograma realizado não demonstrou alterações. Nessa fase, foi avaliada por outro profissional, que, diante do quadro de epilepsia, traços autísticos e dismorfismos faciais, como *facies* alongada, hipoplasia da face média, orelhas antevertidas e proeminentes e lábios espessos, levantou a hipótese de um quadro sindrômico, solicitando investigação genética por CMA que identificou uma deleção intersticial de aproximadamente 4,1 Mb no braço longo do cromossomo 22, envolvendo a região 22q13.31q13.33.

## Discussão

A síndrome de Phelan-McDermid é um distúrbio do neurodesenvolvimento de origem genética, de expressão clínica variável, geralmente caracterizada por hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, déficits de linguagem, comportamento compatível com TEA, epilepsia e dismorfismos faciais leves. O crescimento costuma ser normal ou acelerado<sup>1,3,4</sup>.

No caso descrito, a investigação por CMA revelou uma deleção em uma região cromossômica que abrange cerca

de 50 genes, incluindo o *SHANK3*, gene amplamente reconhecido como responsável pelo fenótipo neurológico da síndrome de Phelan-McDermid. Essa síndrome é causada por variantes em heterozigose no *SHANK3* ou por deleções maiores que incluem essa região. O conjunto clínico, caracterizado pelo atraso motor e de linguagem, crises epilépticas, dismorfismos e alteração da estrutura cerebral, atrelado ao achado molecular compatível, ratifica o diagnóstico de síndrome de Phelan-McDermid, evidenciando a importância da investigação genética em pacientes com quadros neurológicos e características sindrômicas<sup>4</sup>

O gene *SHANK3*, localizado na região terminal do braço longo do cromossomo 22, codifica uma proteína de ancoragem sináptica altamente expressa nas densidades pós-sinápticas glutamatérgicas do sistema nervoso central. A proteína codificada pertence à família das proteínas *SHANK*, composta também por *SHANK1* e *SHANK2*, que, embora apresentem padrões de expressão tecidual distintos, compartilham composição e função estruturais semelhantes. Essas proteínas atuam como plataformas de montagem para a organização de múltiplas proteínas sinápticas, ligando receptores de membrana, como os receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e metabotrópicos de glutamato, ao citoesqueleto de actina<sup>6</sup>.

Do ponto de vista clínico, *SHANK3* é um gene amplamente reconhecido por sua associação com a síndrome de Phelan-McDermid e a maioria dos casos da síndrome é causada por deleções terminais em 22q13, embora variantes

patogênicas *nonsense* e *frameshift* nesse gene também tenham sido descritas. Durand et al. (2007)<sup>6</sup>, por exemplo, demonstraram que alterações na dosagem gênica de *SHANK3* estão diretamente relacionadas a distúrbios cognitivos graves e linguagem ausente, em famílias com histórico de TEA.

Embora a maior parte dos estudos sobre o gene *SHANK3* esteja focada nas deleções associadas à síndrome de Phelan-McDermid, duplicações envolvendo a região 22q13 também têm sido associadas a alterações do neurodesenvolvimento, incluindo traços compatíveis com TEA. Casos em que a duplicação interrompe diretamente o gene *SHANK3* são extremamente raros, mas indicam um possível envolvimento desse mecanismo genético em fenótipos neurológicos sutis e frequentemente subdiagnosticados<sup>6,7</sup>.

Em uma publicação recente, foi descrito um paciente com duplicação materna de 22q13.33 interrompendo o *SHANK3*, cujo principal achado clínico foi um transtorno persistente da linguagem e da fala, sem deficiência intelectual ou traços autísticos evidentes.<sup>(7)</sup> No caso apresentado neste artigo, a investigação por CMA revelou uma deleção heterozigótica na região 22q13.31q13.33, abrangendo *SHANK3*, o que corrobora a correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida com a síndrome de Phelan-McDermid. A comparação entre fenótipos decorrentes de perdas e ganhos na região de *SHANK3* destaca como alterações na dosagem gênica, seja por haploinsuficiência ou duplicação, podem comprometer o neurodesenvolvimento,

mesmo que por vias moleculares distintas<sup>4,6,7</sup>.

A análise dos cinco casos descritos por Canonero et al. (2012)<sup>8</sup> evidenciou que os achados clínicos mais recorrentes entre os pacientes com deleção 22q13.3 incluíram hipotonia neonatal, atraso global do desenvolvimento, ausência ou atraso significativo da linguagem, dismorfismos faciais leves e alterações neurológicas. Esses achados estão amplamente presentes também na paciente aqui relatada, reforçando o padrão fenotípico clássico da síndrome de Phelan-McDermid. Entretanto, o estudo ressalta a ampla variabilidade clínica observada entre os indivíduos, mesmo na presença de alterações genéticas similares, o que torna difícil a definição de um fenótipo específico. Tal variabilidade pode estar relacionada ao tamanho da deleção, a uma eventual síndrome de genes contíguos ou a fatores epigenéticos moduladores, além da possibilidade de mosaicismos<sup>6-9</sup>.

