

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**HABILIDADES NUMÉRICAS EM CRIANÇAS COM MICRODELEÇÕES NA  
REGIÃO 22Q: ESTUDO DE GRUPO E ANÁLISE DE CASO**

**LÍVIA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA**

**BELO HORIZONTE**

**2014**

**LÍVIA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA**

**HABILIDADES NUMÉRICAS EM CRIANÇAS COM MICRODELEÇÕES NA  
REGIÃO 22Q: ESTUDO DE GRUPO E ANÁLISE DE CASO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Geraldi Haase.

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte  
2014**

O48h Oliveira, Livia de Fátima Silva.  
Habilidades numéricas em crianças com microdeleções no 22q  
[manuscrito]: estudo de grupo e análise de caso. / Livia de Fátima Silva  
Oliveira. - - Belo Horizonte: 2014.  
141f.  
Orientador: Vitor Geraldi Haase.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.

1. Síndrome Digeorge. 2. Transtornos de Aprendizagem. 3.  
Transtornos Cognitivos. 4. Neuropsicologia. 5. Matemática/educação. 6.  
Dissertações Acadêmicas. I. Haase, Vitor Geraldi. II. Universidade Federal  
de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WL 340

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

## **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

### **Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof<sup>a</sup>. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de  
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e  
Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de  
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Vitor, por me oferecer a oportunidade de trabalhar com a síndrome velocardiofacial e por ser um orientador tão presente e tão preocupado com a formação dos seus alunos. Guilherme Wood, obrigada por doar um pouco do seu tempo e da sua competência para nos auxiliar na publicação dos trabalhos. Pedro, obrigada por tudo. Mesmo longe, você continua influenciando a minha formação!

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de estudos durante o mestrado.

À professora Raquel, Camila DiNinno, Célia e sua aluna Amanda pela parceria de trabalho.

Às instituições Centrare, Centrinho, UFMG, pelas parcerias de pesquisa.

Às famílias que participaram do estudo.

Ao LND, pelas trocas, pela formação, pelas risadas. Obrigada pelo aprendizado contínuo!

Lorenzo e Gustavo, obrigada pela parceria em todos os âmbitos da nossa profissão!

À minha família, em especial a minha mãe Lucy, por estar comigo incondicionalmente e me incentivar a continuar, mesmo quando tudo parecia sem perspectiva. Obrigada pela boa formação que me ofereceram.

Bruno, mais uma etapa vencida ao seu lado! Obrigada pelo companheirismo!

E por último e mais importante, a Deus e a minha avó que com certeza está ao seu lado, por iluminarem o meu caminho e as escolhas que preciso fazer ao longo da minha vida.

## RESUMO

O cromossomo 22 foi o primeiro a ser seqüenciado pelo Projeto Genoma Humano e alterações na sua estrutura podem gerar inúmeras condições de saúde. O objetivo geral do estudo é investigar as habilidades numéricas em indivíduos com microdeleções no cromossomo 22, especificadamente a síndrome velocardiofacial (Del22q11.2) e a microdeleção distal da região LCR22-4 a LCR22-5. O primeiro estudo consiste em uma análise comparativa das habilidades numéricas básicas em indivíduos com Del22q11.2, crianças com baixo funcionamento cognitivo e crianças com desenvolvimento típico. Foram investigados três grupos de crianças com idades entre 8 e 14 anos: 12 crianças com Del22q11.2, 12 crianças de baixo funcionamento cognitivo (LCA) e 28 crianças com desenvolvimento típico (TD). Todas as crianças foram avaliadas por uma tarefa de tempo de reação simples e tarefas de comparação simbólica e não-simbólica de magnitudes. Para estimar a acuidade do sistema numérico aproximado (senso numérico), foi calculada a fracção de Weber ( $w$ ) a partir da tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes. O grupo Del22q11.2 apresentou desempenho significativamente maior na  $w$ , quando comparado com os outros grupos. É importante ressaltar que não foram encontradas diferenças significativas na  $w$  entre os grupos TD e LCA. O comprometimento do senso numérico observado em indivíduos com Del22q11.2 não pode ser explicado por déficits na velocidade de processamento, porque não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Estes resultados sugerem que a baixa acurácia para diferenciar quantidades deve ser adicionado ao fenótipo comportamental dos Del22q11.2. A ausência de acuidade prejudicada no grupo LCA é consistente com a hipótese de que o senso numérico é um domínio relativamente específico e autônomo. O segundo estudo consiste em um estudo de caso, cujo objetivo é avaliar as habilidades numéricas de uma pré-adolescente com fenótipo de discalculia e

genótipo caracterizado por uma microdeleção distal no cromossomo 22. Ressalta-se que ela foi identificada a partir de um estudo populacional cujo objetivo era avaliar o genótipo de crianças com dificuldade de aprendizagem da matemática. De forma geral, o estudo de caso sugeriu que as dificuldades de aprendizagem da matemática podem ser explicadas por um déficit na capacidade de diferenciar grandezas, medida pela fração de Weber. Esses resultados evidenciam que as microdeleções no cromossomo 22 contribuem para a emergência da discalculia e um mecanismo cognitivo importante relacionado à discalculia é o déficit para diferenciar quantidades, medido pela fração de Weber.

Palavras-chave: síndrome velocardiofacial, fenótipo cognitivo-neuropsicológico, dificuldade de aprendizagem da matemática, sistema numérico aproximado.

## ABSTRACT

Chromosome 22 was the first to be sequenced by the Human Genome Project and changes in its structure can generate numerous health conditions. The overall objective of the study is to investigate the numerical abilities in individuals with microdeletions on chromosome 22, specifically velocardiofacial syndrome (Del22q11.2) and distal microdeletion of LCR22- 4 to LCR22-5 region. The first study consists of a comparative analysis of basic numerical skills in three groups of children aged between 8 and 14 years: 12 individuals with Del22q11.2, 12 children with low cognitive abilities (LCA) and 12 children with typical development (TD). All children were evaluated by a simple reaction time task and symbolic and non-symbolic comparison of magnitudes tasks. To estimate the accuracy of the approximate number system (number sense), the Weber fraction ( $w$ ) was calculated from the non-symbolic magnitude comparison task. The Del22q11.2 group showed significantly higher performance in  $w$ , when compared with the other groups. Importantly, no significant differences were found in  $w$  between TD and LCA groups. The observed impairment of number sense in individuals with Del22q11.2 can not be explained by deficits in processing speed, because no significant differences were found between groups. These results suggest that the low accuracy to differentiate quantities should be added to the behavioral phenotype of Del22q11.2. The absence of impaired acuity in LCA group is consistent with the hypothesis that number sense is a relatively specific and autonomous domain. The second study consists of a case study whose objective is to evaluate the numerical skills of a pre-teen with dyscalculia phenotype and genotype characterized by a distal microdeletion on chromosome 22. It is noteworthy that she was identified from a population-based study whose objective was to assess the genotype of children with learning difficulties in mathematics. Furthermore, the case study suggested that the



difficulties in learning mathematics can be explained by a deficit in the ability to differentiate quantities measured by the Weber fraction. These results showed that the microdeletion on chromosome 22 contributes to the development of dyscalculia and it is related to an important cognitive mechanism, the deficit to differentiate quantities, measured by the Weber fraction.

Keywords: velocardiofacial syndrome, cognitive-neuropsychological phenotype, mathematical learning disabilities, approximate number system.

## LISTA DE FIGURAS

### *Revisão da literatura*

Figura 1. Figura esquemática do modelo do Código Triplo .....19

### *Impaired acuity of the approximate number system in 22q11.2 microdeletion syndrome*

Figure 1. Distribution of the internal Weber fractions ( $w$ ) in the three group.....68

## LISTA DE TABELAS

### *Revisão da literatura*

Tabela 1: Exemplos de estratégias de cálculos à luz do Código Triplo.....	21
---	----

### *Impaired acuity of the approximate number system in 22q11.2 microdeletion syndrome*

Table 1: Participants' sociodemographic data.....	62
Table 2: Group comparisons in the simple reaction time task and symbolic and nonsymbolic magnitude comparison tasks .....	66
Table 3: Post-hoc pairwise comparisons with the t-test.....	67

### *Microdeleção distal atípica no cromossomo 22q: um estudo cognitivo-neuropsicológico de caso*

Tabela 1: Revisão da literatura: achados fenotípicos de indivíduos com microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5.....	93
Tabela 2: Bateria de testes neuropsicológicos.....	100
Tabela 3: Desempenho de M.C no WISC-III aplicado na avaliação de 2011.....	107
Tabela 4: Desempenho de M.C e controles na avaliação neuropsicológica geral realizada em 2008 e em 2011.....	110
Tabela 5: Desempenho de M.C e controles nas tarefas cognitivas aplicadas somente em 2011.....	111
Tabela 6: Resultados do CBCL preenchido pelos pais de M.C em 2011.....	113
Tabela 7: Desempenho de M.C nas tarefas experimentais relacionadas à cognição numérica:.....	116
Tabela 8: Desempenho de M.C nos cálculos multidigitais.....	117

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAM	Dificuldade de aprendizagem da matemática
Del22q11.2	Síndrome velocardiocfacial, velocardiocfacial syndrome
LCR	Regiões de baixas sequências de cópias repetidas
VCF	Síndrome velocardiocfacial
LND	Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
MB	Megabases
CATCH22	Conotruncal heart defect, Abnormal face, T-cell deficiency, Clefting and Hypocalcemia.
TDAH	Transtorno do déficit de atenção por hiperatividade
QI	Coefficiente intelectual
COMT	Catecol-O-metiltransferase
PRODH	Desidrogenase da prolina
Val	Valina
Met	Metionina
HD	Hemisfério direito
HE	Hemisfério esquerdo
w	Fração de Weber; Internal Weber Fraction
ANS	Sistema numérico aproximado; Approximate Number System
RAN	Rapid Automatized Naming
WISC	Escalas Wechsler de inteligência para crianças
EEG	Eletroencefalograma

LCA	Low cognitive ability children
MLD	Math learning disability
TD	Typically developing children
MLPA	Amplificação pela reação em cadeia da polimerase
CPM	Raven's Coloured Progressive Matrices
TDE	Brazilian School Achievement Test; Teste do Desempenho Escolar
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
9-HPT	9 hole peg test
RAVLT	Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey
CBCL	Child Behavior Checklist
K-SADS-PL	Diagnostic Interview for Children and Adolescents
cv	Coeficiente de variação
KR-20	Kuder–Richardson Formula 20
QIT	QI Total
QIV	QI Verbal
QIE	QI de Execução
ICV	Índice de Compreensão Verbal
IRD	Índice de Resistência à Distração
IOP	Índice de Organização Perceptual
IVP	Índice de Velocidade de Processamento

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
1.1. Estrutura da dissertação.....	4
1.2. Referências.....	5
2. Objetivos.....	8
2.1 Objetivo geral.....	8
2.2 Objetivos específicos.....	8
3. Revisão da literatura.....	9
3.1 Cromossomo 22.....	9
3.2 Síndrome velocardiofacial: panorama geral.....	10
3.2.1 Manifestações clínicas.....	12
3.2.2 Características genético-moleculares.....	14
3.2.3 Prevalência.....	15
3.2.4 Prognóstico.....	16
3.2.5 Habilidades numéricas na Del22q11.2.....	17
3.2.5.1 Bases cognitivas das habilidades numéricas.....	18
3.2.5.2 Del22q11.2 e habilidades numéricas.....	22
3.3 Microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5.....	27
3.4 Conclusão.....	31
3.5 Referências Bibliográficas.....	32
4. Métodos.....	41
4.1 Participantes.....	41
4.2 Procedimentos éticos.....	41
4.3 Procedimentos de testagem.....	42

4.4 Protocolo de avaliação.....	43
4.5 Planejamento estatístico.....	54
5. Impaired acuity of the approximate number system in 22q11.2 microdeletion syndrome.....	56
Abstract.....	56
Introduction.....	57
Methods.....	60
Results.....	66
Discussion.....	68
References.....	74
6. Microdeleção distal atípica no cromossomo 22q: um estudo cognitivo-neuropsicológico de caso.....	83
Resumo.....	83
Introdução.....	85
Relato de caso.....	89
Métodos.....	95
Resultados.....	105
Discussão.....	116
Conclusão.....	123
Referências.....	124
7. Considerações finais.....	134
8. Anexo I: aprovações do projeto.....	136
Anexo II: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	138
Anexo III: Declaração de aprovação e ata da defesa.....	140

## **1. Introdução**

Os números e as habilidades aritméticas fazem parte da vida moderna e são essenciais para a promoção da independência e para o desenvolvimento profissional (Geary, 2000).

Devido à sua importância ecológica, o estudo dos mecanismos cognitivos relacionados às habilidades numéricas (Rubistein & Henik, 2009) e, mais além, o estudo da dificuldade de aprendizagem da matemática (DAM) (Geary, 2011) constitui um campo de investigação relevante que, ao caracterizar os fenômenos, permite o desenvolvimento de critérios e técnicas de diagnóstico mais apurados (Ramaa & Gowramma, 2002) e o desenvolvimento de programas de intervenção mais eficazes (Kauffman & Von Aster, 2012).

A discalculia do desenvolvimento é uma condição que afeta de 3% a 10% de crianças em idade escolar (Reigosa-Crespo et al., 2012) e pertence ao grupo de transtornos específicos de aprendizagem, que se distinguem de déficits generalizados de aprendizagem e deficiência intelectual. Internacionalmente, os critérios de diagnósticos de discalculia consideram que os problemas com o processamento numérico e o raciocínio matemático são graves e de natureza crônica, persistindo ao longo da vida (Fletcher, Lyon, Fuchs, & Barnes, 2007; Mazzocco, 2007). Déficits sensório-motores, deficiência intelectual, dificuldades emocionais e falta de experiências culturais e educacionais adequadas devem ser excluídas como principais fatores causais (American Psychiatric Association, 2000).

Indivíduos com discalculia do desenvolvimento geralmente possuem dificuldade para entender, manipular e estimar quantidades, recordar fatos aritméticos e resolver problemas matemáticos (Wilson & Dehaene, 2007). Evidências científicas apontam que



a discalculia é uma condição muito heterogênea e possui etiologia multifatorial, ou seja, sua origem é poligênica e a sua emergência é causada por uma combinação de fatores genético-ambientais (Rubistein & Henik, 2009). Sendo a discalculia do desenvolvimento uma condição multifatorial, é tradicional que os estudos sejam desenvolvidos com populações cuja etiologia é conhecida, como as síndromes genéticas (De Smedt, Swillen, Devriendt, Fryns, Verschaffel, & Ghequière, 2007). A partir de um modelo genético conhecido é possível entender o impacto dos efeitos genéticos na cognição e traçar um perfil de habilidades preservadas e comprometidas (Simon, Bearden, Mc-Ginn, & Zackai, 2005).

A presente dissertação focará na investigação das habilidades numéricas em indivíduos com microdeleções na região 22q, incluindo a Del22q11.2 e microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5. Há estudos mostrando que indivíduos com Del22q11.2 apresentam dificuldade de aprendizagem da matemática como fenótipo cognitivo-neuropsicológico (De Smedt et al., 2007; De Smedt et al., 2009; Simon et al., 2005), independentemente de mecanismos cognitivos gerais, como a memória de trabalho (De Smedt et al., 2008). Além disso, indivíduos com Del22q11.2 apresentam anormalidades anatômicas e funcionais nas áreas parietais que são envolvidas com o processamento numérico e cálculo (Barnea-Goraly, Eliez, Menon, Bammer, & Reiss, 2005; Eliez et al., 2001). Já em relação ao estudo das microdeleções distais, um estudo populacional prévio conduzido pelo nosso grupo de pesquisa identificou, dentre 82 crianças com DAM, uma pré-adolescente com DAM e com uma microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5 (Carvalho et al., submetido). No entanto, seu perfil cognitivo-neuropsicológico relacionado às habilidades numéricas não foi explorado.

Portanto, os estudos publicados não esgotaram as possibilidades de investigação da discalculia em indivíduos com Del22q11.2 e microdeleções distais do cromossomo

22q, de forma que ainda existem uma série de perguntas a serem respondidas, tais como: Os déficits no processamento numérico em crianças com Del22q11.2 se estendem a déficits na acuidade para diferenciar quantidades? O déficit na acuidade para diferenciar magnitudes é específico, independente da inteligência? Microdeleções mais sutis, como a microdeleção distal no cromossomo 22q, podem contribuir para emergência de discalculia? Qual o perfil das habilidades numéricas em uma pré-adolescente com uma microdeleção distal do cromossomo 22q?

O estudo das microdeleções na região 22q é derivado do projeto intitulado “Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)” desenvolvido pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento (LND-UFMG).

