



DUPLICAÇÕES NA REGIÃO XQ21.1: Uma Revisão Bibliográfica Sobre Variantes CNV E Sua Relevância Clínica

Lilian M.V. FONSECA¹

RESUMO

As variantes estruturais do tipo *Copy Number Variants* (CNVs), como as duplicações genômicas, têm um papel significativo na genética clínica, pois estão associadas a diversos fenótipos, especialmente no cromossomo X. A duplicação na região Xq21.1 (~470 kb) tem sido relatada em casos com manifestações clínicas heterogêneas, o que suscita questionamentos sobre sua expressividade variável e penetrância incompleta. Esta revisão bibliográfica reúne evidências recentes sobre as duplicações em Xq21.1, considerando os critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), a utilização de bancos de dados genômicos — como ClinVar, DECIPHER e OMIM — e a relevância da correlação genótipo-fenótipo. O objetivo é oferecer suporte para o aconselhamento genético e aprimorar a compreensão clínica dessas variantes de significado clínico incerto (VUS).

Palavras-chave: CNV; Xq21.1; duplicação genômica; VUS; genética clínica.

1. INTRODUÇÃO

As variantes do número de cópias (CNVs) envolvem duplicações ou exclusões de segmentos do genoma e estão fortemente ligadas a características do desenvolvimento humano. O progresso em técnicas de alta definição, como array-CGH e NGS, melhorou a habilidade de identificar essas mudanças (Riggs et al., 2019).

A região Xq21.1, situada no cromossomo X, abriga genes associados ao desenvolvimento neurológico, sensorial e cognitivo (OMIM, 2024). A duplicação nesse domínio foi observada em diversas famílias, algumas das quais apresentam atrasos no desenvolvimento e deficiência intelectual, ao passo que, em outros casos, os indivíduos afetados não exibem sintomas (Sanlaville & Verloes, 2009; Khan et al., 2021). Essa variedade sugere a existência de mecanismos como expressividade variável, penetrância incompleta e inativação do cromossomo X (ICX).

A lyonização, ou inativação do cromossomo X, é o processo em que um dos cromossomos X nas células femininas é desativado de forma aleatória, garantindo um equilíbrio na expressão gênica entre os sexos. Pesquisas indicam que o padrão de ICX pode influenciar a gravidade ou a ocorrência das manifestações clínicas relacionadas a duplicações na região Xq21.1 (Gabbett et al., 2008; Li et al., 2015).

¹Discente do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, IFSULDEMINAS – Campus Poços de Caldas. E-mail: lilian.fonseca@alunos.ifsuldeminas.edu.br

A complexidade em entender essas variantes, que muitas vezes são classificadas inicialmente como variantes de significado clínico incerto (VUS), enfatiza a necessidade de integrar dados clínicos, familiares e bioinformáticos. Ademais, a implementação das diretrizes do *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* permite a reclassificação das variações no número de cópias (CNVs), o que contribui para diagnósticos mais precisos e para o aconselhamento genético.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Uma investigação bibliográfica foi conduzida nas plataformas *PubMed*, *Scopus* e *Google Scholar*, empregando descritores pertinentes à duplicação em Xq21.1, variantes de número de cópias (CNVs) no cromossomo X, variantes de significado incerto (VUS), ICX, orientações da *American College of Medical Genetics and Genomics ACMG*, genética clínica e aconselhamento genético. Somente artigos em inglês e português foram levados em conta.

Incluíram-se manuscritos originais, revisões, metanálises e relatos de caso que discutem duplicações em Xq21.1, a correlação entre genótipo e fenótipo, a reclassificação de CNVs e ICX. Foram excluídos teses, resumos e trabalhos incompletos, exceto nos casos em que constituíram a única fonte disponível.

Os artigos escolhidos foram submetidos a uma avaliação minuciosa, na qual foram extraídos dados referentes à localização da duplicação, genes implicados, impacto clínico, segregação familiar e influência da ICX. A análise fundamentou-se nos critérios estabelecidos pelo *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (Riggs et al., 2019).

Para enriquecer a análise, foram utilizados bancos de dados como *ClinVar*, *DECIPHER* e *OMIM*, bem como ferramentas de anotação e predição funcional, tais como *IGV*, *CADD*, *PolyPhen-2*, *Gene Ontology* e *STRING*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A duplicação em Xq21.1 envolve genes com possível impacto em processos neurológicos, sensoriais e cognitivos. Dados de bancos genômicos como *ClinVar*, *DECIPHER* e *OMIM* indicam que essa alteração é rara e pouco descrita em populações gerais, motivo pelo qual frequentemente recebe a classificação de variante de significado clínico incerto (VUS).