Além de sua relação com o TEA e a síndrome de Phelan-McDermid, mutações em *SHANK3* também têm sido implicadas em condições psiquiátricas, como a esquizofrenia. Gauthier et al. (2010)<sup>10</sup> identificaram mutações *de novo* nesse gene em indivíduos com esquizofrenia e deficiência intelectual limítrofe, ressaltando seu papel essencial na manutenção da função sináptica e no desenvolvimento neurológico. Essa associação foi corroborada por modelos experimentais em *zebrafish* e em neurônios hipocámpais de ratos, que demonstraram alterações comportamentais e prejuízo na

diferenciação neuronal decorrentes dessas mutações.

Portanto, o *SHANK3* representa um dos genes mais relevantes para a compreensão molecular dos distúrbios do neurodesenvolvimento, com impacto significativo tanto no fenótipo clínico da síndrome de Phelan-McDermid quanto em outras condições neuropsiquiátricas. A identificação precoce de alterações nesse gene é fundamental para a elucidação diagnóstica, planejamento terapêutico e aconselhamento genético apropriado<sup>4,6,11</sup>.

Ainda que a deleção identificada em nossa paciente inclua o gene *SHANK3*, considerado crítico para o fenótipo da síndrome, o diagnóstico diferencial deve ser cuidadosamente considerado. A apresentação clínica da paciente, com *facies* alongada, hipotonia, lábios espessos e atraso da linguagem, poderia inicialmente sugerir a síndrome de Williams, especialmente na ausência de recursos moleculares diagnósticos. Esse aspecto reforça a importância da investigação por CMA ou outras técnicas de genética molecular em pacientes com quadro clínico compatível.

O acompanhamento multidisciplinar e as intervenções precoces são fundamentais para o manejo das manifestações neurológicas, comportamentais e visuais associadas à síndrome de Phelan-McDermid. O aconselhamento genético é igualmente essencial, sobretudo diante da possibilidade de variantes *de novo*, mosaicismos parental ou rearranjos estruturais balanceados, que implicam riscos variáveis de recorrência em futuras gestações. Embora reconhecida como

uma das causas monogênicas mais relevantes associadas ao TEA e ao atraso global do desenvolvimento, essa síndrome permanece subdiagnosticada, especialmente em pacientes com apresentações clínicas inespecíficas ou fenótipo mais brando. A ampla variabilidade fenotípica, que pode englobar desde atraso isolado da linguagem até epilepsia, hipotonia e malformações cerebrais estruturais, dificulta a formulação da hipótese clínica inicial e reforça a importância da investigação genética.

#### Declaração de conflito de interesses

Os autores não possuem conflito de interesse a reportar.

#### Financiamento

Nada a reportar.

#### Referências

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):508–520.
2. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2023 Mar 24;72(2):1–14.
3. Tammimies K. Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jul;102:208–220.
4. Phelan K, Boccuto L, Powell CM, Boeckers TM, van Ravenswaaij-Arts C, Rogers RC, et al. Phelan-McDermid syndrome: a classification system after 30 years of experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:27.
5. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Chapman M, Evans K, Azevedo L, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet*. 2020;139:1197–207.
6. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*. 2007 Jan;39(1):25–7.
7. Granocchio E, Pollina E, De Salvatore M, Scopelliti MR, Tanzi G, Sciacca FL, D'Arrigo S, Ciaccio C. 22q13.33 duplication involving SHANK3 gene: a boy and his mother with "persistent" language and speech sound disorder. *Psychiatr Genet*. 2024 Feb 1;34(1):19–23.
8. Canonero I, Montes C, Sturich A, Boterón M, Asinari M, Cuestas E, et al. Síndrome de Phelan McDermid: descripción de cinco pacientes e informe del primer caso descrito en gemelas siamesas [Phelan McDermid Syndrome: five patients description and report on the first case described in conjoined twins]. *Arch Argent Pediatr*. 2012 May-Jun;110(3):e50–4.
9. Paprocka J, Ziętkiewicz S, Kosińska J, Kaczorowska E, Płoski R. Case Report: Lennox-Gastaut Epileptic Encephalopathy Responsive to Cannabidiol Treatment Associated

- With a Novel *de novo* Mosaic *SHANK1* Variant. Front Genet. 2021 Nov 29;12:735292.
10. Gauthier J, Champagne N, Lafrenière RG, Xiong L, Spiegelman D, Brustein E, et al. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Apr 27;107(17):7863–8.
  11. Yi F, Danko T, Botelho SC, Patzke C, Pak C, Wernig M, et al. Autism-associated SHANK3 haploinsufficiency causes Ih channelopathy in human neurons. Science. 2016 May 6;352(6286):aaf2669.