## **1.1 Estrutura da dissertação**

Seguindo as recomendações do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFMG, este trabalho será apresentado em formato de artigos científicos. Desta forma, a dissertação é constituída por um capítulo teórico e dois artigos empíricos.

O capítulo teórico consiste em uma revisão não sistemática da literatura acerca da síndrome velocardiofacial (Del22q11.2) e da microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5. O objetivo do capítulo é apresentar um panorama geral sobre estas síndromes, desde a sua descoberta, causas, manifestações clínicas até o prognóstico, além de focar nos déficits cognitivos associados ao processamento numérico.

O primeiro artigo empírico consiste em um estudo comparativo das habilidades numéricas básicas em indivíduos com Del22q11.2, crianças com baixo funcionamento cognitivo e crianças típicas. Este artigo será apresentado em inglês e foi aceito definitivamente para publicação na revista *Psychology & Neuroscience* (<http://www.psycneuro.org/index.php/path>).

O segundo artigo empírico consiste em um estudo de caso. Trata-se de uma pré-adolescente com uma microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5, que foi identificada através de um estudo populacional realizado por nosso grupo de pesquisa (Carvalho et al., submetido). O objetivo do estudo populacional foi investigar se microdeleções em regiões do cromossomo 22 poderiam contribuir para a emergência da discalculia em crianças de idade escolar e objetivo do presente estudo é, a partir de uma metodologia quase-experimental de casos isolados, investigar de forma detalhada suas habilidades numéricas. Este artigo será apresentado em português, está em processo de

tradução para o inglês e será submetido à revista American Journal of Medical Genetics, part B.

## 1.2 Referências

- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Apa, Eds.). DSM IV4th ed Washington DC American Psychiatric Association 1997 (Vol. 4, p. 886). American Psychiatric Association.
- Barnea-Goraly, N., Eliez, S., Menon, V., Bammer, R., & Reiss, A. L. (2005). Arithmetic ability and parietal alterations: a diffusion tensor imaging study in velocardiofacial syndrome. *Cognitive Brain Research*, 25, 735-740.
- Carvalho, M. R. S., Vianna, G., Oliveira, L. F. S., Aguiar, M. J. B., Zen, P., & Haase, V. G. (submetido). Are 22q11.2 Distal Deletions Associated with Math Difficulties? Submetido.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., & Ghesquière, P. (2007). Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia*, 45, 885-895.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2008). Cognitive correlates of mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling*, 19, 71-94.
- De Smedt, B., Reynvoet, B., Swillen, A., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2009). Basic number processing and difficulties in single-digit arithmetic: evidence from velo-cardio-facial syndrome. *Cortex*, 45, 177-188.

- Eliez, S., Blasey, C. M., Menon, V., White, C. D., Schmitt, J. E., & Reiss, A. L. (2001). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (Del22q11.2). *Genetics in Medicine*, 3, 49-55.
- Fletcher, J. M., Lyon, G. R., Fuchs, L. S., & Barnes, M. A. (2007). *Learning disabilities: From identification to intervention*. New York: Guilford Press.
- Geary, D. C. (2000). From Infancy to Adulthood: the development of numerical abilities. *European Child Adolescent Psychiatry*, 9(2), 11-16.
- Geary, D. C. (2011). Consequences, characteristics, and causes of mathematical learning disabilities and persistent low achievement in mathematics. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32(3), 250-263.
- Kaufmann, L., & Aster, M. von. (2012). The diagnosis and management of dyscalculia. *Deutsches Ärzteblatt international*, 109(45), 767-777.
- Mazzocco, M. M. (2007). Defining and Differentiating Mathematical Learning Disabilities and Difficulties. In D. B. Berch & M. M. Mazzocco (Eds.). *Why is math so hard for some children? The nature and origins of mathematical learning difficulties and disabilities* (pp. 29-47). Baltimore: Brookes.
- Ramaa, S., & Gowramma, I. P. (2002). A systematic procedure for identifying and classifying children with dyscalculia among primary school children in India. *Dyslexia*, 8, 67-85.
- Reigosa-Crespo, V., ValdÄs-Sosa, M., Butterworth, B., EstÄvez, N., RodrÄguez, M., Santos, E., Torres, P., SuÉrez, R., & Lage, A. (2012). Basic Numerical Capacities and Prevalence of Developmental Dyscalculia: The Havana Survey. *Developmental Psychology*. Advance online publication. doi: 10.1037/a0025356
- Rubinsten, O., & Henik, A. (2009). Developmental dyscalculia: heterogeneity might not mean different mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 92-99.

Simon, T. J., Bearden, C. E., Mc-Ginn, D. M., and Zackai, E. (2005). Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex*, *41*, 145-155.

Wilson, A. J., & Dehaene, S. (2007). Number sense and developmental dyscalculia. In Coch, D., Fischer, K., & Dawson, G. (Eds). *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 212-238). The Guilford Press.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar as habilidades numéricas em indivíduos com microdeleções na região 22q, incluindo a Del22q11.2 e mutação distal na região LCR22-4 a LCR22-5.

### **2.2 Objetivos específicos**

- (a) Verificar o desempenho dos indivíduos com Del22q11.2, o desempenho de indivíduos típicos e o desempenho de indivíduos com baixo funcionamento cognitivo em tarefas que avaliam velocidade de processamento e processamento numérico.
- (b) Verificar se os indivíduos com Del22q11.2 possuem baixa acurácia para discriminar quantidades.
- (c) Apresentar um estudo cognitivo-neuropsicológico quase-experimental de caso de uma pré-adolescente caracterizada com dificuldade de aprendizagem da matemática, em que foi encontrada uma microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5.
- (d) Verificar se a pré-adolescente com microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5 apresenta baixa acurácia para discriminar quantidades.

### **3. Revisão da literatura**

#### **3.1 Cromossomo 22**

O cromossomo 22 é o segundo menor cromossomo humano e corresponde a 1,6-1,8% do DNA. Apesar do seu tamanho, o cromossomo 22 possui um mapa de alta resolução de cerca de 500 a 600 genes ativos no seu braço longo, o que permitiu que fosse o primeiro cromossomo humano a ser seqüenciado pelo Projeto Genoma Humano (Dunham et al., 1999).

Alterações gênicas no cromossomo 22 são responsáveis por inúmeras condições de saúde, dentre elas a síndrome velocardiofacial (Del22q11.2). A síndrome velocardiofacial é causada por uma microdeleção no cromossomo 22q11.2 (Shprintzen, 2008), que varia de 3 megabases (MB) de tamanho (incluindo cerca de 60 genes conhecidos) a 1,5 MB de tamanho (que ocorre em 8% dos pacientes, incluindo cerca de 35 genes conhecidos) (Drew et al., 2011).

Além disso, o cromossomo 22 contém regiões de baixas sequências de cópias repetidas (LCR) que são suscetíveis a recombinações, como deleções ou duplicações no locus, que são chamadas de microdeleções distais ou atípicas (Edelmann, 1999). Uma das susceptibilidades de recombinações causa a microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5, que foi reportada em 17 casos na literatura (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007; Rodningen, Prescott, Eriksson, & Rosby, 2008; Saitta et al., 1999, Tan et al., 2011; Verhoeven, Egger, Brunner, & De Leeuw, 2011; Xu, Fan, & Siu, 2008).



### **3.2 Síndrome velocardiofacial: panorama geral**

A síndrome velocardiofacial (VCF), também conhecida como síndrome da deleção do cromossomo 22q11.2 (Del22q11.2) (Shprintzen, 2000) é causada por uma microdeleção do tipo autossômica dominante no cromossomo 22q11.2, responsável pela manifestação de mais de 180 fenótipos distintos (Shprintzen, 2008). Devido à variabilidade fenotípica, ao longo dos anos, a Del22q11.2 foi reportada com diversos nomes e foi estudada por diversas áreas do conhecimento.

Os primeiros relatos científicos sobre os sintomas relacionados à Del22q11.2 emergiram na literatura médica por volta de 1950, mas somente na década de 90 que os estudos se tornaram mais frequentes (Shprintzen, 2005).

Em 1955, Sedláčková publicou uma série de 28 casos que possuíam problemas relacionados às desordens da fala. Os 28 casos tinham em comum o palato curto e voz hipernasal. Além disso, foram descritas dismorfias faciais menores, como musculatura facial flácida. Embora não se saiba se todos os casos descritos possuíam a microdeleção do cromossomo 22q11.2, sua publicação instigou outros pesquisadores a explicarem os problemas relacionados à fala (Shprintzen, 2005).

Em 1971, Cayler descreveu uma série de casos com problemas cardíacos congênitos, hipocalcemia e dismorfias faciais. As fotografias publicadas são consistentes com as características faciais presentes em indivíduos com VCF (Cayler, Blumenfeld, & Anderson, 1971).

Em 1978, Shprintzen e seus colaboradores descreveram a VCF como uma síndrome genética a partir da análise de 12 casos e um caso com recorrência familiar. Os sintomas presentes em todos os casos foram: insuficiência velofaríngea, problemas cardíacos, dismorfias faciais similares, dificuldade de aprendizagem e dificuldade com a linguagem e com a fala (Shprintzen et al., 1978).

O reconhecimento de que a síndrome VCF é uma condição autossômica dominante foi reportado em 1980 (Shprintzen, Goldberg, Young, & Wolford, 1981) e em 1992 a VCF foi descrita como uma síndrome associada a uma microdeleção no cromossomo 22q11.2 (Scambler et al., 1992).

A dificuldade para caracterizar os sintomas como uma síndrome única se deve a diversos fatores. O primeiro fator está relacionado a diversas nomenclaturas que a Del22q11.2 recebeu ao longo dos anos, como síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen, síndrome de DiGeorge, CATCH22 e síndrome da anomalia facial conotruncal. A diversidade de nomenclaturas causa uma falsa impressão de que são síndromes distintas. No entanto, elas representam a mesma condição gênica, com expressões clínicas variadas (Shprintzen, 2008).

O segundo fator está relacionado às anormalidades cardíacas presentes na síndrome. Muitas crianças com Del22q11.2 nascem com problemas cardíacos graves como Tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido e não sobrevivem ao nascimento ou falecem na primeira infância. Além disso, quando as crianças sobrevivem, sintomas como atraso de linguagem e dificuldades escolares aparecem tardiamente, o que dificulta a reunião dos sinais e sintomas como uma entidade nosológica única. Esses fatores também dificultam o estabelecimento da prevalência da síndrome (Óskarsdótti, Vujic, & Fasth, 2004).

O terceiro fator que dificulta o diagnóstico é que nem todos os indivíduos com Del22q11.2 apresentam malformações aparentes. Embora a maior parte dos pacientes possua características faciais típicas, estas dismorfias faciais são menores e sutis, sendo pouco distintivas das variações da população típica.

Portanto, apesar de alguns sintomas relacionados à síndrome terem sido descritos por volta de 1950, apenas há alguns anos ela tem sido estudada como uma entidade nosológica única.

### 3.2.1 Manifestações clínicas

A Del22q11.2 possui uma ampla gama de manifestações clínicas. Estima-se que haja mais de 180 fenótipos diferentes causados pela microdeleção do cromossomo 22q11.2 e nenhuma das manifestações clínicas ocorre em 100% dos casos (Robin & Shprintzen, 2005). No entanto, algumas características são mais freqüentes:

- Disfunções do palato: 75% possuem problemas no véu palatino, como insuficiência velofaríngea (Marino et al., 2005): A forma mais comum relacionada à insuficiência velofaríngea é a fissura submucosa ou oculta no palato (Shprintzen, 2005). Como é uma malformação muito específica, muitos profissionais fazem o diagnóstico como palato curto ou hipernasalidade em decorrência de uma insuficiência velopalatina.

- Cardiopatias: 71% dos indivíduos com a síndrome possuem alguma malformação cardíaca: as malformações cardíacas mais freqüentes são arco aórtico interrompido tipo B, *Truncus arteriosus*, Tetralogia de Fallot e suas variantes, e defeito do septo ventricular (Botto et al., 2003).

- Malformações menores e dismorfias faciais: 80% possuem malformações menores e dismorfias faciais, tais como fendas palpebrais arqueadas, nariz com base larga e proeminente, lábios finos e ausência do filtro nasal, dedos finos e longos (Botto et al., 2003; Fung, Chow, Webb, Gatzoullis, & Bassett, 2008).

- Alterações psiquiátricas: o risco de um indivíduo com Del22q11.2 desenvolver esquizofrenia é de aproximadamente 20 a 25 vezes maior do que a população típica (Basset & Chow, 2008) e pode ser que a deleção seja o substrato genético para

manifestação da doença, embora a deleção no cromossomo 22q11.2 acometa por volta de 40 genes diferentes.

Enquanto a esquizofrenia pode emergir entre a adolescência e a idade adulta, crianças e adolescentes com Del22q11.2 frequentemente possuem sintomas ou quadros psiquiátricos menos incapacitantes do que a esquizofrenia, como o transtorno do déficit de atenção por hiperatividade (TDAH), transtorno desafiador opositivo, ansiedade, transtornos afetivos, autismo e transtorno obsessivo compulsivo (Feinstein, Eliez, Blasey, & Reiss, 2002; Gothelf, 2007).

Os relatos iniciais de problemas psiquiátricos na Del22q11.2 foram publicados em 1992 e coincidiram com a identificação da deleção no cromossomo 22q11.2. Reduções volumétricas nas substâncias cinzentas e brancas foram documentadas, principalmente no corpo caloso, amígdala, núcleo caudado e regiões temporo-parietais do cérebro. Uma metanálise resumiu estudos de neuroimagem que mostraram uma diminuição no volume cerebral global de indivíduos com Del22q11.2, quando comparados aos controles. A magnitude de efeito da diferença entre os Del22q11.2 e os controles, tendo os Del22q11.2 menor volume, foi maior para o córtex parietal, occipital, temporal e frontal, bem como em outras regiões como o hipocampo e o cerebelo, além de um aumento no corpo caloso (Tan, Arnone, McIntosh, & Ebmeier, 2009). Este padrão tem sido fortemente associado à incidência de transtornos de aprendizagem (Eliez, Schmitt, White, D., & Reiss, 2000; Eliez et al., 2001) e o risco da emergência de doenças psiquiátricas, principalmente esquizofrenia, em indivíduos com Del22q11.2 (Tan et al., 2009).

- Problemas de aprendizagem: o retardo mental está presente em 40% a 45% dos indivíduos afetados (De Smedt et al., 2007a). Quando a inteligência é normal, geralmente o coeficiente intelectual (QI) encontra-se na faixa limítrofe – QI 70 a 85

(Swillen et al., 1997). Embora os resultados sejam inconsistentes (Spreen, 2011), o fenótipo neuropsicológico em indivíduos que não possuem baixo nível intelectual tem sido descrito como um transtorno não-verbal de aprendizagem (Schoch et al., 2012; Vicari et al., 2012), marcado por QI verbal maior que o QI de execução, déficits motores e visoconstrutivos (Antshel, Fremont, & Kates, 2008; Roizen et al., 2010), escores relacionados com memória de curto prazo verbal mais elevados do que os de memória de curto prazo visoespacial, preservação dos aspectos lexicais e de sintaxe relacionados a leitura e escrita preservados e desempenho na matemática consideravelmente mais baixo (Vicari et al., 2012).

### **3.2.2 Características genético-moleculares**

A Del22q11.2 é causada por uma microdeleção que pode ter o tamanho de 3 megabases (MB) ou 1,5Mb de tamanho (Drew et al., 2011) e possui uma expressão fenotípica complexa. Portanto, infere-se que diversos genes importantes para o desenvolvimento cerebral estejam envolvidos na região deletada, embora a associação entre genes deletados e fenótipo ainda não seja compreendida claramente.

Os genes mais estudados na Del22q11.2 são os genes Catecol-O-metiltransferase (COMT) (Gothelf et al., 2007), desidrogenase da prolina (PRODH) (Jacquet et al., 2002), e TBX1 (Yagi et al., 2003). O gene TBX1 é um dos genes candidatos a explicar as principais características estruturais apresentadas pelos indivíduos com Del22q11.2. A mutação do TBX1 tem sido associada à manifestação dos cinco principais fenótipos da Del22q11.2: hipoplasia do timo e da paratireóide (hipocalcemia), anormalidades cardíacas, dismorfias faciais, problemas ósseos e fissura no palato (Yagi et al., 2003).

O gene PRODH é responsável pelo catabolismo da prolina. Níveis altos de prolina no organismo parecem contribuir para a emergência de transtornos psiquiátricos,

principalmente a esquizofrenia (Jacquet et al., 2002), assim como a COMT, que é uma enzima responsável pela degradação das catecolaminas, como a dopamina e a noradrenalina e está associada à regulação do humor e ao controle executivo (Gothelf et al., 2007).

