

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR

ANÁLISE CITOGENÔMICA INTEGRATIVA DA REGIÃO CRÍTICA 4p16.3
ASSOCIADA À SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

THIAGO CORRÊA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular

Orientadora: Prof^a Dra. Mariluce Riegel

Porto Alegre

Março de 2018

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Citogenética Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e teve como fontes financiadoras o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 470605/2014-6) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS 2028-2551/13-6).

AGRADECIMENTOS

Dedico essa dissertação:

À minha família:

Aos meus queridos pais Avito e Bete por todo o apoio até aqui.

Aos meus irmãos Maytza e Junior por estarem sempre por perto com todo o suporte.

À professora Dr^a Mariluce Riegel por sua tranquilidade, respeito e comprometimento, garantindo um ambiente agradável e propício na busca por conhecimento científico.

À todos os pesquisadores que produziram ao longo dos anos, parte do conhecimento científico relacionado à síndrome de Wolf-Hirschhorn.

"Alegações extraordinárias exigem evidências extraordinárias" Carl Sagan

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	10
1.2 Região crítica 4p16.3.....	11
1.3. Genes candidatos associados á síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	13
1.4. Correlação genótipo-fenótipo envolvendo rearranjos na região 4p16.3.....	14
1.5. Detecção de rearranjos citogenômicos na região 4p16.3.....	16
CAPÍTULO 2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	18
2.1. Justificativa.....	19
2.2. Objetivos.....	20
2.2.1. Objetivo geral.....	20
2.2.2. Objetivos específicos.....	20
CAPÍTULO 3 – ARTIGO.....	21
Cytogenomic integrative network analysis of the critical region associated with WHS. Corrêa T, Mergener R, Leite JC, Galera MF, Moreira LMA, Vargas JE, Riegel M. Biomed Research International. Article ID 5416387.....	32
CAPÍTULO 4 – DADOS ADICIONAIS.....	33
4. Caracterização citogenômica de rearranjos cromossômicos.....	34
4.1. Caracterização citogenômica da amostra #1 – 46,XY,der(4)t(4;8)(p16.3;p23.1).....	35
4.2. Caracterização citogenômica da amostra #2 – 46,XX,del(4)(p16.3).....	36
4.3. Caracterização citogenômica da amostra #3 – 46,XX,del(4)(p16.3-p16.1).....	37
4.4. Caracterização citogenômica da amostra #4 – 46,XX,del(4)(p16.3-p16.1).....	38
4.5 Caracterização citogenômica da amostra #5 – 46,XX,del(4)(p16.3-p16.1).....	39
4.6 Caracterização citogenômica da amostra #6 – 46,XY, del(4)(p16.3-p15.33).....	39
4.7 Caracterização citogenômica da amostra #7 – 46,XY, del(4)(p16.3-p15.2).....	40
4.8 Caracterização citogenômica da amostra #8 – 46,XY, del(4)(p16.3-p15.2).....	41

4.9 Caracterização Genômica da região candidata de susceptibilidade à microcefalia e convulsão em WHS.....	42
CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS.....	57
Anexo I – Achados clínicos.....	58
Anexo II – Protocolo de registro dos dados clínicos.....	140
Anexo III – Lista de genes localizados na região 4p16.3-p15.2.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS

CMA	Análise Cromossômica por Microarranjos (Chromosomal microarray analysis)
Array-CGH	Hibridização Genômica Comparativa baseada em microarranjos
ClinGen	<i>Clinical Genetics Resource</i>
CNVs	Variação do Número de Cópias
CIA	Defeito Septo Atrial
CIV	Defeito Septo Ventricular
DECIPHER	<i>Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources</i>
del	deleção
DGV	<i>Database of Genomic Variants</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
dup	duplicação
EEG	Eletroencefalograma
FISH	Hibridação <i>in situ</i> por Fluorescência
GTG	Bandamento G por uso de tripsina e Giemsa
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Kb	Quilobase
Mb	Megabase
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OR-gene	<i>Olfactory Receptor–Gene</i>
p	braço curto
pb	pares de base
q	braço longo
WHS	síndrome de Wolf-Hirschhorn
S	fase S
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SRO	Menor Região de sobreposição
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
VOUS	Variante de significado desconhecido
WHSCR1	Região crítica 1 da síndrome de Wolf-Hirschhorn
WHSCR2	Região crítica 2 da síndrome de Wolf-Hirschhorn
<i>WHSC1</i>	Gene candidato 1 da síndrome de Wolf-Hirschhorn
<i>WHSC2</i>	Gene candidato 2 da síndrome de Wolf-Hirschhorn

RESUMO

A ocorrência de rearranjos genômicos que afetam um mesmo segmento cromossômico sugerem a presença de mecanismos de recombinação envolvendo regiões cromossômicas críticas suscetíveis a alterações patogênicas. A deleção/duplicação parcial da região crítica 4p16.3 pode estar associada a doenças genômicas raras como a Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS, OMIM 194190). Condição essa que ocorre devido à alteração de genes contíguos na região 4p16.3. A WHS apresenta um amplo espectro fenotípico, associado a um transtorno do desenvolvimento, alterações craniofaciais, deficiência de crescimento pré e pós-natal, deficiência intelectual, atraso do desenvolvimento psicomotor grave, convulsão e hipotonia. Essa condição tem uma prevalência estimada de 1:50,000 nascimentos e tem sido relatada mais frequentemente em mulheres do que em homens (2:1). Este estudo teve como objetivo geral realizar uma caracterização citogenômica da região cromossômica 4p16.3 em indivíduos com suspeita clínica de síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) através de uma análise integrativa utilizando diferentes abordagens metodológicas. Além disso, objetivamos classificar os tipos de alterações cromossômicas na região 4p16.3 detectados nas amostras estudadas; mapear os pontos de quebra cromossômicos na região 4p16.3; determinar a posição genômica da alteração; e determinar a relevância clínica dos genes envolvidos na manifestação da WHS. Um perfil citogenômico foi estabelecido em 16 amostras biológicas de indivíduos com WHS por meio de métodos de citogenética clássica e citogenética molecular, bem como por meio de análise de interação gênica utilizando-se ferramentas da biologia de sistemas. Esta pesquisa envolveu a investigação da organização cromossômica a partir da detecção de rearranjos cromossômicos na região 4p16.3 e do estudo sobre localização, estrutura, função e expressão de genes relacionados a WHS. Identificamos 16 alterações estruturais envolvendo a região 4p16.3. No total, foram mapeadas 12 deleções terminais 4p, 1 deleção intersticial 4p, 2 cromossomos em anel do cromossomo 4 e um derivativo do cromossomo 4 (der4), produto desbalanceado originado de uma translocação t(4;8)(p16.3;p23.1). As deleções envolvendo a região 4p16.3 apresentaram extensão variável, desde 3,7 Mb a 26 Mb. A determinação da região cromossômica de sobreposição comum (SRO) permitiu a identificação de sete genes candidatos (*FGFR3*, *LETM1*, *WHSC1*, *NELF-A*, *C4orf48*, *NAT8L* e *POLN*) relacionados à WHS. Baseando-se nos dados obtidos por meio da análise citogenômica e da análise de interação gênica, este trabalho propõe uma região de 330 kb na região 4p16.3 como envolvida na susceptibilidade à microcefalia e convulsões no contexto da síndrome de Wolf-Hirschhorn.

ABSTRACT

The occurrence of genomic rearrangements that affect the same chromosomal segment suggests the presence of recombination mechanisms involving specific critical chromosomal regions. Chromosome rearrangements in the 4p16.3 region can involve variable size deletions associated with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS, OMIM 194190), a contiguous gene deletion syndrome characterized by typical craniofacial features, pre and postnatal growth deficiency, intellectual disability, severe delay in psychomotor development, seizures and hypotonia. In this study, we performed a cytogenomic integrative analysis combining classical cytogenetic methods, fluorescence in situ hybridization (FISH), chromosomal microarray analysis (CMA), and systems biology strategies. The goal was to establish the cytogenomic profile involving the 4p16.3 critical region and suggest WHS-related intracellular cell signaling cascades. The cytogenetic and clinical patient profiles were evaluated. We characterized 12 terminal deletions, one interstitial deletion, two ring chromosomes, and one classical translocation 4;8. CMA allowed delineation of the deletions, which ranged from 3.7 to 25.6 Mb with breakpoints from 4p16.3 to 4p15.33. Furthermore, the smallest region of overlapping (SRO) encompassed seven genes encompassing seven candidate genes (*FGFR3*, *LETM1*, *WHSC1*, *NELF-A*, *C4orf48*, *NAT8L* and *POLN*) in a terminal region of 330 kb in the 4p16.3 region, suggesting this region for susceptibility to convulsions and microcephaly. Therefore, molecular interaction networks and topological analysis were performed to understand these WHS-related symptoms. Our results suggest that specific cell signaling pathways, including dopamine receptor, NAD⁺ nucleosidase activity, and fibroblast growth factor-activated receptor activity are associated with the diverse pathological WHS phenotypes and their symptoms. Additionally, we identified 29 hub-bottlenecks (H-B) nodes with a major role in WHS. In conclusion, cytogenomic profiling brings comprehensive and valuable new information which could help to understand the phenotypic spectrum of WHS.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1. SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

A Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS, OMIM 194190), também conhecida como deleção 4p ou monossomia 4p, foi primeiramente descrita como uma entidade clínica, independentemente em 1965 por Wolff *et. al.*, e Hirschhorn *et. al* (Hirschhorn 2008). A WHS ocorre na maioria dos casos devido a uma perda ou deleção parcial do braço curto do cromossomo 4 na região 16.3 (4p16.3), apresentando uma prevalência em torno de 1/50.000 nascimentos vivos. Nahara et al (1984) relataram um padrão de herança preferencialmente materno em 5 famílias investigadas com deleção 4p, entretanto, o padrão de herança da doença ainda não foi estabelecido de fato. Tem sido relatado que a WHS afeta uma maior proporção de pacientes do sexo feminino (2:1). Porém a causa desta proporção preferencial ainda é desconhecida (Battaglia et al. 2008).

Em torno de 35% dos afetados portadores da WHS falecem no primeiro ano de vida devido às malformações cardíacas, anóxia neonatal e ao abandono ao tratamento intensivo após o diagnóstico da síndrome. De acordo com Shannon et al., (2001) a mortalidade de indivíduos afetados pela WHS nos dois primeiros anos de vida é de 21%. Após este período este número diminui significativamente. A história natural da doença caracteriza-se por gestações complicadas – alguns fetos não sobrevivem até o nascimento ou apresentam retardo no crescimento intrauterino – apresentando baixos índices antropométricos ao nascimento. Indivíduos portadores apresentam um padrão dismórfico craniofacial caracterizado pela aparência do "elmo de guerreiro grego" (ponte nasal larga em continuidade para a frente), mais visível antes da puberdade, microcefalia (90%), fronte alta com glabella proeminente (50%) , hipertelorismo (75%) , epicanto, defeitos do escalpo (10%), sobrelhas arqueadas, filtro curto, cantos da boca voltados para baixo e micrognatia. Outros defeitos craniofaciais estão presentes em uma menor proporção, tais como, fenda lábiopalatina, coloboma da íris, angiomas faciais, orelhas pequenas e dismórficas e apêndices pré-auriculares. As malformações cardíacas ocorrem em cerca de 60% dos casos, na sua maioria defeitos septo atriais e ventriculares (CIA e CIV). Convulsões tônicas e clônicas ocorrem em cerca de 70% dos afetados, podendo levar ao óbito (Battaglia A, Carey JC; Wilson et al. 1981; Estabrooks et al. 1995; Antonius et al. 2008; Hirschhorn 2008; Zollino et al. 2008; Watson et al. 2014; Battaglia et al. 2015).

Em indivíduos do sexo masculino observa-se criptorquidia e hipospádia em 70% dos casos e, em indivíduos do sexo feminino, pode haver ausência de útero e gônada em fita. Anormalidades ósseas são comuns, e a mais frequente é o pé *equinvaro* (pés tortos congênitos). Outros achados descritos são clinodactilia do quinto dedo, deformidades em flexão dos dedos, implantação anômala do polegar, cifose e/ou escoliose, hemivértebras, espinha bífida oculta, deslocamento do quadril e presença de centros de ossificação atrasados ou secundários. Cerca de 20% dos casos apresentam pregas simiescas. As cristas dérmicas tendem a

ser hipoplásticas e a contagem total de cristas dos dedos é baixa porque há aumento do número de padrões em arco. A maior parte dos afetados apresenta grande hipotonia nas primeiras fases da vida e um retardo psicomotor é severo (Battaglia et al. 2015).

A síndrome de Pitt-Rogers-Danks (Wright et al.,1998), também associada à deleção 4p16.3 possui características que se sobrepõem à WHS. Portanto, têm sido proposto que essas duas condições são na realidade parte de uma única síndrome com sinais e sintomas variáveis (Dimmer et al. 2008; Andersen et al. 2013).

O diagnóstico da WHS é baseado no exame físico e confirmado pela análise citogenética ou molecular. O estudo eletroencefalográfico (EEG) mostra achados típicos em 90% dos afetados. Entre os casos que apresentam del4p16.3, a extensão da deleção na região crítica 4p16.3 é variável e está associada a uma maior chance de desenvolvimento de anomalias congênitas e a suscetibilidade a infecções. Observa-se ainda sobrevida menor em casos envolvendo translocações, o que pode ser explicado pelo fato de que, além da deleção, pode ocorrer uma trissomia parcial envolvendo outro segmento cromossômico. Entretanto, o número total de genes, bem como os mecanismos que originam o tamanho variável da deleção que contribuem com a diversidade fenotípica da síndrome, não são completamente conhecidos (Dimmer et al. 2008; Andersen et al. 2013).

1.2. REGIÃO CRÍTICA 4p16.3

Duas regiões críticas foram descritas associadas à patogênese da WHS: a região crítica 1 (*WHSCR1*) consiste em um intervalo de 165kb definido pelos loci *D4S166* e *D4S3327*, e inclui o gene candidato 2 (*WHSC2*) (OMIM 606026) e parte do gene candidato 1 (*WHSC1*) (OMIM 602952). A região crítica 2 (*WHSCR2*)(Zollino et al., 2003) consiste em um intervalo de 330-600kb definido pelos loci *D4S3327* e *D4S98-168* e inclui o gene *LETM1* (OMIM 604407). Esse gene origina uma proteína envolvida na homeostasia do cálcio cuja deleção levaria a convulsões. Ainda na região crítica *WHSCR2*, localiza-se uma parte de *WHSC1*, o qual origina uma enzima de remodelação da cromatina cuja deleção estaria envolvida no desenvolvimento da fácies característica da WHS. (Wright et al. 1997; Zollino et al. 2003).

Em geral, ambas as regiões 1 e 2 sobrepõem-se, sendo que todos os pacientes com WHS são portadores de deleções no gene *WHSC1* (Engbers et al. 2009). Entretanto, apenas a deleção do gene *WHSC1* não justifica todas as características e variáveis fenotípicas relatadas nos indivíduos portadores. Provavelmente, fatores genéticos adicionais, como a influência de sequências flanqueadoras à *WHSCR*, levariam a uma modificação

da expressão do gene em alguns casos explicando a variabilidade fenotípica dos indivíduos afetados (Nimura et al. 2009; Hannes et al. 2012).

Aparentemente, deleções terminais *de novo* envolvendo a região crítica são a causa mais frequente da WHS, ocorrendo em 55-75% dos portadores (Lurie et al. 1980; Shannon et al. 2001; South et al. 2008; Zollino et al. 2008). O relato de deleções intersticiais é menos frequente (Van Buggenhout et al. 2004; Izumi et al. 2010). Entre 40-45% dos indivíduos são portadores de translocações desbalanceadas, apresentando a deleção 4p e trissomia parcial em um diferente cromossomo (Battaglia et al. 2008; South et al. 2008a). Alterações complexas como cromossomos em anéis, ou outros rearranjos, também têm sido detectados em indivíduos com WHS (Guilherme et al. 2011; Battaglia et al. 2015). Em 5% dos casos, a causa permanece desconhecida. Evidencia-se que em indivíduos portadores de translocação, a translocação entre os cromossomos 4 e 8 são mais frequentes (Zollino et al. 2004; Maas et al. 2007; South et al. 2008a; Hammond et al. 2012). Essa alta frequência poderia ser explicada pela localização de *clusters* de receptores olfatórios em 4p16 e 8p23 (Giglio et al. 2001). Entretanto, ainda é desconhecido se estas regiões de *clusters* podem mediar estas translocações ou estão relacionados com a origem da deleção em 4p (Zollino et al. 2008).

Devido ao tamanho variável na extensão das deleções de 4p16.3, o fenótipo dos afetados apresenta ampla variabilidade, dificultando em algumas situações o diagnóstico clínico. Apesar de técnicas moleculares de alta resolução disponíveis atualmente, resta ainda esclarecer os mecanismos que levam à origem de alterações cromossômicas na região 4p16.3. A detecção de alterações cromossômicas e o estudo detalhado das alterações genômicas em indivíduos portadores de WHS abre caminho para a identificação de novos genes relacionados a essa condição e poderá fornecer a base para o diagnóstico e aconselhamento genético dos indivíduos afetados e seus familiares.

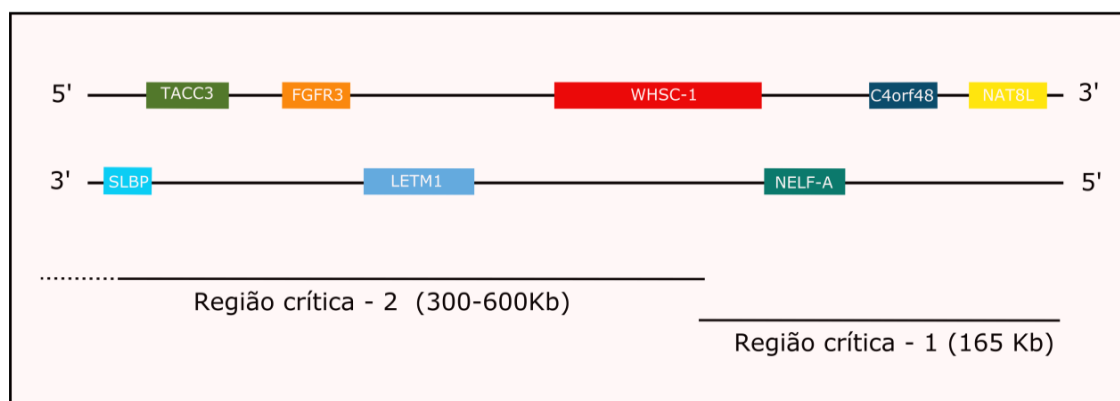


Figura 1.2.1. Cromossomo 4p16.3 e genes candidatos associados a síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS). Os genes são representados em ordem da esquerda para a direita, da região telomérica para centromérica. Os tamanhos são proporcionais ao comprimento do gene em kilobases. A orientação da transcrição também é representada. Linhas sólidas pretas representam os comprimentos das duas regiões críticas de WHS. Como a linha pontilhada indica, a escala da figura é tal que a região crítica - 2 não está representada integralmente na figura.

1.3. GENES CANDIDATOS ASSOCIADOS À SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

Alguns genes candidatos têm sido investigados na tentativa de explicar o quadro fenotípico da síndrome. O gene *WHSC1* (Stec et al., 1998) [MIM 602952]), também conhecido como *NSD2* ou *MMSET*, têm sido relatado como o principal gene envolvido na pato-fisiologia da WHS. O *WHSC1* expressa uma proteína com o mesmo nome e que atua na resposta a danos no DNA (DDR) (Bergemann et al. 2005; Hajdu et al. 2011). *WHSC1* é uma H3K36me-3 metiltransferase (HMTase), e também apresenta funções de regulação. Segundo Nimura *et al.*, 2009, a *WHSC1*, em conjunto com fatores de transcrição no desenvolvimento, pode inibir transcrições inadequadas, durante este período. Em um modelo de haploinsuficiência de *WHSC1* em ratos, esses autores observaram que essa deficiência produziu retardo de crescimento e malformações cranio-faciais. Recentemente, estudos com células nocaute para *WHSC1*, de carcinoma de cabeça e pescoço, apresentaram supressão de crescimento, indução de apoptose e atraso da progressão do ciclo celular (Saloura et al. 2015).

Além do gene *WHSC1* (Stec et al., 1998) [MIM 602952]), outros genes candidatos têm sido relacionados à WHS. O gene *WHSC2* (Wright et al. 1999) [MIM 606026]), também conhecido como *NELF-A*, é uma subunidade do fator de alongamento negativo, inibindo a progressão transcricional da RNA polimerase II (Narita et al. 2007). Kerzendorfer et al. (2012), utilizando linhagens celulares linfoblastóides demonstraram que a haploinsuficiência de *NELF-A* em cultura celular, atrasa a passagem da fase-S para fase-M e altera a montagem da cromatina.

O gene *FGFRL1* (OMIM 605830) foi associado à WHS, sugerindo que as características craniofaciais desta condição são devidas à haploinsuficiência de mais de um gene (Hammond et al. 2012). O receptor semelhante do fator de crescimento de fibroblastos *FGFRL1* mostra a expressão particularmente pronunciada nos primórdios dos ossos e nos tecidos cartilagosos permanentes da traqueia e do nariz. Embora o músculo da língua e do diafragma expressem *FGFRL1* em quantidades relativamente elevadas, no coração, músculo esquelético, cérebro, pulmão, rim, fígado e intestino a expressão deste gene ocorre em taxas basais (Engbers et al. 2009). Sugere-se que a deleção clássica levaria a uma dismorfia facial mais leve, enquanto que a deleção de ambos os genes, *WHSC1* e *FGFRL1* resultaria na apresentação completa das características faciais esperadas nesta síndrome.

Rauch et al. (2001) sugerem que a deleção do gene *C4orf48* (OMIM 614690) estaria associada aos aspectos neuronais da WHS. Embora o domínio funcional deste gene seja desconhecido, seu padrão de expressão sugere um potencial papel na formação de estruturas cerebrais e cerebelares humana, bem como uma função associada à plasticidade de neurônios no cérebro adulto (Endele et al. 2011).

O gene *TACC3* (OMIM 605303) também têm sido relacionado à neurogênese, embora sua função seja ainda desconhecida. Entretanto, sugere-se que esteja envolvido no crescimento e na diferenciação celular. O gene *TACC3* estaria envolvido na regulação da dinâmica dos microtúbulos durante a divisão celular. A superexpressão deste em células HeLa resulta em microtúbulos parcialmente desestabilizados levando a defeitos no pareamento cromossômico e no bloqueio do processo mitótico. Tem sido ressaltada a importância da dinâmica dos microtúbulos durante a formação do fuso mitótico para a neurogênese adequada no córtex cerebral (Hannes et al. 2010; Rutherford and Lowery 2016). Entretanto, a representação clínica de pacientes com duplicação desta região não é bem entendida (Cyr et al. 2011).

A maior ou menor expressão de um determinado gene pode resultar em características clínicas semelhantes. Um exemplo disto é o gene *LETM1*, no qual tanto a haploinsuficiência quanto a superexpressão estão associadas à crises convulsivas. (Hannes et al. 2010; Cyr et al. 2011). O gene *LETM1* que codifica uma proteína transmembrana, zipper de leucina, localizada na membrana interna mitocondrial (Dimmer et al. 2008). O provável papel de *LETM1* está relacionado com o transporte de íons, como cotransportador de Ca^{2+} e troca de K^+/H^+ , indicando seu envolvimento na homeostase da mitocôndria (Hart et al. 2014). O gene *FGFR3*, também localizado em 4p16.3, codifica o receptor de fator de crescimento de fibroblastos, exercendo papel na mitogênese e angiogênese (Keegan et al. 1991).

O fenótipo observado em indivíduos portadores da WHS mostra o caráter multigênico da condição evidenciando que a haploinsuficiência de genes contíguos está associada com as principais manifestações clínicas da síndrome (Simon and Bergemann 2008; Andersen et al. 2013).

1.4. CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO ENVOLVENDO A REGIÃO 4p16.3

Deleções cromossômicas maiores de 10Mb, abrangendo a região 4p15.33-16.3 foram descritas em pacientes com atraso de crescimento, características faciais, hipotonia, microcefalia, fenda palatina e deficiência intelectual (Wieczorek et al. 2000; Zollino et al. 2000; Battaglia et al. 2015). Maas et al. (2007) demonstraram que genes localizados em segmentos deletados entre 0.3 e 1.4 Mb na porção terminal 4p estavam associados com microcefalia, retardo de crescimento intrauterino e pós natal em 21 indivíduos com deleção pura 4p16.3. Com exceção de um indivíduo, a WHSCR-1 foi encontrada deletada em pacientes que exibiram características faciais específicas da WHS. (South et al. 2008b), verificaram que 45% dos 33 indivíduos com WHS analisados em seu estudo, eram portadores de deleções com tamanho entre 3.1 e 9.7 Mb na região 4p, originadas de translocações desbalanceadas. Dado semelhante foi encontrado por (Battaglia et al. 2008). Utilizando a análise de *array-CGH* em 34 de 87 pacientes, os autores observaram que 44% dos pacientes apresentavam translocações desbalanceadas. Todos os 34 indivíduos estudados apresentaram

características craniofaciais como testa alta, glabella proeminente, hipertelorismo, dobra epicântica e micrognatia. O estudo relata que dos 87 indivíduos avaliados, apresentavam manifestações clínicas como microcefalia (90%), fenda labial ou palato (~30%), defeitos congênitos no coração (50%), convulsões (93%) e anomalias esqueléticas (60%).

Características clínicas encontradas em alguns indivíduos com WHS podem divergir das manifestações clássicas encontradas na síndrome. Uma duplicação invertida 4p13 → p16.3 e com deleção em 4p16.3, sem alterações das regiões críticas de WHS, foi relatada em uma menina de 4 anos de idade que apresentava microcefalia, pequenas anomalias de face e lábios, hipotonia, defeitos congênitos cardíacos, atraso motor, surdez e convulsões (Paskulin et al. 2009).

