

Identificação de variantes em ARID1B e ARID2 em pacientes com suspeita clínica de síndrome Williams-Beuren

Leticia Cassimiro Batista¹; Érika Cristina Pavarino²; Eny Maria Goloni Bertollo²; Deise Helena de Souza¹; Danilo Moretti-Ferreira¹; Sarah H. Elsea³.

¹ Laboratório do Serviço Aconselhamento Genético, Departamento de Genética, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências de Botucatu- UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil.
² Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular- UPGEM, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.
³ Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Coffin-Siris (SCS) apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos faciais e hipoplasia da falange distal do quinto dedo. É causada por variantes patogênicas em genes do complexo *SWI/SNF*, sendo o ARID1B o mais comum entre as 12 formas descritas no OMIM.

OBJETIVO

Esclarecer o diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de SWB, mas com resultados negativos nos exames de FISH e MLPA.

METODOLOGIA

Foi realizado o sequenciamento do exoma completo de dois pacientes utilizando a plataforma Illumina NovaSeq 6000 (configuração NovaSeq 2x150 bp S4 lane), com alinhamento ao genoma de referência GRCh38.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises revelaram variantes em genes do complexo SWI/SNF: no caso 1, a mutação NM_001374828.1:c.5715dup (p.Lys1906Ter) no éxon 20 do gene ARID1B; e no caso 2, a mutação NM_152641.4:c.103A>T (p.Lys35Ter) no éxon 2 do gene ARID2. Ambas são variantes provavelmente patogênicas associadas à SCS.

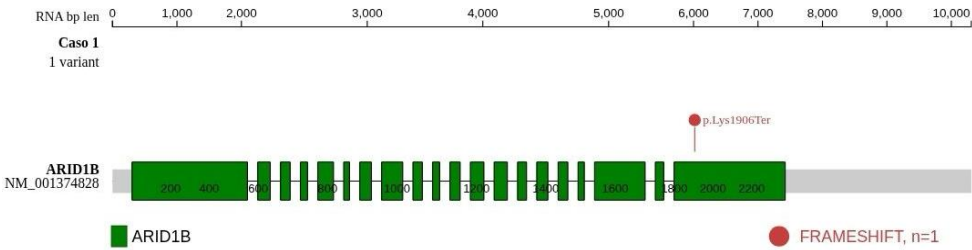
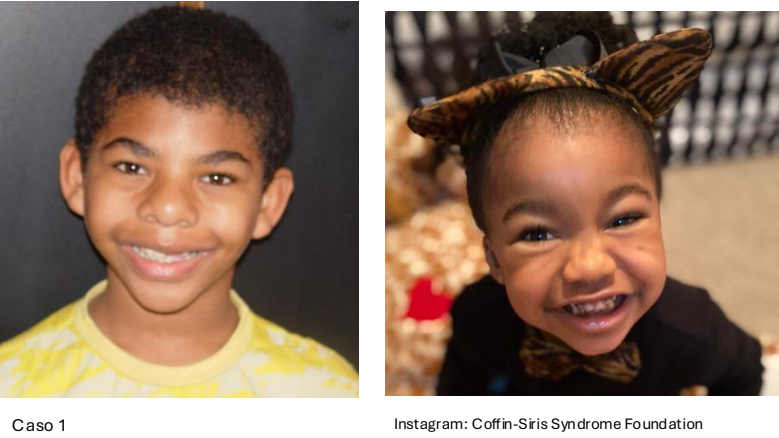


Figura 1. Pacientes com variantes em *ARID1B*: à esquerda, caso 1, e à direita caso da literatura. Abaixo esquema do gene *ARID1B* (Transcrito: NM_020732.3) indicando a localização da mutação frameshift do caso 1.