O gene da COMT contém um polimorfismo funcional com dois alelos que variam em termos de atividade: alta atividade (Val) e baixa atividade (Met). Como indivíduos com Del22q11.2 apresentam apenas uma cópia do gene, os indivíduos que possuem o alelo com baixa atividade são expostos a altos níveis de dopamina no cérebro, o que constitui um fator de risco para a emergência de transtornos psiquiátricos (Gothelf, Schaer, & Eliez, 2008).

Além da associação entre a COMT e sintomas psiquiátricos, há evidências de que o polimorfismo Val158Met do gene da COMT associa-se ao desempenho de indivíduos em tarefas que avaliam o processamento numérico. Indivíduos Val158Val apresentam um desempenho estatisticamente pior que indivíduos Met+ em tarefas que avaliam comparação e estimação de quantidades (Júlio-Costa et al., 2013). Nos indivíduos com Del22q11.2, a relação entre os polimorfismos e processamento numérico ainda não foi explorada.

### **3.2.3 Prevalência**

Há uma variedade de estudos que investigaram a prevalência/incidência da Del22q11.2 e a estimativa é que seja de aproximadamente 1:2000 a 1:7000 nascimentos (Robin & Shprintzen, 2005; Yu, Graf, & Shprintzen, 2012). As oscilações na prevalência geralmente são causadas por um viés de amostra, ou seja, como a amostra pode ser advinda de centros de especialização diferentes, a prevalência é influenciada pela frequência de determinada característica na síndrome.

A título de exemplo, um estudo conduzido em centros especializados em cardiopatia congênita em Atlanta avaliou 255.849 crianças nascidas entre 1994 e 1999 e foram encontrados 43 casos de Del22q11.2, que equivale a uma prevalência de 1:5950 nascidos. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre gênero ou etnia e não houve aumento de nascimentos de um ano para o outro (Botto et al, 2003).

### **3.2.4 Prognóstico**

A Del22q11.2 é marcada por um espectro amplo de manifestações que podem combinar-se, causando quadros muito leves a muito graves. Alguns dos sintomas podem ser corrigidos ou tratados de forma eficaz, como algumas malformações cardíacas e os problemas na fala (Shprintzen, 2008).

No entanto, não há dados suficientes na literatura sobre expectativa de vida e prognóstico das manifestações cognitivas e psiquiátricas ao longo da vida, embora seja possível encontrar alguns estudos na área.

Recentemente foi publicado um estudo com cem adultos, cujo objetivo era avaliar a adaptação social dos indivíduos com Del22q11.2 (Butcher et al., 2012). Butcher et al. (2012) demonstraram que o funcionamento psicossocial era mediado por características cognitivas e psiquiátricas: o nível de inteligência predizia a qualidade da adaptação social e o diagnóstico de esquizofrenia predizia a adaptação social e a independência. Além disso, problemas cardíacos, histórico de oscilações de humor/ansiedade, gênero e idade não demonstraram ser preditores de adaptação psicossocial. Ressalta-se que 18% da amostra possuíam inteligência limítrofe e não possuíam sintomas psicóticos. Esses indivíduos eram casados, tinham filhos e possuíam carteira de motorista. A maior parte dos indivíduos possuía um trabalho que exigia menor esforço cognitivo e poucos possuíam independência financeira.

Outro estudo foi conduzido longitudinalmente com o objetivo de verificar o desenvolvimento cerebral e cognitivo na fase da infância e da adolescência. Na primeira avaliação nenhum dos indivíduos possuía transtornos psiquiátricos. No entanto, na segunda avaliação (aproximadamente quatro anos depois), 36,8% preencheram critérios para transtornos como esquizofrenia, esquizoafetivo e depressão. Esses achados coincidiram com uma redução do QI verbal e redução significativa do volume cerebral total, do cerebelo, do núcleo caudado, além de uma robusta redução da amígdala e de substância branca (Gothelf et al., 2007).

Uma série de estudos de casos foi publicada com o objetivo de avaliar a relação entre o baixo nível cognitivo, questões psiquiátricas e deterioração cognitiva. Dos sete casos avaliados, seis apresentaram declínio no QI, principalmente na parte verbal. Três casos preencheram os critérios para demência. No entanto, todos os casos viviam em uma casa de repouso para pacientes psiquiátricos (Evers, De Die-Smulders, Smeets, Clerkx, & Curfs, 2009).

### **3.2.5 Habilidades numéricas na Del22q11.2**

A investigação das habilidades numéricas em indivíduos com Del22q11.2 e a utilização da síndrome como um modelo genético para compreender os mecanismos cognitivos relacionados às dificuldades de aprendizagem da matemática têm sido foco de interesse de muitos estudos nos últimos anos (De Smedt et al., 2007b; De Smedt et al., 2008; De Smedt, Reynvoet, Swillen, Verschaffel, Boets, & Ghesquière, 2009; Simon, Bearden, Mc-Ginn, & Zackai, 2005).

A discalculia do desenvolvimento é uma condição muito heterogênea e vários mecanismos podem contribuir para a sua gênese. Fatores cognitivos gerais, tais como déficits no processamento visoespacial e fonológico, bem como déficits na memória de



trabalho podem influenciar o desempenho de matemática (Geary, 2011; Wilson & Dehaene, 2007). No entanto, as evidências apontam que para uma proporção significativa de que cerca de 3 a 6% de crianças em idade escolar podem apresentar uma forma relativamente pura de discalculia, associada a déficits específicos no processamento de números (Reigosa-Crespo et al., 2012), ou seja, na capacidade de reconhecer magnitudes e representá-las nas diferentes notações (verbal e arábica).

#### *3.2.5.1 Bases cognitivas das habilidades numéricas*

Em termos de mecanismos cognitivos específicos, as dificuldades de aprendizagem da matemática podem ser descritas pelo modelo do Código Triplo (Dehaene, 1992; Dehaene & Cohen, 1995). De acordo com o modelo, o processamento de números e operações aritméticas são realizados a partir de três sistemas de representações mentais (Figura 1): 1) o sistema analógico de magnitudes, que corresponde ao sistema numérico aproximado e configura a capacidade dos seres humanos e alguns animais de estimar e diferenciar grandezas sem contar (Piazza, Izard, Pinel, Le Bihan, & Dehaene, 2004), 2) sistema verbal, que consiste na representação dos símbolos numéricos na forma escrita e oral e 3) o sistema arábico que consiste na representação dos números na modalidade arábica.

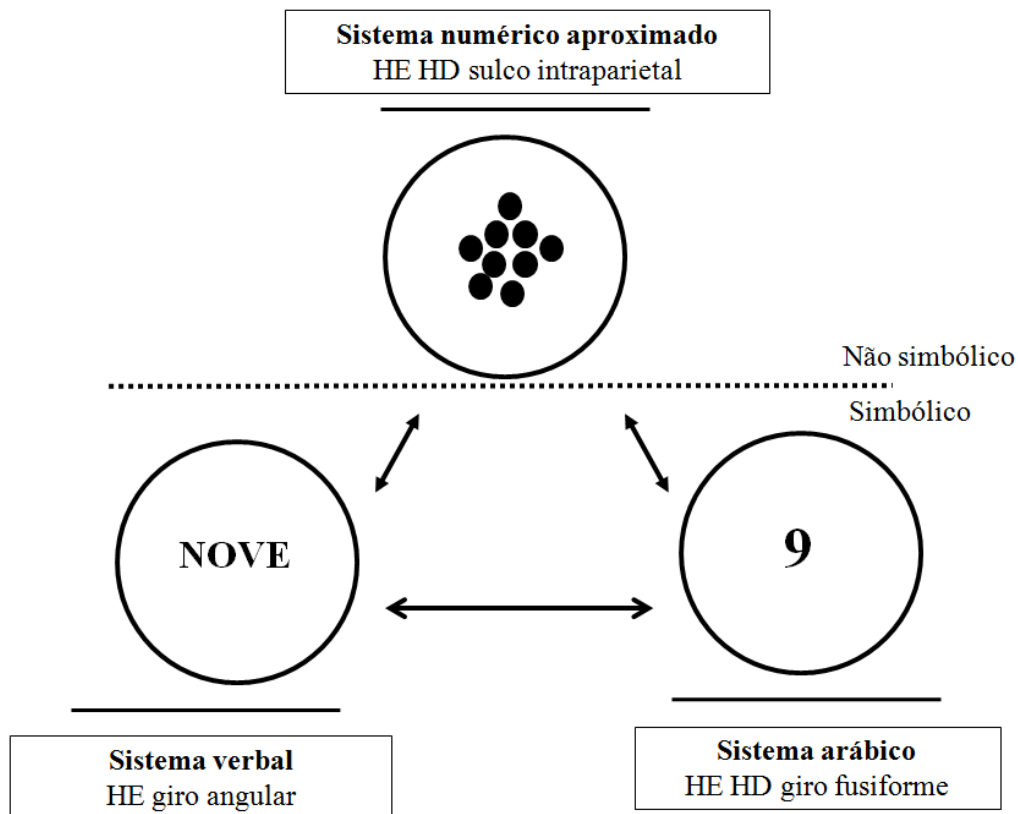


Figura 1: Representação esquemática do modelo do Código Triplo. Siglas: HE – hemisfério cerebral esquerdo, HD: hemisfério cerebral direito.

O sistema numérico aproximado pode ser testado, p. ex., em tarefas de comparação ou estimação da magnitude de conjunto de pontos, sendo caracterizada pela lei psicofísica de Weber-Fechner. A lei de Fechner corresponde ao fato de que a função psicofísica que melhor se ajusta aos tempos de reação é logaritmicamente comprimida, ou seja, quanto maior a magnitude considerada, menor é a precisão da sua representação (Izard & Dehaene, 2008). A lei de Weber corresponde ao efeito da distância: quanto menor a distância numérica entre os conjuntos a serem discriminados, maior é o tempo de reação e a taxa de erros, ou seja, os indivíduos tendem a ter um tempo de reação maior e mais erros ao comparar os números 4 e 6, tendo como referência o número 5 (distância 1), do que comparar os números 2 e 8, tendo o 5 como referência (distância 3).

Um avanço importante na caracterização do sistema numérico aproximado foi realizado através do cálculo da fração de Weber, que corresponde a uma estimativa da diferença mínima que o indivíduo precisa para discriminar, de forma confiável, conjuntos de grandezas apresentados visualmente (Dehaene, Izard, & Piazza, 2005).

Halberda, Mazocco e Feigenson (2008) demonstraram uma associação entre a acuidade numérica medida pela fração de Weber ( $w$ ) e o desempenho em testes padronizados de matemática em crianças com desenvolvimento típico. Pesquisas mais recentes têm sugerido que o sistema numérico aproximado pode estar prejudicado em crianças com DAM (Mazocco, Feigenson, & Halberda, 2011; Piazza et al, 2010). Piazza et al. (2010) demonstraram que a acuidade numérica medida pela fração de Weber em crianças com média de idade de 10 anos e com DAM era correspondente a 0,35, enquanto as crianças com 10 anos e desenvolvimento típico apresentaram uma média de  $w=0,25$ . Além disso, a estimativa da fração de Weber das crianças com DAM e com 10 anos de idade era comparável ao de crianças com desenvolvimento típico com cinco anos de idade (Piazza et al., 2010).

Ainda segundo o modelo do Código Triplo, o sistema numérico aproximado, relacionado à atividade de áreas do sulco intraparietal bilateralmente, é ativado toda vez que o conteúdo semântico de magnitude precisa ser acessado, ou seja, em atividades que necessitam uma representação genuína de quantidades, tais como subtração e comparação de pontos. A automatização dos fatos aritméticos de adição e multiplicação, por exemplo, se dá através da consolidação de representações verbais, cujo acesso depende do giro angular bilateralmente. Finalmente, a utilização dos algoritmos de cálculo no sistema arábico é possível a partir da ativação dessas representações no giro fusiforme, bilateralmente (Dehaene, Piazza, Pinel, & Cohen, 2003). Quando é necessário usar estratégias para resolver cálculos (vide Tabela 1), os sistemas

simbólicos auxiliam na recordação de fatos aritméticos, enquanto o sistema numérico aproximado auxilia nas estratégias de contagem e decomposição de cálculos extensos em cálculos menores (De Smedt et al., 2008)

Tabela 1: Exemplos de estratégias de cálculos à luz do Código Triplo

<b>Tipos de Cálculos</b>	<b>Características</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Tipos de estratégias</b>	<b>Sistemas utilizados</b>
Adição simples	Total<10; contas sem transferência de casas decimais	$4+2=6$	Recordação	Verbal
		$4+1+1=6$	Contagem	ANS
		$4+2=(2+2+2)=6$	Decomposição	ANS
Adição complexa	Total>10; pode ter mais de 2 dígitos nos operandos; contas com transferência de casas decimais.	$8+5=13$	Recordação	Verbal
		$8+5=$	Contagem	ANS
		$8+5=(8+2=10)+3=13$	Decomposição	ANS
Subtração simples	Total<10; contas sem empréstimo de casas decimais	$9-4=5$	Recordação	Verbal
		$9-4= 9-1-1-1-1=5$	Contagem	ANS
		$9-4=(9-2=7)-2=5$	Decomposição	ANS
Subtração complexa	Total>10; pode ter mais de 2 dígitos nos operandos; contas com empréstimo de casas decimais.	$27-8=19$	Recordação	Verbal
		$27-1-1-1-1-1-1-1-1=19$	Contagem	ANS
		$27-8=(27-4=23-3=20-1)=19$	Decomposição	ANS
Multiplicação simples	Total<10; contas sem transferência de casas decimais	$2 \times 4=8$	Recordação	Verbal
		$2 \times 4=4+4=8$	Contagem	ANS
		$2 \times 4=(2 \times 2)+(2 \times 2)=8$	Decomposição	ANS
Multiplicação complexa	Total>10; pode ter mais de 2 dígitos nos operandos; contas com transferência de casas decimais.	$7 \times 12=84$	Recordação	Verbal
		$7 \times 12=12+12+12+12+12+12+12$	Contagem	ANS
		$7 \times 12=(7 \times 10=70)+(7 \times 2=14)=70+14=84$	Decomposição	ANS

Legenda: ANS – sistema numérico aproximado

Assim, as habilidades numéricas podem ser avaliadas, à luz do modelo do Código Triplo, por tarefas de comparação e estimação de magnitudes na forma não-simbólica e simbólica, que avaliam o sistema numérico aproximado; tarefas de ditado e leitura de números, que avaliam a capacidade para representar os números em diferentes notações: verbal – arábico; arábico – verbal; cálculos simples e cálculos multidigitais, que avaliam a capacidade para recordar e calcular os fatos aritméticos, bem como a

capacidade de utilizar algoritmos e estratégias de cálculo; e problemas aritméticos, que avaliam a capacidade do indivíduo de montar e calcular uma conta a partir de uma problemática verbal, com informações relevantes e/ou irrelevantes.

### 3.2.5.2 *Del22q11.2 e habilidades numéricas*

A partir de uma revisão da literatura foram encontrados quatro artigos experimentais, cujo objetivo geral era avaliar as habilidades numéricas em crianças com Del22q11.2. O primeiro artigo publicado teve como objetivo avaliar o processamento numérico e visoespacial de crianças com Del22q11.2 (Simon et al., 2005). Doze crianças com Del22q11.2 e 15 crianças com desenvolvimento típico (controles) com idades entre sete e 15 anos foram avaliados por três tarefas computadorizadas: 1. Tarefa de orientação da atenção visoespacial (*the cueing task*), 2. Contagem de pontos (1 a 8), 3. Comparação de números e de pontos (magnitude de 1 a 9). As crianças com Del22q11.2 obtiveram um desempenho significativamente pior nas tarefa de atenção visoespacial e contagem de pontos, e não foi encontrado um efeito de grupo na comparação de números e pontos. Embora não tenham encontrado um efeito de grupo, os autores argumentaram que as crianças com Del22q11.2 apresentaram um desempenho qualitativamente diferente dos controles: crianças com Del22q11.2 apresentaram tempos de reação maiores e mais erros ao comparar números e pontos, quando a distância entre os estímulos era pequena (Simon et al., 2005).

No entanto, os grupos diferiam em relação à inteligência e velocidade de processamento, tendo o grupo Del22q11.2 menor funcionamento cognitivo. O que aconteceria com os resultados se a inteligência e velocidade de processamento fossem controlados? Será que eles não encontrariam um efeito de grupo se a tarefa de

comparação de pontos utilizasse magnitudes maiores? Será que se medissem a acuidade numérica pela fração de Weber não teriam encontrado um efeito de grupo?