Roselló et al. (2009) relatou uma microduplicação/deleção envolvendo a região crítica 4p16.3 em um paciente com múltiplas anomalias congênitas, deficiência intelectual, dimorfismo facial e alterações no eletroencefalograma. Carmany and Bawle (2011) observaram a ocorrência de fenótipos mais brandos envolvendo microduplicações na região 4p16.3. Os autores descreveram uma criança com 5 anos de idade que apresentou crescimento normal, mas atraso no desenvolvimento da fala e linguagem. A criança era portadora de uma duplicação de 2.3 Mb na região terminal 4p16.3 e deleção de 314 Kb no cromossomo 17q25.3. Esses dados indicam que duplicações submicroscópicas, abrangendo WHSCR-1 e WHSCR-2, apresentam um fenótipo mais brando. Deleções em 4p16.3 resultante de formações em anel do cromossomo 4 estão associados ao fenótipo clássico em pacientes com WHS (Soysal et al. 2009; Yao et al. 2014).

A variação do nível das manifestações clínicas em pacientes com WHS pode surgir devido ao tamanho das deleções 4p. Entretanto, em muitos casos não há uma correlação direta entre o tamanho da deleção e o grau das manifestações clínicas. O possível fator contribuinte nestes casos poderia ser a variação alélica em regiões 4p não deletada. Zollino et al. (2008) avaliou 80 indivíduos e sugeriu a divisão dos indivíduos afetados em três grupos distintos, de acordo com o tamanho da deleção 4p. Os indivíduos afetados por deleções menores de 3.5Mb costumam demonstrar manifestações clínicas mais sutis, como dimorfismo facial e deficiência intelectual moderada, não apresentando outros tipos de malformações. Deleções maiores, que variam entre 5 e 18Mb, apresentam o quadro fenotípico clássico da síndrome, incluindo deficiência intelectual severa, convulsões, atraso de crescimento intrauterino, crescimento pós natal e microcefalia. Fenótipos mais graves, incluindo malformações craniofaciais, defeitos cardíacos e deficiência intelectual severa podem ser identificadas em pacientes com deleções entre 22 e 25Mb de tamanho.

Na maioria dos pacientes com WHS que exibem convulsões, o gene *LETMI* está deletado. De forma geral, esse gene apresenta-se preservado em indivíduos que não apresentam convulsões (South et al. 2008a; McQuibban et al. 2010). No entanto, há casos de indivíduos que possuem o gene *LETMI* deletado, mas não apresentam quadros de convulsão (Maas et al. 2007; Battaglia et al. 2008). Essa informação sugere que a deleção de *LETMI* está associada a ocorrência de convulsões, mas a deleção do gene *LETMI* não é a única condição para que ocorram (South et al. 2008b; Ho et al. 2016).

Andersen et al (2014) analisando 3 pacientes com os genes *WHSC1* e *LETMI* deletados, verificaram que esses pacientes não apresentaram deficiência intelectual grave, convulsões, microcefalia ou características craniofaciais clássicas da síndrome. Isso sugere que a haploinsuficiência desses genes estão associados a condição , mas não suficientes para o desenvolvimento do quadro clássico da WHS. A deleção do gene *FGFR3* localizado em WHSCR-2 está associado a anomalias esqueléticas e retardo no crescimento (Keegan et al. 1991; Simon and Bergemann 2008).

Sendo assim, o delineamento dos pontos de quebra e a caracterização citomolecular dos segmentos deletados na região crítica 4p16.3, bem como seus possíveis mecanismos de origem, são fundamentais para a melhor compreensão da relação genótipo-fenótipo na WHS.

1.5. DETECÇÃO DE REARRANJOS GENÔMICOS NA REGIÃO 4p16.3

A alteração cromossômica mais frequente associada à WHS abrange a banda subtelomérica 4p16.3, que é composta de regiões críticas adjacentes identificadas a ~ 1.4-2.2 Mb da porção terminal 4p (Piccione et al. 2015; Ho et al. 2016). A técnica de bandeamento GTG que surgiu em meados da década de 70, baseia-se na utilização de tripsina e do corante Giemsa, e ainda é o método de rotina mais utilizado entre os laboratórios de diagnóstico em citogenética para a detecção de aneuploidias, deleções, duplicações e outros rearranjos estruturais por meio do exame de cariótipo. Entretanto, o cariótipo apresenta uma resolução limitada, não sendo possível a identificação de rearranjos cromossômicos menores que 5-Mb. Além disso, pequenas alterações que não mudam padrões de bandeamento podem dificultar a identificação destas deleções (South et al. 2008a; Riegel 2014). Por meio da análise citogenética por bandeamento GTG em torno de 50-60% dos casos de WHS podem ser identificados (Battaglia et al., 2015). O uso de sondas específicas utilizadas no método de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) permite detectar mais de 95% dos casos de WHS, demonstrando alta sensibilidade. O FISH ainda apresenta a vantagem de poder ser feito tanto em cromossomos em metáfase, como núcleos em interfase. Entretanto, FISH não permite que a extensão do tamanho da região crítica 4p16.3 seja determinada. Apesar das vantagens apresentadas pela técnica de FISH, a necessidade da suspeita clínicas prévias exigidas para a correta escolha de sondas, limita a detecção de alterações na região 4p16.

Abordagens mais atuais, como a hibridização genômica comparativa baseada em microarranjos (*array-CGH*) e *SNP-arrays*, possibilitam fazer um rastreamento de todo o DNA genômico ou de regiões específicas, permitindo a detecção de maneira simultânea de alterações ao longo de todos os cromossomos sem a necessidade de uma indicação clínica específica. Entretanto *array-CGH* não é capaz de detectar translocações balanceadas ou inversões. Recentemente, dados de sequenciamento começaram a surgir na investigação de

microdeleções, no qual o sequenciamento completo do exoma, como análise complementar ao *array-CGH*, pode ser uma ferramenta útil na análise de mutações ou variantes de genes expressos que possam estar contribuindo em um fenótipo mais brando ou severo em portadores da WHS (Bergemann et al. 2005; Gardner et al 2012; Zollino et al. 2014).

CAPÍTULO 2

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICATIVA

A realização de um trabalho de pesquisa científica com uma abordagem citogenômica e molecular deverá contribuir para o entendimento da origem dos rearranjos genômicos que envolvem a região 4p16.3, o que permitirá a determinação da região cromossômica crítica em indivíduos afetados pela síndrome de Wolf-Hirschhorn. Acredita-se que a proposta de delineamento citomolecular de pontos de quebra e mapeamento físico de rearranjos cromossômicos na região 4p16.3, além de compor uma investigação científica que busca melhor compreender as bases moleculares da formação dos rearranjos moleculares em uma região crítica do genoma, tem um componente de atualização tecnológica na área de citogenética clínica. Além disso, a identificação e a determinação do perfil citogenômico em uma amostra de indivíduos com suspeita clínica de WHS deverá contribuir para uma melhor avaliação do risco de recorrência no contexto do aconselhamento reprodutivo, permitindo um diagnóstico citogenético pré-natal direcionado para a condição que está segregando na família. A detecção e o estudo detalhado de alterações citogenômicas em indivíduos portadores de WHS permitirá a identificação de genes candidatos relacionados a essa condição e fornecerá a base para o diagnóstico e aconselhamento genético dos indivíduos afetados e de seus familiares. Dessa maneira, acreditamos que este trabalho contempla a pesquisa básica, que se propõe a caracterizar e buscar o entendimento da origem de rearranjos cromossômicos específicos, e a pesquisa aplicada, com repercussões diretas no atendimento às necessidades da área da saúde.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo foi realizar uma caracterização citogenômica e molecular da região cromossômica crítica 4p16.3 em indivíduos com suspeita clínica de síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS).

2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.2.1 Classificar os tipos de rearranjos cromossômicos que envolvem a região 4p16, detectados nas amostras estudadas;

2.2.2.2 Mapear os pontos de quebra genômicos associados a rearranjos em 4p16.3;

2.2.2.3 Traçar um perfil citogenômico da amostra utilizando métodos de análise citomolecular;

2.2.2.4 Determinar a relevância clínica dos genes envolvidos em rearranjos cromossômicos da região 4p16.3 através de uma análise de interação gênica.

CAPÍTULO 3

ARTIGO

Research Article

Cytogenomic Integrative Network Analysis of the Critical Region Associated with Wolf-Hirschhorn Syndrome

Thiago Corrêa,¹ Rafaella Mergener,¹ Júlio César Leite,² Marcial Francis Galera,³ Lilia Maria Azevedo Moreira,⁴ José Eduardo Vargas,⁵ and Mariluce Riegel^{1,2}

¹Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 91501-970 Porto Alegre, RS, Brazil

²Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil

³Department of Pediatrics, Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), 78600-000 Cuiaba, MT, Brazil

⁴Post-Graduate Program in Genetics and Biodiversity, Universidade Federal da Bahia, Campus Ondina, 40170-290 Salvador, BA, Brazil

⁵Institute of Biological Sciences, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brazil

Correspondence should be addressed to Mariluce Riegel; mriegel@hcpa.edu.br

Received 6 October 2017; Accepted 1 February 2018

Academic Editor: Hesham H. Ali

Copyright © 2018 Thiago Corrêa et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Deletions in the 4p16.3 region are associated with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS), a contiguous gene deletion syndrome involving variable size deletions. In this study, we perform a cytogenomic integrative analysis combining classical cytogenetic methods, fluorescence in situ hybridization (FISH), chromosomal microarray analysis (CMA), and systems biology strategies, to establish the cytogenomic profile involving the 4p16.3 critical region and suggest WHS-related intracellular cell signaling cascades. The cytogenetic and clinical patient profiles were evaluated. We characterized 12 terminal deletions, one interstitial deletion, two ring chromosomes, and one classical translocation 4;8. CMA allowed delineation of the deletions, which ranged from 3.7 to 25.6 Mb with breakpoints from 4p16.3 to 4p15.33. Furthermore, the smallest region of overlapping (SRO) encompassed seven genes in a terminal region of 330 kb in the 4p16.3 region, suggesting a region of susceptibility to convulsions and microcephaly. Therefore, molecular interaction networks and topological analysis were performed to understand these WHS-related symptoms. Our results suggest that specific cell signaling pathways including dopamine receptor, NAD⁺ nucleosidase activity, and fibroblast growth factor-activated receptor activity are associated with the diverse pathological WHS phenotypes and their symptoms. Additionally, we identified 29 hub-bottlenecks (H-B) nodes with a major role in WHS.

1. Introduction

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS, OMIM #194190) is a well known genetic condition with estimated prevalence of 1/20,000 to 1/50,000 births [1, 2] originally described independently by Hirschhorn and Cooper [3] and Wolf et al [4] in the 1960s.

The core clinical features of WHS are facial dysmorphism, growth retardation, intellectual disability, and seizures. Moreover, other clinical signs such as microcephaly, hypotonia, congenital heart defects, renal abnormalities, and skeletal anomalies have also been reported [5]. WHS is caused by a deletion in the p16.3 region (4p16.3), which has a variable

size that reflects the spectrum and severity of the disease [5–7]. Approximately 55% of individuals with WHS exhibit the 4p16.3 deletion and approximately 40–45% are unbalanced translocations. Complex genomic rearrangements such as ring 4 chromosome may also be present in a smaller number of cases [6, 8]. The deleted region required to express the core WHS phenotype has been reported to encompass two adjacent critical regions. The first region described as the WHS critical region (WHSCR) encompasses a size of 165 kb interval on 4p16.3 [9]. Two genes are present in this region, the proximal part of WHSC1 and the negative elongation factor complex

member A (*NELFA*). WHSC1 is involved in controlling the expression of several genes and acts as an agent in chromatin remodeling [10]. The *NELFA* gene alters the expression of target genes by participating in regulating the elongation of RNA polymerase II transcription [11]. The second region is the WHSCR2, which encompasses the leucine zipper-EF-hand-containing transmembrane protein (*LETM*) gene and the 5' end of WHSC1 [12, 13]. LETM1 encodes a protein involved in mitochondrial metabolism by transporting ions [14, 15]. Currently, the WHSCR is defined at chr4:419,224–2,010,962 position in the reference genome (NCBI BuildGRCh38/hg19) [16].

The possibility of using microarrays to characterize chromosomal rearrangements has led to several studies aimed at establishing genotype-phenotype correlations in WHS, and many of them have described the regions of susceptibility to seizures and microcephaly in patients with WHS [1, 5, 17–23]. However, no consensus has been reached on the exact identity of the genes and cell signaling pathways involved in promoting these symptoms. Therefore, we developed a cytogenomic integrative analysis that combines conventional cytogenetic techniques, chromosome microarray analysis (CMA), and systems biology strategies to suggest the mechanism underlying the seizures and microcephaly in WHS.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Sample Selection. This was a retrospective study conducted on 16 samples from patients with clinical suspicions of WHS. The patients were followed up at the public genetic services in collaboration with the Brazilian Network of Reference and Information for Microdeletion Syndrome (RedeBRIM).

2.2. Cytogenetic Analysis. Karyotyping was performed on metaphase spreads prepared from peripheral blood samples. The chromosomal analysis was conducted after GTG banding at a 550-band resolution, and at least 100 cells from each patient were analyzed.

2.3. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). The fluorescence in situ hybridization (FISH) experiments were carried out using standard techniques with commercially available locus-specific probes using a dual-color commercial probe for the WHSCR (Cytocell, UK). The probe for the 4p16.3 (red spectrum) contained a sequence that was homologous to the D4S166 locus and covered approximately 223 kb of this locus. The control probe for the 4q35.2 region (green spectrum) contained sequences that were homologous to the CTC-963K6 loci. Hybridizations were analyzed using an epifluorescence microscope, and the images were captured using a charge-coupled device camera. At least 30 cells were analyzed per hybridization. We considered a chromosome region as deleted when the FISH signal from the corresponding probe was absent from one of the homologous chromosomes.

2.4. CMA. The deletions were mapped using whole-genome array-comparative genome hybridization (CGH) using a 60 mer oligonucleotide-based microarray with a theoretical resolution of 40 kb (8 × 60 K, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA). The labeling and hybridization were performed following the protocols provided by Agilent, 2011. The arrays were analyzed using a microarray scanner (G2600D) and the Feature Extraction software (version 9.5.1, both from Agilent Technologies). The images were analyzed using Cytogenomics v 2.0 and 2.7 with the statistical algorithm ADM-2 and a sensitivity threshold of 6.0.

2.5. Systems Biology Analysis

2.5.1. Network Design. The Gene Multiple Association Network Integration Algorithm (GeneMANIA) version 3.1.2.8 (available at <http://www.genemania.org/>) was used to analyze the protein-protein interactions (PPI) networks based on the 343 genes obtained from the GENCODE V24-GRCh38/hg38-UCSC database. In the present study, the association data from GeneMANIA was based on the PPI databases, where each interaction between proteins is experimentally proven [24], or on gene coexpression data. The interactions based on known protein domains, pathways, and colocalization were not considered in the analysis because they could increase the false-positive ratios in PPI networks obtained. The outcomes obtained through these search engines were sequentially analyzed using Cytoscape 3.4.1 [25]. Nonconnected nodes from the networks were not included.

(1) Clustering. The MCODE tool was used to identify the densely connected and possibly overlapping regions in the Cytoscape network [26]. Dense regions corresponded to protein or compound-protein complexes or their parts. Then, Gene Ontology (GO) enrichment, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), WikiPathways, and Reactome analyses were performed using the ClueGO Cytoscape plugin [27]. Based on the GO predictions, a cut-off of a *p*-corrected value ≤ 0.01 using the false discovery rate (FDR) algorithm (Bonferroni test) was used to describe the mechanisms as described in the discussion section.

(2) Centralities. Two major parameters of network centralities (degree and betweenness) were used to identify the hub-bottlenecks (H-B) nodes from the PPI network using the Cytoscape plugin CentiScaPe 3.2.1 [28]. The degree of centrality indicates the total number of adjacent nodes that are connected to a unique node. In this study, the average nodal degree of a network was defined as the sum of the different node degree scores divided by the total number of nodes that composed the entire network/s [29]. Furthermore, we also analyzed the betweenness, which corresponds to the number of shortest paths between two nodes that pass through a node of interest [28]. The arithmetic average of the betweenness parameter was estimated similarly to the average centrality degree [29].

Table 1: Summary of cytogenomic and clinical findings of eight samples investigated using array-comparative genome hybridization (CGH).

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Total
Karyotype	46, XY, t(4:8)	46, XX	46, XX, 4p-	46, XX, r(4)	46, XX, 4p-	46, XY, 4p-	46, XY, 4p-	46, XY, 4p-	
<i>Molecular cytogenetic findings</i>									
FISH	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	del4p16.3	
Deletion size (pb)	3,773,546	3,773,546	7,175,628	8,102,374	8,829,013	11,073,248	24,404,740	25,696,727	
Genomic position on chr:4 (GRCh38/hg38)	71552–3845097	71552–3845097	71552–7247179	71552–8173925	71552–8900564	1729442–12802689	68,345–24,473,084	68345–25765071	
<i>Clinical findings</i>									
Seizures	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Microcephaly	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Growth retardation	+	NA	NA	+	NA	+	+	+	5/8
Intellectual disability	+	NA	+	+	+	+	+	NA	6/8
Reserved prognosis	-	NA	-	+	+	-	+	-	3/8
Short upper lip	+	NA	+	+	+	+	+	+	7/8
Small mental region	+	NA	+	+	+	+	+	+	7/8
Labial deviations downward	+	NA	+	+	+	+	+	+	7/8
Hypoplastic columella	+	NA	+	+	+	+	+	+	7/8
Hypertelorism	+	NA	+	-	+	+	+	+	6/8
Ptosis of the eyelids	+	NA	+	-	+	+	-	NA	5/8
Deployment of hair on forehead is high	+	NA	+	-	+	+	+	+	6/8
Fine nose	+	NA	+	+	-	-	+	+	5/8
Cardiovascular malformations	NA	NA	+	-	-	-	+	-	2/8
Brain malformations	NA	NA	+	NA	-	-	+	-	2/8
Cleft palate	NA	NA	-	-	NA	NA	+	-	1/8
Renal malformations	NA	NA	-	-	-	NA	-	+	1/8
Hypospadias	NA	NA	-	NA	NA	NA	-	+	1/8
Feet and small hands	+	NA	+	+	+	+	+	-	6/8
Narrow fingers	+	NA	+	+	+	+	+	+	7/8
Hypotrophy of the thenar	+	NA	+	-	-	-	+	-	3/8
Hammer toe	NA	NA	+	-	-	-	-	-	1/8
Abnormal dermatoglyphs	-	NA	+	NA	NA	NA	NA	NA	1/8

(+) feature present; (-) feature absent; (NA) not available; FISH, fluorescence in situ hybridization.

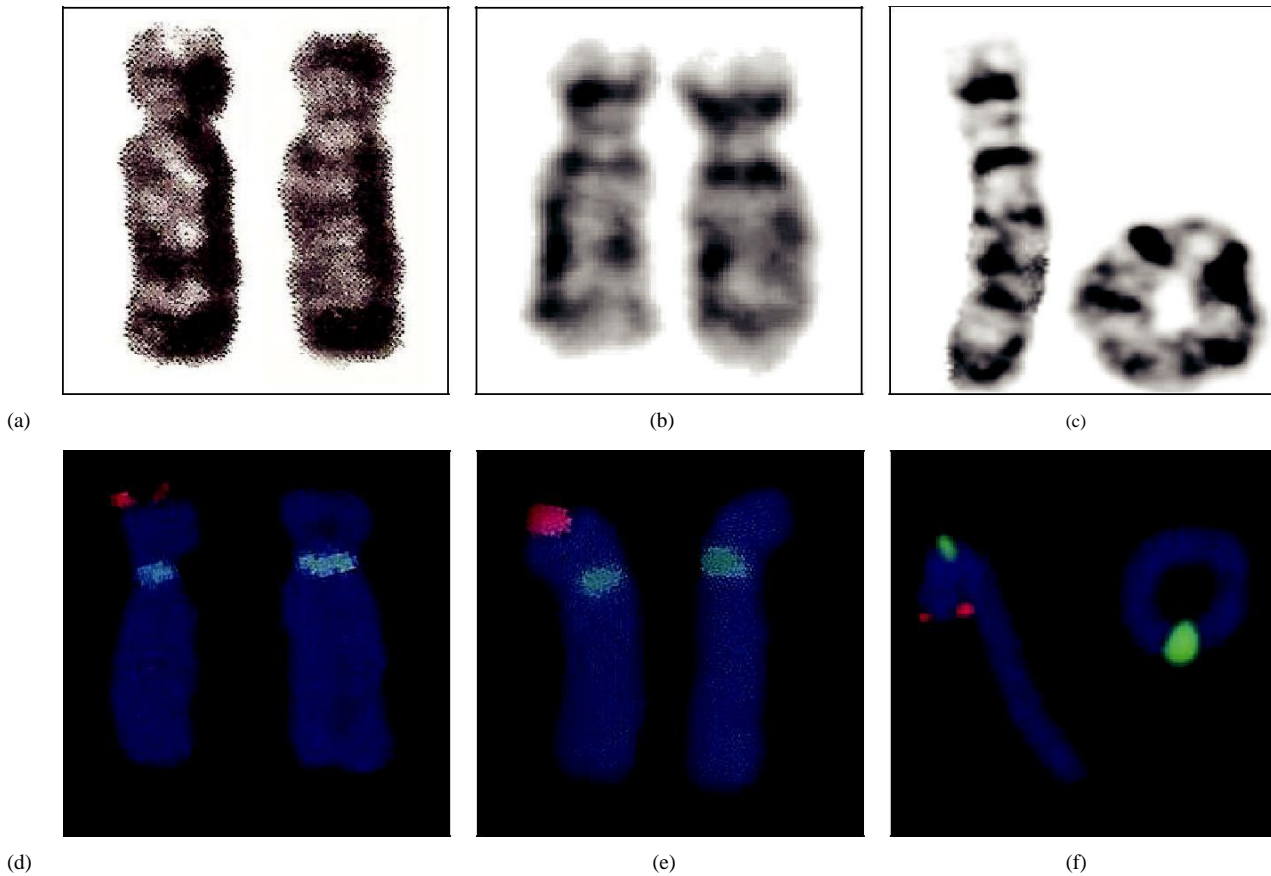


Figure 1: Karyotype results of (a) case 1 showing one normal chromosome 4 (left) and a chromosome 4p (right); (b) case 2, both normal chromosomes 4; (c) case 4, a normal chromosome 4 (left) and a ring chromosome 4 (right) and fluorescence in situ hybridization (FISH) results with locus-specific probes for the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR) 4p16.3 from (d) case 1, (e) case 2, and (f) case 4. Absence of red signal on one copy of chromosome 4 indicates deletion of critical region.

2.6. Ethics Review. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with approval number GPPG 10-560 and was conducted in accordance with all current institution ethical rules.

3. Results and Discussion

A total of 16 samples from patients whose clinical phenotypes were indicative of WHS were retrospectively evaluated (supplementary material S1). Among the patients, seven and nine (43.75 and 56.25%) were women and men, respectively. The most frequent clinical findings in our study group were seizures and microcephaly; however, facial dysmorphism, growth retardation, and intellectual disability were also observed (Table 1). In addition, the cytogenetic and FISH analysis identified 12 classical terminal deletions, one interstitial deletion, two ring chromosomes, and one translocation t(4;8) (p16.3;p23.1, Figure 1). Furthermore, from a total of 16 samples, the CMA was used to further map eight deletions that occurred caused by terminal or interstitial 4p16.3 rearrangements. The deletions ranged in size from 3.7 to 26 Mb (Figure 2(a)), and at least seven genes were

within the smallest region of overlapping (SRO) deletion in the 4p16.3 region (Figure 2(b)). At the time of the present study there were no DNA samples available to perform CMA analysis from the further eight patients. 6 In our study, the SRO encompassed the 330 kb terminal region of the short arm of chromosome 4. This region extends from 1.8 to 2.13 Mb in the 4p16.3 region and it was identified as a region of susceptibility to the convulsions and microcephaly that are typical of WHS (Figure 2(b)). Comparing the cytogenomic profile of our samples with that of other studies, we delineated the proximal and distal breakpoints as the SRO [1, 17] in the 4p16.3 region (Figure 3). This region included seven candidate genes (*LETM1*, *FGFR3*, *WHSC1*, *NELFA*, *C4orf48*, *NAT8L*, and *POLN*). These genes could contribute to the pathogenic phenotype such as seizures and microcephaly and include the *LETM1* gene located in our SRO, which contributes to the presence of seizures in a hemizygous deletion [1, 12, 18, 30].