A ausência de manifestações clínicas em alguns portadores, especialmente mulheres, sugere expressividade variável e penetrância incompleta. Estudos destacam que o padrão de inativação do cromossomo X (ICX) exerce papel decisivo na modulação fenotípica. A ICX pode favorecer a expressão do cromossomo X não duplicado, minimizando ou até impedindo a manifestação clínica da variante (Sanlaville & Verloes, 2009).

Casos documentados reforçam essa heterogeneidade. Gabbett et al. (2008) relataram uma duplicação Xq21.1–q21.31 em um menino com fenótipo semelhante à síndrome de Prader-Willi, herdada de uma mãe assintomática. Khan et al. (2021) descreveram dois irmãos com duplicações idênticas: um deles apresentava autismo e epilepsia, enquanto o outro manifestava apenas atraso de fala. Li et al. (2015) registraram uma duplicação mais extensa (Xq21.1–q25), incluindo genes como PAK3, ACSL4 e ZNF711, associada a deficiência intelectual e dismorfismos faciais. Esses achados evidenciam que duplicações nessa região podem estar ligadas a um espectro fenotípico amplo, que vai de indivíduos assintomáticos a quadros neurológicos significativos. Outro ponto relevante é a aplicação dos critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* na interpretação clínica das *CNVs*. A análise criteriosa da segregação familiar, da frequência populacional e da predição funcional dos genes envolvidos permite, em alguns contextos, reclassificar variantes inicialmente designadas como VUS para categorias mais informativas, como “provavelmente benigna” ou “provavelmente patogênica” (Riggs et al., 2019).

Além disso, revisões como a de Sanlaville e Verloes (2009) reforçam que a variabilidade clínica observada em portadoras femininas deve ser interpretada sempre à luz da ICX. Dessa forma, a compreensão do padrão de inativação pode ser determinante no aconselhamento genético, orientando sobre o risco de transmissão e sobre a provável expressividade clínica em diferentes indivíduos da mesma família. Em conjunto, os dados apontam para a necessidade de uma abordagem integrada que una informações clínicas, familiares e genômicas, permitindo maior precisão diagnóstica e ampliando a utilidade da análise de duplicações em Xq21.1 na prática clínica.

5. CONCLUSÃO

O avanço das técnicas de análise genômica tem ampliado a identificação de variantes do número de cópias (*Copy Number Variants – CNVs*), incluindo duplicações na região Xq21.1. A interpretação dessas alterações permanece desafiadora, sobretudo quando classificadas como variantes de significado clínico incerto (VUS).

A literatura demonstra que a expressividade variável, a penetrância incompleta e o papel modulador da inativação do cromossomo X (ICX) são fatores centrais para compreender a heterogeneidade clínica associada às duplicações nessa região. Casos descritos mostram desde indivíduos assintomáticos até manifestações neurológicas significativas, reforçando a complexidade da correlação genótipo-fenótipo.

Nesse contexto, a aplicação dos critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*, associada ao uso de bancos de dados genômicos e à análise da segregação familiar, constitui uma abordagem robusta para interpretação clínica. A integração de dados clínicos, familiares e bioinformáticos é essencial para reduzir incertezas, possibilitando a

reclassificação de VUS e fornecendo subsídios mais consistentes ao aconselhamento genético.

Assim, o estudo das duplicações em Xq21.1 contribui não apenas para o aprimoramento do diagnóstico molecular, mas também para a compreensão das bases genéticas de condições neurocognitivas, ampliando o impacto translacional da pesquisa em genética clínica.

REFERÊNCIAS

GABBETT, M. A. et al. Duplication of Xq21.1–q21.31 in a boy with a Prader–Willi-like phenotype inherited from his normal mother. *European Journal of Human Genetics*, v. 16, n. 8, p. 1037–1044, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.44>.

KHAN, A. Q. et al. Two brothers with the same Xq21.1–q21.31 duplication and different phenotypes: insights into the role of genetic background. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 9, n. 4, e1671, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1671>.

LI, Y. et al. A case of 47,XX,dup(X)(q21.1q25): a new syndrome with mental retardation, speech delay and minor facial anomalies. *Meta Gene*, v. 4, p. 27–30, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2015.03.002>.

RIGGS, E. R. et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants. *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 6, p. 1351–1367, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0555-8>.

SANLAVILLE, D.; VERLOES, A. Autosomal segmental duplications: variety and complexity of rearrangements, phenotypic consequences and mechanisms. *Annales de Génétique*, v. 52, n. 4, p. 225–243, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anngen.2009.09.001>.

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*. Disponível em: <https://www.omim.org/>. Acesso em: 18 ago. 2025.