Em 2007b, De Smedt et al. publicaram um trabalho, cujo objetivo era avaliar as habilidades numéricas de crianças com Del22q11.2 à luz do modelo do Código Triplo. Onze crianças com Del22q11.2 e onze crianças controles foram avaliadas por uma bateria composta por 8 tarefas, sendo: 1. Leitura e escrita de números, 2. Comparação de números (72 ensaios; 2 números de 1 a 9 são apresentados simultaneamente na tela), 3. Contagem (direta e inversa), 4. Contagem de pontos, 5. Cálculos com um dígito, 6. Cálculo multidigital (dois ou mais dígitos nos operandos), 7. Problemas matemáticos, 8. Leitura. Os indivíduos com Del22q11.2 diferiram estatisticamente em relação aos controles nas tarefas de contagem direta, comparação de números quando a distância era igual a 1, adição e subtração com empréstimo, cálculo multidigital (subtração com empréstimo) e problemas matemáticos com informação irrelevante. Uma análise das estratégias utilizadas na tarefa de cálculos foi realizada. De Smedt et al. (2007b) demonstraram que os indivíduos com Del22q11.2 usam mais estratégias de contagem e menos estratégias de recordação e decomposição na subtração. Quando usam a estratégia de recordação, os Del22q11.2 são mais lentos. Já na multiplicação, os Del22q11.2 apresentam perfil similar aos controles no tempo de execução, acurácia e tipo de estratégias. Com isso, os autores concluíram que, nos indivíduos com Del22q11.2, a representação verbal (Dehaene et al., 2003), avaliada pelas tarefas de leitura e escrita de números e multiplicação, encontra-se preservada. Além disso, eles constataram que o sistema numérico aproximado (Dehaene et al., 2003) avaliado pelas tarefas Comparação de números, cálculos (uso de estratégias) e problemas aritméticos que envolviam manipulação semântica de quantidades é prejudicada nos Del22q11.2.

No entanto, a representação não-simbólica foi avaliada apenas por uma tarefa de comparação de números de 1 a 9. Apesar de não terem encontrado um efeito de grupo, os autores inferiram que o efeito pronunciado na distância 1 era indicativo de um déficit no sistema numérico aproximado. Não foi usada uma tarefa de comparação não-simbólica e não foi realizada uma medida da acurácia na comparação de quantidades.

Nesta linha de pesquisa, De Smedt et al. (2008) publicaram um artigo, cujo objetivo era investigar as funções cognitivas associadas ao desempenho matemático em crianças com Del22q11.2 (De Smedt et al., 2008). Com um grupo de 25 crianças com Del22q11.2 versus 25 controles, foi utilizada uma bateria de tarefas matemáticas e uma bateria de memória de trabalho: 1. Cálculos com um dígito nos operandos, 2. Cálculo multidigital (com mais de 2 dígitos nos operandos), 3. Problemas matemáticos, 4. Repetição de pseudopalavras, 5. *Digit span*: recordação direta e inversa de números, 6. Cubos de Corsi, 7. Padrão visual, 8. Lista de recordação de palavras, 9. *Counting span*, 10. *Rapid automatize naming* (RAN), 11. Código e Procurar símbolos (WISC-III), 12. Leitura de palavras. De Smedt et al. (2008) constataram que as crianças com Del22q11.2 apresentaram desempenho similar aos controles nas tarefas de multiplicação, repetição de pseudopalavras, *digit span*, *counting span*, RAN, códigos e procurar símbolos do WISC-III e leitura de palavras. No entanto, as crianças com Del22q11.2 foram mais lentas para realizar adição e subtração simples, e foram menos acuradas na tarefa de cálculos multidigital e problemas matemáticos, Cubos de Corsi e padrão visual (tendência). A análise de correlação demonstrou que nos indivíduos com Del22q11.2 a memória verbal e habilidades visoespaciais influenciam o desempenho em cálculos multidigitais e problemas matemáticos, enquanto nos controles somente a memória verbal influencia na maior parte das tarefas matemáticas. Não foi encontrada associação entre velocidade de processamento e o desempenho em matemática em

nenhum dos grupos. Nos controles, a velocidade de nomeação (RAN) influenciou a velocidade de execução de contas de adição, subtração, cálculos multidigitais e problemas matemáticos. Nos indivíduos com Del22q11.2 não foi encontrada essa associação. Esses resultados demonstram que indivíduos com Del22q11.2 apresentam memória verbal preservada e déficits no componente visoespacial, quando não se controla o QI. Além disso, as crianças com Del22q11.2 parecem se apoiar na memória visual para a realização de cálculos e por isso as dificuldades na matemática encontradas nas crianças com Del22q11.2 poderiam ser de natureza procedural.

Apesar da grande contribuição que o estudo ofereceu ao investigar os mecanismos cognitivos associados à discalculia em indivíduos com Del22q11.2, não foram utilizadas medidas de comparação de quantidades. Se mecanismos gerais não explicam a discalculia em Del22q11.2, déficits no sistema numérico aproximado, mais especificadamente na acuidade numérica, avaliada pela fração de Weber, poderiam explicar?

Em 2009, De Smedt et al. tentaram responder parcialmente essa pergunta ao publicar um estudo cujo objetivo era investigar as habilidades numéricas básicas de indivíduos com Del22q11.2. As crianças foram avaliadas por três tarefas: 1. Comparação de números (1 a 9), 2. Leitura de números, 3. Cálculos de um dígito. Eles encontraram que os indivíduos com Del22q11.2 não diferiram no desempenho em relação aos controles nas tarefas de leitura de números, acurácia nos cálculos, tempo de execução na adição e subtração de números menores, e multiplicação. Mas os indivíduos com Del22q11.2 foram mais lentos ao comparar números e foram mais lentos na execução de cálculos de adição e subtração de números maiores. Além disso, as crianças com Del22q11.2 foram menos acuradas e mais lentas quando utilizaram a estratégia de decomposição. A análise de correlação evidenciou que nos indivíduos com



Del22q11.2, a velocidade na comparação de números influencia o desempenho na subtração, adição de números maiores e no uso de estratégias de decomposição. Nos controles, somente a leitura de números influencia o desempenho nos cálculos. A conclusão a que os autores chegaram é que os indivíduos com Del22q11.2 apresentam um perfil de déficits associado ao sistema numérico aproximado: déficit na representação numérica, cálculos e uso de estratégias. Os indivíduos com Del22q11.2 parecem apoiar-se no sistema não-simbólico para realizar tarefas aritméticas. No entanto, não foi avaliado o processamento não-simbólico de magnitudes.

Através da revisão dos estudos publicados, é possível concluir que as crianças com Del22q11.2 apresentam déficits relacionados ao processamento numérico, embora os domínios não tenham sido avaliados com tarefas mais elaboradas e analisados com medidas de acurácia, conforme tem sido avaliado em indivíduos com discalculia (Piazza et al., 2010). Além disso, apesar de todos os estudos apresentarem as habilidades numéricas nos indivíduos com Del22q11.2, nenhum dos estudos investigou a especificidade da acuidade numérica, comparando indivíduos com Del22q11.2, indivíduos controles e indivíduos com baixo funcionamento cognitivo sem etiologia conhecida.

Outra possibilidade de investigação seria elucidar as bases genéticas relacionadas à DAM encontrada na população escolar típica. Será que crianças identificadas com DAM poderiam ter microdeleções na região 22q que causariam sintomas muito leves da síndrome? Apenas um estudo populacional do nosso grupo de pesquisa está em processo de publicação e dentre 82 crianças com DAM, uma pré-adolescente foi identificada com uma microdeleção distal do cromossomo 22q na região LCR22-4 a LCR22-5 (Carvalho et al., sumetido).

### 3.3 Microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5

Estudos de casos de indivíduos com microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5 foram publicados na literatura com o objetivo de apresentar suas características genóticas e fenotípicas gerais.

O primeiro caso reportado na literatura foi publicado por Saitta et al. (1999). Tratava-se de uma criança que nasceu prematura e com problemas cardíacos. O ecocardiograma detectou a presença de *Truncus Arteriosus* tipo II e defeito no septo ventricular. Além disso, a criança nasceu com hipocalcemia e algumas malformações: hipertelorismo, micrognatia, prega palmar única, clinodactilia. Seu desenvolvimento motor ocorreu na época esperada, mas ele apresentou atraso na linguagem. De forma geral, os autores enfatizaram as características morfológicas somáticas associadas à microdeleção atípica. Ao descrever o caso, eles especularam a possibilidade de a microdeleção distal ter genes deletados com a mesma função dos genes deletados na Del22q11.2 e na síndrome de Opitz, em função das características fenotípicas compartilhadas com essas síndromes, como a cardiopatia congênita (Saitta et al., 1999).

Em 2007, Mikhail et al. descreveram as características fenotípicas de um paciente com microdeleção distal do cromossomo 22q11 de tamanho de 1,55 a 1,92 MB (cerca de 20 genes). Os problemas foram percebidos quando o paciente iniciou sua vida escolar e foi diagnosticado com TDAH e problemas de aprendizagem. Ele foi avaliado com 15 anos de idade. Seu peso era acima do esperado (83,1 kg) e altura abaixo do esperado (1,59 m). O rapaz apresentava dismorfias faciais leves: testa pequena e estreita, fendas palpebrais menores, filtro nasal pouco aparente, nariz pontiagudo, palato intacto, orelhas com lóbulos curtos. Exames do tórax e do coração não acusaram alterações (Mikhail et al., 2007). Neste estudo, as dificuldades de aprendizagem são citadas, mas apenas de forma breve. Os autores deram ênfase aos métodos de

diagnóstico e defenderam o argumento de que a microdeleção distal configura uma síndrome distinta da Del22q11.2, marcada por características fenotípicas mais sutis (Mikhail et al., 2007).

Em 2008, um estudo descreveu o perfil de seis indivíduos com microdeleções atípicas (Ben-Shachar et al., 2008). Cinco pacientes nasceram prematuros, quatro nasceram com baixo peso e um com doença celíaca. A maioria teve atraso no desenvolvimento no período pré e pós-natal. Quatro pacientes apresentaram retardo mental leve, um com inteligência limítrofe e outro com inteligência normal. Foi descrito um paciente com problemas graves de comportamento relacionado à agressividade. Em quatro pacientes foram encontradas malformações leves na estrutura óssea: coxa valga, falange distal pequena, unhas curtas e largas, encurvamento das falanges do quinto dedo, encurtamento do quarto dedo. Um paciente possuía fenda palatina e outro possuía palato arqueado elevado sem fenda. Dois pacientes apresentavam malformações cardíacas: arteriosclerose e válvula aórtica bicúspide. As dismorfias faciais mais comuns encontradas foram sobrelanceadas, olhos fundos, filtro nasal pouco aparente, lábios superiores finos, queixo pequeno e pontudo (Ben-Shachar et al., 2008). Assim como Mikhail et al. (2007), os autores defenderam o argumento de que a microdeleção distal constitui uma síndrome distinta da Del22q11.2 por reunir características mais graves e que não são muito frequentes na Del22q11.2, como aprematuridade, deficiência intelectual, restrição no crescimento pré-natal e pós-natal, anormalidades esqueléticas e aumento da incidência de um tipo específico de defeito cardíaco: *Truncus Arteriosus*. Novamente, as dificuldades de aprendizagem são citadas de forma breve.

Em 2008 foram descritos dois casos que foram encaminhados para análise genética com o objetivo de averiguar a hipótese diagnóstica de Del22q11.2 e o resultado

foi negativo (Roedningen et al., 2008). Entretanto, foram encontradas microdeleções distais no cromossomo 22q de tamanho 1,4 MB. A menina nasceu com estatura e peso abaixo do esperado, e apresentou desenvolvimento motor atrasado. Caminhou independentemente com aproximadamente dois anos e até os cinco anos sua fala era incompreensível. Ao realizar testes que envolviam coordenação motora fina, ela apresentou dificuldade. Com sete anos de idade, ela brincava com o irmão mais novo, mas interagia pouco com os pares. Usava óculos para correção de miopia. A garota também apresentava uma perda auditiva congênita, mas não necessitava de aparelho auditivo. Apresentou incontinência urinária até os quatro anos de idade. Até os sete anos, não conseguia controlar muito bem o esfíncter anal; ela apresentava baixa estatura, baixo peso e microcefalia. Algumas dismorfias faciais foram identificadas: orelhas assimétricas, sobrancelhas retas, filtro nasal pouco aparente, lábio superior fino. Seu palato era normal. Apresentava um pequeno desvio em valgo nos tornozelos e os pés eram planos. A prega palmar transversal estava presente na mão esquerda. Suas unhas eram curtas e largas. Ecocardiograma e EEG não foram realizados (Roedningen, et al., 2008). O menino nasceu com estatura, peso e circunferência craniana abaixo do esperado. Era mais sonolento que outros bebês da mesma idade. Ele tinha constantes problemas respiratórios sem necessidade de internação até por volta dos dois anos de idade. Caminhou por volta de um ano de idade. Ao realizar testes que envolviam coordenação motora, ele apresentou dificuldade. Teve atraso de linguagem, apresentava dificuldade com alguns sons e sua voz era estridente. Além disso, apresentava dificuldade para entender comandos, bem como frases longas. Era uma criança cooperativa, embora agisse com rigidez diante de situações estressantes. Com sete anos, apresentava baixa estatura, baixo peso e circunferência craniana abaixo do esperado. Algumas dismorfias faciais foram identificadas: sobrancelhas retas, base do nariz

pequena, filtro nasal pouco aparente e lábios superiores finos. Além disso, foram identificadas algumas malformações esqueléticas: articulações hiperextensíveis, lordose lombar, joelhos posicionados em valgo, sindactilia parcial do segundo e terceiro dedos, clinodactilia do quinto dedo e pés planos. Todas as unhas eram curtas e largas. Quando ele estava com seis anos de idade, foi submetido a um ecocardiograma, a uma ressonância magnética e um eletroencefalograma (EEG). No ecocardiograma e na ressonância magnética não foram encontradas alterações. No EEG, foi encontrado pontas de atividade no sono profundo. Após administrar anticonvulsivante, teve uma melhora no estado de alerta e após 20 meses seu exame neuropsicológico apontou melhora no funcionamento cognitivo.

O estudo de Xu et al. (2008) acrescentou mais uma evidência de que a microdeleção distal constitui uma síndrome independente da Del22q11.2, por caracterizar um paciente com um perfil fenotípico complexo, como prematuridade, fissura labial aparente e dismorfias faciais similares à síndrome de Goldenhar.

Em 2009 foi descrito um caso com recorrência familiar (Beaujard et al., 2009). Eram mãe e filho. O filho apresentava hipocalcemia e defeitos cardíacos. A mãe tinha histórico de dificuldades de aprendizagem e fala hipernasal.

Em 2011 foram descritos dois pacientes com microdeleções distais (Tan et al., 2011). No primeiro paciente foram detectadas algumas malformações nos exames pré-natais. O bebê possuía hérnia diafragmática e poucos movimentos fetais. Ecografia renal detectou separação pelvicaliceal. Até um ano de idade foi utilizada sonda nasogástrica devido a aversão a comida e constantes engasgos. A criança possuía tônus muscular e coordenação motora reduzidos. Sentou sem apoio com 10 meses de idade. Com 14 meses começou a vocalizar, estava com baixo peso, estatura e pequeno perímetro encefálico (Tan et al., 2011). O segundo paciente foi avaliado aos dois anos

de idade e reavaliado aos 16 devido as suas dificuldades de aprendizagem. Apresentava seletividade alimentar. Seu desenvolvimento motor ocorreu na idade esperada, entretanto o desenvolvimento da linguagem foi tardio (Tan et al., 2011).

O estudo publicado por Verhoeven et al. (2011) foi o que mais discutiu o perfil cognitivo-comportamental de uma jovem com microdeleção distal. Seu perfil era caracterizado por inteligência normal e um quadro de ansiedade. Ela tinha dificuldades de planejamento, concentração e cálculo, bem como a percepção visoespacial prejudicada. Seu histórico incluía prematuridade, problemas com a alimentação nos primeiros anos de vida, cardiopatia congênita, infecções das vias aéreas superiores de repetição e do trato urinário, atraso no desenvolvimento. Os autores enfatizaram o perfil psicopatológico e especularam se o gene MAPK1, deletado na região LCR22-4 a LCR22-5, poderia contribuir para a emergência de sintomas de ansiedade.

Em 2012, Fagerberg et al. apresentaram dois casos de microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5 e resumiram os principais achados fenotípicos: prematuridade, baixo peso ao nascer, problemas cardíacos congênitos, atraso no desenvolvimento, principalmente da linguagem, dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais (Fagerberg et al., 2012).