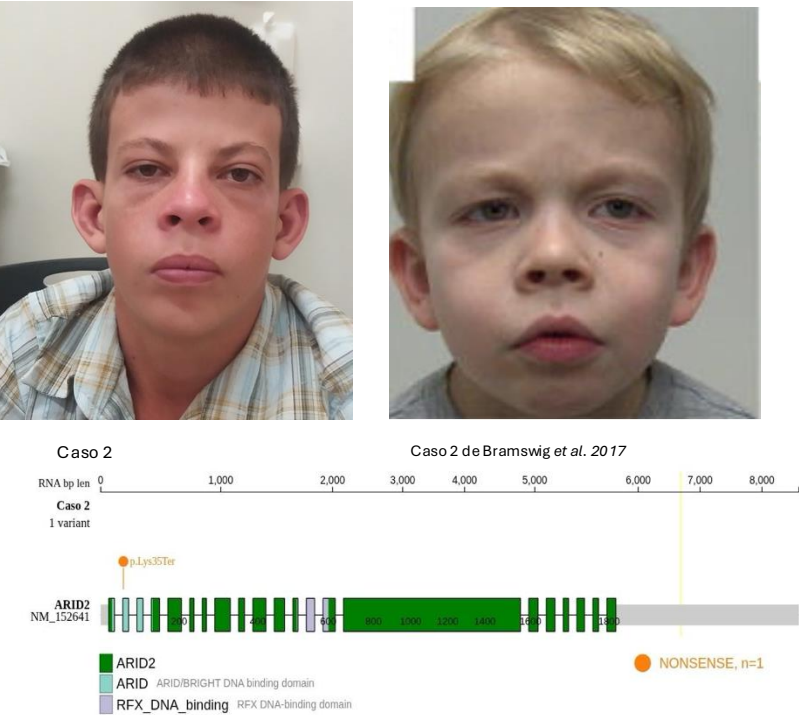


Figura 2. Pacientes com variantes em *ARID2*: à esquerda, caso 2, e à direita caso da literatura. Abaixo esquema do gene *ARID2* (Transcrito: NM_152641) indicando a localização da mutação frameshift do caso 2.

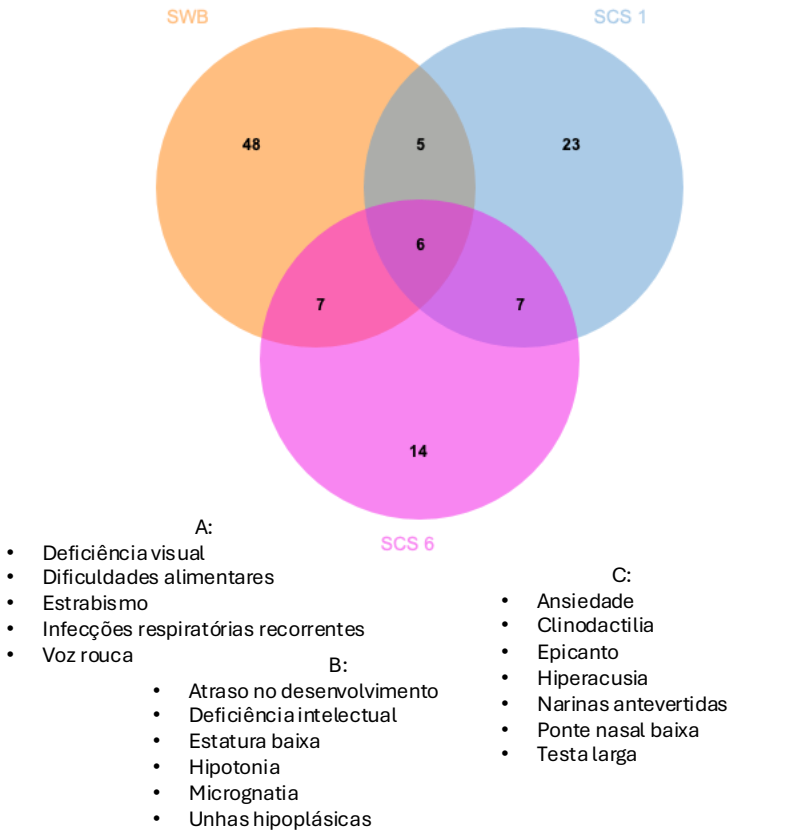


Figura 3. Diagrama de Venn comparando as características clínicas da síndrome de Williams-Beuren (SWB), da síndrome de Coffin-Siris tipo 1 (SCS1, *ARID1B*) e da síndrome de Coffin-Siris tipo 6 (SCS6, *ARID2*). As áreas sobrepostas indicam sinais compartilhados entre os grupos.

CONCLUSÃO

A análise do exoma permitiu o diagnóstico de SCS tipo 1 e tipo 6 nos casos avaliados, excluindo SWB. A sobreposição dos sinais clínicos entre as síndromes de Williams-Beuren e Coffin-Siris evidencia a importância do diagnóstico diferencial, ressaltando que a investigação genômica é essencial quando há suspeita clínica, especialmente se os resultados do FISH e do MLPA forem negativos para SWB.

REFERÊNCIAS

BRAMSWIG, Nuria C. et al. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. Human Genetics, v. 136, n. 3, p. 297–305, 1 mar. 2017. OMIM®: Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Entry 194050 – Williams-Beuren syndrome. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://omim.org/entry/194050>. Acesso em: 10 set. 2025. OMIM®: Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Entry 135900 – Coffin-Siris syndrome 1. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://omim.org/entry/135900>. Acesso em: 10 set. 2025. OMIM®: Online Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Entry 617808 – Coffin-Siris syndrome 6. [s. l.], 2018. Disponível em: <https://omim.org/entry/617808>. Acesso em: 10 set. 2025.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com apoio da CAPES, do programa CAPES-Print e da Baylor College of Medicine.