In human cell lines, the deletion of *LETM1* could alter the intracellular $[Ca^{2+}]$ levels, dysfunctional mitochondrial transition-pore opening, and hyperpolarization [31, 32]. Furthermore, these mitochondrial alterations could contribute to the emergence of some clinical findings in WHS including

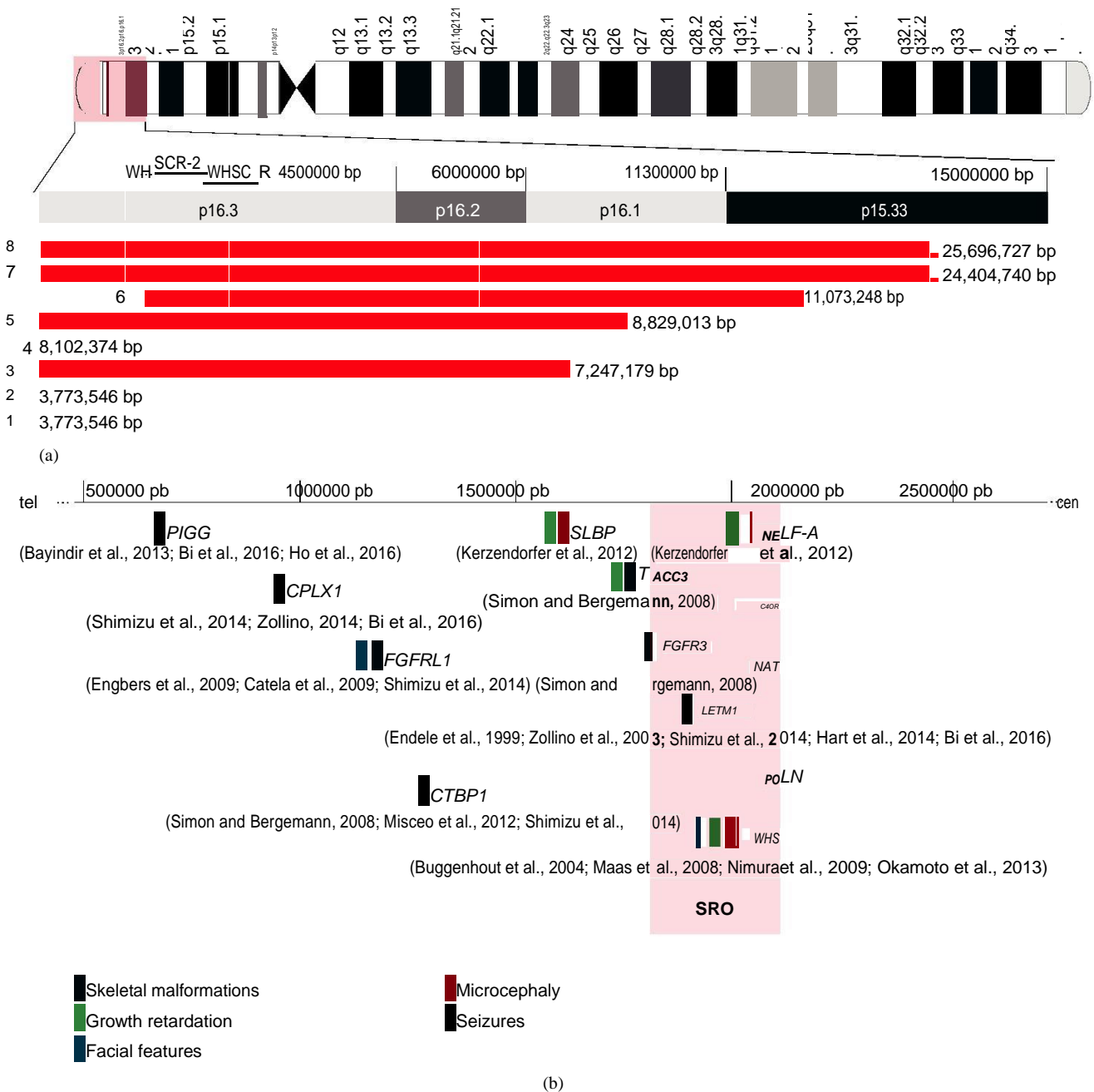


Figure 2: Cytogenomic profile of chromosome 4. (a) Red horizontal bars show extent of deleted segments on short arm of chromosome 4 in eight samples investigated using array-comparative genome hybridization (CGH). (b) Genes on 4p16.3p15.33 with haploinsufficiency effects associated with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) clinical findings.

seizures [31, 32]. All patients in this study presented seizure symptoms, suggesting the putative involvement of this gene, although patients with 4p deletions, including *LETM1* without seizures, or patients with seizures and the presence of *LETM1* have been described [1, 17, 23, 33, 34]. However, this may be partially explained by the synergism between the phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G (*PIGG*), complexin 1 (*CPLX1*), and *LETM1* genes, frequently associated with WHS convulsions [18].

Furthermore, our results showed a 330 kb region also associated with microcephaly. The deletion of two genes, *WHSC1* and *NELFA*, in this region has already been associated with this condition [17, 19, 35]. *WHSC1* shows transcriptional corepressor activity by expressing a histone methyltransferase [32, 36], which controls the level of histone H3 lysine 36 (H3K36) trimethylation and histone acetylation [10]. *NELFA* encodes a member of the negative elongation factor involved in regulating the progression of transcription by RNA polymerase II [37] and histone mRNA maturation

330.000 bp

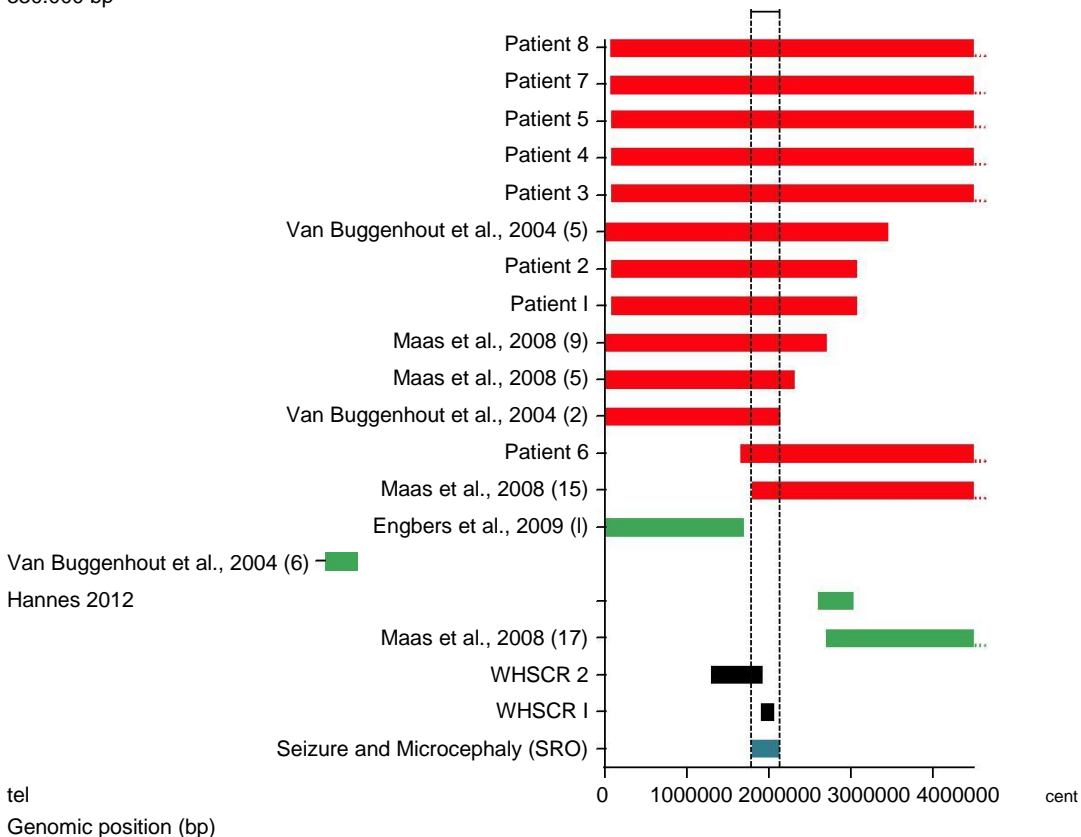


Figure 3: Smallest region of overlapping (SRO) associated with microcephaly and seizures. Bars show deletion sizes and genomic position on 4p. Red horizontal bars indicate seizures and microcephaly phenotype; green bars indicate absence of seizures and microcephaly, and two bars in gray represent critical regions of Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). The smallest region of susceptibility to microcephaly and seizures shown in this study is represented by blue bar, covering a 330 kb in size (1.8 to 2.13 Mb). WHSCR, Wolf-Hirschhorn syndrome critical region.

into mRNAs [11]. The haploinsufficiency of *NELFA* in cell lines from patients with WHS is associated with delayed pro-gression from the S- into the M-phase and altered chromatin assembly [35].

The following four additional genes are also located in the susceptibility region proposed in this study, fibroblast growth factor receptor 3 (*FGFR3*), N-acetyltransferase 8 like (*NAT8L*), DNA polymerase Nu (*POLN*), and chromosome 4 open reading frame 48 (*C4ORF48I*). However, these genes are not directly associated with seizures and microcephaly but have a putative involvement in the skeletal development and plasticity of the human brain [38–40]. In addition, previous studies have described the occurrence of seizures, microcephaly, or both, which indicates the contribution of multiple deleted genes located adjacent to the SRO delineated in our study [41].

Thus, focusing on the critical 4p16.3 chromosome region mapped in our study, we explored the molecular inter-action networks and biological pathways involving WHS-associated genes. An initial list of 343 genes obtained from the GENCODE V24-GRCh38/hg38-UCSC database was used to construct an interactome network. This network was composed of 136 nodes and 750 edges (Figure 4(a)). It is

important to note that for this initial network prediction we considered a deletion of 26 Mb including our SRO, WHSCR, and WHSCR2 (Figure 2(a)). Furthermore, we performed a cluster analysis that identified two major cluster regions, cluster 1 (19 nodes and 56 edges) and cluster 2 (13 nodes and 56 edges). In these clustered and unclustered nodes, more significant GO categories were identified (Figure 4(a)). In the unclustered nodes, four discrete molecular functions were predicted: (1) NAD⁺ nucleosidase activity (value corrected = 0.002); (2) NAD(P)⁺ nucleosidase activity (value corrected = 7.5×10^{-4}). These pathways participate in nicotinamide metabolism and calcium signaling, thereby contributing to excitability, exocytosis, motility, apoptosis, and cell transcription mechanisms [42, 43]; (3) FGFR activity (value corrected = 0.006) and (4) FGF binding (value corrected = 0.004), which is involved in the maintenance of tissue homeostasis and regulation of metabolic processes with specific roles such as the regulation of cell migration, proliferation, and differentiation [44, 45].

The receptors involved in these pathways are encoded by *FGFR3* and *FGFRL1*, which interact with FGFs to activate a downstream signaling cascade. The hemizygous deletions

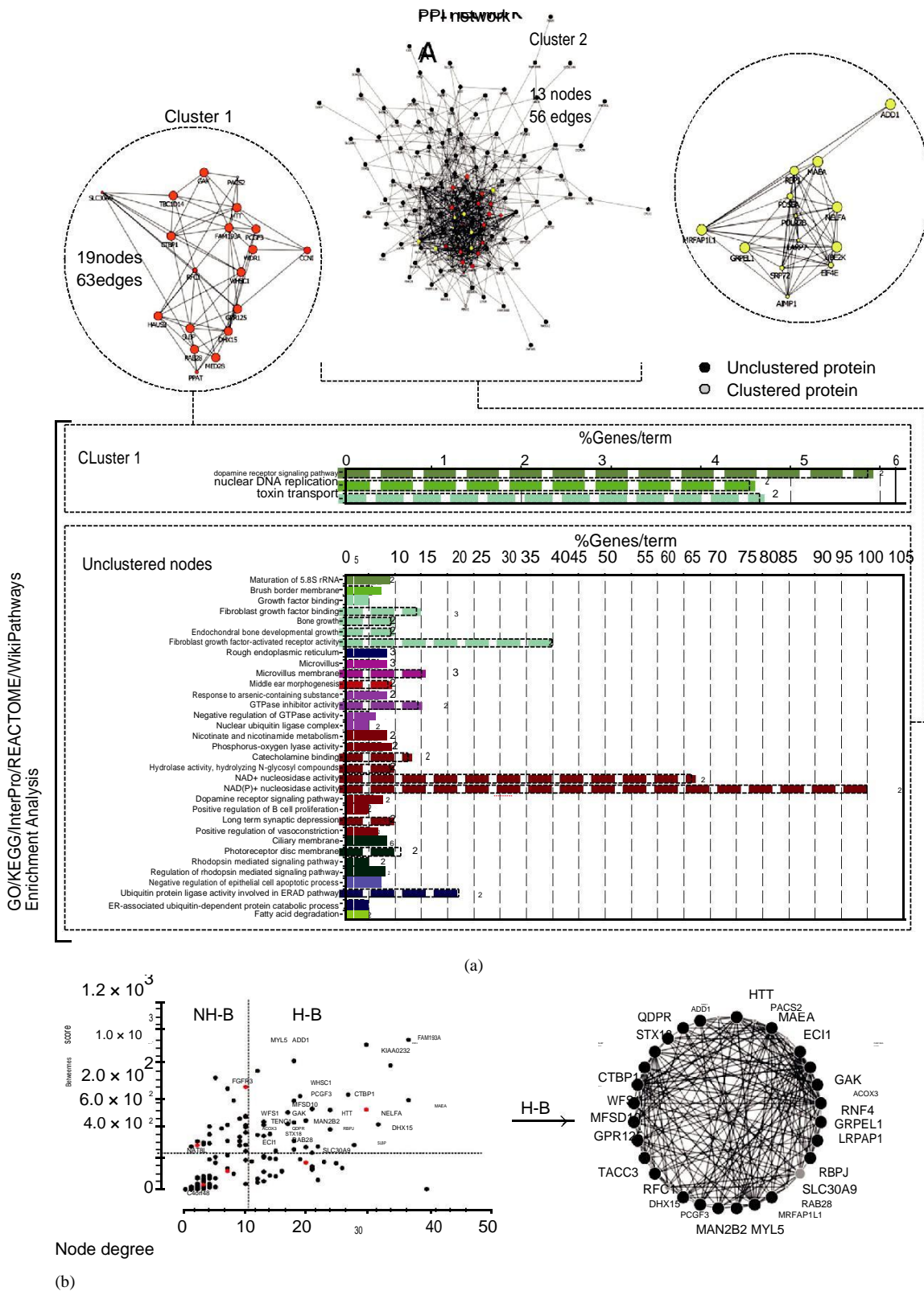


Figure 4: Graphs representing protein-protein interactions (PPI) network. (a) List of 343 genes was obtained from GENCODE V24-GRCh38/hg38-UCSC database. The data was used to construct networks using Cytoscape software processing. (b) Centralities parameters and topological analysis, using the CentiScaPe plugin; genes in small region overlapping (SRO) in our study are in red.

of *FGFR3* and *FGFRL1* are implicated in the skeletal abnormalities and facial features typical of WHS [21, 46–48]. Furthermore, three GO categories were identified in cluster 1 (Figure 4(a)). The dopamine receptor signaling pathway (value corrected = 0.001) has been implicated in numerous neurological processes including sleep regulation, feeding, attention, cognitive functions, olfaction, and hormonal regulation [49]. Toxin transport (value corrected = 0.001) and molecular functions such as nuclear DNA replication (value corrected = 7.3×10^{-4}) encompassing the stem-loop binding protein (*SLBP*) and *NELFA* genes, often deleted in WHS, were also predicted. It was not possible to predict GO and pathways categories for cluster 2.

An alternative strategy to decipher cell signaling pathways involved in seizures and microcephaly using networks is based on connectivity analysis. In this analysis, the centrality properties were evaluated (Figure 4(b)), and 29 hub-bottlenecks (H-B) nodes were identified in the initial network. The *NELFA* gene was localized in the SRO defined in this study, and the *SLBP* gene was identified as an H-B in the centrality analysis (Figure 4(b)). There is evidence that *NELFA* is necessary for the recruitment of *SLBP*, by its regulation of histone synthesis during the S-phase [11, 50]. Therefore, the haploinsufficiency of *NELFA*, *SLBP*, or both could affect the cell-cycle progression, DNA replication, and the chromatin assembly [35]. Interestingly, *NELFA* is located in the WHSCR and *SLBP* in WHCR2, suggesting the independent contribution of both genes in WHS pathogenesis.

The WHSC1 protein, also located in the SRO, affects the levels of trimethylated H3K36 (H3K36Me3), which can be reduced by siRNA-mediated knockdown of the NELF-E component of the NELF complex [10, 51]. This indicates another functional association between WHSC1 and *NELFA* in controlling gene expression by chromatin remodeling and regulation of the elongation of the transcription, respectively [35]. The identification of the H-B *NELFA*, *SLBP*, and the hub WHSC1 (Figure 4(b)) using centrality analysis highlights the importance of the involvement of these genes in the core WHS phenotype, such as skeletal malformation, facial features, and microcephaly (Figure 2(b)) [1, 17, 19, 35, 52].

The centrality analysis revealed that 90% and 10% of the H-B are located on chromosome 4 and other chromosomes, respectively. Considering this evidence, we suggest that the diversity of the pathological WHS phenotypes could be dependent on interrelated and close H-Bs located on the same chromosome. To the best of our knowledge, this is the first report of a cytogenomic integrative network analysis using systems biology to study the critical region associated with WHS. Our study described the putative cell signaling pathways altered in WHS that contribute to the integrative understanding of the role of contiguous genes in the spectrum of this syndrome.

4. Conclusions

This study combined clinical data and integrative analysis with conventional cytogenetic techniques, CMA, and systems biology strategies. We confined the region of susceptibility

for microcephaly and seizures to a 330 kb sized region that encompassed seven candidate genes (*LETMI*, *FGFR3*, *WHSC1*, *NELFA*, *C4orf48*, *NAT8LI*, and *POLN*). The network topological analysis identified 29 H-Bs, and the candidate gene *NELFA* was included among these H-Bs. In addition, significant GO categories showed that several cell signaling pathways are responsible for the seizures and microcephaly in WHS.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported by the Brazilian Network of Reference and Information in Microdeletion Syndromes (Rede-BRIM) (Grant 476783/2016). Thiago Correa was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil.

Supplementary Materials

S1: summary of cytogenomic and clinical findings of 16 samples from this study. Cytogenetic and clinical profiles from the retrospective study conducted on 16 samples from patients with clinical suspicions of WHS. Combining classical cytogenetic methods, fluorescence in situ hybridization (FISH), and chromosomal microarray analysis (CMA), we characterized 12 terminal deletions, one interstitial deletion, two ring chromosomes, and one classical translocation 4;8. CMA allowed delineation of the deletions in 8 samples, which ranged from 3.7 to 25.6 Mb with breakpoints from 4p16.3 to 4p15.33. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] N. M. C. Maas, G. Van Buggenhout, F. Hannes et al., “Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH),” *Journal of Medical Genetics*, vol. 45, no. 2, pp. 71–80, 2008.
- [2] I. W. Lurie, G. I. Lazjuk, Y. I. Ussova, E. B. Presman, and D. B. Gurevich, “The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics,” *Clinical Genetics*, vol. 17, no. 6, pp. 375–384, 1980.
- [3] K. Hirschhorn and H. Cooper, “Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion,” *Mamm Chrom Nwsl*, vol. 4, no. 14, 1961.
- [4] U. Wolf, H. Reinwein, R. Porsch, R. Schroter, and H. Baitsch, “Defizienz an den kurzen Armen eines Chromosomes Nr. 4,” *Human Genetics*, vol. 1, no. 5, pp. 397–413, 1965.
- [5] M. Zollino, M. Murdolo, G. Marangi et al., “On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review,” *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 148, no. 4, pp. 257–269, 2008.
- [6] A. Battaglia, J. C. Carey, and S. T. South, “Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update,” *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 169, no. 3, pp. 216–223, 2015.

- [7] A. Battaglia, T. Filippi, and J. C. Carey, "Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: Experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision," *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 148, no. 4, pp. 246–251, 2008.
- [8] S. T. South, H. Whitby, A. Battaglia, J. C. Carey, and A. R. Brothman, "Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations," *European Journal of Human Genetics*, vol. 16, no. 1, pp. 45–52, 2008.
- [9] T. J. Wright, D. O. Rieke, K. Denison et al., "A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region," *Human Molecular Genetics*, vol. 6, no. 2, pp. 317–324, 1997.
- [10] Y. F. Lee, K. Nimura, W. N. Lo, K. Saga, and Y. Kaneda, "Histone H3 lysine 36 methyltransferase Whsc1 promotes the association of Runx2 and p300 in the activation of bone-related genes," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 9, Article ID e106661, 2014.
- [11] T. Narita, T. M. C. Yung, J. Yamamoto et al., "NELF Interacts with CBC and Participates in 3 End Processing of Replication-Dependent Histone mRNAs," *Molecular Cell*, vol. 26, no. 3, pp. 349–365, 2007.
- [12] M. Zollino, R. Lecce, R. Fischetto et al., "Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2," *American Journal of Human Genetics*, vol. 72, no. 3, pp. 590–597, 2003.
- [13] L. Rodríguez, M. Zollino, S. Climent et al., "The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case," *American Journal of Medical Genetics*, vol. 136, no. 2, pp. 175–178, 2005.
- [14] K. S. Dimmer, F. Navoni, A. Casarin et al., "LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mito-chondrial morphology and cellular viability," *Human Molecular Genetics*, vol. 17, no. 2, pp. 201–214, 2008.
- [15] K. Nowikovsky, T. Pozzan, R. Rizzuto, L. Scorrano, and P. Bernardi, "The Pathophysiology of LETM1," *The Journal of General Physiology*, vol. 139, no. 6, pp. 445–454, 2012.
- [16] S. B. Cassidy and J. E. Allanson, *Management of Genetic Syndromes*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2005.
- [17] G. Van Buggenhout, C. Melotte, B. Dutta et al., "Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: Micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map," *Journal of Medical Genetics*, vol. 41, no. 9, pp. 691–698, 2004.
- [18] W. Bi, S.-W. Cheung, A. M. Breman, and C. A. Bacino, "4p16.3 microdeletions and microduplications detected by chromosomal microarray analysis: New insights into mechanisms and critical regions," *American Journal of Medical Genetics Part A*, vol. 170, no. 10, pp. 2540–2550, 2016.
- [19] N. Okamoto, K. Ohmachi, S. Shimada, K. Shimojima, and T. Yamamoto, "109kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome," *American Journal of Medical Genetics Part A*, vol. 161, no. 6, pp. 1465–1469, 2013.
- [20] K. S. Ho, S. T. South, A. Lortz et al., "Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome," *Journal of Medical Genetics*, vol. 53, no. 4, pp. 256–263, 2016.
- [21] K. Shimizu, K. Wakui, T. Kosho et al., "Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome," *American Journal of Medical Genetics Part A*, vol. 164, no. 3, pp. 597–609, 2014.
- [22] D. Concolino, E. Rossi, P. Strisciuglio et al., "Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome," *Journal of Medical Genetics*, vol. 44, no. 10, pp. 647–650, 2007.
- [23] E. F. Andersen, J. C. Carey, D. L. Earl et al., "Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome," *European Journal of Human Genetics*, vol. 22, no. 4, pp. 464–470, 2014.
- [24] K. Zuberi, M. Franz, H. Rodriguez et al., "GeneMANIA prediction server 2013 update," *Nucleic Acids Research*, vol. 41, pp. W115–W122, 2013.
- [25] P. Shannon, A. Markiel, O. Ozier et al., "Cytoscape: a software Environment for integrated models of biomolecular interaction networks," *Genome Research*, vol. 13, no. 11, pp. 2498–2504, 2003.
- [26] G. D. Bader and C. W. V. Hogue, "An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks," *BMC Bioinformatics*, vol. 4, no. 1, p. 2, 2003.
- [27] G. Bindea, B. Mlecnik, H. Hackl et al., "ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks," *Bioinformatics*, vol. 25, no. 8, pp. 1091–1093, 2009.
- [28] G. Scardoni, M. Petterlini, and C. Laudanna, "Analyzing biological network parameters with CentiScaPe," *Bioinformatics*, vol. 25, no. 21, pp. 2857–2859, 2009.
- [29] J. E. Vargas, R. Puga, J. D. F. Poloni et al., "A network flow approach to predict protein targets and flavonoid backbones to treat respiratory syncytial virus infection," *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 301635, 9 pages, 2015.
- [30] S. Ende, M. Fuhry, S.-J. Pak, B. U. Zabel, and A. Winterpacht, "LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca²⁺-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients," *Genomics*, vol. 60, no. 2, pp. 218–225, 1999.
- [31] D. S. Khurana, I. Valencia, M. J. Goldenthal, and A. Legido, "Mitochondrial dysfunction in epilepsy," *Seminars in Pediatric Neurology*, vol. 20, no. 3, pp. 176–187, 2013.
- [32] L. Hart, A. Rauch, A. M. Carr, J. R. Vermeesch, and M. O'Driscoll, "LETM1 haploinsufficiency causes mitochondrial defects in cells from humans with Wolf-Hirschhorn syndrome: Implications for dissecting the underlying pathomechanisms in this condition," *DISEASE MODELS & MECHANISMS*, vol. 7, no. 5, pp. 535–545, 2014.
- [33] D. Misceo, T. Barøy, J. R. Helle, Ø. Braaten, M. Fannemel, and E. Frengen, "1.5Mb deletion of chromosome 4p16.3 associated with postnatal growth delay, psychomotor impairment, epilepsy, impulsive behavior and asynchronous skeletal development," *Gene*, vol. 507, no. 1, pp. 85–91, 2012.
- [34] B. Bayindir, E. Piazza, E. Della Mina et al., "Dravet phenotype in a subject with a der(4)t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene," *European Journal of Medical Genetics*, vol. 56, no. 10, pp. 551–555, 2013.
- [35] C. Kerzendorfer, F. Hannes, R. Colnaghi et al., "Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome," *Human Molecular Genetics*, vol. 21, no. 10, Article ID dds033, pp. 2181–2193, 2012.