Embora existam casos descritos de microdeleções atípicas na literatura, sendo a dificuldade de aprendizagem uma das características fenotípicas identificadas, nenhum dos estudos descreveu o perfil cognitivo-neuropsicológico de forma detalhada, nem objetivou investigar a associação entre a síndrome e a iscalculia.

### **3.4 Conclusão**

As microdeleções na região 22q são muito heterogêneas, tanto do ponto de vista genético quanto fenotípico. Essa heterogeneidade suscita a hipótese de que alguns

indivíduos na população em geral possam apresentar dificuldades de aprendizagem causadas por essas microdeleções. Portanto, o presente estudo busca responder as seguintes perguntas: Os déficits no processamento numérico em crianças com Del22q11.2 se estendem a déficits na acuidade para diferenciar quantidades? O déficit na acuidade para diferenciar magnitudes é específico, independente da inteligência? Microdeleções mais sutis, como a microdeleção distal no cromossomo 22q, podem contribuir para emergência de discalculia? Qual o perfil das habilidades numéricas em uma pré-adolescente com uma microdeleção distal do cromossomo 22q?

### **3.5 Referências bibliográficas**

- Antshel, K. M., Fremont, W., & Kates, W. R. (2008). The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: a developmental perspective. *Developmental Disabilities Research. Reviews*, 14, 43-51.
- Bassett, A. S., & Chow, E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Current psychiatry reports*, 10(2), 148-157.
- Beaujard, M. P., Chantot, S., Dubois, M., Keren, B., Carpentier, W., Mabboux, P., Whalen, S., Vodovar, M., Siffroi, J. P., & Portnoi, M. F. (2009). Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high-density SNP arrays. *European Journal of Medical Genetics Year*, 52(5), 321-327.
- Ben-Shachar, S., Ou, Z., Shaw, C. A., Belmont, J. W., Patel, M. S., Hummel, M., Amato, S., et al. (2008). 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *American journal of human genetics*, 82(1), 214-221.

- Botto, L. D., May, K., Fernhoff, P. M., Correa, A., Coleman, K., Rasmussen, S. A., Merritt, R. K., O'Leary, L. A., Wong, L., Elixson, E. M., Mahle, W. T., & Campbell, R. M. (2003). A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics, 112*, 101-107.
- Butcher, N. J., Chow, E. W. C., Costain, G., Karas, D., Ho, A., & Bassett, A. S. (2012). Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine, 14*(10), 836-843.
- Carvalho, M. R. S., Vianna, G., Oliveira, L. F. S., Aguiar, M. J. B., Zen, P., & Haase, V. G. (submetido). Are 22q11.2 Distal Deletions Associated with Math Difficulties? Submetido.
- Cayler, G. G., Blumenfeld, C. M., & Anderson, R. L. (1971) Further studies of patients with the cardiofacial syndrome. *Chest, 60*(2), 161-165.
- De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J. P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007a). Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *Journal of Intellectual Disability Research, 51*, 666-670.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., & Ghequière, P. (2007b). Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia, 45*, 885-895.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2008). Cognitive correlates of mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling, 19*, 71-94.
- Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition, 44*, 1-42.



- Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition*, 1, 83-120.
- Dehaene, S., Izard, I., & Piazza, M. (2005). Control over non-numerical parameters in numerosity experiments. Unpublished manuscript (available on [www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc](http://www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc)).
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, 20(3), 487-506.
- Drew, L. J., Crabtree, G. W., Markx, S., Stark, K. L., Chaverneff, F., Xu, B., Mukai, J., Fenelon, K., Hsu, P. K., Gogos, J. A., & Karayiourgou, M. (2011). The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insight into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29, 259-281.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B. A., Chissoe, S., Hunt, A. R., Collins, J. E., Bruskiwich, R., et al. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402(6761), 489-495.
- Edelmann, L., Pandita, R. K., Spiteri, E., Funke, B., Goldberg, R., Palanisamy, N., Chaganti, R. S., et al. (1999). A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Human molecular genetics*, 8(7), 1157-1167.
- Eliez, S., Blasey, C. M., Menon, V., White, C. D., Schmitt, J. E., & Reiss, A. L. (2001). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (Del22q11.2). *Genetics in Medicine*, 3(1), 49-55.
- Eliez, S., Schmitt, J. E., White, C. D., & Reiss, A. L. (2000). Children and Adolescents with Velocardiofacial Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 409-415.

- Evers, L. J. M., De Die-Smulders, C. E. M., Smeets, E. E. J., Clerkx, M. G. M., & Curfs, L. M. G. (2009). The velo-cardio-facial syndrome: the spectrum of psychiatric problems and cognitive deterioration at adult age. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 20(4), 307-315.
- Fagerberg, C. R., Graakjaer, J., Heinl, U. D., Ousager, L. B., Dreyer, I., Kirchhoff, M., Rasmussen, A. A., Lautrup, C. K., Birkebaek, N., & Sorensen, K. (2012). Heart defects and other features of the 22q11 distal deletion syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 56, 98-107.
- Feinstein, C., Eliez, S., Blasey, C., & Reiss, A. L. (2002). Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological psychiatry*, 51(4), 312-318.
- Fung, W. L. A., Chow, E. W. C., Webb, G. D., Gatzoulis, M. A., & Bassett, A. S. (2008). Extracardiac features predicting 22q11.1 deletion syndrome in adult congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, 131, 51-58.
- Geary, D. C. (2011). Consequences, characteristics, and causes of mathematical learning disabilities and persistent low achievement in mathematics. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 32, 250-263.
- Gothelf, D. (2007). Velocardiofacial syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16, 677-693.
- Gothelf, D., Feinstein, C., Thompson, T., Gu, E., Penniman, L., Van Stone, E., Kwon, H., et al. (2007). Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *The American journal of psychiatry*.

- Gothelf, D., Schaer, M., & Eliez, S. (2008). Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews, 14*, 59-68.
- Halberda, J., Mazocco, M. M. M., & Feigenson, L. (2008). Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature, 455*(7213), 665-668.
- Izard, V., & Dehaene, S. (2008). Calibrating the mental number line. *Cognition, 106*, 1221-1247.
- Jacquet, H., Raux, G., Thibaut, F., Hecketsweiler, B., Houy, E., Demilly, C., Haouzir, S., et al. (2002). PRODH mutations and hyperprolinemia in a subset of schizophrenic patients. *Human molecular genetics, 11*(19), 2243-2249.
- Júlio-Costa, A., Antunes, A. M., Lopes-Silva, J. B., Moreira, B. C., Vianna, G. S., Wood, G., Carvalho, M. R. S., & Haase, V. G. (2013). Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Frontiers in Psychology, 4*, 531. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00531.
- Marino, B., Mileto, F., Digilio, M. C., et al. (2005). Congenital cardiovascular disease and velo-cardiofacial syndrome. In: Murphy KC, Scambler PJ, editors. *Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders*. Cambridge (MA): Cambridge University Press; 2005. p. 47–82.
- Mazocco, M. M., Feigenson, L., & Halberda, J. (2011). Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia). *Child Development, 82*(4), 1224-1237.
- Mikhail, F. M., Descartes, M., Piotrowski, A., Andersson, R., Diaz de Ståhl, T., Komorowski, J., Bruder, C. E. G., et al. (2007). A previously unrecognized

- microdeletion syndrome on chromosome 22 band q11.2 encompassing the BCR gene. *American journal of medical genetics. Part A*.
- Óskarsdóttir, S., Vujic, M., & Fasth, A. (2004). Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Archives of Diseases in Childhood*, 89, 148-151.
- Piazza, M., Facoetti, A., Trussardi, A. N., Berteletti, I., Conte S., Lucangeli, D., Dehaene, S., & Zorzi, M. (2010). Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. *Cognition*, 116(1), 33-41.
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2004). Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron*, 44, 547-555.
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E., Torres, P., Suárez R., & Lage A. (2012). Basic numerical capacities and prevalence of developmental dyscalculia: The Havana survey. *Developmental Psychology*, 48(1), 123-135.
- Robin, N. H., Shprintzen, R. J. (2005). Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *Journal of Pediatrics*, 147(1), 90-96.
- Rodningen, O. K., Prescott, T., Eriksson, A. S., & Rosby, O. (2008). 1.4 Mb recurrent 22q11.2 distal deletion syndrome, two new cases expand the phenotype. *European Journal of Medical Genetics*, 51, 646-650.
- Roizen, N. J., Higgins, A. M., Antshel, K. M., Fremont, W., Shprintzen, R., & Kates, W. R. (2010). 22q11.2 deletion syndrome: are motor deficits more than expected for IQ level? *The Journal of pediatrics*, 157(4), 658-661.
- Saitta, S. C, McGrath, J. M., Mensch, H., Shaikh, T. H., Zackai, E. H., & Emanuel, B. S. (1999). A 22q11.2 deletion that excludes UFD1L and CDC45L in a patient

- with conotruncal and craniofacial defects. *American Journal of Human Genetics*, 65, 562-566.
- Scambler, P. J., Kelly, D., Lindsay, E., Williamson, R., Goldberg, R., Shprintzen, R., Wilson, D. I., Goodship, J. A., Cross, I. E., & Burn, J. (1992). Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet*, 339(8802), 1138-1139.
- Schoch, K., Harrell, W., Hooper, S. R., Ip, E. H., Saldana, S., Kwail, T. R., & Shashi, V. (2012). Applicability of the nonverbal learning paradigm for children with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, in press.
- Shprintzen, R. J. (2000). Historical overview. In: Murphy KC, Scambler PJ, editors. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding microdeletion disorders. Cambridge (MA): Cambridge University Press; 2005. p. 47–82.
- Shprintzen, R. J. (2005). Velo-cardio-facial syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*.
- Shprintzen, R. J. (2008). Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental disabilities research reviews*, 14(1), 3-10.
- Shprintzen, R. J., Goldberg, R. B., Lewin, M. L. et al. (1978) A new syndrome involving cleftpalate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facialsyndrome. *Cleft Palate J.*, 15 (1), 56-62.
- Shprintzen, R. J., Goldberg, R. B., Young, D., & Wolford, L. (1981). The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics*, 67(2), 167-172.
- Simon, T. J., Bearden, C. E., Mc-Ginn, D. M., & Zackai, E. (2005). Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex*, 41(2), 145-155.

- Spreen, O. (2011). Nonverbal learning disabilities: a critical review. *Child Neuropsychology*, 17, 418-443.
- Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M., & Fryns, J. P. (1997). Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 34(6), 453-458.
- Tan, G. M., Arnone, D., McIntosh, A. M., & Ebmeier, K. P. (2009). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (velocardiofacial syndrome). *Schizophrenia research*, 115(2-3), 173-181.
- Tan, T. Y., Collins, A., James, P. A., McGillivray, G., Stark, Z., Gordon, C. T., Leventer, R. J., Pope, K., Forbes, R., Crolla, J. A., Ganesamoorthy, D., Burgess, T., Bruno, D. L., Slater, H. R., Farlie, P. G., & Amor, D. J. (2011). Phenotypic variability of distal 22q11.2 copy number abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155, 1623-1633.
- Verhoeven, W., Egger, J., Brunner, H., & De Leeuw, N. (2011). A patient with a de novo distal 22q11.2 microdeletion and anxiety disorder. *American journal of medical genetics Part A*.
- Vicari, S., Mantovan, M., Addona, F., Costanzo, F., Verucci, L., & Menghini, D. (2012). Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behavior Genetics*, 42(2), 287-298.
- Wilson, A. J., & Dehaene, S. (2007). Number sense and developmental dyscalculia. In: Coch, D., Fischer, K., & Dawson, G. (Eds). *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 212-238, 2nd Ed).

- Xu, J., Fan, Y. S., & Siu, V. M. (2008). A child with features of Goldenhar syndrome and a novel 1.12 Mb deletion in 22q11.2 by cytogenetics and oligonucleotide array CGH: Is this a candidate region for the syndrome? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A, 1886-1889.
- Yagi, H., Furutani, Y., Hamada, H., Sasaki, T., Asakawa, S., Minoshima, S., Ichida, F., Joo, K., Kimura, M., Imamura, S., Kamatani, N., Momma, K., Takao, A., Nakazawa, M., Shimizu, N., & Matsuoka, R. (2003). Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*, 362, 1366-1373.
- Yu, S., Graf, W. D., Shprintzen, R. J. (2012). Genomic disorders on chromosome 22. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 24, 665-671.

## **4. Métodos**

### **4.1 Participantes**

No primeiro estudo, três grupos de crianças foram selecionados: 12 crianças com Del22q11.2, 12 crianças com baixo funcionamento cognitivo e 28 crianças com desenvolvimento típico.

As crianças com Del22q11.2 foram recrutadas de duas clínicas especializadas de tratamento de malformações craniofaciais: o Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (Centrinho) da Universidade de São Paulo (USP), Bauru/Brasil, e do Centro de Tratamento e Reabilitação de Fissura Lábiopalatinas e Anomalias Craniofaciais (CENTRARE), Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Belo Horizonte/Brasil.

O grupo com baixo funcionamento cognitivo e o grupo de crianças com desenvolvimento típico foram identificados na triagem de um estudo populacional realizado em escolas de Belo Horizonte/MG.

No segundo estudo, M.C foi identificada a partir do estudo populacional realizado em Belo Horizonte/MG. A primeira avaliação neuropsicológica foi realizada em sua escola de origem. A segunda avaliação foi realizada no departamento de psicologia da UFMG. As crianças com desenvolvimento típico que foram utilizadas como parâmetro de comparação para os resultados da M.C foram recrutadas em escolas de Belo Horizonte/MG, tendo o mesmo perfil sócio-demográfico de M.C.

### **4.2 Procedimentos éticos**

Os estudos desenvolvidos na dissertação constituem parte de uma linha de pesquisa desenvolvida pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento sobre cognição



numérica. Esta linha de pesquisa foi iniciada em 2008 com a submissão e aprovação do projeto “Discalculia do Desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares” pelo comitê de ética em pesquisa (COEP/UFMG). A ampliação da linha de pesquisa se deu pela submissão e aprovação do projeto “Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)” pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE - 0091.0.203.000-10; COEP/UFMG). Os projetos e os termos de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo COEP-UFMG (seção Anexos).

Todos os indivíduos participaram dos estudos mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por seus responsáveis.

#### **4.2 Procedimentos de testagem**

Os testes foram aplicados na própria instituição de origem dos participantes (escola ou hospital), geralmente em alguma sala momentaneamente desocupada e designada pela direção da instituição. Os testes foram aplicados por alunos de graduação em psicologia e fonoaudiologia que participavam do projeto como alunos de iniciação científica. Os alunos receberam treinamento teórico-prático e foram orientados por psicólogos e um docente.

No primeiro estudo, a duração da testagem era de, aproximadamente, 40 minutos. Os examinadores foram orientados a prestarem atenção a sinais de cansaço ou falta de motivação por parte das crianças, interrompendo e adiando os procedimentos de testagem para uma ocasião posterior sempre que houvesse demonstrações visíveis de desconforto ou falta de interesse por parte do testando.

No segundo estudo, a avaliação neuropsicológica ocorreu em, aproximadamente, três sessões de uma hora e meia. Novamente, os examinadores foram orientados a prestarem atenção a sinais de cansaço ou falta de motivação por parte das crianças, interrompendo e adiando os procedimentos de testagem para uma ocasião posterior sempre que houvesse demonstrações visíveis de desconforto ou falta de interesse por parte do testando.

### **4.3 Protocolo de avaliação**

Descrição breve dos testes neuropsicológicos utilizados nos estudos:

1. Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Escala Infantil) (Angelini et al., 1999): teste psicométrico que visa medir a inteligência fluida – capacidade de extrair novos insights e informações daquilo que já é percebido ou conhecido. Consiste de três séries de doze itens cada: série A, depende da capacidade de completar padrões contínuos; série Ab: depende da capacidade de perceber figuras discretas em um todo relacionado espacialmente; e série B: contém analogias que sugerem um padrão específico de raciocínio. Os resultados do teste de Raven são interpretados em termos de percentil. Cada nível de percentil indica a porcentagem de indivíduos na população cujo desempenho é inferior ao do testando. P. ex., se o escore do indivíduo ficou no percentil 50, isto significa que metade da população têm desempenho inferior e metade desempenho superior ao seu. Setenta por cento da população apresenta desempenho entre os percentis 15 e o percentil 85. Desempenho abaixo do percentil 5 é considerado compatível com retardo mental.
2. Escala de Inteligência Weschsler para Crianças – 3ª edição (Figueiredo, 2002): teste psicométrico que visa medir a inteligência, considerando-a como uma

entidade agregada e global, composta por capacidades mentais diferentes. Composta por 13 subtestes que, individualmente, predizem várias dimensões da habilidade cognitiva e, quando agrupados de forma específica, oferecem escalas de QI e os Índices Fatoriais que estimam diferentes construtos subjacentes ao teste.

3. Tempo de Reação Simples: Esta é uma tarefa de detecção visual computadorizada não-numérica usada para controlar as possíveis diferenças na velocidade de processamento que não estão relacionadas às tarefas numéricas. Nesta tarefa, uma imagem de um lobo (9,31 centímetros de altura, comprimento 11,59 centímetros) é exibido no centro de uma tela preta no máximo de 3.000 ms. O participante é instruído a pressionar a barra de espaço no teclado o mais rápido possível quando o lobo aparece. A tarefa contém 30 ensaios experimentais, com um intervalo entre tentativas que varia entre 2.000 e 8.000 ms.
4. Teste do desempenho escolar (TDE; Stein, 1994): O TDE é um teste padronizado de desempenho escolar (Oliveira-Ferreira et al., 2012) e compreende 3 subtestes, sendo um de aritmética, um ditado de palavras e um de leitura de palavras isoladas. Normas específicas foram publicadas para crianças em idade escolar entre o segundo e sétimo anos. Os coeficientes de confiabilidade ( $\alpha$  de Cronbach) dos subtestes TDE são 0,87 ou superior.
5. Repetição e leitura de pseudopalavras (Santos & Bueno, 2003): Na repetição e leitura de pseudopalavras o examinando precisa decodificar fonologicamente e repetir/ler em voz alta uma série de estímulos constituídos por seqüências de letras que respeitam as convenções fonotáticas da língua, mas que não constituem itens lexicais, ou seja, não pertencem ao vocabulário dotado de

significado. P. ex., ESTRECA, SINTRATILA etc. Isto é, os itens poderiam ser palavras porque são pronunciáveis na língua pátria, mas não constituem itens reais do vocabulário. As dificuldades com a leitura de pseudopalavras constituem um marcador cognitivo para dislexia específica de evolução. As dificuldades com repetição de pseudopalavras remetem a uma dificuldade de memória de curto-prazo verbal.

6. Supressão de fonemas (Lopes-Silva, 2013): No teste de supressão de fonemas o indivíduo repete uma palavra e, a seguir, precisa descobrir que palavra se forma quando um som dado é retirado. Por exemplo, solA -> SOL. A tarefa de supressão de fonemas é um marcador cognitivo para as dificuldades de recodificação fonológica observadas em pessoas com dislexia específica de evolução.
7. 9 hole peg test (9-HPT, Poole et al., 2005): O 9-HPT é um teste cronometrado no qual nove pinos devem ser inseridos e retirados com a mão dominante e a mão não dominante de nove buracos em uma caixa. A caixa é colocada horizontalmente na frente da criança, de modo que o compartimento que contém os pinos esteja do lado da mão a ser testada. As crianças devem pegar um pino de cada vez. O teste é realizado duas vezes com cada mão, duas tentativas consecutivas com a mão dominante, seguida imediatamente por duas tentativas consecutivas com a mão não-dominante. Os escores são calculados com base no tempo médio de cada mão.
8. Tarefa de gnosias digitais: esta tarefa consiste em 24 itens e também foi baseada no estudo de Dellatolas, et al. (1998). É composta por três partes: (a) localização dos dedos individuais tocados pelo examinador com a mão visível (dois ensaios em cada mão), (b) a localização de dedos individuais tocados pelo examinador

com a mão do examinando escondida (quatro ensaios em cada mão), (c) a localização de pares de dedos simultaneamente tocados pelo examinador com a mão do examinando escondida (seis ensaios em cada mão). Uma pontuação total (que varia de 0 a 12) é calculada para cada mão da criança. A consistência interna desta tarefa é alta ( $KR -20 = 0,79$ ) (Costa et al , 2011).

9. Teste de orientação direita-esquerda: este teste baseia-se no estudo de Dellatolas, Viguier, Deloche, & De Agostini (1998). Consistem em 12 itens de reconhecimento das partes do corpo envolvendo comandos simples sobre o próprio corpo da criança, comandos duplos - diretos e cruzados e comandos apontando para partes do corpo do examinador. O sistema de pontuação é baseado no número de acertos. A consistência interna foi avaliada com o coeficiente Kuder -Richardson, que foi alta ( $KR-20 = 0,80$ ) (Costa et al., 2011) .
10. Figura complexa de Rey (Oliveira, Rigoni, Andretta, & Moraes, 2004): A figura de Rey consiste de 18 grafoelementos arranjados em uma configuração complexa (Spreeen & Strauss, 1998). A cópia da figura de Rey avalia as habilidades visoespaciais e visoconstrutivas. A cópia linha por linha indica dificuldades para apreender a configuração global. Além das habilidades visoespaciais e visoconstrutivas a cópia da figura de Rey avalia também as habilidades de planejamento e solução de problemas. As alterações na cópia da figura de Rey podem estar relacionadas a disfunções nos lobos parietal ou frontal.
11. Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT) (Oliveira & Charchat-Fichman, 2008): O RAVLT avalia a capacidade de memorização de dias listas com 15 palavras cada, apresentadas na modalidade auditiva. Inicialmente a Lista A é apresentada e o examinando precisa resgatar o maior

número possível de estímulos (Malloy-Diniz, 2000). A ordem de resgate é irrelevante. O procedimento é repetido até o examinado resgatar todos os itens, ou por no máximo 5 ensaios. A seguir é apresentada a Lista B (de interferência), a qual também precisa ser resgatada imediatamente. Posteriormente, ocorre o sexto ensaio de resgate da Lista A, desta vez sem apresentação prévia. A Lista A deve ser resgatada novamente após 30 minutos e, finalmente, é realizado o teste de reconhecimento. No teste de reconhecimento é apresentada, por escrito, uma lista com 60 palavras, na qual estão dispersas em meio à distratores as palavras das Listas A e B. A tarefa consiste numa espécie de caça palavras, onde o examinando precisa assinalar as palavras da Lista A (eventualmente de B também). O termo memória episódica é utilizado para as habilidades de memória de longo-prazo relacionadas à capacidade de armazenar informação contextualizada no tempo e no espaço e referenciada no self. A memória episódica depende de interações entre o hipocampo e o córtex prefrontal dorsolateral.

12. Digit span (Nascimento, 2007) e Cubos de Corsi (Santos, 2005): A tarefa de apreensão de dígitos na modalidade verbal (digit span) e a capacidade de apreensão de seqüências visoespaciais com os cubos de Corsi examinam a capacidade de armazenamento na memória de curto-prazo. Os testes são realizados na ordem direta e inversa. Além da capacidade de armazenamento temporário, a reprodução das seqüências de dígitos e cubos na ordem inversa avalia o componente executivo da memória de curto-prazo (memória de trabalho). A memória de curto-prazo é definida como a capacidade de manter informações na mente por períodos de até alguns segundos. A memória de trabalho é a capacidade de usar a informação armazenada temporariamente para

realizar operações ou regular o comportamento. A memória de trabalho corresponde ao componente executivo da memória de curto-prazo. A capacidade de armazenamento depende de estruturas corticais posteriores, do hemisfério esquerdo para o formato fonológico e do hemisfério direito para informação visoespacial. A memória de trabalho é implementada por circuitos que envolvem o córtex prefrontal dorsolateral.

13. Trigramas consonantais (Vaz et al., 2010): Em cada ensaio do teste dos trigramas consonantais o examinando repete três consoantes e, a seguir, realiza uma contagem retroativa a partir de um certo número, por um período variável de tempo. Após a contagem, que atua como tarefa distratora, o probando precisa recordar-se das três consoantes.
14. Fluência verbal (Charchat-Fichman et al., 2011): Os testes de fluência verbal avaliam a capacidade de associação semântica controlada. A tarefa é gerar o maior número possível de itens pertencentes a uma dada categoria em um período de 60 segundos. As categorias são definidas semanticamente (fluência semântica) e o examinando recebe a instrução de evitar repetições. As tarefas de fluência verbal avaliam a produtividade mental, bem como a capacidade de regular o comportamento por uma regra arbitrária, monitorizar a atividade mental evitando repetições (perseverações) e de acessar o léxico oral a partir de associações restritas por regras.
15. Fluência de desenhos (Regard et al., 1982): No teste dos cinco pontos o examinando precisa construir figuras novas ligando os pontos de uma matriz composta por 40 quadrados, cada um com cinco pontos no seu interior. É contado o número de figuras produzido em um período de três minutos. O desempenho preciso obedecer às regras de não repetir nenhum dos padrões e

somente realizar figuras através da ligação dos pontos. O desempenho reflete a fluência ou produtividade mental, a capacidade de regular o comportamento por uma regra arbitrária, a capacidade de monitorizar o comportamento evitando desenhar figuras repetidas, bem como a capacidade de planejar e explorar estrategicamente uma situação-problema com diversas restrições verbais e espaciais.

16. Teste de Trilhas (Trail Making Test – TMT): No Teste das Trilhas, o probando precisa ligar seqüencialmente em ordem crescente círculos que contêm números ou números e letras. Na parte A, os estímulos contêm apenas números (de 1 a 25) e a tarefa consiste em unir os círculos na ordem crescente de valores dos números. O probando é instruído a não retirar o lápis do papel e a retornar para a última posição correta caso cometa um erro. O score é fornecido pela cronometragem do tempo de execução. Na parte B, o examinando é solicitado a ligar os círculos alternando entre as séries de números e letras; p. ex., 1-A, 2-B, 3-C etc. A tarefa exige habilidades motoras, velocidade de processamento, capacidade atencional (busca visual), organização visoespacial etc. A alternância entre os dois tipos de séries na parte B impõe características de função executiva à tarefa em função da necessidade de monitorizar o desempenho e inibir a tendência a responder de forma automática. O TMT é uma tarefa muito sensível para a detecção de lesões ou disfunções cerebrais, mas é pouco específico quanto à localização lesional. A dificuldade da tarefa e sua sensibilidade a tornam muito útil no contexto de seguimento, de exames comparativos.
17. Stroop Victoria (Charchat-Fichman & Oliveira, 2009): O teste de Stroop Victoria se desenvolve em três fases (Spreen, Strauss, 2006). Na primeira fase o probando precisa nomear rapidamente as cores de círculos. Na segunda fase os



estímulos são palavras neutras e a tarefa continua sendo nomear a cor dos estímulos, suprimindo a tendência automatizada de ler. Finalmente, na terceira fase, o examinando precisa nomear as cores de estímulos que constituem palavras designativas de cores. Quando ocorre uma incongruência entre a cor da tinta e a cor representada pela palavra, a tendência automática é de ler a palavra e não de nomear a cor. Com isto, podem surgir erros e o desempenho se lentifica.

18. Teste dos Cinco Dígitos: o teste de cinco dígitos foi validado e padronizado em espanhol e inglês por Sedó (2004) como uma medida de contagem rápida, leitura de números arábicos, assim como medidas de inibição e flexibilidade. Conjuntos similares de estímulos são usados na tarefa. O processamento automático é avaliado através das tarefas de contagem rápida de estímulos em forma de estrela e leitura de números arábicos. Ambos os estímulos variam aleatoriamente até cinco. O processamento controlado é avaliado através da inibição e da flexibilidade. Na tarefa de inibição, a criança deve contar o número de dígitos arábicos em vez de lê-los. Na parte de flexibilidade, a criança deve mudar da leitura do número arábico para a contagem dos números arábicos, quando uma moldura azul englobar o estímulo. O Teste dos Cinco Dígitos avalia tanto formas automáticas de processamento como nomeação de algarismos e contagem, quanto formas de processamento automático, tais como inibição e flexibilidade (*set shifting*, vide Haase et al., 2014, para uma aplicação do Teste dos Cinco Dígitos no contexto das dificuldades de aprendizagem da matemática).

Descrição breve das tarefas experimentais de avaliação da cognição numérica:

- 1) *Tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes:* nesta tarefa computadorizada o participante é instruído a indicar qual, entre dois conjuntos, contém mais pontos. Pontos pretos são apresentados em um círculo branco sobre um fundo preto. Em cada ensaio, um dos dois círculos brancos contém 32 pontos (numerosidade de referência) e o outro contém 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41 ou 44 pontos. Cada dimensão de conjuntos de pontos é apresentada 8 vezes. A tarefa é composta por 8 ensaios de aprendizagem e 64 ensaios experimentais. As variáveis perceptuais foram controladas aleatoriamente conforme os procedimentos descritos por Dehaene, Izard, & Piazza (2005). O tempo máximo de apresentação do estímulo é de 4000 ms e intervalo inter- julgamento é de 700 ms. Entre cada teste, um ponto de fixação aparece na tela (uma cruz, impressa em branco, com 30 mm de cada linha). Se a criança julga que o círculo direito contém mais pontos, uma chave pré-definida localizada no lado direito do teclado deve ser pressionada com a mão direita. Se a criança julga que o círculo esquerdo contém mais pontos, uma tecla pré-definida do lado esquerdo deve ser pressionada com a mão esquerda. Para analisar a precisão da acuidade numérica, calcula-se a fração de Weber ( $w$ ) (Dehaene, 2007; Halberda, Mazocco, & Feigenson, 2008; Izard & Dehaene, 2008; Mazocco, Feigenson, & Halberda, 2011b; Piazza, Izard, Pinel, LeBihan, & Dehaene, 2004; Piazza et al., 2010). O cálculo de  $w$  é baseado nos métodos descritos por Piazza, et al. (2004). No procedimento usado para calcular  $w$ , o  $R^2 < 0,2$  foi considerado inaceitável.
- 2) *Tarefa de comparação simbólica de magnitudes:* nesta tarefa são apresentados numa tela de computador números de 1 a 9. As crianças são instruídas a comparar o estímulo apresentado com o número 5. Se o estímulo for menor que

5 a criança deve pressionar a tela “control” na extrema esquerda no teclado do computador; caso seja maior, deve pressionar a tela “control” direita. A tarefa é composta por 80 ensaios experimentais (maiores detalhes: Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012).

3) *Estimação não-simbólica de magnitudes*: nesta tarefa os participantes são solicitados a estimar com uma resposta verbal a quantidade de pontos apresentados na tela do computador. Os pontos pretos são apresentados em um círculo branco central sobre um fundo preto. As numerosidades variam de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 16, 24, 32, 48, 56 a 64 pontos. Cada numerosidade é apresentada cinco vezes, cada vez com uma configuração diferente, e de tal maneira que a mesma numerosidade nunca surge em ensaios consecutivos. A tarefa é composta por 60 ensaios. O tempo máximo de apresentação do estímulo é de 1000 ms (rápido o suficiente para evitar a contagem). O intervalo inter- julgamento é de 700 ms. Assim que a criança responde, o examinador pressiona a barra de espaço no teclado e digita a resposta da criança. Entre cada teste, um ponto de fixação aparece na tela por 500 ms - uma cruz branca, com 3 cm de cada linha. Respostas acima de 15 ( $\pm 2$  dp) da resposta média são excluídas. Este procedimento foi escolhido, porque algumas crianças dão respostas absurdas (por exemplo, 10000 quando é apresentado 24 pontos). Para a análise da acurácia foi calculado o coeficiente médio de variação (cv) dos números que variam de 10 a 64 das respostas para cada criança.