- [36] J. Y. Kim, J. K. Hae, N. W. Choe et al., "Multiple myeloma-related WHSC1/MMSET isoform RE-IIBP is a histone methyl-transferase with transcriptional repression activity," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 28, no. 6, pp. 2023–2034, 2008.
- [37] T. Narita, Y. Yamaguchi, K. Yano et al., "Human transcription elongation factor NELF: Identification of novel subunits and reconstitution of the functionally active complex," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 23, no. 6, pp. 1863–1873, 2003.
- [38] J. S. Colvin, B. A. Bohne, G. W. Harding, D. G. McEwen, and D. M. Ornitz, "Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3," *Nature Genetics*, vol. 12, no. 4, pp. 390–397, 1996.
- [39] E. Wiame, D. Tyteca, N. Pierrot et al., "Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacety-laspartia," *Biochemical Journal*, vol. 425, no. 1, pp. 127–136, 2010.
- [40] S. Endeled, C. Nelkenbrecher, A. Bordlein, S. Schlickum, and A. Winterpacht, "C4ORF48, a gene from the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region, encodes a putative neuropeptide and is expressed during neocortex and cerebellar development," *neurogenetics*, vol. 12, no. 2, pp. 155–163, 2011.
- [41] A. D. Bergemann, F. Cole, and K. Hirschhorn, "The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome," *Trends in Genetics*, vol. 21, no. 3, pp. 188–195, 2005.
- [42] K. Nakazawa, K. Ueda, T. Honjo, K. Yoshihara, Y. Nishizuka, and O. Hayashi, "Nicotinamide adenine dinucleotide glycohy-drolases and poly adenosine diphosphate ribose synthesis in rat liver," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 32, no. 2, pp. 143–149, 1968.
- [43] D. E. Clapham, "Calcium Signaling," *Cell*, vol. 131, no. 6, pp. 1047–1058, 2007.
- [44] A. A. Belov and M. Mohammadi, "Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 5, no. 6, 2013.
- [45] S. Abuharbid, F. Czubyayko, and A. Aigner, "The fibroblast growth factor-binding protein FGF-BP," *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 38, no. 9, pp. 1463–1468, 2006.
- [46] H. Engbers, J. J. van der Smagt, R. van't Slot, J. R. Vermeesch, R. Hochstenbach, and M. Poot, "Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions," *European Journal of Human Genetics*, vol. 17, no. 1, pp. 129–132, 2009.
- [47] C. Catela, D. Bilbao-Cortes, E. Slonimsky, P. Kratsios, N. Rosen-thal, and P. Te Welscher, "Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfl1 null mice," *DISEASE MODELS & MECHANISMS*, vol. 2, no. 5-6, pp. 283–294, 2009.
- [48] R. Simon and A. D. Bergemann, "Mouse models of Wolf-Hirschhorn syndrome," *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, vol. 148, no. 4, pp. 275–280, 2008.
- [49] J.-M. Beaulieu, S. Espinoza, and R. R. Gainetdinov, "Dopamine receptors—IUPHAR review 13," *British Journal of Pharmacology*, vol. 172, no. 1, pp. 1–23, 2015.
- [50] L. Zheng, Z. Dominski, X.-C. Yang et al., "Phosphorylation of stem-loop binding protein (SLBP) on two threonines triggers degradation of SLBP, the sole cell cycle-regulated factor required for regulation of histone mRNA processing, at the end of S phase," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 23, no. 5, pp. 1590–1601, 2003.
- [51] J. Sun and R. Li, "Human negative elongation factor activates transcription and regulates alternative transcription initiation," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, no. 9, pp. 6443–6452, 2010.
- [52] K. Nimura, K. Ura, H. Shiratori et al., "A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf-Hirschhorn syndrome," *Nature*, vol. 460, no. 72

Table S1: Summary of molecular cytogenetic and clinical findings.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15	Patient 16	Total
Karyotype	46, XY, t (4:8)	46, XX	46,XX, del(4)(p16.3)	46,XX,r(4)(p16q34)[26]/47,XX,r(4)(idem),+r(4)	46, XX, del(4)(p16.3)	46, XY, del(4)(p16.3)	46, XY, del(4)(p15.2)	46,XY,del(4)(p16.3)	46, XX	46,XY,del(4)(p15.3pte)	46, XY	46, XY	46,XX,del(4)(p16.3)	46,XY,r(4)(p16q35)	46, XY	46,XX,del(4)(p16.3)	
<i>Molecular cytogenetic findings</i>																	
FISH	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)	del(4)(p16.3)
CMA									NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Deletion size (pb)	3,773,546	3,773,546	7,175,628	8,102,374	8,829,013	11,073,248	24,404,740	25,696,727									
Deletion location on chr:4 (GRCh38/hg38)	71552-3845097	71552-3845097	71552-7247179	71552-8173925	71552-8900564	1729442-12802689	68,345-24,473,084	68345-25765071
<i>Clinical findings</i>																	
Seizures	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	NA	+	NA	NA	12/16
Microcephaly	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	NA	NA	+	+	NA	NA	11/16
Growth retardation	+	NA	NA	+	NA	+	+	+	NA	NA	NA	NA	+	+	NA	NA	7/16
Intellectual disability	+	NA	+	+	+	+	+	U	+	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	9/16
Reserved prognosis	-	NA	-	+	+	-	+	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3/16
Short upper lip	+	NA	+	+	+	+	+	+	NA	NA	+	NA	+	NA	NA	NA	9/16
Small mental region	+	NA	+	+	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	8/16
Labial deviations downward	+	NA	+	+	+	+	+	+	NA	NA	+	NA	+	NA	NA	NA	9/16
Hypoplastic columella	+	NA	+	+	+	+	+	+	NA	NA	NA	+	-	NA	NA	NA	8/16
Hypertelorism	+	NA	+	-	+	+	+	+	+	+	+	NA	+	NA	NA	NA	10/16
Ptosis of the eyelids	+	NA	+	-	+	+	-	U	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	5/16
Deployment of hair on forehead is high	+	NA	+	-	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6/16
Fine nose	+	NA	+	+	-	-	+	+	NA	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	5/16
Cardiovascular malformations	NA	NA	+	-	-	-	+	-	NA	+	+	+	+	NA	NA	NA	6/16
Brain malformations	NA	NA	+	U	-	-	+	-	NA	NA	NA	+	-	NA	NA	NA	3/16
Cleft palate	NA	NA	-	-	NA	NA	+	-	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	2/16
Renal malformations	NA	NA	-	-	-	NA	-	+	+	+	NA	NA	+	NA	NA	NA	4/16
Hypospadias	NA	NA	-	U	NA	NA	-	+	NA	+	+	+	-	NA	NA	NA	4/16
Feet and small hands	+	NA	+	+	+	+	+	-	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	7/16
Narrow fingers	+	NA	+	+	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	7/16
Hypotrophy of the thenar	+	NA	+	-	-	-	+	-	NA	NA	NA	NA	+	NA	NA	NA	4/16
Hammer toe	U	NA	+	-	-	-	-	-	+	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA	2/16
Abnormal dermatoglyphs	-	NA	+	U	U	U	U	U	NA	NA	+	NA	U	NA	NA	NA	2/16

(+) feature present; (-) feature absent; (NA) not available; FISH, fluorescence in situ hybridization.

CAPÍTULO 4

DADOS ADICIONAIS DA CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA

4. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA

A associação da citogenética clássica e molecular tem permitido a detecção e caracterização de um número cada vez maior de variantes genômicas decorrentes de alterações cromossômicas. A determinação exata dos pontos de quebra genômica e a delimitação das regiões cromossômicas envolvidas nesse processo é fundamental para uma correlação genótipo-fenótipo, e fornece informações para um melhor entendimento dos mecanismos moleculares associados à origem dos rearranjos cromossômicos que levam a variantes genômicas estruturais.

Além da identificação das alterações cromossômicas detectáveis pela análise cromossômica convencional, a aplicação de análise cromossômica baseada em microarranjos (CMA), tem permitido a detecção da variação do número de cópias genômicas e a caracterização de rearranjos cromossômicos estruturais. A detecção e o mapeamento de alterações do número de cópias de regiões críticas do genoma oferecem uma importante contribuição para a associação entre os defeitos moleculares encontrados, o fenótipo dos indivíduos portadores e a determinação da origem dos desequilíbrios genômicos. Assim, métodos de citogenética molecular têm sido largamente empregados no rastreamento ao longo do genoma de alterações genômicas que podem representar a evidência inicial para a identificação de um ou mais genes candidatos associados a condições clínicas específicas causadas por alterações cromossômicas estruturais.

A seguir, apresentamos a caracterização citogenômica pelo método de análise cromossômica por microarranjos de 8 amostras com rearranjos cromossômicos envolvendo a região 4p16.3 avaliados por este estudo.

4.1. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #1- del(4)(p16.3)/dup(8)(p23.3p23.1)



Figura 4.1.1. Amostra #1. Paciente aos 12 anos com WHS apresentando implantação alta do cabelo na frente, hipertelorismo, columela hipoplásica, ponte nasal plana e micrognatia. Cariótipo: 46,XY,der(4)t(4;8)(p16.3;p23.1)

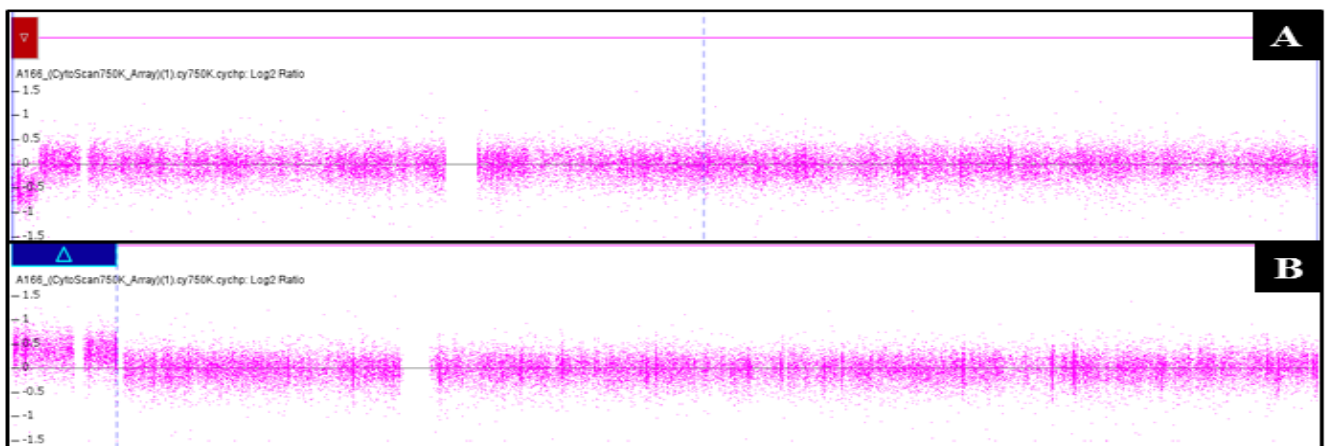


Figura 4.1.2. SNP-array utilizando a plataforma CytoScan750K_array, Affymetrix (Santa Clara, California, USA) em amostras de DNA de paciente como teste, pontos em rosa. Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são comparados em banco de dados. Cada ponto representa um clone localizado ao longo do cromossomo 4. (A) A barra horizontal (em vermelho /~ -1x) mostra o segmento genômico alterado indicando uma deleção terminal no braço curto do cromossomo 4p16.3, de ~ 3,773,546 pb (chr4:71552-3845097; (B) A barra horizontal (em azul /~ +1x) na representação gráfica mostra o segmento genômico alterado indicando uma duplicação terminal no braço curto do cromossomo 8p23.3-23.1, de ~ 11,620,291 pb (chr8:221611-11841901).

4.2. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #2 - del(4)(p16.3)

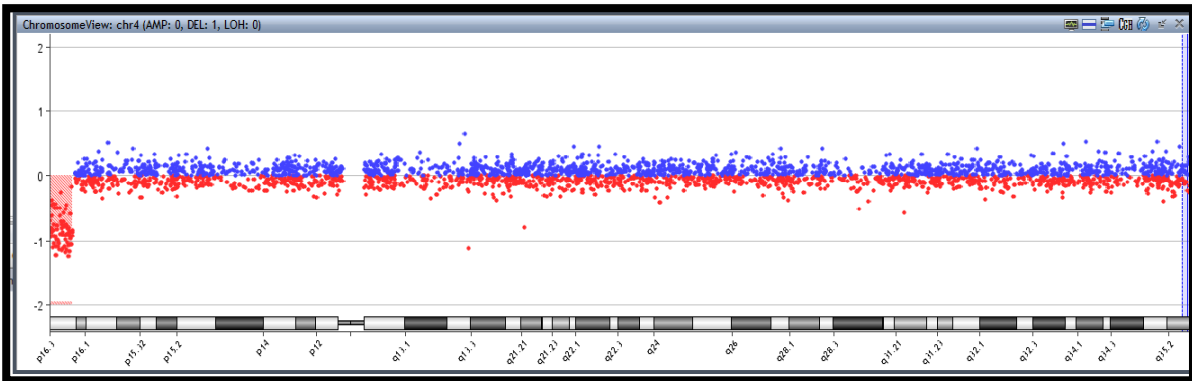


Figura 4.2.1. *Array-CGH* utilizando a plataforma 8x60 K (design 2521924, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) em amostras de DNA de paciente como teste (pontos em vermelho) e DNA de indivíduos normais como referência (pontos em azul). Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são mostrados. Cada ponto representa uma sonda (oligonucleotídeo) localizada ao longo do cromossomo. A barra horizontal (em vermelho /~ -1x) na representação gráfica indica o segmento genômico alterado que mostra a presença de uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3, de ~ 3,773,546 pb de tamanho (chr4:71552-3845097).

4.3. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #3 - del(4)(p16.3-p16.1)



Figura 4.3.1. Amostra #3. Paciente aos 4 meses de idade apresentando, hipertelorismo, columela hipoplásica, ponte nasal plana e micrognatia.

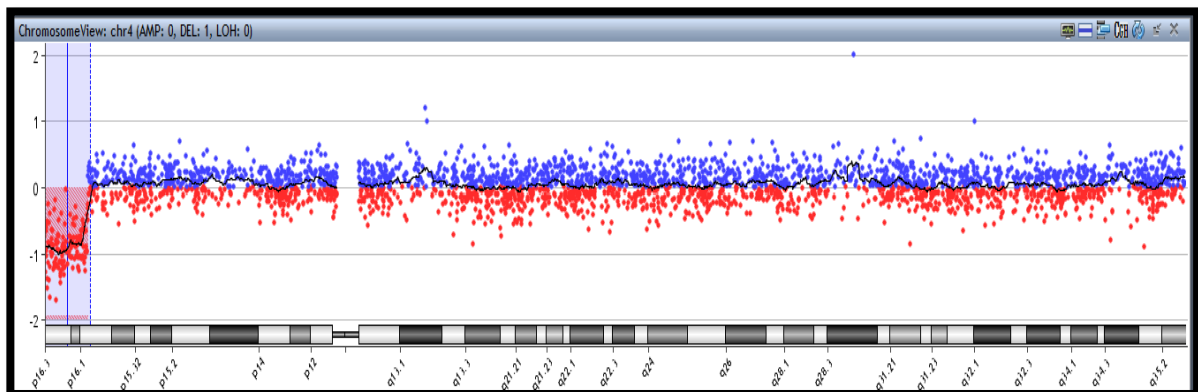


Figura 4.3.2. Array-CGH utilizando a plataforma 8x60 K (design 2521924, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) em amostras de DNA de paciente como teste (pontos em vermelho) e DNA de indivíduos normais como referência (pontos em azul). Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são mostrados. Cada ponto representa uma sonda (oligonucleotídeo) localizada ao longo do cromossomo. A barra horizontal (em vermelho /~ -1x) na representação gráfica indica o segmento genômico alterado que mostra a presença de uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3-16.1, de ~ 7,175,628 pb de tamanho (chr4:71552-7247179).

4.4. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #4 - del(4)(p16.3-p16.1)

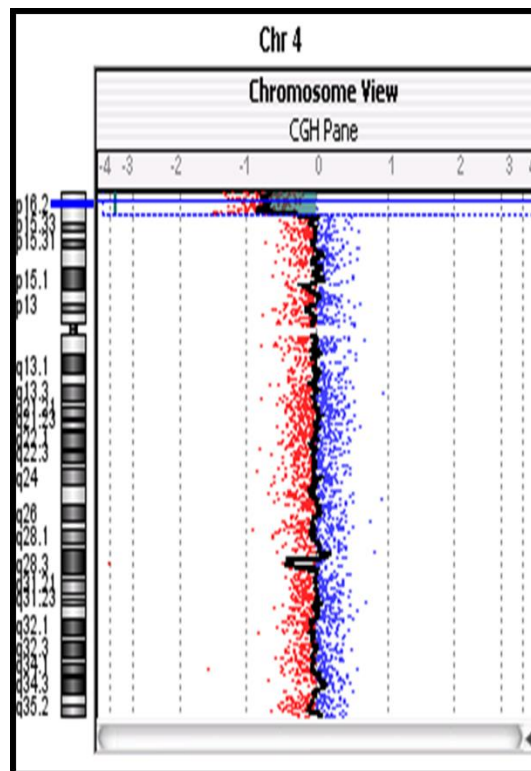


Figura 4.4.1. *Array-CGH* utilizando a plataforma 8x60 K (design 2521924, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) em amostras de DNA de paciente como teste (pontos em vermelho) e DNA de indivíduos normais como referência (pontos em azul). Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são mostrados. Cada ponto representa uma sonda (oligonucleotídeo) localizada ao longo do cromossomo. A barra horizontal (em azul /~ -1x) na representação gráfica indica o segmento genômico alterado que mostra a presença de uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3-16.1, de 8,102,374 pb (chr4:71552-8173925).

4.5. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #5 - del(4)(p16.3-p16.1)

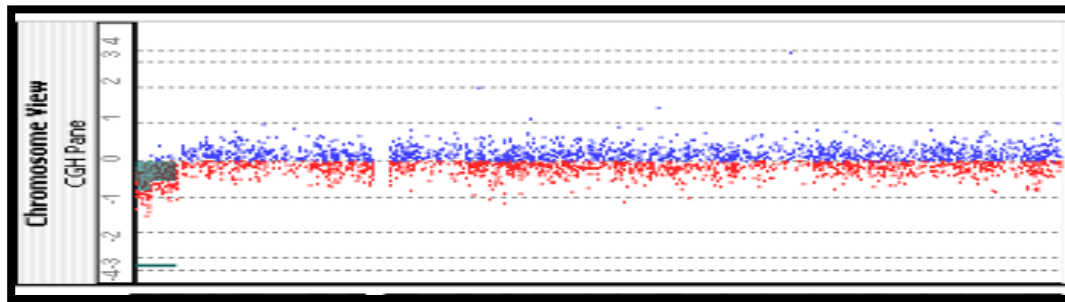


Figura 4.5.1. *Array-CGH* utilizando a plataforma 8x60 K (design 2521924, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) em amostras de DNA de paciente como teste (pontos em vermelho) e DNA de indivíduos normais como referência (pontos em azul). Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são mostrados. Cada ponto representa uma sonda (oligonucleotídeo) localizada ao longo do cromossomo. A barra horizontal (em verde $\sim -1x$) na representação gráfica indica o segmento genômico alterado que mostra a presença uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3p16.1, de 8,829,013 pb (chr4:71552-8900564).

4.6. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #6 - del(4)(p16.3-p15.33)

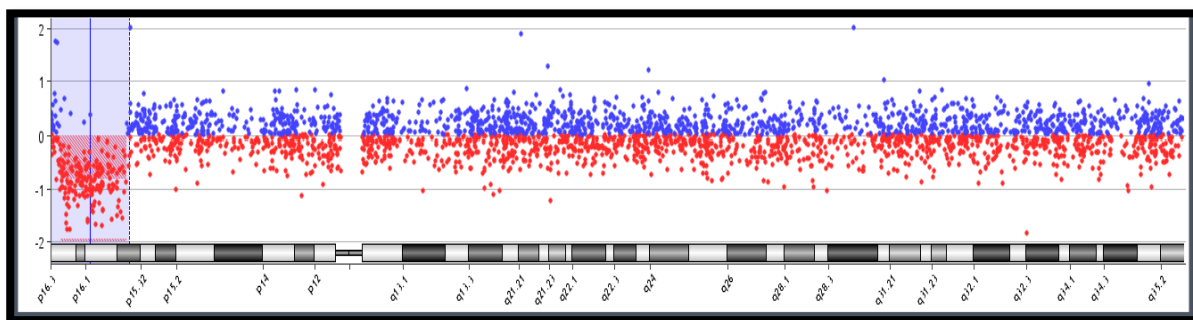


Figura 4.6.1. *Array-CGH* utilizando a plataforma 8x60 K (design 2521924, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) em amostras de DNA de paciente como teste (pontos em vermelho) e DNA de indivíduos normais como referência (pontos em azul). Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são mostrados. Cada ponto representa uma sonda (oligonucleotídeo) localizada ao longo do cromossomo. A barra vertical em azul indicada no perfil cromossomômico mostra o segmento alterado deletado. A barra horizontal (em vermelho $\sim -1x$) na representação gráfica o segmento genômico alterado que mostra a presença uma deleção intersticial de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3p15.33, de 11,073,248 (chr4:1729442-12802689).

4.7. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #7 – del(4)(p16.3-p15.2)

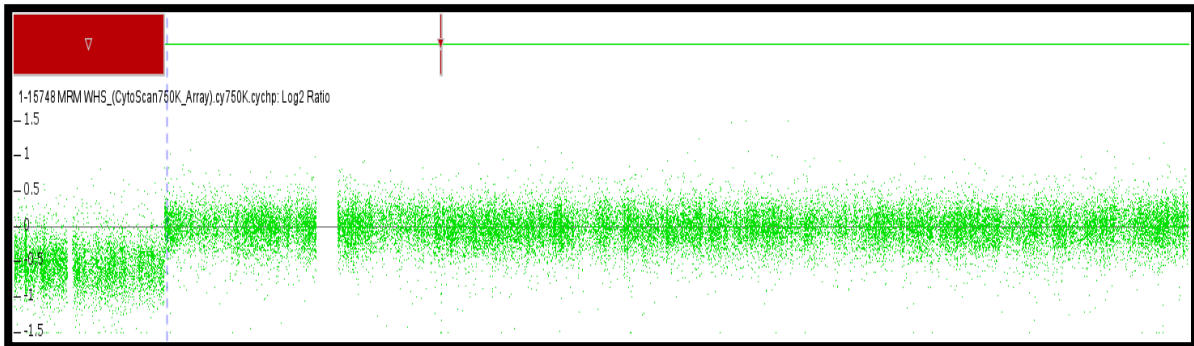


Figura 4.7.1. *SNP array* utilizando a plataforma CytoScan750K_array, Affymetrix (Santa Clara, California, USA) em amostras de DNA de paciente como teste, pontos em rosa. Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são comparados em banco de dados. Cada ponto representa um clone localizado ao longo do cromossomo 4. A barra horizontal (em vermelho /~ -1x) na representação gráfica mostra o segmento genômico alterado indicando uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3- 15.2, de 24,404,740 pb (chr4:68345-24473084).

4.8. CARACTERIZAÇÃO CITOGENÔMICA DA AMOSTRA #8 - del(4)(p16.3-p15.2)



Figura 4.8.1. Amostra #8. RN com WHS apresentando, hipertelorismo, columela hipoplásica e ponte nasal plana.

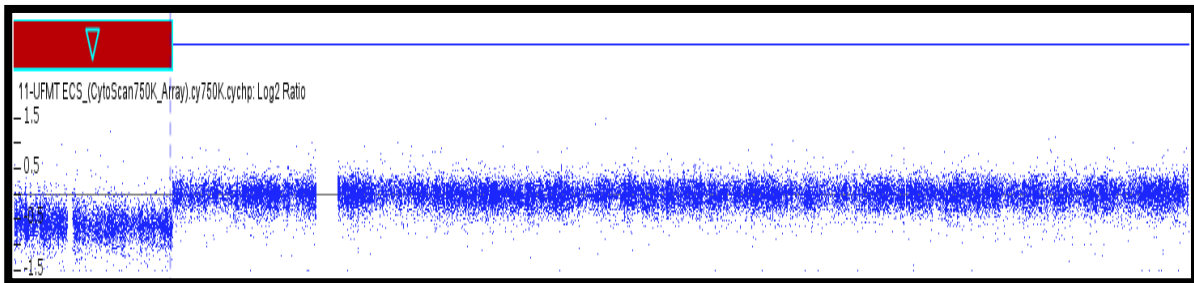


Figura 4.8.2. *SNP array* utilizando a plataforma CytoScan750K_array, Affymetrix (Santa Clara, California, USA) em amostras de DNA de paciente como teste, pontos em rosa. Os dados da razão de teste/referência para o cromossomo 4 são comparados em banco de dados. Cada ponto representa um clone localizado ao longo do cromossomo 4. A barra horizontal (em vermelho /~ -1x) na representação gráfica mostra o segmento genômico alterado indicando uma deleção terminal de material genômico do braço curto do cromossomo 4p16.3- 15.2, de 25,696,727 pb (chr4:68345-25765071).