4) *Leitura de números*: Vinte e oito algarismos arábicos impressos em um livreto são apresentados um de cada vez e a criança deve ler os números em voz alta. O conjunto de itens consiste em números de até 4 dígitos (3 números de um dígito, 9 números de dois dígitos, 8 números de três dígitos e 8 números de quatro

- dígitos). A consistência interna da tarefa é de 0,90 (fórmula KR -20) (Moura, et al., 2013).
- 5) *Ditado de números*: O probando é instruído a escrever em forma arábica os números ditados. Esta tarefa é constituída por 40 itens e os números possuem até 4 dígitos (3 números de um dígito, 9 números de dois dígitos, 10 números de três dígitos e 18 números de quatro algarismos). A consistência interna desta tarefa é 0,96 (fórmula KR -20) (Moura et al., 2013).
- 6) *Cálculos escritos*: Esta tarefa contém dois blocos com operações de adição (27 itens, p.ex. “5+2” e “9+8”), dois blocos de subtração (27 itens, p. ex. “6-4” e “17-8”) e dois blocos de multiplicação (28 itens, p. ex. “2x6” e “9x4”). Cada bloco é apresentado separadamente em cada folha. A criança é instruída a resolver os cálculos corretamente e o mais rápido que ela puder, com o tempo limite de 1 minuto para cada bloco. A análise é realizada pela quantidade de acertos na tarefa (maiores detalhes: Costa et al., 2011).
- 7) *Problemas aritméticos*: são apresentados à criança, em uma folha de papel, doze problemas aritméticos simples (p.ex. “Gabi tem 3 reais. Débora tem 6 reais. Quantos reais elas têm juntas?”), lidos pelo examinador em voz alta. A criança deve resolver o cálculo mentalmente, e escrever a resposta na folha, com o tempo limite de 1 minuto por problema. A análise é feita pela quantidade de acertos na tarefa (maiores detalhes: Costa et al., 2011).
- 8) *Cálculos multidigitais*: esta tarefa foi desenvolvida especialmente para avaliar a capacidade de M.C para resolver cálculos multidigitais. A tarefa de lápis e papel foi inspirada na descrição proposta por Granà, Hofer, & Semenza (2006) e consiste na apresentação aleatória de 85 questões, sendo 23 itens de adição, 31 itens de subtração e 31 itens de multiplicação. A quantidade de dígitos nos

operandos foi controlada. As matrizes de dígitos nas contas de adição variaram  $2d+2d$  ( $k=3$ ),  $3d+2d$  ( $k=3$ ),  $3d+3d$  ( $k=9$ ),  $4d+2d$  ( $k=2$ ) e  $4 \times 3$  ( $k=7$ ); nas contas de subtração variaram  $2d-2d$  ( $k=9$ ),  $3d-2d$  ( $k=13$ ) e  $3d-3d$  ( $k=9$ ) e nas contas de multiplicação variaram  $2 \times 1$  ( $k=1$ ),  $2 \times 2$  ( $k=4$ ),  $3 \times 1$  ( $k=8$ ),  $3 \times 3$  ( $k=6$ ) e  $4 \times 2$  ( $k=2$ ). Quando o zero estava incluso nos operandos, sua posição foi controlada (ex:  $NNN \times N0N$ ;  $NN0 \times NNN$ , etc.). A complexidade da tarefa foi determinada pela quantidade de empréstimos/transferências em cada cálculo. Nas 23 questões de adição, 16 envolviam o procedimento de transferência; nas 31 questões de subtração, 20 envolviam o procedimento de empréstimo e nas 31 questões de multiplicação, 23 envolviam o procedimento de transferência. O probando é instruído a responder o mais acurado possível. Análises psicométricas foram realizadas a partir de uma coleta de 45 controles pareados por tipo de escola e série. O  $\alpha$  de Cronbach foi de 0,72.

#### **4.4 Planejamento estatístico**

No primeiro estudo foi utilizado o teste qui-quadrado para comparar a frequência de meninos e meninas em cada grupo e um teste t para comparar a média de idade em cada grupo. Para comparação de grupos nas tarefas experimentais foi utilizada a análise de variância (ANOVA) com o objetivo de verificar se havia diferença entre os grupos. Para verificar a especificidade da diferença entre os grupos foram utilizadas análises dois a dois, através do teste t e correção de Holm para comparações múltiplas. Foi realizado também um histograma de frequência para ilustrar os dados da fração de Weber nos grupos. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico *IBM SPSS Statistics 20*.

O segundo estudo foi desenvolvido tendo como base a metodologia estatística de estudo de casos isolados proposto por Crawford e colaboradores (Crawford & Howell, 1998; Crawford & Garthwaite, 2002; Crawford et al., 2010), que nos permite determinar se existe uma diferença significativa entre o desempenho do indivíduo em relação ao seu grupo controle e ainda o tamanho desta diferença (magnitude do efeito). Todos os escores das tarefas da bateria de avaliação neuropsicológica foram comparados com normas disponíveis na literatura brasileira e os valores foram transformados em escore z para facilitar a comparação. Adotou-se o valor de  $-1,5 < \text{escore } z < +1,5$  desvio-padrão desviante da média como ponto de corte para definir se o domínio estava prejudicado ou preservado. As tarefas experimentais de avaliação da cognição numérica foram analisadas através do teste t modificado de Crawford, em que cada indivíduo é tomado como uma amostra em si e, portanto, não contribui para a variância intragrupo. As análises foram realizadas em um programa estatístico *Singlims\_ES.exe*, disponível em:

[http://homepages.abdn.ac.uk/j.crawford/pages/dept/Single\\_Case\\_Effect\\_Sizes.htm](http://homepages.abdn.ac.uk/j.crawford/pages/dept/Single_Case_Effect_Sizes.htm)

## **5. Impaired acuity of the approximate number system in 22q11.2 microdeletion syndrome<sup>1</sup>**

Lívia de Fátima Silva Oliveira, Amanda Oliveira Santos, Gabrielle Sousa  
Vianna, Camila Queiroz de Moraes Silveira Di Ninno, Célia Maria Giacheti, Maria  
Raquel Santos Carvalho, Guilherme Wood, Pedro Pinheiro-Chagas, Vitor Geraldi Haase

### **Running title**

Approximate number system in Del22q11.2 syndrome.

### **Correspondence**

Correspondence regarding this article should be directed to: Oliveira, L. F. S.  
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento. Departamento de Psicologia (sala  
2016)/FAFICH-UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627. CEP: 31270-901. Email:  
livia.lndpsi@gmail.com

### **Abstract**

A magnitude comparison deficit has been frequently observed in  
velocardiofacial syndrome (Del22q11.2). We hypothesized that this deficit extends to  
impairments in the acuity of the approximate number system (ANS). Three groups of  
children aged 8-14 years were investigated: Del22q11.2 children ( $n = 12$ ), low cognitive  
ability children (LCA;  $n = 12$ ), and matched typically developing children (TD;  $n = 28$ ).  
All of the children were assessed with a simple reaction time task and symbolic and

---

<sup>1</sup>Article in press in journal Psychology & Neuroscience

nonsymbolic number comparison tasks. To estimate the acuity of the ANS, the Weber fraction ( $w$ ) was calculated from the nonsymbolic comparison task. The Del22q11.2 group exhibited a significantly higher  $w$  compared with the other groups. Importantly, no significant differences were found in  $w$  between the TD and LCA groups. The performance pattern of the Del22q11.2 group was similar to the TD group in the symbolic comparison task, and both of these groups had better performance than the LCA group. The impairment of ANS acuity observed in individuals with Del22q11.2 cannot be explained by deficits in general processing speed because no significant group differences were found in the simple reaction time task. These results suggest that lower acuity of the ANS should be added to the behavioral phenotype of Del22q11.2. The absence of impaired ANS acuity in the LCA group is consistent with the hypothesis that number sense is a relatively specific and autonomous domain. Investigations of low ANS acuity in mathematics learning difficulties and Del22q11.2 should be intensified.

## **Keywords**

Del22q11.2 syndrome, velocardiofacial syndrome, math learning disability, approximate number system, number acuity, neuropsychology.

## **Introduction**

Neurodevelopmental disorders with both environmental and genetic etiology may include developmental dyscalculia and severe math learning disability (MLD) as an important phenotypic trait. In this report, we focus on 22q11.2 microdeletion (Del22q11.2; i.e., velocardiofacial syndrome; De Smedt et al., 2007b; De Smedt et al., 2008; De Smedt et al., 2009). Del22q11.2 syndrome is one of the most frequent genetic



disorders of medical, psychological, and social importance (Óskarsdóttir, Belfrage, Sandstedt, Viggedal, & Uvebrant, 2005).

Del22q11.2 is associated with more than 180 different phenotypic traits, including velopharyngeal insufficiency, minor facial dysmorphic features, cardiac malformations, social-cognitive impairments, and risk of psychiatric disorders (Shprintzen, 2008). Important in this context are intellectual disability (present in 40-45% of individuals; De Smedt et al., 2007a) and math learning disability (De Smedt et al., 2007b, 2008; Simon, Bearden, Mc-Ginn, & Zackai, 2005; Simon, 2008).

Elucidation of the cognitive mechanisms that underlie MLD in Del22q.11.2 can potentially contribute to a better understanding of MLD in general and help to more precisely define the endophenotypes of MLD and their genetic-phenotypic correlations (De Smedt et al., 2007b, 2008, 2009; Simon et al., 2005).

Math learning disability is a notably heterogeneous condition that presents comorbidities with other disorders, such as developmental dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder (Henik, Rubinsten, & Ashkenazi, 2011; Rubinsten & Henik, 2009). Accordingly, several mechanisms may contribute to the genesis of MLD. General cognitive factors, such as deficits in visuospatial and phonological processing and working memory impairments, have been shown to influence mathematical performance (Geary, 2011; Wilson & Dehaene, 2007). Evidence is accumulating that a significant proportion (approximately 3%) of school-age children may present a relatively pure form of MLD that is associated with basic deficits in number processing (Reigosa-Crespo et al., 2012), such as number sense or acuity of the approximate number system (ANS).

The term “number sense” refers to the ability of human infants and adults and other animals to rapidly and approximately discriminate the numerosity of sets of

objects without resources of counting (Dehaene, 1997). The nature of the ANS has been investigated by means of experiments conducted with animals, human infants, and human adults, demonstrating that discrete numerical processing obeys traditional psychophysical laws, such as the ones described by Weber and Fechner (Dehaene, 2003). For example, Moyer and Landauer (1967) observed that the response of comparing the magnitudes of two Arabic numerals was slower and more error prone when the numerical distance between the compared numbers was less (i.e., a distance effect; see Sekuler & Mierkiewicz, 1977, for a description of the distance effect in children). Because the ANS is already present in newborns (Izard, Sann, Spelke, & Streri, 2009) and interacts with culturally derived symbolic representations during development (Dehaene, 1992), it is considered an important start-up tool for the acquisition of mathematical knowledge (Piazza et al., 2010).

Halberda, Mazocco, and Feigenson (2008) demonstrated an association between ANS acuity, indexed by the internal Weber fraction ( $w$ ), and standardized math performance in typically developing (TD) children. More recent research has suggested that ANS acuity may be impaired in children with MLD (Mazocco, Feigenson, & Halberda, 2011; Piazza et al., 2010). Nonsymbolic number acuity is reduced in 10-year-old MLD children, with an estimated  $w = 0.35$ , which is comparable to typically developing 5-year-olds, whereas 10-year-old TD children exhibit a mean  $w = 0.25$  (Piazza et al., 2010).

The Del22q11.2 represents a very interesting model to investigate the role of the ANS in MLD. Compared with TD controls, children with Del22q11.2 are slower in comparing both symbolic (De Smedt et al., 2007b, 2009; Simon et al., 2005) and nonsymbolic (Simon et al., 2005) magnitudes, but the results are not always statistically significant (De Smedt et al., 2007b; Simon et al., 2005). Moreover, general cognitive

factors do not appear to be the decisive factor in explaining math difficulties in Del22q11.1 individuals. Compared with TD controls, group differences in distinct working memory tasks disappear when age and Intelligence Quotient (IQ) are statistically controlled (De Smedt et al., 2008).

The present study tested the hypothesis that ANS acuity is impaired in Del22q11.2 syndrome. More specifically, we calculated  $w$  in Del22q11.2 children and compared it with two reference groups: TD controls and children with multifactorial low cognitive abilities (LCA). If ANS acuity plays a role in difficulties with mathematics in children with Del22q11.2, then a significantly lower  $w$  should be found in these children compared with TD controls. If ANS acuity impairments in Del22q11.2 are specific, then these impairments should be greater than in individuals with LCA with comparable or even lower general cognitive abilities.

## Methods

### *Participants*

Three groups of children participated in the study: children with Del22q11.2, TD children, and children with LCA (Table 1). Additionally, data from one girl with an atypical distal mutation in the 22q11.2 region was added to the Del22q11.2 group. Patients with Del22q11.2 were recruited from two specialized clinics for the treatment of craniofacial malformations: the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies (CENTRINHO), University of São Paulo (USP), Bauru, Brazil, and the Center for Treatment and Rehabilitation of Cleft Lip-Palate and Craniofacial Anomalies (CENTRARE), Pontifical University of Minas Gerais (PUC Minas), Belo Horizonte, Brazil. All of the patients had clinical manifestations that were compatible with Del22q11.2 syndrome. The diagnosis was confirmed by fluorescent *in situ* hybridization (Klinger et al., 1992) in 11 cases and multiplex ligation dependent probe amplification

(MLPA; Stachon et al., 2007) in three cases. Data from three children in the Del22q11.2 group were excluded because the  $R^2$  of the fitting procedure to calculate  $w$  was  $<0.20$ , reflecting a lack of adjustment of psychophysical function (according to Dehaene, Izard, & Piazza, 2005; Piazza, Izard, Pinel, Le Bihan, & Dehaene, 2004). This group was then reduced to 12 individuals, 11 with the full mutation and one with the atypical mutation.

The child with atypical microdeletion was an 11-year-old girl selected from population screening in Belo Horizonte of more than 1,800 children that sought to identify individuals with normal general cognitive ability with MLD (Carvalho et al., 2014). The atypical deletion was detected by MLPA and spans from probes HIC2 to TOP3B, corresponding to the LCR22-D to LCR22-E interval. The probes LZTR1 (proximally) and RTDR1 (distally) showed normal MLPA profiles. Consequently, this deletion has a minimum size of 0.67 Mb and maximum size of 2 Mb. The clinical profile of the individual with the atypical deletion was not compatible with velocardiofacial syndrome. She presented no dysmorphic anomalies. Cognitive ability, assessed by Raven's Coloured Progressive Matrices (CPM; Angelini, Alves, Custódio, Duarte, & Duarte, 1999), was in the 50th percentile. Math achievement was below the 25th percentile, and she presented mild social phobia symptoms.

The group of TD children was also selected from the afore mentioned population screening. The inclusion criteria in the TD group included performance on Raven's CPM (Angelini et al., 1999) that was higher than the 15th percentile and performance on the Arithmetic and Spelling subtests of the Brazilian School Achievement Test (TDE; Stein, 1994) that was higher than the 25th percentile (for more details, see Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012; Moura et al., 2013; Oliveira-Ferreira, Costa, Micheli, Oliveira, Pinheiro-Chagas, & Haase, 2012).

The LCA group was composed of 12 children who were also identified in the

population screening. Their performance on Raven's CPM (Angelini et al., 1999) was below the 15th percentile. These children participated as a reference group with LCA, most likely reflecting the left end of the distribution of this ability in the population.

Table 1 summarizes the sociodemographic data of the participants. The three groups did not differ in age ( $F = 0.96, df = 2, 49, p = 0.38$ ) or gender ( $\chi^2 = 4.54, df = 2, p = 0.10$ ).

Table 1. Participants' sociodemographic data.

	Del22q11.2 (n=12)	LCA (n=12)	TD (n=28)
Sex (% female)	25	58.3	60.7
	mean (SD)	mean (SD)	mean (SD)
Age (years)	11.25 (1.81)	10.5 (1.00)	10.64 (1.44)

LCA, low cognitive abilities; TD, typically developing controls.

### *Instruments*

Brazilian School Achievement Test (Teste de Desempenho Escolar; Stein, 1994; see also Ferreira et al., 2012; Oliveira-Ferreira et al., 2012). The TDE is the most widely used standardized test of school achievement in Brazil and comprises three subtests: Arithmetic, single-word Spelling, and single-word Reading. In the screening phase, we used the Arithmetic and Spelling subtests, which can be applied in groups. Norms are provided for school-aged children between the second and seventh grades. The Arithmetic subtest is composed of three simple verbally presented word problems and 45 written arithmetic calculations of increasing complexity. Specific norms for each school grade were used to characterize the children's individual performance. The Spelling subtest consists of 34 dictations of words of increasing syllabic complexity. Reliability coefficients (Cronbach's  $\alpha$ ) for the TDE subtests are  $\geq 0.87$ . Evidence of construct and criterion validity for the TDE with regard to numerical cognition and mathematical learning difficulties has been described in several previous publications

by our research group (Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012; Haase, Júlio-Costa, Pinheiro-Chagas, Oliveira, Micheli, & Wood, 2012; Júlio-Costa et al., 2013; Moura et al., 2013; Wood et al., 2012). The children are instructed to work on the problems to the best of their ability without time limits. TD controls had Arithmetic scores above the 25th percentile on the TDE.

Raven's Coloured Progressive Matrices (CPM). General cognitive ability was assessed with the age-appropriate Brazilian-validated version of Raven's CPM (Angelini et al., 1999). According to Raven (2000), cognitive abilities assessed by the CPM comprise two main aspects: eductive ("ability to generate high-level, usually nonverbal, schemata which make it easy to handle complexity"; p. 2) and reproductive ("ability to absorb, recall, and reproduce information that has been made explicit and communicated from one person to another"; p. 2). The CPM was chosen because it is a well-validated and widely used measure of general cognitive ability that can be applied in groups. The CPM was then suited for the population screening procedures required by the present study.