4.9. CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA DA REGIÃO CANDIDATA DE SUSCEPTIBILIDADE À MICROCEFALIA E CONVULSÃO

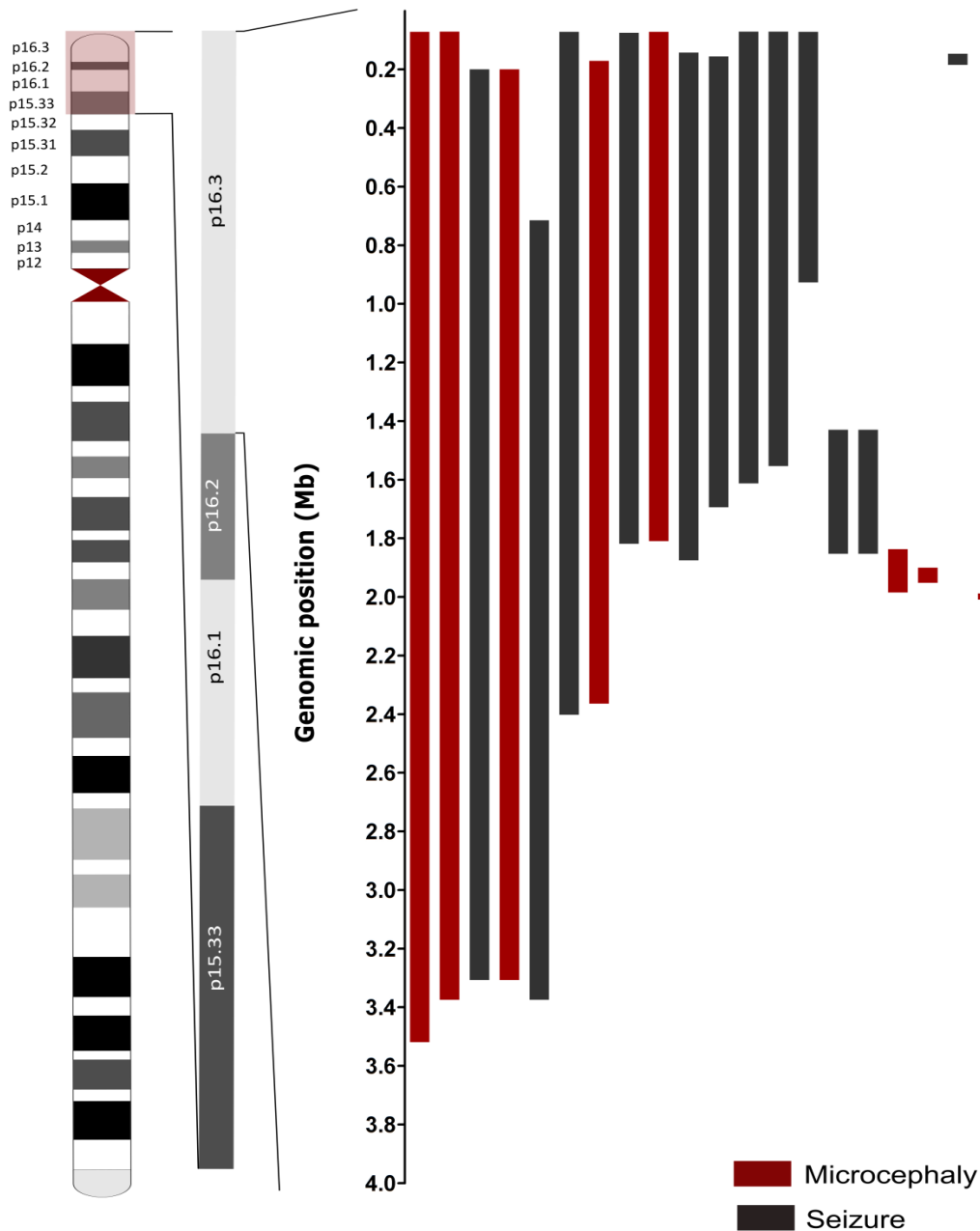


Figura 4.9.1. Região candidata associada à microcefalia e convulsão. As barras mostram o tamanho e a posição citogenômica das deleções em 4p. Barras verticais vermelhas indicam à presença de microcefalia; barras em cinza, convulsões. A região proposta baseia-se em dados de pacientes descritos no banco de dados do DECIPHER e ClinGen.

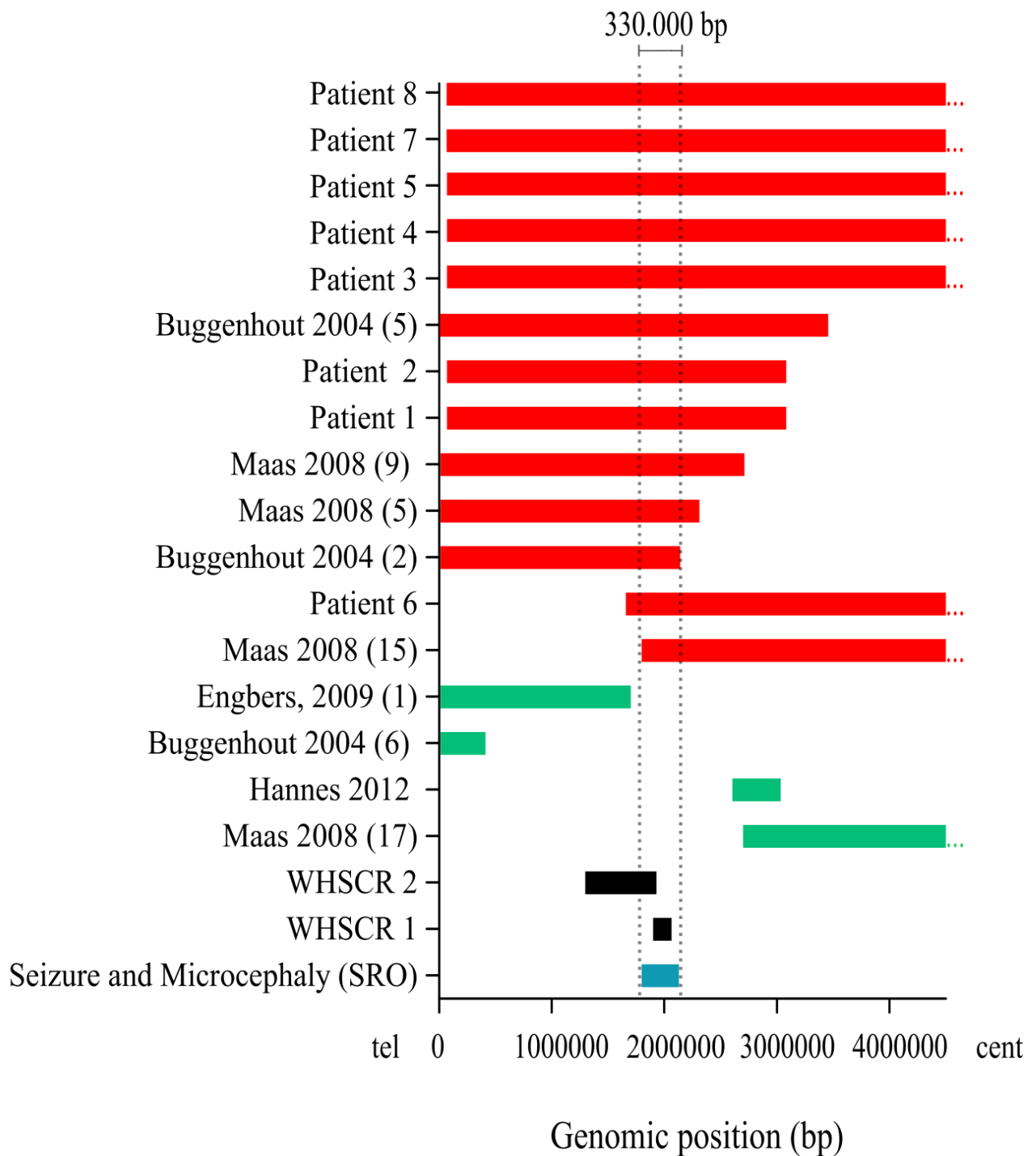


Figura 4.9.2. Definição da região candidata de susceptibilidade à microcefalia e convulsão. As barras mostram tamanhos das deleções e posição genômica em 4p. Barras horizontais vermelhas indicam à presença de ambas as condições clínicas: convulsão e microcefalia; Barras em verde indicam ausência de convulsões e microcefalia. Barras em cinza representam as regiões críticas da síndrome de Wolf-Hirschhorn. A região de sobreposição comum de susceptibilidade à microcefalia e convulsão é representada pela barra azul, cobrindo um tamanho de 330 kb (1,8 a 2,13 Mb). A região proposta é baseada em dados de pacientes avaliados nesse estudo e em dados publicados na literatura (autores indicados no eixo Y).

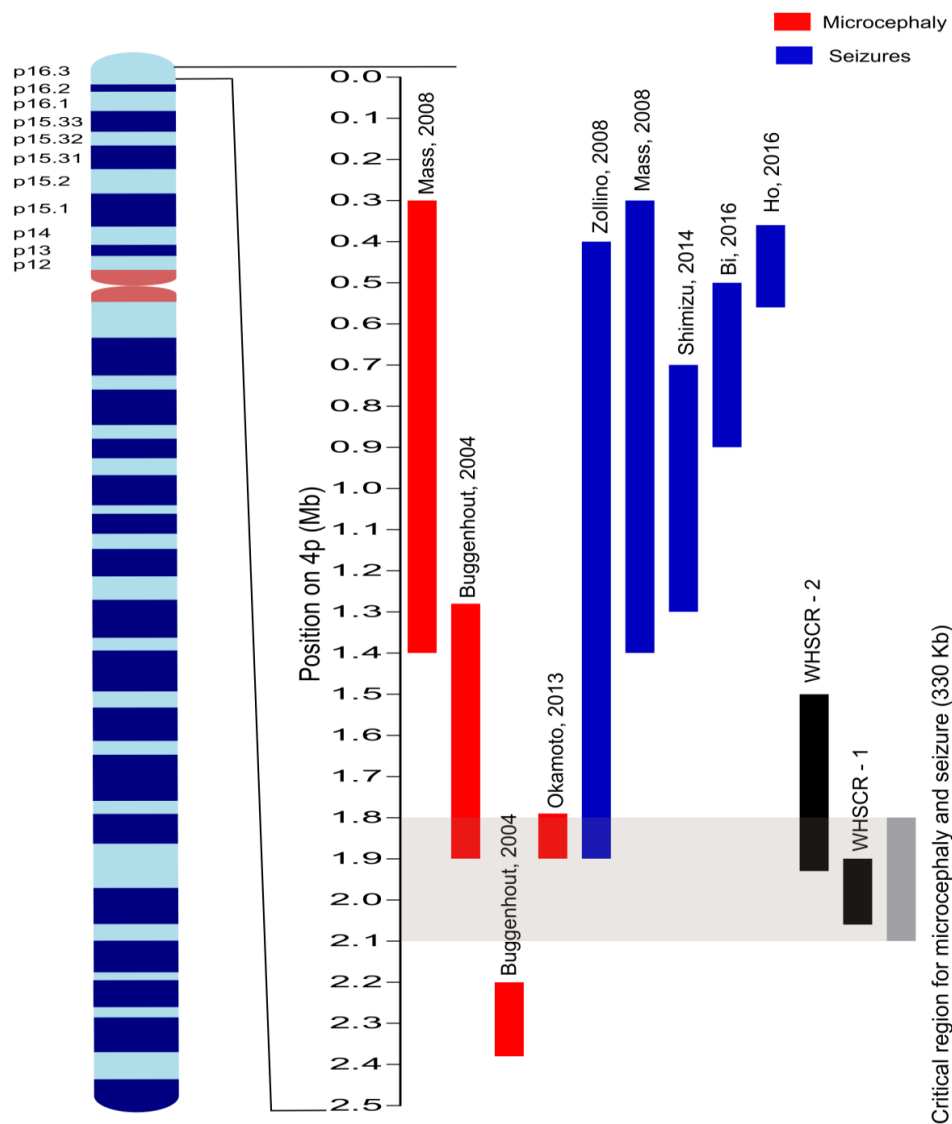


Figura 4.9.3. Comparação entre este estudo e de outros autores das regiões associadas à microcefalia e convulsão. As barras mostram tamanhos das deleções e posição genômica em 4p16.3. Barras verticais vermelhas indicam à presença de microcefalia; Barras verticais em azul, convulsões. Barras em preto representam as duas regiões críticas associadas à síndrome de Wolf-Hirschhorn. A região de sobreposição comum (SRO) de susceptibilidade à microcefalia e convulsão é representada por fundo cinza claro, e por barra em cinza. A SRO (barra cinza) proposta nesse estudo abrange um tamanho de 330 kb (1,8 a 2,13 Mb).

CAPÍTULO 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste estudo foi o de realizar, retrospectivamente, uma caracterização citogenômica da região cromossômica 4p16.3 em amostras de indivíduos com suspeita clínica de síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS). Além disso, este estudo visou a traçar um perfil citogenômico da região crítica associada a WHS utilizando métodos de análise citomolecular e de análise por meio de ferramentas de biologia de sistemas. Dessa maneira, nos propusemos a realizar uma análise de interação gênica para determinar a relevância clínica dos genes e variantes envolvidos em rearranjos cromossômicos na região crítica 4p16.3.

A WHS é uma doença rara classificada como síndrome de genes contíguos (WHS, OMIM 194190) que ocorre devido a uma deleção parcial do braço curto do cromossomo 4 na região 16.3 (4p16.3). Investir em estudos que possam caracterizar e definir a extensão dessas alterações estruturais, delinear os pontos de quebra citogenéticos, identificar o conjunto de genes deletados e pesquisar o processo de interação gênica associado à alteração cromossômica, é fundamental para que seja possível uma correlação genótipo-fenótipo. Neste trabalho estudamos uma amostra composta de dezesseis indivíduos com suspeita clínica de WHS. Entre esse, sete (2,3,4,5,9,13 e 16) eram do sexo feminino e nove (1,6,7,8,10,11,12,14 e 15) do sexo masculino. Os achados clínicos em comum na amostra foram convulsão, microcefalia, hipertelorismo e deficiência intelectual. Dismorfias faciais, retardo do crescimento e malformações cardiovasculares e renais também foram relatadas (Tabela S1, pág. 32).

Utilizando métodos de bandamento GTG, FISH e análise cromossômica por microarranjos, identificamos 16 alterações estruturais envolvendo a região 4p16.3. No total, foram mapeadas 12 deleções terminais 4p, 1 deleção intersticial 4p, 2 cromossomos em anel do cromossomo 4 e um derivativo do cromossomo 4 (der4), produto desbalanceado originado de uma translocação t(4;8)(p16.3;p23.1). As deleções envolvendo a região 4p16.3 apresentaram extensão variável, desde 3,7 Mb a 26 Mb ((Tabela S1, pág. 32).

Á partir do delineamento da posição genômica das deleções, investigamos as CNVs encontradas dentro destas regiões. A caracterização das CNVs quanto aos pontos de quebra cromossômicos, posição genômica e tamanho da alteração associadas as características clínica da amostra foram compilados e registrados. Comparamos os dados encontrados neste estudo com as informações dos bancos de dados DECIPHER e CliGen. Dados clínicos encontrados associados às alterações detectadas foram registrados e posteriormente comparados aos dados da amostra avaliada neste estudo (Anexo I). Utilizando como base as posições genômicas das alterações detectadas em nossa amostra, identificou-se os genes localizados na região 4p16.3-p15.2 e suas respectivas funções (Anexo III).

Á partir da compilação das informações obtidas por meio de diferentes métodos citogenéticos, realizou-se uma análise integrativa por meio de biologia de sistemas, avaliando a interação gênica na região crítica 4p16.3. A interação gênica e os rearranjos cromossômicos em 4p, possivelmente estão associados a variabilidade fenotípica em indivíduos com WHS. No entanto, correlações genótipo-fenótipo envolvendo a região 4p16.3, devem ainda considerar a influência de outros desequilíbrios genômicos em outras regiões do genoma ou, a presença de rearranjos moleculares complexos não identificados. Considerando que WHS é uma síndrome de genes contíguos e que apresenta um espectro variável, focalizamos na investigação de CNVs associadas às duas manifestações clínicas (convulsão e microcefalia) recorrentes na WHS. A convulsão apresenta-se em cerca de 90% dos pacientes com WHS (Battaglia et al. 2015) e a microcefalia está presente em mais de 80% dos pacientes com WHS

Á partir deste trabalho, delimitamos uma região de sobreposição em comum (SRO) na região 4p16.3. A região SRO abrange 330 kb e localiza-se em um segmento 4p terminal entre 1.8Mb e 2.13 Mb. Propusemos que a SRO delimitada nesse estudo seja uma região de susceptibilidade a convulsão e microcefalia no contexto da WHS. Esta região inclui sete genes candidatos (*LETMI*, *FGFR3*, *WHSC1*, *NELF-A*, *C4orf48*, *NAT8L* e *POLN*). Já foram propostos anteriormente pelo menos cinco intervalos em 4p16.3 associados a convulsão (Figura 9.3). A região candidata mais distal é um segmento de 197 kb a partir de 360 kb da região 4p (Ho et al. 2016). Demais regiões propostas, são definidas pelos intervalos entre 0,6-0,9Mb (Bi et al. 2016), 0,4 a 1,9Mb (Zollino et al. 2008), 0,3-1,4 Mb (Maas et al. 2007) e 0,76 a 1,3 Mb (Shimizu et al. 2014). Estas regiões incluem seis genes candidatos associados a convulsões: *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1* e *LETMI* (Endele et al. 1999; Zollino et al. 2003; Simon and Bergemann 2008; Catela et al. 2009; Engbers et al. 2009; Misceo et al. 2012; Bayindir et al. 2013; Hart et al. 2014; Shimizu et al. 2014; Zollino et al. 2014; Bi et al. 2016; Ho et al. 2016).

Neste estudo, a deleção do gene *LETMI* ocorreu em todos os indivíduos e pode indicar uma importante contribuição à presença de convulsões. Localizada na membrana mitocondrial interna, esta proteína funciona como um transportador de íons, regulando as concentrações mitocondriais de Ca (2+) e H⁺ (Jiang et al. 2009). *LETMI* têm sido frequentemente relacionado à convulsão em casos de deleção hemizigótica (Endele et al. 1999; Zollino et al. 2003; Hart et al. 2014; Shimizu et al. 2014; Bi et al. 2016). Em linhagens celulares humanas, a deleção de *LETMI* pode alterar os níveis intracelulares de Ca²⁺, uma transição mitocondrial disfuncional, a abertura dos poros e a hiperpolarização. Estas alterações nas mitocôndrias podem contribuir para o aparecimento de alguns achados clínicos na síndrome, incluindo convulsão (Khurana et al. 2013; Hart et al. 2014). Neste estudo, identificamos a deleção de *LETMI* e convulsão em todos os indivíduos, sugerindo

um envolvimento putativo deste gene. Embora exista o relato de casos sem a presença de convulsão e deleção de *LETMI*, e também de casos com a presença de convulsão sem a deleção de *LETMI* (Van Buggenhout et al. 2004; Maas et al. 2007; Misceo et al. 2012; Andersen et al. 2013; Bayindir et al. 2013), isto pode ser parcialmente explicado pela possibilidade de haver contribuição de diversos genes, e um provável sinergismo entre os genes *PIGG*, *CPLX1* e *LETMI*, frequentemente associados a convulsão em WHS (Bi et al. 2016).

Da mesma maneira, diferentes intervalos da região 4p16.3 têm sido propostos como críticos para a presença de microcefalia no contexto da WHS. O segmento mais distal proposto localiza-se entre 0.3-1.4 Mb (Maas et al. 2008). Ainda outros dois intervalos entre 1.28-1.9 Mb; 2.2-2.38 Mb (Van Buggenhout et al. 2004) e uma pequena região proximal de 1.79-1.9 Mb partir do telômero também foram propostos como de suscetibilidade a microcefalia (Okamoto et al. 2013). Dois genes deletados na região de susceptibilidade proposto por este estudo já foram associados à microcefalia em WHS. Os genes *WHSC1* (Van Buggenhout et al. 2004; Okamoto et al. 2013) e *NELF-A* (Kerzendorfer et al. 2012). A proteína expressa por *WHSC1* apresenta atividade do co-repressor da transcrição pela atividade histona metiltransferase (Kim et al. 2008; Hart et al. 2014), atuando no controle dos níveis de trimetilação H3K36 e acetilação de histonas (Lee et al. 2014). *NELF-A* codifica um membro do fator de alongamento negativo, envolvido na regulação da progressão da transcrição por RNA polimerase II (Narita et al. 2003) e maturação de mRNA de histonas (Narita et al. 2007). A haploinsuficiência de *NELF-A* em linhagens celulares em pacientes WHS está associada à progressão tardia da fase S no ciclo celular e alteração da montagem da cromatina, indicando envolvimento na patogênese da síndrome e uma possível contribuição no desenvolvimento da microcefalia (Kerzendorfer et al. 2012). Outros quatro genes também estão localizados na região de susceptibilidade proposta neste trabalho: *FGFR3* (receptor tipo 3 de fator de crescimento de fibroblastos), *NAT8L* (N-Acetiltransferase 8 Like), *POLN* (DNA Polimerase Nu) e *C4ORF48* (Cromossomo 4 com matriz de leitura 48 aberta). Estes genes não foram descritos associados diretamente à convulsão e/ou microcefalia, entretanto, podem ter um envolvimento putativo no desenvolvimento esquelético e plasticidade do cérebro humano (Colvin et al. 1996; Wiame et al. 2010; Endeley et al. 2011). *FGFR3* codifica um receptor para um fator de crescimento envolvido na mitogênese e angiogênese (Keegan et al. 1991). Fenótipos como defeitos do tecido esquelético interno foram demonstrados em ratos homocigotos para deleção de *FGFR3*, apresentando-se fenótipos normais em heterocigotos (Colvin et al. 1996). *C4ORF48*, expressa um neuropeptídeo putativo, e seu padrão de expressão sugere um potencial papel no desenvolvimento do cérebro e estruturas cerebelares humanas, bem como uma função associada à plasticidade dos neurônios no cérebro adulto (Endeley et al. 2011). *NAT8L* codifica uma proteína específica de neurônio que catalisa a síntese de NAA de L-aspartato e acetil-CoA, importante forma de

armazenamento e transporte de acetil coenzima A (Wiame et al. 2010). *POLN* expressa um membro da família de DNA-polimerase do tipo A, envolvida no reparo do DNA e na recombinação homóloga (Moldovan et al. 2010).

Há evidências de que a proteína expressa por *NELF-A*, localizado na SRO proposta por este estudo, é necessária para o recrutamento da proteína de ligação de stem-loop (SLBP), na qual regula a síntese de histonas durante a fase S (Narita et al. 2003; Zheng et al. 2003). Portanto, a haploinsuficiência de *NELF-A* e/ou *SLBP* pode afetar a progressão do ciclo celular, a replicação do DNA e a montagem da cromatina (Kerzendorfer et al. 2012). Curiosamente, *NELF-A* está localizado em WHSCR1 e *SLBP* em WHSCR2, sugerindo uma contribuição independente de ambos os genes, quando excluídos, na patogênese WHS.

A proteína WHSC1, também localizada em SRO, influencia nos níveis de histona H3 trimetilisina 36 (H3K36Me3), no entanto, H3K36Me3 pode ser reduzida por knockdown mediado por siRNA do componente NELF-E do complexo NELF (Sun and Li 2010; Lee et al. 2014). Isso indica outra associação funcional, mas agora, entre WHSC1 e *NELF-A* no controle da expressão gênica por remodelação da cromatina e regulação do alongamento da transcrição, respectivamente (Kerzendorfer et al. 2012). A identificação de associações entre *NELF-A*, *SLBP* e WHSC1, consolida a importância do envolvimento desses genes em características clínicas centrais em WHS, como malformação esquelética, características faciais e microcefalia (Van Buggenhout et al. 2004; Maas et al. 2008; Nimura et al. 2009; Kerzendorfer et al. 2012; Okamoto et al. 2013).

A correlação genótipo-fenótipo torna-se um desafio em síndromes de genes contíguos como a WHS. Mais especificamente em relação a microcefalia e/ou convulsão, estudos prévios indicam a contribuição de múltiplos genes deletados, além dos identificados na SRO proposta neste trabalho. Entretanto, a geração de dados de análise genômica que mapeiam a região crítica de uma alteração cromossômica acrescentam valiosas informações para a identificação e pesquisa de interações entre as proteínas dentro de uma região crítica. Esta análise integrativa possibilita um melhor entendimento dos mecanismos intrínsecos associados a uma síndrome. Neste estudo definiu-se a configuração citogenética e molecular de diferentes rearranjos estruturais envolvendo a região crítica 4p16.3, foram identificados genes candidatos envolvidos na patogênese da WHS e foi avaliada a possível interação gênica dentro desta região. Como resultado, definimos uma região crítica de susceptibilidade a convulsão e a microcefalia no contexto da WHS.

Além da contribuição científica no âmbito das doenças raras, este trabalho tem um impacto na comunidade, permitindo a várias famílias atendidas pela rede pública de saúde o acesso a um diagnóstico citogenético adequado. Estas ações promovem consequências positivas para a prática clínica. A identificação de uma alteração cromossômica e um correto diagnóstico citogenético são

uma importante ferramenta de auxílio ao clínico no acompanhamento de indivíduos afetados por uma síndrome. A confirmação de uma suspeita clínica de uma síndrome rara contribui significativamente no manejo da doença e aconselhamento genético. Além disto, traz a possibilidade de diminuir a angústia do indivíduo afetado e de seus familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andersen EF, Carey JC, Earl DL, Corzo D, Suttie M, Hammond P and South ST (2013) Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet* 22:464–70. doi: 10.1038/ejhg.2013.192
- Antonius T, Draaisma J, Levtschenko E, Knoers N, Renier W and Van Ravenswaaij C (2008) Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr* 167:807–810. doi: 10.1007/s00431-007-0595-8
- Battaglia A, Carey JC and South ST (2015) Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169:216–223. doi: 10.1002/ajmg.c.31449
- Battaglia A, Filippi T and Carey JC (2008) Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: Experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148:246–251. doi: 10.1002/ajmg.c.30187
- Battaglia A, Carey JC SS Wolf-Hirschhorn Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, al., Ed. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle Univ. Washington, Seattle; 1993-2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1183/>. Accessed 9 Aug 2017
- Bayindir B, Piazza E, Della Mina E, Limongelli I, Brustia F, Ciccone R, Veggiotti P, Zuffardi O and Dehghani MR (2013) Dravet phenotype in a subject with a der(4)t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene. *Eur J Med Genet* 56:551–555. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.08.003
- Bergemann AD, Cole F and Hirschhorn K (2005) The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 21:188–195. doi: 10.1016/j.tig.2005.01.008
- Bi W, Cheung SW, Breman AM and Bacino CA (2016) 4p16.3 microdeletions and microduplications detected by chromosomal microarray analysis: New insights into mechanisms and critical regions. *Am J Med Genet Part A* 170:2540–2550. doi: 10.1002/ajmg.a.37796
- Carmany EP and Bawle E V. (2011) Microduplication of 4p16.3 due to an unbalanced translocation resulting in a mild phenotype. *Am J Med Genet Part A* 155:819–824. doi: 10.1002/ajmg.a.33916
- Catela C, Bilbao-Cortes D, Slonimsky E, Kratsios P, Rosenthal N and Te Welscher P (2009) Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr1 null mice. *Dis Model Mech* 2:283–294. doi: 10.1242/dmm.002287
- Colvin JS, Bohne B a., Harding GW, McEwen DG and Ornitz DM (1996) Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 12:390–397. doi: 10.1038/ng0496-390
- Cyr AB, Nimmakayalu M, Longmuir SQ, Patil SR, Keppler-Noreuil KM and Shchelochkov OA (2011) A novel 4p16.3 microduplication distal to WHSC1 and WHSC2 characterized by oligonucleotide array with new phenotypic features. *Am J Med Genet Part A* 155:2224–2228. doi: 10.1002/ajmg.a.34120
- Dimmer KS, Navoni F, Casarin A, Trevisson E, Ende S, Winterpacht A, Salviati L and Scorrano L (2008) LETM1, deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome is required for normal mitochondrial morphology and cellular viability. *Hum Mol Genet* 17:201–214. doi: 10.1093/hmg/ddm297

- Endele S, Fuhry M, Pak S-J, Zabel BU and Winterpacht A (1999) LETM1, A Novel Gene Encoding a Putative EF-Hand Ca²⁺-Binding Protein, Flanks the Wolf–Hirschhorn Syndrome (WHS) Critical Region and Is Deleted in Most WHS Patients. *Genomics* 60:218–225. doi: 10.1006/geno.1999.5881
- Endele S, Nelkenbrecher C, Bördlein A, Schlickum S and Winterpacht A (2011) C4ORF48, a gene from the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region, encodes a putative neuropeptide and is expressed during neocortex and cerebellar development. *Neurogenetics* 12:155–163. doi: 10.1007/s10048-011-0275-8
- Engbers H, van der Smagt JJ, van 't Slot R, Vermeesch JR, Hochstenbach R and Poot M (2009) Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. *Eur J Hum Genet* 17:129–32. doi: 10.1038/ejhg.2008.168
- Estabrooks LL, Rao KW, Driscoll DA, Crandall BF, Dean JCS, Ikonen E, Korf B and Aylsworth AS (1995) Preliminary phenotypic map of chromosome 4p16 based on 4p deletions. *Am J Med Genet* 57:581–586. doi: 10.1002/ajmg.1320570413
- Gardner R (2012) *Chromosome Abnormalities And Genetic Counseling*. 4nd edition. Oxford University Press, New York, pp. 22;24;25.
- Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R et al. (2001) Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 68:874–83. doi: 10.1086/319506
- Guilherme RS, Meloni VFA, Kim CA, Pellegrino R, Takeno SS, Spinner NB, Conlin LK, Christofolini DM, Kulikowski LD and Melaragno MI (2011) Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequences. *BMC Med Genet* 12:171. doi: 10.1186/1471-2350-12-171
- Hajdu I, Ciccia A, Lewis SM and Elledge SJ (2011) Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:13130–13134. doi: 10.1073/pnas.1110081108
- Hammond P, Hannes F, Suttie M, Devriendt K, Vermeesch JR, Faravelli F, Forzano F, Parekh S, Williams S, McMullan D et al. (2012) Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 20:33–40. doi: 10.1038/ejhg.2011.135
- Hannes F, Hammond P, Quarrell O, Fryns JP, Devriendt K and Vermeesch JR (2012) A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158 A:996–1004. doi: 10.1002/ajmg.a.35299
- Hannes F, Houdt J Van, Quarrell OW, Poot M, Hochstenbach R, Fryns JP and Vermeesch JR (2010) Telomere healing following DNA polymerase arrest-induced breakages is likely the main mechanism generating chromosome 4p terminal deletions. *Hum Mutat* 31:1343–1351. doi: 10.1002/humu.21368
- Hart L, Rauch A, Carr AM, Vermeesch JR and O'Driscoll M (2014) LETM1 haploinsufficiency causes mitochondrial defects in Wolf-Hirschhorn syndrome patient cells: implications for dissecting underlying pathomechanisms in this condition. *Dis Model Mech* 44:535–545. doi: 10.1242/dmm.014464
- Hirschhorn K (2008) A short history of the initial discovery of the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148:244–245. doi: 10.1002/ajmg.c.30186
- Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, Sdano MR, Vanzo RJ, Martin MM, Peiffer A, Lambert CG,

- Calhoun A et al. (2016) Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 1–8. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103626
- Izumi K, Okuno H, Maeyama K, Sato S, Yamamoto T, Torii C, Kosaki R, Takahashi T and Kosaki K (2010) Interstitial microdeletion of 4p16.3: Contribution of WHSC1 haploinsufficiency to the pathogenesis of developmental delay in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* 152:1028–1032. doi: 10.1002/ajmg.a.33121
- Jiang D, Zhao L and Clapham DE (2009) Genome-Wide RNAi Screen Identifies Letm1 as a Mitochondrial Ca²⁺/H⁺ Antiporter. *Science* (80-) 326:144–147. doi: 10.1126/science.1175145
- Keegan K, Johnson DE, Williams LT and Hayman MJ (1991) Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR-3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:1095–1099. doi: 10.1073/pnas.88.4.1095
- Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R, Abramowicz I, Carpenter G, Vermeesch JR and O’Driscoll M (2012) Characterizing the functional consequences of haploinsufficiency of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet* 21:2181–2193. doi: 10.1093/hmg/dds033
- Khurana DS, Valencia I, Goldenthal MJ and Legido A (2013) Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 20:176–187. doi: 10.1016/j.spen.2013.10.001
- Kim J-Y, Kee HJ, Choe N-W, Kim S-M, Eom G-H, Baek HJ, Kook H, Kook H and Seo S-B (2008) Multiple Myeloma-Related WHSC1/MMSET Isoform RE-IIBP Is a Histone Methyltransferase with Transcriptional Repression Activity. *Mol Cell Biol* 28:2023–2034. doi: 10.1128/MCB.02130-07
- Lee YF, Nimura K, Lo WN, Saga K and Kaneda Y (2014) Histone H3 lysine 36 methyltransferase Whsc1 promotes the association of Runx2 and p300 in the activation of bone-related genes. *PLoS One* 9:1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0106661
- Maas NMC, Van Buggenhout G, Hannes F, Thienpont B, Sanlaville D, Kok K, Midro A, Andrieux J, Anderlid B-M, Schoumans J et al. (2007) Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet* 45:71–80. doi: 10.1136/jmg.2007.052910
- McQuibban AG, Joza N, Megighian A, Scorzeto M, Zanini D, Reipert S, Richter C, Schweyen RJ and Nowikovsky K (2010) A Drosophila mutant of LETM1, a candidate gene for seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet* 19:987–1000. doi: 10.1093/hmg/ddp563
- Misceo D, Baroy T, Helle JR, Braaten, Fannemel M and Frengen E (2012) 1.5Mb deletion of chromosome 4p16.3 associated with postnatal growth delay, psychomotor impairment, epilepsy, impulsive behavior and asynchronous skeletal development. *Gene* 507:85–91. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.021
- Moldovan G-L, Madhavan M V, Mirchandani KD, McCaffrey RM, Vinciguerra P and D’Andrea AD (2010) DNA polymerase POLN participates in cross-link repair and homologous recombination. *Mol Cell Biol* 30:1088–96. doi: 10.1128/MCB.01124-09
- Nahara k, Himoto Y, Yokoyama Y, Kasai R, Hata A, Kikkawa k, Takahashi Y, Wkita Y, Kimura S KH (1984) The critical monosomic segment in 4p- syndrome: a high-resolution banding study on five inherited cases. *J Hum Genet* 29:403–413.
- Narita T, Yamaguchi Y, Yano K, Chanarat S, Wada T, Kim D, Hasegawa J, Omori M, Inukai N, Sugimoto S et al. (2003) Human Transcription Elongation Factor NELF : Identification of Novel Subunits and Reconstitution of the Functionally Active Complex Human Transcription Elongation Factor NELF : Identification of Novel Subunits and Reconstitution of the Functionally Active. *Mol*

Cell Biol 23:1863–1873. doi: 10.1128/MCB.23.6.1863

Narita T, Yung TMC, Yamamoto J, Tsuboi Y, Tanabe H, Tanaka K, Yamaguchi Y and Handa H (2007) NELF Interacts with CBC and Participates in 3' End Processing of Replication-Dependent Histone mRNAs. *Mol Cell* 26:349–365. doi: 10.1016/j.molcel.2007.04.011

Nimura K, Ura K, Shiratori H, Ikawa M, Okabe M, Schwartz RJ and Kaneda Y (2009) A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf–Hirschhorn syndrome. *Nature* 460:287–291. doi: 10.1038/nature08086

Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K and Yamamoto T (2013) 109kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161:1465–1469. doi: 10.1002/ajmg.a.35910

Paskulin GA, Riegel M, Cotter PD, Kiss A, Rosa RFM, Zen PRG, Mombach R and Graziadio C (2009) Inv dup del(4)(:p13→p16.3::p16.3→qter) in a girl without typical manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* 149:1302–1307. doi: 10.1002/ajmg.a.32888

Piccione M, Salzano E, Vecchio D, Ferrara D, Malacarne M, Pierluigi M, Ferrara I and Corsello G (2015) 4p16.1-p15.31 duplication and 4p terminal deletion in a 3-years old Chinese girl: Array-CGH, genotype-phenotype and neurological characterization. *Eur J Paediatr Neurol* 19:477–483. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.02.002

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Doerr H, Trautmann U, Altherr M, Pfeiffer R and Reis A (2001) Rapid Publication First Known Microdeletion Within the Wolf- Hirschhorn-Syndrome Critical Region Re ® nes Genotype ± Phenotype Correlation. 342:338–342.

Riegel M (2014) Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. *Genet Mol Biol* 37:194–209. doi: 10.1590/S1415-47572014000200006

Roselló M, Monfort S, Orellana C, Ferrer-Bolufer I, Quiroga R, Oltra S and Martínez F (2009) Submicroscopic duplication of the wolf-hirschhorn critical region with a 4p terminal deletion. *Cytogenet Genome Res* 125:103–108. doi: 10.1159/000227833

Rutherford EL and Lowery LA (2016) Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol* 420:1–10. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.10.012

Saloura V, Cho H-S, Kiyotani K, Alachkar H, Zuo Z, Nakakido M, Tsunoda T, Seiwert T, Lingen M, Licht J et al. (2015) WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Cancer Res* 13:293–304. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0292-T

Schinzel A (2000) Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2nd edition. Walter de Gruyter, Berlin.

Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS and Quarrell OW (2001) An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 38:674–9. doi: 10.1136/jmg.38.10.674

Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y et al. (2014) Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part A* 164:597–609. doi: 10.1002/ajmg.a.36308

Simon R and Bergemann AD (2008) Mouse models of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148:275–280. doi: 10.1002/ajmg.c.30184

- South ST, Hannes F, Fisch GS, Vermeesch JR and Zollino M (2008a) Pathogenic significance of deletions distal to the currently described Wolf-Hirschhorn syndrome critical regions on 4p16.3. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148:270–274. doi: 10.1002/ajmg.c.30188
- South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC and Brothman AR (2008b) Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet* 16:45–52. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201915
- Soysal Y, Balci S, Hekimler K, Liehr T, Ewers E, Schoumans J, Bui TH, İçduygu FM, Kosyakova N and Imirzalioglu N (2009) Characterization of double ring chromosome 4 mosaicism associated with bilateral hip dislocation, cortical dysgenesis, and epilepsy. *Am J Med Genet Part A* 149:2782–2787. doi: 10.1002/ajmg.a.33069
- Stec I, Wright JT, Ommen VBG, Boer JAP, Haeringen VA, Moorman MFA, Altherr RM, Dunnen DTJ (1998) WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a *Drosophila* dysmorphia gene maps in the Wolf–Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma. *Human Molecular Genetics* 7:1071–1082.
- Sun J and Li R (2010) Human negative elongation factor activates transcription and regulates alternative transcription initiation. *J Biol Chem* 285:6443–6452. doi: 10.1074/jbc.M109.084285
- Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, Matthijs G, de Ravel T, Devriendt K, Fryns JP et al. (2004) Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. *J Med Genet* 41:691–698. doi: 10.1136/jmg.2003.016865
- Watson CT, Tomas M-B, Sharp AJ and Mefford HC (2014) The Genetics of Microdeletion and Microduplication Syndromes: An Update. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 15:215–244. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153408
- Wiame E, Tyteca D, Pierrot N, Collard F, Amyere M, Noel G, Desmedt J, Nassogne M-C, Vikkula M, Octave J-N et al. (2010) Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacetylaspartia. *Biochem J* 425:127–136. doi: 10.1042/BJ20091024
- Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O and Gillissen-Kaesbach G (2000) Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: Analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet* 8:519–526. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200498
- Wilson MG, Towner JW, Coffin GS, Ebbin AJ, Siris E and Brager P (1981) Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome [del(4p)]. *Hum Genet* 59:297–307. doi: 10.1007/BF00295461
- Wright TJ, Costa JL, Naranjo C, Francis-West P and Altherr MR (1999) Comparative Analysis of a Novel Gene from the Wolf–Hirschhorn/Pitt–Rogers–Danks Syndrome Critical Region. *Genomics* 59:203–212. doi: 10.1006/geno.1999.5871
- Wright TJ, Ricke DO, Denison K, Abmayr S, Cotter PD, Hirschhorn K, Keinänen M, McDonald-McGinn D, Somer M, Spinner N et al. (1997) A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region. *Hum Mol Genet* 6:317–324. doi: 10.1093/hmg/6.2.317
- Yao Q, Wang L, Yao B, Gao H, Li W, Xia X, Shi Q and Cui Y (2014) Meiotic prophase I defects in an oligospermic man with Wolf-Hirschhorn syndrome with ring chromosome 4. *Mol Cytogenet* 7:45. doi: 10.1186/1755-8166-7-45
- Zheng L, Dominski Z, Yang X-C, Elms P, Raska CS, Borchers CH and Marzluff WF (2003) Phosphorylation of stem-loop binding protein (SLBP) on two threonines triggers degradation of SLBP, the sole cell cycle-regulated factor required for regulation of histone mRNA processing, at

the end of S phase. *Mol Cell Biol* 23:1590–601. doi: 10.1128/MCB.23.5.1590-1601.2003

Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, Mastroiacovo P, Wright TJ, Sorge G, Selicorni A, Tenconi R, Zappala A, Battaglia A et al. (2000) Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 94:254–261. doi: 10.1002/1096-8628(20000918)94:3<254::AID-AJMG13>3.0.CO;2-7 [pii]

Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G and Neri G (2003) Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet* 72:590–597. doi: 10.1086/367925

Zollino M, Lecce R, Selicorni A, Murdolo M, Mancuso I, Marangi G, Zampino G, Garavelli L, Ferrarini A, Rocchi M et al. (2004) A double cryptic chromosome imbalance is an important factor to explain phenotypic variability in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 12:797–804. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201203

Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L and Neri G (2008) On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 148:257–269. doi: 10.1002/ajmg.c.30190

Zollino M, Orteschi D, Ruitter M, Pfundt R, Steindl K, Cafiero C, Ricciardi S, Contaldo I, Chieffo D, Ranalli D et al. (2014) Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome-Associated seizures disorder. *Epilepsia* 55:849–857. doi: 10.1111/epi.12617

ANEXOS

ANEXO I – DADOS CLÍNICOS

Tabela 1. Achados clínicos descritos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3 (chr4:71552-3845097). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #1, referência 15749.

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894	272155
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74	1,89
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677	119071
Posição genômica final	3845097	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995	2009727
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	<u>2797</u>	4676	279894	272155
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74	1,89
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677	119071
Posição genômica final	3845097	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995	2009727
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599	
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D	F	F	
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	
Posição genômica início	71552	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	
Posição genômica final	3845097	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
Deficiência intelectual	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Malformações:														
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51
Posição genômica início	71552	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598
Posição genômica final	3845097	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 5.1.

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	M	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	71552	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	3845097	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Gerais:										
Microcefalia	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:										
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:										
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	M	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	71552	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	3845097	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Dismorfias:										
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:										
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:										
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

	DECIPHER						ClinGen					
Referência Citogenética	15749	308614	259123	292827	262543	285672	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	F	M	F	M	M	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	3845097	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Gerais:												
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	S/R	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipopspádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação tabela 1

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	15749	308614	259123	292827	262543	285672	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	F	M	F	M	M	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,77	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	3845097	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806

Dismorfias:

Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Radiologia:

Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Malformações:

Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 2. Achados clínicos descritos associados à duplicação no segmento cromossômico 8p23.3 – 23.1 (chr8:221611-11841901). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen . Paciente #1, referência 15749.

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	291610	285503	252360	283408	262054	314994	252360	262983	249540	2368	610	290213	331513	288156
Gênero	M	M	F	F	M	M	F	F	F	D	M	F -----	M	F	D
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.2	p23.3	p23.3	p23.3
Ponto de quebra proximal	p23.1	p23.2	p23.1	~~	p23.2	p23.1	p23.2	~~	~~	p23.2	p23.2	p23.1	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	1,98	7,53	0,064	4,366	7,597	4,318	0,59	0,589	1,936	4,984	6,21	0,269	0,269	0,74
Posição genômica início	221611	221611	221601	224765	311977	360157	360389	449281	450006	487634	487634	487643	590399	590399	686598
Posição genômica final	11841901	2206217	7753593	288938	4678847	7957314	4678847	1039793	1039748	2423869	5471879	6697917	860051	860051	1427222
Gerais:															
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:															
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:															
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	291610	285503	252360	283408	262054	314994	252360	262983	249540	2368	610	290213	331513	288156
Gênero	M	M	F	F	M	M	F	F	F	D	M	F-----	M	F	D
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.3	p23.2	p23.3	p23.3	p23.3
Ponto de quebra proximal	p23.1	p23.2	p23.1	~~	p23.2	p23.1	p23.2	~~	~~	p23.2	p23.2	p23.1	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	1,98	7,53	0,064	4,366	7,597	4,318	0,59	0,589	1,936	4,984	6,21	0,269	0,269	0,74
Posição genômica início	221611	221611	221601	224765	311977	360157	360389	449281	450006	487634	487634	487643	590399	590399	686598
Posição genômica final	11841901	2206217	7753593	288938	4678847	7957314	4678847	1039793	1039748	2423869	5471879	6697917	860051	860051	1427222
Dismorfias:															
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:															
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:															
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	254189	332747	275284	314280	249114	253654	289159	289620	314265	325769	1617	280494	284368	286720
Gênero	M	M	F	F	M	F	F	D	D	M	F	F	M	F	F
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	2,201	0,206	0,953	0,439	0,429	0,175	0,163	0,163	0,186	0,366	0,686	4,448	0,842	2,759
Posição genômica início	221611	3701806	4208151	4767537	5721359	5897624	6129089	6139426	6139426	6416469	6677838	7169406	7273022	7303177	7753514
Posição genômica final	11841901	5903523	4414654	5721438	6161216	6327284	6304824	6302540	6302540	6603440	7044056	7855766	11721664	8145260	10513056
 Gerais:															
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Padrão Dismórfico:															
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Malformações:															
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hispópádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	254189	332747	275284	314280	249114	253654	289159	289620	314265	325769	1617	280494	284368	286720
Gênero	M	M	F	F	M	F	F	D	D	M	F	F	M	F	F
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.2	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	2,201	0,206	0,953	0,439	0,429	0,175	0,163	0,163	0,186	0,366	0,686	4,448	0,842	2,759
Posição genômica início	221611	3701806	4208151	4767537	5721359	5897624	6129089	6139426	6139426	6416469	6677838	7169406	7273022	7303177	7753514
Posição genômica final	11841901	5903523	4414654	5721438	6161216	6327284	6304824	6302540	6302540	6603440	7044056	7855766	11721664	8145260	10513056
Dismorfias:															
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:															
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:															
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288140	289649	331109	258439	250048	259716	255293	289432	287840	290261	287928	288102	330157	296542	290836	
Gênero	M	M	D	M	M	M	M	F	D	D	D	D	F	D	D	M	
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,93	0,281	3,702	3,675	3,54	0,418	0,204	0,096	0,106	0,106	0,541	0,541	0,768	0,634	0,027	
Posição genômica início	221611	7927923	8072686	8103637	8130650	8191984	7	0	0	0	0	9464462	9464462	2	3	6	
Posição genômica final	11841901	8857934	8353809	1180583	1180594	1173295	864835	871885	941096	942024	942024	1000581	1000581	1114507	1184191	1141968	
Gerais:																	
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Convulsões	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
Retardo do Crescimento	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Deficiência intelectual	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Padrão Dismórfico:																	
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Malformações:																	
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Renais	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

Referência Citogenética	15749	288140	289649	331109	258439	250048	259716	255293	289432	287840	290261	287928	288102	330157	296542	290836
Gênero	M	M	D	M	M	M	M	F	D	D	D	D	F	D	D	M
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,93	0,281	3,702	3,675	3,54	0,418	0,204	0,096	0,106	0,106	0,541	0,541	0,768	0,634	0,027
Posição genômica início	221611	7927923	8072686	8103637	8130650	8191984	8229897	8514050	9313720	9313720	9313720	9464462	9464462	10358342	11207603	11391776
Posição genômica final	11841901	8857934	8353809	11805830	11805940	11732958	8648358	8718859	9410968	9420245	9420245	10005818	10005818	11145076	11841911	11419685
Dismorfias:																
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:																
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:																
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	15749	254290	280883	281495	287180	576814	575837	1603320	1603936	584044	1602517	1603331	1603498	1601582	1603489	160131
Gênero	M	F	F	M	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,374	0,158	0,158	0,158	1,026	0,234	0,583	0,91	0,91	0,636	0,636	0,636	0,91	0,91	0,91
Posição genômica início	221611	11431196	11683623	11683623	11683623	7053186	7169490	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510
Posição genômica final	11841901	11805830	11841911	11841911	11841911	8079920	7403681	7752596	8079912	8079912	7806227	7806227	7806227	8079912	8079912	8079912
Gerais:																
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:																
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:																
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Palato fendido	S/R	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	15749	254290	280883	281495	287180	576814	575837	1603320	1603936	584044	1602517	1603331	1603498	1601582	1603489	160131
Gênero	M	F	F	M	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,374	0,158	0,158	0,158	1,026	0,234	0,583	0,91	0,91	0,636	0,636	0,636	0,91	0,91	0,91
Posição genômica início	221611	11431196	11683623	11683623	11683623	7053186	7169490	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510	7169510
Posição genômica final	11841901	11805830	11841911	11841911	11841911	8079920	7403681	7752596	8079912	8079912	7806227	7806227	7806227	8079912	8079912	8079912
Dismorfias:																
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:																
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:																
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

ClinGen

Referência Citogenética	15749	1601806	1603470	1604741	583987	1604553	584134	1604182	1603027	575734	575594	578037	583892	706709	578103	1602731	
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.2	p23.1	p23.1	
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,906	0,513	0,84	0,84	0,84	0,84	0,891	0,811	0,438	0,811	0,811	0,537	0,953	0,708	0,081	
Posição genômica início	221611	7169510	7239471	7239471	7239471	7239161	7239471	7239471	7268825	7268819	7268819	7268819	7268825	7268825	7371630	11590294	
Posição genômica final	11841901	8130631	7752596	8079912	8079912	81305393	8079912	8130631	8079912	7752586	8079920	8079920	7806227	8222024	8079920	11672038	
Gerais:																	
Microcefalia	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:																	
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:																	
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipopládia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 2

ClinGen

Referência Citogenética	15749	1601806	1603470	1604741	583987	1604553	584134	1604182	1603027	575734	575594	578037	583892	706709	578103	1602731
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p23.3	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.1	p23.2	p23.1	p23.1
Ponto de quebra proximal	p23.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,62	0,906	0,513	0,84	0,84	0,84	0,84	0,891	0,811	0,438	0,811	0,811	0,537	0,953	0,708	0,081
Posição genômica início	221611	7169510	7239471	7239471	7239471	7239161	7239471	7239471	7268825	7268819	7268819	7268819	7268825	7268825	7371630	11590294
Posição genômica final	11841901	8130631	7752596	8079912	8079912	81305393	8079912	8130631	8079912	7752586	8079920	8079920	7806227	8222024	8079920	11672038
Dismorfias:																
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:																
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:																
Intestinais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 3 Achados clínicos descritos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p16.1 (chr4:71552-3845097). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #2, referência 10500.

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894
Gênero	F	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3.733	0.469	1.48	1.54	3.3	3.77	0.614	3.7	0.855	1.74	3.45	1.74
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677
Posição genômica final	3845097	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995
Gerais:												
Microcefalia	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Deficiência intelectual	S/R	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Prognóstico reservado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894
Gênero	F	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3.733	0.469	1.48	1.54	3.3	3.77	0.614	3.7	0.855	1.74	3.45	1.74
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677
Posição genômica final	3845097	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglífos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M:masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928
Gênero	F	F	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3.733	1.89	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.042	0.645	1.73	1.54	3.11
Posição genômica início	71552	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630
Posição genômica final	3845097	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638
Gerais:												
Microcefalia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Convulsões	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Prognóstico reservado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928
Gênero	F	F	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,733	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11
Posição genômica início	71552	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630
Posição genômica final	3845097	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	F	F	F	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,733	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	71552	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	3845097	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Gerai:												
Microcefalia	S/R	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Prognóstico reservado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	S/R	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	S/R	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

DECIPHER

Referência Citogenética	10500	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	F	F	F	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,733	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	71552	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	3845097	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

	DECIPHER						ISCA					
Referência Citogenética	10500	308614	259123	292827	262543	285672	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	F	F	M	F	M	M	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,733	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	3845097	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Gerai:												
Microcefalia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	S/R	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 3

	DECIPHER						ISCA					
Referência Citogenética	10500	308614	259123	292827	262543	285672	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	F	F	M	F	M	M	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	3,733	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	3845097	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 4. Achados clínicos descritos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p16.1 (chr4:71552-7247179). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #3, referência 15614.

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	7247179	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	7247179	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	256885	<u>2797</u>	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	7247179	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308
Gerais:													
Microcefalia	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	256885	<u>2797</u>	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	7247179	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308

Dismorfias:

Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Radiologia:

Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Malformações:

Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151
Gênero	F	D	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182
Posição genômica início	71552	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058
Posição genômica final	7247179	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Deficiência intelectual	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151
Gênero	F	D	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182
Posição genômica início	71552	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058
Posição genômica final	7247179	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615
Pés e mãos pequenos													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita													
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais													
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina													
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal													
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga													
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia													
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	270581	1098	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873
Gênero	F	M	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,147	6,31	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048
Posição genômica início	71552	1837887	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521
Posição genômica final	7247179	1985244	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391
 Gerais:													
Microcefalia	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hispópádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER

Referência Citogenética	15614	270581	1098	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873
Gênero	F	M	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,147	6,31	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048
Posição genômica início	71552	1837887	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521
Posição genômica final	7247179	1985244	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER ClinGen

Referência Citogenética	15614	290122	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.2	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,048	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	5730521	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	7247179	5779391	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 4

DECIPHER ClinGen

Referência Citogenética	15614	290122	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.2	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	7,75	0,048	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	5730521	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	7247179	5779391	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Pés e mãos pequenos														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita														
	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais														
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar														
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises														
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais														
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina														
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal														
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga														
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia														
	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 5. Achados clínicos descritos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p16.1 (chr4:71552-8173925). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #4, referência 10289.

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	8173925	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das pálpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	8173925	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756

Dismorfias:

Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Radiologia:

Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Malformações:

Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	256885	<u>2797</u>	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	8173925	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308
Gerais:														
Microcefalia	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	256885	<u>2797</u>	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	8173925	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308

Dismorfias:

Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Radiologia:

Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose rádio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Malformações:

Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581
Gênero	F	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147
Posição genômica início	71552	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887
Posição genômica final	8173925	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581
Gênero	F	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147
Posição genômica início	71552	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887
Posição genômica final	8173925	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	1098	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873	290122
Gênero	F	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2
Ponto de quebra proximal	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	6,31	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048	0,048
Posição genômica início	71552	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521	5730521
Posição genômica final	8173925	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391	5779391
 Gerais:													
Microcefalia	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
 Malformações:													
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

DECIPHER

Referência Citogenética	10289	1098	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873	290122
Gênero	F	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2
Ponto de quebra proximal	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	6,31	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048	0,048
Posição genômica início	71552	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521	5730521
Posição genômica final	8173925	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391	5779391
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

ISCA

Referência Citogenética	10289	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	8173925	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 5

ISCA

Referência Citogenética	10289	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	8173925	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 6. Achados clínicos descritos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p16.1 (chr4:71552-8900564). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #5, referência 11265.

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	8900564	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	331646	289649	288500	263569	285503	293489	288001	287892	291456	252491	252479	252482	314306
Gênero	F	F	D	F	M	F	F	D	D	M	F	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	5,44	6,05	8,66	0,614	3,7	6,05	8,6	3,78
Posição genômica início	71552	71553	71553	71553	71552	71552	71552	71553	71553	72247	72247	72247	72247	72320
Posição genômica final	8900564	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	5506588	6124891	8732736	686681	3770412	6125018	8667751	3848756
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	256885	2797	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	8900564	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308
Gerais:														
Microcefalia	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	S/R	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; “S/R” sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	256885	2797	4676	280834	279894	284559	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436
Gênero	F	M	D	M	F	F	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	p16.1	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,855	1,74	3,45	8,59	1,74	7,82	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Posição genômica início	71552	72447	72447	72447	72447	75677	75677	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084
Posição genômica final	8900564	927839	1810090	3519927	8667051	1819995	7897940	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	1098
Gênero	F	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	6,31
Posição genômica início	71552	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1846234
Posição genômica final	8900564	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	8151890
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	263421	302018	257053	1928	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	1098
Gênero	F	M	F	M	D	F	F	D	M	F	F	M	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	6,31
Posição genômica início	71552	143113	143413	156100	200630	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1846234
Posição genômica final	8900564	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	8151890
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873	290122	1617	250823
Gênero	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D	D	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048	0,048	0,204	0,11
Posição genômica início	71552	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521	5730521	8202891	8227651
Posição genômica final	8900564	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391	5779391	8407210	8338533
Gerais:														
Microcefalia	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Retardo do Crescimento	S/R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

DECIPHER

Referência Citogenética	11265	286913	289699	270501	308614	259123	292827	262543	285672	296513	289873	290122	1617	250823
Gênero	F	M	M	M	F	M	F	M	M	M	D	D	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	2,77	0,048	0,048	0,204	0,11
Posição genômica início	71552	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4441881	5730521	5730521	8202891	8227651
Posição genômica final	8900564	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	7212894	5779391	5779391	8407210	8338533
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 6

	DECIPHER				ISCA										
Referência Citogenética	11265	288780	278627	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,144	0,19	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	8258559	8416549	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	8900564	8403088	8607464	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Gerais:															
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Retardo do Crescimento	S/R	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:															
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:															
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; “S/R” sem registro.

Continuação da tabela 6

	DECIPHER			ISCA											
Referência Citogenética	11265	288780	278627	583094	577943	582126	582190	582188	577957	583048	577945	577962	575330	575255	576471
Gênero	F	D	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	p16.2	p16.1	p16.1	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	8,8	0,144	0,19	0,041	2,32	3,49	4,28	4,28	5,14	6,17	7,75	4,32	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	71552	8258559	8416549	72447	72247	72447	72447	72447	72447	72447	72447	85040	147582	147582	1814763
Posição genômica final	8900564	8403088	8607464	113583	2402086	3563382	4360445	4360445	5214111	6245152	7831152	4407509	185425	185425	1850806
Dismorfias:															
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:															
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:															
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 7. Achados clínicos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p15.33 (pontos de quebra - chr4:1729442-12802689). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #6, referência 8079.

DECIPHER

Referência Citogenética	8079	272047	<u>298151</u>	270581	1098	286913	<u>289699</u>	270501	308614	<u>259123</u>	<u>292827</u>
Gênero	M	F	<u>M</u>	M	F	M	<u>M</u>	M	F	<u>M</u>	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	p16.3	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	<u>p16.3</u>
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0,267	<u>0,182</u>	0,147	6,31	0,051	<u>1,56</u>	0,021	0,529	<u>0,164</u>	<u>0,104</u>
Posição genômica início	1729442	1742590	1827058	1837887	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483
Posição genômica final	12802689	2009643	2009615	1985244	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568
Gerais:											
Microcefalia	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:											
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 7

DECIPHER

Referência Citogenética	8079	272047	<u>298151</u>	270581	1098	286913	<u>289699</u>	270501	308614	<u>259123</u>	<u>292827</u>
Gênero	M	F	<u>M</u>	M	F	M	<u>M</u>	M	F	<u>M</u>	<u>F</u>
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	p16.3	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	<u>p16.3</u>
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	~~	p16.1	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0,267	<u>0,182</u>	0,147	6,31	0,051	<u>1,56</u>	0,021	0,529	<u>0,164</u>	<u>0,104</u>
Posição genômica início	1729442	1742590	1827058	1837887	1846234	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483
Posição genômica final	12802689	2009643	2009615	1985244	8151890	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568
Dismorfias:											
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:											
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 7

DECIPHER

Referência Citogenética	8079	262543	285672	4453	296513	248510	289873	290122	254460	1617	250823
Gênero	M	M	M	M	M	D	D	D	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	p16.1	p16.1	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0,342	0,063	5,32	2,77	8,23	0,048	0,048	2,76	0,204	0,11
Posição genômica início	1729442	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651
Posição genômica final	12802689	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533
Gerais:											
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:											
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 7

DECIPHER

Referência Citogenética	8079	262543	285672	4453	296513	248510	289873	290122	254460	1617	250823
Gênero	M	M	M	M	M	D	D	D	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	p16.1	p16.1	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0,342	0,063	5,32	2,77	8,23	0,048	0,048	2,76	0,204	0,11
Posição genômica início	1729442	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651
Posição genômica final	12802689	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533
Dismorfias:											
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:											
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactília	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 7

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	8079	288780	278627	288374	256134	286236	331105	576471	580525
Gênero	M	<u>D</u>	<u>F</u>	<u>D</u>	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>F</u>	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	~~	p15.33	~~	~~	~~	p15.33
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0.144	0.19	1.19	0.94	0,283	0.289	0,036	0,957
Posição genômica início	1729442	8258559	8416549	9370782	10423951	11881248	11909503	1814763	10747826
Posição genômica final	12802689	8403088	8607464	10556432	11364693	12165095	12198981	1850806	11705504
Gerais:									
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	+	+	+	-	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:									
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:									
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Cerebrais	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Palato fendido	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; “+”: Clínica presente; “-”: clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 7

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	8079	288780	278627	288374	256134	286236	331105	576471	580525
Gênero	M	<u>D</u>	<u>F</u>	<u>D</u>	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>F</u>	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.33	~~	~~	~~	p15.33	~~	~~	~~	p15.33
Tamanho da deleção (Mb)	11,073	0,144	0,19	1,19	0,94	0,283	0,289	0,036	0,957
Posição genômica início	1729442	8258559	8416549	9370782	10423951	11881248	11909503	1814763	10747826
Posição genômica final	12802689	8403088	8607464	10556432	11364693	12165095	12198981	1850806	11705504
Dismorfias:									
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:									
Atraso de maturação óssea	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:									
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 8. Achados clínicos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p15.2 (chr4:68345-24473084). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #7, referência 15748.

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894	272155
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74	1,89
Posição genômica início	68345	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677	119071
Posição genômica final	24473084	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995	2009727
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894	272155
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74	1,89
Posição genômica início	68345	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677	119071
Posição genômica final	24473084	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995	2009727
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51
Posição genômica início	68345	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598
Posição genômica final	24473084	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Convulsões	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928	266946	2599
Gênero	M	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11	3,72	2,51
Posição genômica início	68345	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630	471352	1075598
Posição genômica final	24473084	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638	4190247	3587919
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglífos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

z	15748	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501	308614	259123	292827
Gênero	M	D	M	F	F	M	M	M	M	M	F	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104
Posição genômica início	68345	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483
Posição genômica final	24473084	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Palato fendido	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501	308614	259123	292827
Gênero	M	D	M	F	F	M	M	M	M	M	F	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021	0,529	0,164	0,104
Posição genômica início	68345	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629	2110075	2837653	2968483
Posição genômica final	24473084	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787	2702441	3301865	3072568
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	262543	285672	<u>4453</u>	<u>296513</u>	<u>248510</u>	<u>289873</u>	<u>290122</u>	<u>254460</u>	<u>1617</u>	250823	<u>288780</u>	<u>278627</u>
Gênero	M	M	M	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>F</u>	<u>F</u>	F	<u>D</u>	<u>F</u>
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	<u>p16.3</u>	<u>p16.3</u>	<u>p16.3</u>	<u>p16.2</u>	<u>p16.2</u>	<u>p16.1</u>	<u>p16.1</u>	p16.1	<u>p16.1</u>	<u>p16.1</u>
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	p16.1	p16.1	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,342	0,063	<u>5,32</u>	<u>2,77</u>	<u>8,23</u>	<u>0,048</u>	<u>0,048</u>	<u>2,76</u>	<u>0,204</u>	0,11	<u>0,144</u>	<u>0,19</u>
Posição genômica início	68345	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651	8258559	8416549
Posição genômica final	24473084	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533	8403088	8607464
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Palato fendido	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

Referência Citogenética	15748	262543	285672	4453	296513	248510	289873	290122	254460	1617	250823	288780	278627
Gênero	M	M	M	M	M	D	D	D	F	F	F	D	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.2	~	~	p16.1	p16.1	p15.33	~	~	~	~	~	~	~
Tamanho da deleção (Mb)	24	0,342	0,063	5,32	2,77	8,23	0,048	0,048	2,76	0,204	0,11	0,144	0,19
Posição genômica início	68345	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651	8258559	8416549
Posição genômica final	24473084	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533	8403088	8607464
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

		DECIPHER				ClinGen					
Referência Citogenética	15748	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	<u>D</u>	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>F</u>	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	1.19	0.94	0,283	0.289	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	68345	9370782	10423951	11881248	11909503	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	24473084	10556432	11364693	12165095	12198981	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Gerais:											
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Deficiência intelectual	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:											
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Cardiovasculares	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Renais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 8

DECIPHER

ClinGen

Referência Citogenética	15748	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	D	M	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	24	1,19	0,94	0,283	0,289	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	68345	9370782	10423951	11881248	11909503	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	24473084	10556432	11364693	12165095	12198981	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Dismorfias:											
Pés e mãos pequenos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:											
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:											
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Tabela 9. Achados clínicos associados à deleção no segmento cromossômico 4p16.3-p15.2 (chr4:68345-25765071). Dados compilados do DECIPHER e ClinGen. Paciente #8, referência 15882.

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74
Posição genômica início	68345	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677
Posição genômica final	25765071	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995
Gerais:												
Microcefalia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-
Convulsões	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Deficiência intelectual	S/R	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	331646	289649	288500	263569	285503	291456	252491	256885	2797	4676	279894
Gênero	M	F	D	F	M	F	M	F	M	D	M	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0,469	1,48	1,54	3,3	3,77	0,614	3,7	0,855	1,74	3,45	1,74
Posição genômica início	68345	71553	71553	71553	71552	71552	72247	72247	72447	72447	72447	75677
Posição genômica final	25765071	541094	1554763	1613886	3375637	3845097	686681	3770412	927839	1810090	3519927	1819995
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928
Gênero	M	F	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11
Posição genômica início	68345	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630
Posição genômica final	25765071	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638
Gerais:												
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Convulsões	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das pálpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	272155	288880	289199	289990	290096	290184	290436	263421	302018	257053	1928
Gênero	M	F	D	D	D	D	D	D	M	F	M	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	1,89	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042	0,645	1,73	1,54	3,11
Posição genômica início	68345	119071	143084	143084	143084	143084	143084	143084	143113	143413	156100	200630
Posição genômica final	25765071	2009727	185308	185308	185308	185308	185308	185308	788322	1875315	1694721	3307638
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	M	F	F	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	68345	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	25765071	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Generais:												
Microcefalia	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:												
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na fronte é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Cardiovasculares	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	266946	2599	288598	285842	314608	272047	298151	270581	286913	289699	270501
Gênero	M	F	F	D	M	F	F	M	M	M	M	M
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	3,72	2,51	534bp	0,097	0,653	0,267	0,182	0,147	0,051	1,56	0,021
Posição genômica início	68345	471352	1075598	1166847	1398891	1710501	1742590	1827058	1837887	1900811	1905949	1988629
Posição genômica final	25765071	4190247	3587919	1167380	1496353	2364148	2009643	2009615	1985244	1952501	3462672	2009787
Dismorfias:												
Pés e mãos pequenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:												
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epifises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:												
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	308614	259123	292827	262543	285672	4453	296513	248510	289873	290122	254460	1617	250823
Gênero	M	F	M	F	M	M	<u>M</u>	<u>M</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	<u>D</u>	F	<u>F</u>	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	~~	~~	p16.1	p16.1	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	5,32	2,77	8,23	0,048	0,048	2,76	0,204	0,11
Posição genômica início	68345	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651
Posição genômica final	25765071	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533
Gerais:														
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deficiência intelectual	S/R	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:														
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Pose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrais	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Renais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

Referência Citogenética	15882	308614	259123	292827	262543	285672	4453	296513	248510	289873	290122	254460	1617	250823
Gênero	M	F	M	F	M	M	M	M	D	D	D	F	F	F
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.2	p16.2	p16.1	p16.1	p16.1
Ponto de quebra proximal	p15.2	~	~	~	~	~	p16.1	p16.1	p15.33	~	~	~	~	~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0,529	0,164	0,104	0,342	0,063	5,32	2,77	8,23	0,048	0,048	2,76	0,204	0,11
Posição genômica início	68345	2110075	2837653	2968483	3413612	3573014	4124473	4441881	4460924	5730521	5730521	6619379	8202891	8227651
Posição genômica final	25765071	2702441	3301865	3072568	3756297	3636893	9444322	7212894	12691840	5779391	5779391	9381817	8407210	8338533
Dismorfias:														
Pés e mãos pequenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:														
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:														
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

ISCA

	15882	288780	278627	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Referência Citogenética	15882	288780	278627	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	D	F	D	M	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0,144	0,19	1,19	0,94	0,283	0,289	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	68345	8258559	8416549	9370782	10423951	11881248	11909503	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	25765071	8403088	8607464	10556432	11364693	12165095	12198981	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Gerais:													
Microcefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Convulsões	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Retardo do Crescimento	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Deficiência intelectual	S/R	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognóstico reservado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Padrão Dismórfico:													
Lábio superior curto	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Região mentoniana pequena	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Comissuras labiais desviadas para baixo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Columela hipoplásica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ptose das palpebras	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Implantação do cabelo na frente é alta	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nariz afinado	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Cardiovasculares	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Cerebrais	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Palato fendido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Renais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coloboma da íris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipospádia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro.

Continuação da tabela 9

DECIPHER

ISCA

	15882	288780	278627	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Referência Citogenética	15882	288780	278627	288374	256134	286236	331105	583094	577943	582126	575330	575255	576471
Gênero	M	D	F	D	M	M	F	D	D	D	D	D	D
Ponto de quebra distal	p16.3	p16.1	p16.1	p16.1	p16.1	p15.33	p15.33	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3	p16.3
Ponto de quebra proximal	p15.2	~~	~~	~~	p15.33	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~	~~
Tamanho da deleção (Mb)	25	0.144	0.19	1.19	0.94	0,283	0.289	0,041	2,32	3,49	0,037	0,037	0,036
Posição genômica início	68345	8258559	8416549	9370782	10423951	11881248	11909503	72447	72247	72447	147582	147582	1814763
Posição genômica final	25765071	8403088	8607464	10556432	11364693	12165095	12198981	113583	2402086	3563382	185425	185425	1850806
Dismorfias:													
Pés e mãos pequenos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dedos estreitos	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Artelhos em martelo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dermatoglifos anormais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiologia:													
Atraso de maturação óssea	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pélvis estreita	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias costo-vertebrais	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sinostose radio-ulnar	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudo-epífises	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malformações:													
Intestinais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Disgenesia gonadal	S/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Extrofia de bexiga	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ectrodactilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M: masculino; F: feminino; "+": Clínica presente; "-": clínica ausente; "S/R" sem registro

ANEXO II- Protocolo de registro dos dados clínicos.



DADOS CLÍNICOS WOLF-HIRSCHHORN

Rede Brasileira de Referência e Informação em Síndromes de Microdeleção
Centro Coordenador: Serviço de Genética Médica - HCPA - Porto Alegre - RS

Nome do paciente: _____ DN: ____ / ____ / ____
 Código RedeBrim: _____

• **Sexo:** Masculino Feminino Ignorado

• **Ao nascimento:** IG: _____ (sem) Peso: _____ (g) Comp.: _____ (cm) PC: _____ (cm) Idade materna: _____ Idade paterna: _____

• **Ao exame físico:** Peso: _____ Altura: _____ PC: _____

	SIM	NÃO	DESC.		SIM	NÃO	DESC.
Gerais:				Dismorfias:			
Retardo do crescimento pré-natal (peso médio ≈ 2000g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pés e mãos pequenos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Microcefalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dedos estreitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Artelhos em martelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retardo mental profundo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipotrofia das regiões tenar e hipotenar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prognóstico reservado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	dermatoglifos anormais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Padrão dismórfico:				Radiologia:			
Implantação do cabelo na frente é alta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pélvis estreita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertelorismo ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anomalias costo-vertebrais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ptose das pálpebras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sinostose radio-ulnar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nariz afinado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Atraso da maturação óssea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Columela hipoplásica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pseudo- epifises	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lábio superior curto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Malformações:			
Comissuras labiais desviadas para baixo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Intestinais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Região mentoniana pequena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Uterina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malformações:				Disgenesia gonadal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiovasculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Extrofia de bexiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerebrais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ectrodactilia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Achados ocasionais: _____			
Coloboma da íris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Palato fendido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Hipospádia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			

ANEXO III- Caracterização dos genes localizados na região 4p16.3-p15.2

**WHS 11251: chr4 (p16.3-p15.2):
68345-25765071; GRCh38/hg38**

Doença e/ou função associada - GeneCards®

ZNF141 (Proteína dedo de zinco 141) ou D4S90; PAPA6	Pode estar envolvida na regulação da transcrição como repressor. Desempenha um papel no desenvolvimento de membros. As doenças associadas com ZNF141 incluem polidactilia pós-axial do tipo A6 e polidactilia pós-axial bilateral do tipo A https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ZNF141#summaries .
PIGG (Proteína de classe G de biossíntese de fosfatidilinositol glicano) ou Gpi7; Mrt53 .	Etanolamina fosfato transferase envolvida na biossíntese da âncora da glicosilfosfatidilinositol. Transfere fosfato de etanolamina para a GPI manose https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PIGG#function
PDE6B (Fosfodiesterase 6B cGMP específico, ROD, BETA) ou PDEB, RP40, CSNBAD2 .	Esta proteína participa no processo de transmissão e amplificação do sinal visual. Necessária para a formação de uma holoenzima fosfodiesterase funcional. Doenças associadas com PDE6B incluem cegueira noturna e retinite pigmentosa https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PDE6B#summaries .
ATP5I (ATP sintase, transporte h+, complexo mitocondrial FO, subunidade E) ou ATP5k .	ATP sintase H-transportando, na matriz mitocondrial interna (segmento FO), subunidade E, complexo V de fosforilação oxidativa (OXPHOS), mediando transporte de prótons. A ATP sintase mitocondrial catalisa a síntese de ATP, utilizando um gradiente eletroquímico de prótons através da membrana interna durante a fosforilação oxidativa https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ATP5I#summaries .
MYL5 (Cadeia leve de miosina 5)	Este gene codifica uma das cadeias leves de miosina, um componente da proteína de motor celular, ATPase hexamérica. Entre suas vias relacionadas estão a contração muscular lisa e a adesão focal https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MYL5#summaries .
CPLX1 (Complexina 1) ou CPX1.	Regula positivamente um passo tardio da exocitose de várias vesículas citoplasmáticas, tais como vesículas sinápticas e outras vesículas secretoras. Doenças associadas com CPLX1 incluem Síndrome de Wolf-Hirschhorn https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CPLX1#summaries .
GAK (Kinase associada à ciclina G)	GAK é um parceiro de associação da ciclina G e CDK5. A doença associada com GAK incluem a Suscetibilidade à Doença de Parkinson. Entre as suas vias relacionadas estão a formação de vesículas derivadas de clathrin e o transporte mediado por vesícula https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GAK#summaries .
TMEM175 (Proteína transmembrana 175)	Canal de potássio específico de organela, especificamente responsável pela condutância de potássio em endossomos e lisossomos https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMEM175#function .
DGKQ (Diacilglicerol kinase, theta, 110-kd) ou DAGK4 .	Pode regular a atividade da proteína kinase C controlando o equilíbrio entre lipídeos de sinalização. Ativada no núcleo em resposta à alfa-trombina e ao fator de crescimento nervoso. Pode estar envolvido na ativação induzida por cAMP de NR5A1 e subsequente transcrição de genes esteroidogênicos. Entre as vias relacionadas estão a ativação, sinalização e agregação plaquetária https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DGKQ#summaries .
SLC26A1 (Transportador de soluto, família 26) ou SATI; CAON .	Alta aceitação de sulfato por afinidade. Aceita oxalato, mas não succinato como co-substrato. Medeia o transporte de sulfato e oxalato. Doenças associadas com SLC26A1 incluem displasia diastrófica e atelosteogenesis II https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC26A1#summaries .
IDUA (Alfa-L-iduronidase) ou IDA .	Hidrólise de ligações alfa-L-iduronídicas não sulfatadas em sulfato de dermatano. Doenças associadas com IDUA incluem Mucopolysaccharidosis Is e Mucopolysaccharidosis Ih/S https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IDUA#summaries .
FGFRL1 (Receptor-like 1 do fator de crescimento do fibroblasto)	A proteína codificada por este gene é um membro da família do receptor do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR). A porção extracelular da proteína interage com fatores de crescimento de fibroblastos, colocando em movimento uma cascata de sinais a jusante, influenciando a mitogênese e a diferenciação. Doenças associadas com FGFRL1 incluem WHS https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FGFRL1#summaries .
RNF212 (Proteína de dedo de anel 212) ou ZHP3 .	Pode funcionar como uma ubiquitina ligase. A proteína codificada pode estar envolvida na recombinação meiótica https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RNF212#summaries .
SPON2 (Spondina 2)	Proteína de adesão celular que promove a adesão eo crescimento de neurônios embrionários do hipocampo https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SPON2#summaries .
CTBP1 (Proteína 1, ligante C-terminal)	Envolvido no controle do equilíbrio entre estruturas tubulares e empilhadas no complexo de Golgi. Doenças associadas com a CTBP1 incluem Adenoma de Cólon https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CTBP1#summaries .
MAEA ou EMP (Proteína de macrófagos de eritroblastos)	Desempenha um papel na enucleação de eritroblastos e no desenvolvimento dos macrófagos maduros. Doenças associadas com MAEA incluem neoplasia de epiglotes https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MAEA .

CRIPAK (Inibidor rico em cisteína de PAK1) ou **FLJ3443**.

Regulador negativo de PAK1. Tem sido sugerido que a perda de CRIPAK em tumores de mama pode contribuir para a independência hormonal <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CRIPAK#function>.

SLBP (Proteína de ligação de stem-loop) ou **HBP**.

Desempenha um papel importante no direcionamento de mRNA de histona madura do núcleo para o citoplasma e para a maquinaria de tradução. Doenças associadas com SLBP incluem WHS <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLBP#summaries>.

TMEM129 (Proteína transmembrana 129)

E3 ubiquitina-proteína ligase envolvida na ER-associada degradação da proteína, preferencialmente se associa com a enzima E2 UBE2J2. Explorado por proteínas US11 virais para mediar a degradação de proteínas de classe I de HLA.

TACC3 (Proteína transformadora ácida, contendo coiled-coil 3)

Proteína do fuso motor que pode desempenhar um papel na estabilização do fuso mitótico. Envolvido nos processos que regulam a migração nuclear intercínética mediada por centrosoma de progenitores neurais. Também pode desempenhar um papel no crescimento e diferenciação de células cancerosas. Associado a gliossarcoma e glioblastomas <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TACC3>.

FGFR3 (Receptor do fator de crescimento de fibroblasto 3)

Receptor do fator de crescimento de fibroblasto – mutações levam a craniosinostose e vários tipos de displasia esquelética. Influência a mitogênese e diferenciação <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FGFR3>. Associado com acondroplasia, câncer de bexiga e colorretal <https://omim.org/entry/134934>.

LETMI (Proteína transmembrana zipper de leucina 1)

Localizada na membrana mitocondrial interna. Crucial para manutenção das redes tubulares mitocondriais e para a montagem dos supercomplexos da cadeia respiratória. Necessário para a manutenção da forma tubular e organização das cristas. Mutações envolvidas em WHS <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LETMI>.

WHSC1 (Candidato 1 da WHS) ou **NSD2** (proteína 2 que contém o domínio SET nuclear); ou **MMSET** (proteína que contém o domínio do mieloma múltiplo)

A proteína é expressa ubiquitariamente no início do desenvolvimento. Entre suas vias relacionadas estão a organização da cromatina e reparo de quebras de dupla fita do DNA. Ligação de sequência específica de DNA e atividade N-metiltransferase da lisina em histonas. Envolvido em WHS e mieloma <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WHSC1>.

WHSC2 (Candidato 2 da WHS) ou **NELFA** (Fator de alongamento negativo polipeptídico A)

Expresso em níveis mais elevados em tecido fetal do que adulto. Membro do fator de alongamento negativo que participa na regulação do alongamento da transcrição de RNA polimerase II. Tal complexo regula negativamente o alongamento da transcrição da polimerase. Envolvida em WHS e outras microdeleções <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NELFA>.

C4orf48 (Cromossomo 4 com matriz de leitura 48 aberta)

Gene não anotado. Expressão elevada em líquido cefalorraquidiano <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=C4orf48>. Codifica um neuropeptídeo putativo e é expresso durante o desenvolvimento cerebelar e do neocórtex <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10048-011-0275-8>.

NAT8L (N-acetiltransferase 8 like) ou **CML3**; **NACED**.

Contém uma sequência conservada da superfamília GCN5 ou NAT (N-acetiltransferases). Esta proteína é uma proteína específica para neurônios e é a enzima biossintética de N-acetilaspártato (NAA), catalisando a síntese de NAA a partir de L-aspartato e acetil-CoA. A NAA é uma importante forma de armazenamento e transporte de acetil coenzima A específica para o sistema nervoso. A mutação genética resulta na deficiência de NAA primária (hipoacetilspártia) <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NAT8L>.

POLN (DNA polimerase Nu)

Codifica um membro da família de DNA-polimerase do tipo A. A proteína desempenha um papel na reparação do DNA e na recombinação homóloga. Entre suas vias relacionadas estão anemia de Fanconi e via de reparo de quebras de dupla fita de DNA <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=POLN>.

HAUS3 (Subunidade do complexo HAUS augmin-like) ou **DGT3**; **C4orf15**.

Codifica um componente de HAUS no qual apresenta papel na mitose e citocinese. Disrupção da proteína resulta na fragmentação dos centrosomos e desestabilização dos microtúbulos. As vias relacionadas estão a regulação da atividade de PLK1 na Transição G2/M no Ciclo Celular <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HAUS3>.

ZFYVE28 (Proteína contendo domínio dedo de zinc fyve 28) ou **LST2**; **KIAA1643**.

Regulador negativo da sinalização do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Atua promovendo a degradação do EGFR em endossomos quando não monoubiquitinados http://www.uniprot.org/uniprot/Q9HCC9#section_comments.

RNF4 (Proteína contendo motivo dedo em anel 4)

Regula a degradação de várias proteínas. Envolvido no alinhamento cromossômico e no conjunto do fuso, ela regula o complexo cinetocorema, direcionando o CENPI polisomolado à degradação proteossomal. Alternativamente, pode também ligar DNA/nucleosomas e ter um papel na regulação da transcrição, por exemplo, aumentando a transcrição basal mediada pelo receptor de esteroides http://www.uniprot.org/uniprot/P78317#section_comments.

TNIP2 (Proteína interativa 2 TNFAIP3) ou **ABIN2**; **FLIP**.

Atua como um inibidor da ativação de NFkappaB. A proteína codificada também está envolvida na via de sinalização MAP/ERK na resposta imune inata em tipos específicas de células. Pode estar envolvido na apoptose de células endoteliais <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TNIP2#function>.

SH3BP2 (Proteína 2 de ligação de domínio SH3) ou **CRPM**.

A proteína liga-se aos domínios SH3 de várias proteínas incluindo as proteínas tirosina-cinases ABL1 e SYK e funciona como uma proteína adaptadora citoplasmática para regular positivamente a atividade transcricional

	em células T, natural killer (NK) e basófilas. Mutações nesse gene resultam em querubismo https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SH3BP2 .
ADD1 (Adducina 1)	Adducina alfa, proteína acessória de actina, proteína de ligação a calmodulina, componente de 80kDa do esqueleto de membrana de eritrócito. Doenças associadas com ADD1 incluem Hipertensão e Gastroquise.
TETRA (TETRACICLINA Proteína de transporte de tetraciclina) ou TPO1 .	Confere resistência celular à apoptose induzida pelos fármacos anti-inflamatórios não esteróides indometacina e diclofenaco. Pode atuar como uma bomba de efluxo https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MFS10#summaries .
NOP14 (Proteína nucleolar NOP14) ou NOL14;RES425	Envolvido no processamento nucleolar de RNA ribossomal pré-18S. Tem um papel na exportação nuclear de 40S pré-ribossomal subunidade para o citoplasma. Pode estar envolvida na regulação da proliferação e migração de células de câncer de pâncreas https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOP14 .
GRK4 (Receptor cinase 4 acoplado a proteína G) ou GPRK2L; GPRK4 .	Este gene codifica um membro da subfamília de quinase de receptor de proteína Ser/Thr de proteína de ligação a nucleotídeos de guanina (proteína G) acoplada. Fosforila as formas ativadas de receptores acoplados a proteína G. O GRK4-alfa pode fosforilar a rodopsina e a sua atividade é inibida pela calmodulina; As outras três isoformas não fosforilam a rodopsina e não interagem com calmodulina. Doenças associadas com GRK4 incluem coarctação aórtica e hipertensão https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GRK4#summaries .
HTT (Proteína huntingtina) ou HD; IT15 .	Pode desempenhar um papel no transporte mediado por microtúbulos ou função de vesícula. O defeito genético leva a doença de Huntington e transtorno obsessivo compulsivo https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTT#summaries .
RGS12 (Regulador da sinalização de proteína G 12)	Regule as cascatas de sinalização do receptor acoplado à proteína G. Inibe a transdução de sinal aumentando a atividade de GTPase das subunidades alfa de proteína G, conduzindo-as assim em sua forma inativa. A isoforma 5 comporta-se como um repressor transcricional dependente do ciclo celular, promovendo a inibição da síntese de DNA em fase S https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RGS12#summaries .
HGFAC (Ativador do fator de crescimento de hepatócitos) ou HGFA .	Ativador do fator de crescimento de hepatócitos (HGF), precursor serina protease envolvido no processamento endoproteolítico de HGF. Ativa HGF convertendo-o de uma única cadeia para uma forma heterodimérica. Doenças associadas com HGFAC incluem carcinoma hepatocelular fibrolamelar https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HGFAC#summaries .
DOK7 (Downstream tirosina kinase 7) ou C4orf25; CMS10 .	Ativador muscular-intrínseco provável de MUSK (quinase de receptor específico) que desempenha um papel essencial na sinaptogênese neuromuscular. Atua na ativação neural de MUSK e subsequente agrupamento de receptores de acetilcolina (AChR) em miotubos. Induz autofosforilação de MUSK. Doenças associadas com DOK7 incluem síndrome de miastenia congênita e seqüência de deformação acinesia fetal https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DOK7#function .
LRPAP1 (Proteína associada à proteína relacionada à receptor de lipoproteína de baixa densidade 1) ou A2MRAP; MYP23	Este gene codifica uma proteína que interage com a proteína relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e facilita a sua dobragem e localização adequadas por prevenção da ligação de ligantes. Mutações neste gene foram identificadas em indivíduos com miopia https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LRPAP1#summaries .
ADRA2C (Receptor alfa-2c-adrenérgico) ou ADRA2L2 .	Os receptores adrenérgicos Alfa-2 medeiam a inibição induzida por catecolamina da adenilato ciclase através da ação das proteínas G. As doenças associadas com ADRA2C incluem o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e intolerância ortostática https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADRA2C#summaries .
OTOPI (Otopetrina 1)	Necessário para a formação normal de otocônias no ouvido interno. Inibe purinoceptores P2Y. Modula a homeostase do cálcio e o influxo de cálcio em resposta à ATP extracelular https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=OTOPI#function .
ZBTB49 (Proteína contendo domínio de dedo de zinco e BTB 49) ou ZNF509 .	Fator de transcrição. Inibe a proliferação celular pela ativação da transcrição de CDKN1A/p21 ou transcrição de RB1 https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ZBTB49#summaries .
MSX1 (Segmento muscular homeobox) ou HOX7; HYD1; OFC5; STHAG1; ECTD3 .	Membro da família de genes homeobox do segmento muscular. Atua como um repressor transcricional, podendo desempenhar um papel na formação de membros. Atua no desenvolvimento crânio-facial e especificamente na odontogênese e inibição de crescimento tumoral. As mutações neste gene, que já foi conhecido como homeobox 7, foram associadas com fissura labial não-sindrômica com ou sem fissura palatina, síndrome de Witkop, WHS e hipo-distonía dominante auto-motora https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MSX1#summaries .
CYT1L (Proteína like-citocina 1) ou C17 .	C17 é uma proteína semelhante a citocina especificamente expressa em células mononucleares de medula óssea e de cordão umbilical https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857752 que ostentam o marcador de superfície CD34 https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYT1L#summaries .
EVC2 (Subunidade 2 do complexo ciliar EvC) ou	Regulador positivo da via de sinalização hedgehog (Por similaridade). Desempenha um papel crítico na formação óssea e no desenvolvimento esquelético. Doenças associadas com EVC2 incluem síndrome de Ellis-Van Creveld e disostose acrofacial de Weyers https://www.genecards.org/cgi-

WAD; LBN.

[bin/carddisp.pl?gene=EVC2#function](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EVC2#function).

EVC

Atua como um mediador positivo da sinalização Hedgehog indispensável para o crescimento endocondral normal e desenvolvimento esquelético. Este gene codifica uma proteína contendo um zíper de leucina e um domínio transmembranar. Tem sido implicado tanto na síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) como na disostose acrodental de Weyers <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=EVC#summaries>.

CRMP1 (Proteína mediadora de resposta de colapsina) ou *DPYSL1; DRP1*.

Codifica um membro de uma família de fosfoproteínas citosólicas expressa exclusivamente no sistema nervoso. Pensa-se que a proteína codificada é uma parte da via de transdução de sinal da semaforina implicada no colapso do cone de crescimento induzido por semaforina durante o desenvolvimento neural. Desempenha um papel na orientação axonal, crescimento invasivo e migração celular, também pode participar na citocinese e remodelação do citoesqueleto <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CRMP1#summaries>.

JAKMIP1 (Janus kinase e proteína interativa microtubular 1) ou *JAMIP1; MARLIN1*.

Associa-se a microtúbulos e pode desempenhar um papel no transporte dependente de microtúbulos do receptor GABA-B. Pode desempenhar um papel na sinalização JAK1 e regular rearranjos de citoesqueleto de microtúbulos. Entre suas vias relacionadas está a via integrada de câncer de mama <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=JAKMIP1#summaries>.

WFS1 (Glicoproteína transmembranar de Wolframin ER) ou *WFRS; WFS; DFNA6; DFNA14; DFNA38; WFSL; CTRCT41*.

Participa na regulação da homeostase celular Ca (2+), pelo menos em parte, pela modulação do estado de enchimento do retículo endoplasmático Ca (2+). Proteína transmembranar altamente expressa em ilhotas pancreáticas, cérebro e coração. Mutações estão associadas à síndrome de Wolfram, também chamada DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, atrofia óptica e surdez). Mutações neste gene também podem causar surdez autossômica dominante 6 (DFNA6) <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WFS1#function>.

PPP2R2C (Proteína fosfatase 2, subunidade regulatória B) ou *PR52*.

A subunidade reguladora B pode modular a seletividade do substrato e a atividade catalítica e também pode dirigir a localização da enzima catalítica para um compartimento subcelular particular. E está implicado no controle negativo do crescimento e divisão celular <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPP2R2C#function>.

MRFAP1 (Proteína 1 associada à família Morf4) ou *PAMI4; PGRI*.

Este gene codifica uma proteína intracelular que interage com membros da família MORF4/MRG (fator de mortalidade no cromossomo 4) e o supressor de tumor Rb (proteína de retinoblastoma). A proteína pode desempenhar um papel na senescência, no crescimento celular e na imortalização <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MRFAP1#summaries>.

S100P (Proteína S100 de Ligação ao Cálcio)

Pode funcionar como um sensor de cálcio e contribuir para a sinalização celular de cálcio. Indiretamente desempenha um papel em processos fisiológicos como a formação de microvilosidades em células epiteliais. Pode estimular a proliferação celular de uma forma autócrina. Esta proteína pode desempenhar um papel na etiologia do câncer de próstata <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=S100P#function>.

BLOC1S4 (Subunidade 4 do complexo de biogênese do complexo 1 de organelas relacionado ao lisossomo) ou *BLOS4; CNO*.

Podem desempenhar um papel na biogênese de organelas associada com melanossomas, grânulos densos de plaquetas e lisossomas. O complexo BLOC-1, em associação com proteínas SNARE, é proposto estar envolvido na extensão neurite (projeção do corpo celular de um neurônio). Desempenha um papel no tráfico intracelular de vesículas <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BLOC1S4#summaries>.

TBC1D14 (Membro 14 da família de domínio TBC) ou *KIAA1322*.

Regulador negativo da formação de autofagossoma induzida pela estarvação <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TBC1D14#function>.

TADA2B (Adaptador de transcrição 2B) ou *ADA2B*.

Funciona como uma proteína adaptadora transcricional que potencializa a transcrição através da coordenação da atividade da histona acetiltransferase (HAT) e ligação dos fatores de ativação à maquinaria transcricional basal. Entre suas vias relacionadas são a organização da cromatina e efetor direto de p53 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TADA2B#summaries>.

GRPEL1 (GrpE like 1, mitocondrial) ou *HMGE*.

Componente essencial do complexo PAM, um complexo requerido para a translocação de proteínas contendo peptídeo de trânsito da membrana interna para a matriz mitocondrial de uma forma dependente de ATP. Parece controlar a ligação dependente de nucleotídeos de HSP70 mitocondrial a proteínas de substrato. As doenças associadas com GRPEL1 incluem Ehrlichiosis monocítica humana <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GRPEL1#summaries>.

SORCS2 (Domínio VPS10 relacionado à Sortilina contendo o Receptor 2) ou *KIAA1329*.

Este gene codifica um membro da família de proteína vacuolar que classifica 10 (VPS10) contendo domínio de proteínas receptoras <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SORCS2#summaries>.

AFAP1 (Proteína 1 associada a filamento de actina) ou *AFAP; AFAP110*.

Pode representar um potencial modulador da integridade do filamento de actina em resposta a sinais celulares e também como uma molécula adaptadora que liga outras proteínas, tais como SRC e PKC ao citoesqueleto de actina. Parece desempenhar um papel no desenvolvimento e progressão do adenocarcinoma da próstata através da regulação da adesão célula-matriz e migração de células cancerosas <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AFAP1#function>.

ABLIM2 (Membro 2 da família de proteína LIM ligante de actina) ou *KIAA1808*.

Pode atuar como proteína de arcabouço. E estimular a atividade de ABRA e a atividade de transcricional de SRF dependente de ABRA <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABLIM2#function>.

MIR95 (Micro RNA 95) ou *MIRN95*

Em células HeLa, verificou-se que a inibição de miR-95, 124, 125, 133, 134, 144, 150, 152, 187, 190, 191,

	<p>192, 193, 204, 211, 218, 220, 296 e 299 causou uma diminuição no crescimento celular http://www.wikigenes.org/e/gene/e/407052.html.</p>
HTRA3 (HtrA serina peptidase 3) ou PRSP	<p>Serina protease cliva beta-caseína, assim como vários proteoglicanos de matriz extracelular (ECM). Pode agir como um supressor de tumor. Regula negativamente, in vitro, a invasão de trofoblasto durante o desenvolvimento placentário e pode estar envolvida no desenvolvimento da placenta in vivo. Pode também ter um papel no desenvolvimento ovariano, diferenciação de células granulosa e luteinização. Doenças associadas com HTRA3 incluem vitreorretinopatia, neovascular inflamatória e otite média aguda https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTRA3#function.</p>
ACOX3 (Pristanol acyl-CoA Oxidase 3)	<p>Está envolvido na dessaturação de ácidos graxos 2-metil ramificados em peroxissomas https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACOX3. Sugere-se que a enzima é expressa apenas em circunstâncias especiais, como em estágios particulares de desenvolvimento, ou em tecidos especializados não examinados até esse momento. https://omim.org/entry/603402.</p>
METTL19 (Metiltransferase-like 19)	<p>A proteína codificada é uma tRNA metiltransferase putativa encontrada no citoplasma. Defeitos neste gene podem ser uma causa de epilepsia parcial com picos pericentrais (PEPS), mas isso não foi provado definitivamente https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TRMT44#summaries.</p>
GPR78 (Receptor 78 acoplado à proteína G)	<p>Exibe um nível significativo de atividade constitutiva. O seu efeito é mediado pela proteína G (s) -alfa que estimula a adenilato ciclase, resultando numa elevação do cAMP intracelular. As doenças associadas com GPR78 incluem esquizofrenia https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GPR78#function.</p>
CPZ (Carboxipeptidase Z)	<p>Esta enzima apresenta atividade carboxipeptidase em relação a substratos com resíduos C-terminais básicos. É mais ativo a pH neutro e é inibido por inibidores de metalocarboxipeptidases. Doenças associadas com CPZ incluem Yaws e doença do sono https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CPZ#summaries.</p>
HMX1 (H6 família homeobox 1) ou H6 .	<p>Esta proteína pode ligar uma sequência de DNA do núcleo 5'-CAAG-3' e está envolvida no desenvolvimento de estruturas craniofaciais. As mutações neste gene causam a síndrome oculoauricular, uma desordem do olho e da orelha externa https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HMX1#summaries.</p>
USP17L9P (Peptidase específica de ubiquitina 17 membro da família 9, pseudogene) ou USP17 .	<p>É um pseudogene. Entre as vias relacionadas estão a proteólise dependente de ubiquitina-proteasoma. As anotações incluem atividade de peptidase de tipo cisteína e atividade de ubiquitinil-hidrolase dependente de tiol https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=USP17L9P#summaries.</p>
SLC2A9 (Membro 9 da família 2 de transportador de soluto) GLUT9 , UAQTL2	<p>Transporte de urato e frutose. Pode ter um papel na reabsorção de urato pelos túbulos proximais. Também transporta glicose. Os membros desta família desempenham um papel significativo na manutenção da homeostase da glicose. Pode desempenhar um papel no desenvolvimento e sobrevivência de condrócitos na cartilagem https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC2A9#summaries.</p>
DRD5 (Receptor de dopamina D5) ou DRD1B ; DRD1L2 .	<p>Receptor de dopamina cuja atividade é mediada por proteína G que ativam adeniato ciclase. Doenças associadas com DRD5 incluem Bلفaroespasm e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD5#summaries.</p>
WDR1 (Proteína 1 contendo repetição do domínio WD)	<p>Induz desmontagem de filamentos de actina em conjunto com proteínas da família ADF/cofilina. Entre suas vias relacionadas estão a ativação, sinalização e agregação plaquetária e modelo de hipertrofia https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WDR1#summaries.</p>
CLNK (Ligante de células hematopoiéticas dependentes de citocina) ou MIST .	<p>Desempenha um papel na regulação da sinalização de imunorreceptor, incluindo a sinalização de receptor de antígeno de células B mediada por PLC-gama (BCR) e a degranulação de mastócitos. Doenças associadas estão a laringotraqueobronquite aguda, recessão gengival, nefrolitíase e defeito do septo atrial https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CLNK#diseases.</p>
HS3ST1 (3-Sulfotransferase heparina sulfato-glucosamina 1) 3OST , 3OST1	<p>Sulfotransferase utiliza sulfato de 3-fosfo-5-adenililo (PAPS) para catalisar a transferência de um grupo sulfo para a posição 3 de resíduos de glucosamina. Esta modificação é um passo crucial na biossíntese de heparina. Entre as vias relacionadas estão a biossíntese de heparan-sulfato e o metabolismo de glicosaminoglicano https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HS3ST1#summaries.</p>
RAB28 (Membro RAS Oncogene Family)	<p>Membro da subfamília de Rab de GTPases relacionadas a Ras. Proteína pode estar envolvida na regulação do tráfico intracelular. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=RAB28&keywords=RAB28#summaries.</p>
NKX3-2 (NK3 Homeobox 2)	<p>Repressor transcricional que atua como um regulador negativo da maturação de condrócitos. Papel no desenvolvimento distal do estômago; necessário para a morfogênese. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NKX3-2&keywords=NKX3-2#function.</p>
BOD1L1 (Biorientação dos cromossomos na divisão celular 1)	<p>Componente da máquina de proteção de forquilha necessária para proteger "garfos" de replicação danificados da ressecção descontrolada dependente de DNA2. Atua estabilizando RAD51 em "garfos" de replica paralelos. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BOD1L1&keywords=BOD1L1#function.</p>
FBXL5 (Proteína Repetitiva rica em F-Box e	<p>Componente de algum complexo de proteína ligase SCF (SKP1-cullin-F-box) que desempenha um papel central na homeostase de ferro, promovendo a ubiquitinação e a subsequente degradação de IREB2/IRP2.</p>

Leucine 5)	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FBXL5&keywords=FBXL5#function .
CD38 (Molécula CD38)	A liberação da proteína solúvel e a capacidade da proteína ligada à membrana de se internalizar indicam funções extracelulares e intracelulares para a proteína. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD38&keywords=CD38#summaries .
TAPT1 (Transmembrana Transformação Posterior Anterior 1)	Pode estar envolvida no desenvolvimento da cartilagem e dos ossos (por similaridade). Pode desempenhar um papel na diferenciação das células da crista neural craniana (por similaridade). http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TAPT1&keywords=TAPT1#function .
LDB2 (LIM Domain Binding 2)	Ligação do domínio LIM 2, envolvida em processos de desenvolvimento. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LDB2&keywords=LDB2#function .
QDPR (Quinoid Dihydropteridine Reductase)	O produto desta enzima, a tetrahydrobiopterina (BH-4), é um cofator essencial para fenilalanina, tirosina e hidroxilases de triptofano. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=QDPR&keywords=QDPR#function .
LCORL (Co-repressor de receptor nuclear dependente de ligante)	Pode atuar como ativador de transcrição que liga elementos de DNA com a sequência 5-CCCTATCGATCGATCTCTACCT-3. E desempenhar um papel na espermatogênese. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LCORL&keywords=LCORL#function .
SLIT2 (<i>Ligante guia da fenda 2</i>)	As proteínas de fenda desempenham papéis altamente conservados na orientação axônica e migração neuronal e também podem ter funções durante outros processos de migração celular, incluindo a migração de leucócitos. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLIT2&keywords=SLIT2#summaries .
GBA3 (Glucosilceramidase Beta 3)	A proteína codificada por este gene é uma enzima que pode hidrolisar vários tipos de glicosídeos. Este gene é um pseudogene polimórfico, sendo o alelo mais comum o alelo funcional que codifica a proteína de comprimento total. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GBA3&keywords=GBA3#summaries .
SEPSECS (Sep (O-fosfoserina) TRNA: Sec (selenocisteína) TRNA Sintase)	Converte o O-fosfoseril-tRNA (Sec) em selenocisteteinil-ARNt (Sec) necessário para a biossíntese de selenoproteínas. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SEPSECS&keywords=SEPSECS#function .
ZCCHC4 (Zinc Finger CCHC-Type contendo 4)	As anotações GO relacionadas a este gene incluem a ligação ao ácido nucleico e a atividade da metiltransferase. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ZCCHC4&keywords=ZCCHC4#summaries .
ANAPC4 (Subunidade Completa de Promoção de Anáfase 4)	Componente do complexo/ciclossoma promotor de anáfase (APC/C), uma ubiquitina ligase da E3 regulada pelo ciclo celular que controla a progressão através da mitose e a fase G1 do ciclo celular. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ANAPC4&keywords=ANAPC4#function .