Simple Reaction Time Task. This is a non-numerical computerized visual detection task that is used to control for possible differences in basic processing speed that are unrelated to numerical tasks. In this task, a picture of a wolf (9.31 cm height, 11.59 cm length) is displayed in the center of a black screen for a maximum of 3,000 ms. The participant is instructed to press the spacebar on the keyboard as fast as possible when the wolf appears. Each trial was terminated with the first key press. The task has 30 experimental trials, with an intertrial interval that varies between 2,000 ms and 8,000 ms in 1,500 ms steps. The Simple Reaction Time Task has been used in previous studies (Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012).

Symbolic Magnitude Comparison Task. In the symbolic magnitude comparison

task, Arabic numerals from 1 to 9 were presented on the computer screen (2.12 cm height, 2.12 cm length). The visual angle of the stimuli was  $2.43^\circ$  in both the vertical and horizontal dimensions. The children were instructed to compare the stimuli with the reference number 5. The numerals were presented in white on a black background. If the presented number was less than 5, then the child had to press a predefined key on the left side of the keyboard with the left hand. If the stimulus was greater than 5, then the key to be pressed was located on the right side and was pressed with the right hand. The number 5 was never presented on the computer screen. Numerical distances between stimuli and the reference number (5) varied from 1 to 4. Each numerical distance was presented the same number of times. Between trials, a fixation point of the same size and color as the stimuli was presented on the screen. The task was composed of 80 experimental trials. The maximum stimulus presentation time was 4,000 ms, and the intertrial interval was 700 ms.

Nonsymbolic Magnitude Comparison Task. A nonsymbolic magnitude comparison task was used, which has also been employed in previous studies (Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012; Júlio-Costa et al., 2013). The participants were instructed to compare two simultaneously presented sets of dots, indicating which one contained the larger number of dots. Black dots were presented on a white circle over a black background. In each trial, one of the two white circles contained 32 dots (reference numerosity), and the other one contained 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, or 44 dots (ratios: 0.63, 0.72, 0.81, 0.91, 1.09, 1.19, 1.28, 1.38). Each magnitude of dot sets was presented eight times. The task was composed of eight learning trials and 64 experimental trials. Perceptual variables were randomly varied such that in half of the trials the individual dot size was held constant. In the other half of the trials, the size of the area occupied by the dots was held constant. The control of possibly intervening perceptual variables

followed procedures described by Dehaene et al. (2005). The maximum stimulus presentation time was 4,000 ms, and the intertrial interval was 700 ms. Between each trial, a fixation point (i.e., a cross, printed in white, with 30 mm in each line) appeared on the screen. If the child judged that the right circle contained more dots, then a predefined key located on the right side of the keyboard would be pressed with the right hand. Conversely, if the child judged that the left circle contained more dots, then a predefined key on the left side of the keyboard had to be pressed with the left hand. To analyze ANS acuity, the internal Weber fraction ( $w$ ) was calculated for each child (Dehaene, 2007; Halberda et al., 2008; Izard & Dehaene, 2008; Mazzocco et al., 2011; Piazza et al., 2004; Piazza et al., 2010). The calculation of  $w$  was based on the methods described by Piazza et al. (2004).

### *Procedures*

LCA and TD children were individually assessed in quiet facilities provided by their schools as part of a larger project on MLD. Participants with Del22q11.2 were assessed at regular visits to the clinical services. The procedures and written informed consent form were approved by the Research Ethics Committees from the involved institutions.

### *Analyses*

Response time data were trimmed, eliminating in two steps all responses that were more extreme than three standard deviations from the individual means and those with reaction times faster than 200 ms. This procedure discarded 4% of reaction times for the symbolic and nonsymbolic magnitude comparison tasks. Error data for the symbolic and nonsymbolic magnitude comparison tasks were arcsine-transformed to



correct for skewness before subjecting them to statistical analysis.

Analyses of variance (ANOVAs) were used to assess group differences in reaction times and accuracy in both the simple reaction time task and symbolic and nonsymbolic magnitude comparison tasks. *Posthoc* pairwise group comparisons were performed with *t*-tests using Holm’s (1979) correction for multiple comparisons. Group distributions of *w* were analyzed by means of a frequency histogram.

## Results

We first looked for differences in the group distributions in the simple reaction time task and reaction times and accuracy data in the symbolic and nonsymbolic number comparison tasks. We then compared the distributions of the *w* estimations. No group differences were found in the simple reaction time task (Table 2).

Table 2. Group comparisons in the simple reaction time task and symbolic and nonsymbolic magnitude comparison tasks.

	Del22q11.2	LCA	TD	ANOVA results			
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	F	df	p	Eta <sup>2</sup>
Simple reaction time task	525.52 (413.89)	535.41 (383.46)	388.09 (58.51)	1.80	2,48	0.17	0.07
Symbolic comparison task – RT	869.45 (212.34)	1201.13 (205.31)	905.66 (246.69)	7.58	2,47	0.001	0.24
Symbolic comparison task – arcsine error	0.26 (0.13)	0.40 (0.16)	0.26 (0.07)	6.58	2,47	0.003	0.21
Nonsymbolic comparison task – RT	1398.87 (401.48)	1366.42 (289.12)	1281.48 (306.99)	0.64	2,49	0.52	0.02
Nonsymbolic comparison task – arcsine error	0.51 (0.10)	0.45 (0.06)	0.44 (0.07)	3.66	2,49	0.03	0.13
Weber fraction	0.34 (0.15)	0.23 (0.07)	0.24 (0.07)	4.63	2,49	0.01	0.16

LCA, low cognitive abilities; TD, typically developing controls; RT, reaction time.

### *Symbolic magnitude comparison task*

Performance in the three groups significantly differed in both reactions times and accuracy in the symbolic magnitude comparison task (Table 2). Pairwise *posthoc* comparisons with the *t*-test revealed significant differences in the comparisons between the LCA group and two other groups, with worse performance in the LCA group (Table

3). The Del22q11.2 group exhibited slightly lower reactions times than the TD group in the symbolic magnitude comparison task, but no statistically significant differences were observed in performance in the Del22q11.2 and TD groups with regard to reaction times and accuracy.

Table 3. *Posthoc* pairwise comparisons with the *t*-test.

	Del22q11.2 x LCA				Del22q11.2 x TD				LCA x TD			
	t	df	p*	d	T	df	p*	D	t	Df	p*	d
Symbolic comparison task – RT	-3,72	20	<0.001	-1.59	-0,42	37	0.67	0.16	3.51	37	<0.001	1.30
Symbolic comparison task – arcsine error	-2,25	21	0.001	-0.96	0.01	14.22	0.98	0.00	2.69	11.65	0.01	1.13
Nonsymbolic comparison task – arcsine error	1.89	22	0.03	0.73	2.51	38	0.003	0.81	0.34	38	0.73	0.15
Weber fraction	2.06	22	0.01	0.94	2.03	13.07	0.03	0.85	0,29	38	0.77	0.14

LCA, low cognitive abilities; TD, typically developing controls. \*Holm's correction

#### *Nonsymbolic magnitude comparison task*

In the nonsymbolic magnitude comparison task, no significant group differences were found in reactions times (Table 2). Accuracy in the nonsymbolic magnitude comparison task differed between groups (Table 2), in which the Del22q11.2 group presented a higher error rate than both the TD and LCA groups (Tables 2 and 3). No group difference was observed in accuracy in the nonsymbolic magnitude comparison task for the TD vs. LCA comparison.

#### *Internal Weber fraction (w)*

Visual inspection of Figure 1 reveals that the *w* distributions were more symmetrical in the TD and LCA groups and displayed a heavy right tail in the Del22q11.2 group (Figure 1).

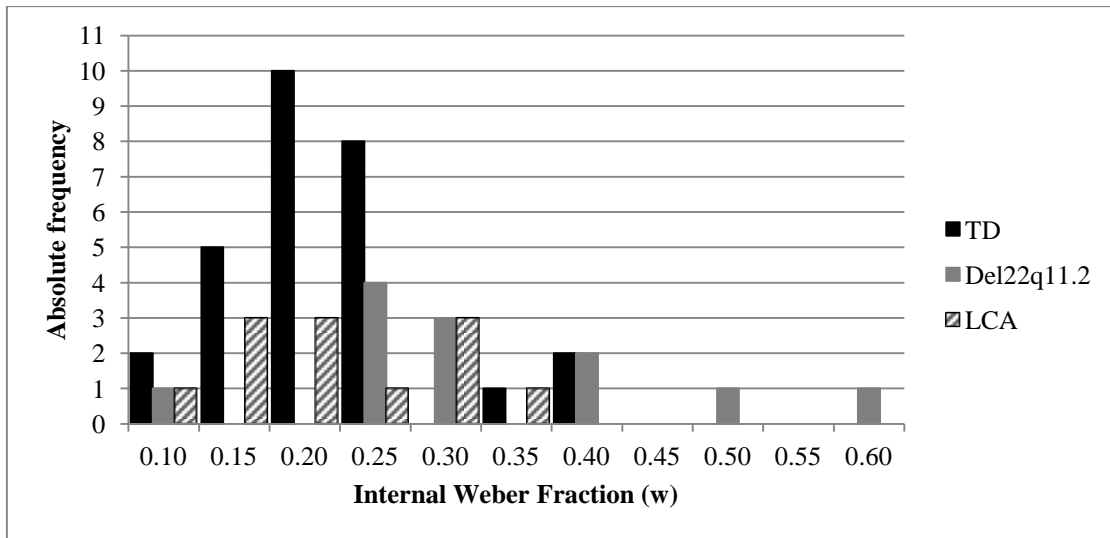


Figure 1. Distribution of the internal Weber fraction ( $w$ ) in the three groups (Del22q11.2, typically developing controls [TD], low cognitive abilities [LCA]).

The variances for  $w$  significantly differed between groups (Table 2). *Posthoc* analyses were conducted using pairwise *t*-tests (Table 3). The  $w$  values were larger for the Del22q11.2 group compared with both the TD and LCA groups. The effect sizes were all  $>0.8$  for the Del22q11.2 vs. TD and Del22q11.2 vs. LCA comparisons. No significant difference in  $w$  emerged for the LCA vs. TD comparison ( $d = -0.14$ ). These results indicate comparable ANS accuracy in the TD and LCA groups and lower ANS acuity in the Del22q11.2 group.

## Discussion

In the present study, we investigated the functional integrity of ANS acuity in Del22q11.2 children. We measured ANS acuity by determining  $w$  in the non-symbolic comparison task in a group of children with Del22q11.2 and compared these results with TD controls. To test the degree of specificity of the potential impairment of ANS acuity in children with Del22q11.2, we included an additional group of children who presented LCA. Significant impairment in ANS acuity was found in children with

Del22q11.2 compared with TD controls. Importantly, this impairment was not attributable to general processing speed difficulties because children with Del22q11.2 showed normal performance in a simple reaction time task. Interestingly, this impairment appeared to be at least partially specific to the syndrome because children with LCA exhibited preserved ANS acuity.

Given the inconsistency of previous results with regard to the symbolic processing of numbers in children with Del22q11.2, we additionally used a symbolic comparison task. No deficits in the symbolic comparison task were observed in children with Del22q11.2 compared with TD controls. These results suggest that a deficit in the most basic form of number manipulation (i.e., the ANS) underlies the mathematical difficulties frequently found in children with Del22q11.2.

To our knowledge, only one study has investigated nonsymbolic processing in children with Del22q11.2. Simon et al. (2005) used a nonsymbolic comparison task with magnitudes that ranged from 1 to 9 and found no group differences between children with Del22q11.2 and TD controls. One possible explanation for these negative results may be related to the magnitude range of the comparisons employed. Evidence indicates that two nonsymbolic systems allow for quantification (Hyde, 2011). The “parallel individuation system” allows for the exact quantification of magnitudes up to 3 or 4 in tasks of subitizing. The other nonsymbolic system, the ANS, underlies the approximate quantification of larger magnitudes. Previous studies that focused on nonsymbolic magnitude processing impairments in MLD focused mainly on ANS acuity (Mazzocco et al., 2011; Piazza et al., 2010). Therefore, children with Del22q11.2 may only present deficits in representing large magnitudes.

No group differences were found in performance in a simple reaction time task. Therefore, impairments in magnitude comparison tasks could not be attributable to a

more basic deficit in processing speed. This result is consistent with the literature. De Smedt et al. (2008) compared Del22q11.2 and TD groups in measures of mathematics achievement, working memory, reading, and processing speed. Children with Del22q11.2 presented lower math achievement scores but were not different from TD controls in other cognitive abilities. Additionally, no association was found between processing speed and math achievement.

In contrast to the present study, Brankaer, Ghesquière, and De Smedt (2011) also observed deficits in nonsymbolic number comparisons in individuals with LCA. Notably, however, the participants in the study by Brankaer et al. (2011) had lower general cognitive ability than the participants in the present study. The authors selected individuals with a level of ability lower than the 5th percentile, whereas the present study selected individuals with general cognitive ability between the 5th and 15th percentiles.

Although the patient sample was small in the present study, the results were robust, reflected by effect sizes that were greater than  $d = 0.80$  for the Del22q11.2 vs. TD and Del22q11.2 vs. LCA comparisons and negligible for the TD vs. LCA comparison. These results suggest that ANS acuity impairment in Del22q11.2 may be relatively specific and not attributable to general cognitive factors. This is compatible with the hypothesis that ANS acuity may constitute an autonomous domain that is implemented by specific brain networks and independent of general cognitive ability (Mandelbaum, 2013).

Children with Del22q11.2 did not show any impairment in the symbolic comparison task. The literature on the symbolic processing of numbers in children with Del22q11.2 has been inconsistent. Our results are consistent with De Smedt et al. (2007b) and Simon et al. (2005), who did not find main effects of group when

comparing individuals with Del22q11.2 and TD. The only study that reported a significant main effect of group in a symbolic comparison task used a much larger sample (De Smedt et al., 2009). Both reaction time and accuracy in the symbolic comparison task were significantly lower in the LCA group compared with the other two groups, which did not differ from each other. Similar to the present results, impairment in a symbolic comparison task was previously observed by Brankaer et al. (2011) in individuals with LCA.

The demonstration of a severe deficit in ANS acuity in children with Del22q11.2 has important theoretical implications for the cognitive underpinnings of MLD because difficulties in number processing and arithmetic have long been recognized as important characteristics of the Del22q11.2 phenotype (Moss et al., 1999). Evidence of the involvement of number sense in MLD was recently provided by studies that assessed ANS acuity using estimates of  $w$  (Mazzocco et al., 2011; Piazza et al., 2010). These studies expanded previous results with TD children, showing that ANS acuity is normally distributed in the population and correlated with math achievement. In the study by Piazza et al. (2010), the mean  $w$  estimate in TD 10-year-olds was 0.26. The  $w$  estimate for MLD children of the same age was 0.36, comparable to TD 5-year-olds. The estimates of  $w$  in the present study were within the same range (0.24 in the TD group, 0.23 in the LCA group, and 0.34 in the Del22q11.2 group).

Del22q11.2 is relevant to the characterization of the neurocognitive mechanisms involved in MLD. Children with Del22q11.2 exhibit pronounced and widespread anatomical and functional abnormalities in parietal areas that are involved in number processing and calculation (Barnea-Goraly, Eliez, Menon, Bammer, & Reiss, 2005; Eliez et al., 2001; Schaer et al., 2010). Children with MLD also present neuroimaging alterations in parietal areas, but the type of abnormalities found in children with MLD

appears to be functional in nature (Kaufmann, Wood, Rubistein, & Henik, 2011) or consist of relatively minor structural anomalies (Rykhlevskaia, Uddin, Kondos, & Menon, 2009).

One additional factor that may explain the MLD frequently observed in children with Del22q11.2 is the bilateral nature of neurological damage. Bilateral involvement is shared with other environmental and genetic syndromes characterized by MLD as a phenotypic trait, such as fetal alcohol syndrome (Jacobson, Dodge, Burden, Klorman, & Jacobson, 2011), fragile X syndrome, Turner syndrome (Murphy & Mazzocco, 2008), velocardiofacial syndrome (De Smedt et al., 2009), and Williams syndrome (Krajcsi, Lukács, Ignács, Racsmány, & Pléh, 2009). This phenomenon is also consistent with the adult neuropsychological literature. In adults, acalculia occurs primarily after left parietal damage (Dehaene & Cohen, 1995) but is also frequently observed in diseases characterized by bilateral hemispheric impairment, such as progressive cortical atrophy (Delazer, Karner, Zamarian, Donnemiller, & Benke, 2006) and cortico-basal-ganglionic degeneration (Koss et al., 2010).

A recent meta-analysis of three functional neuroimaging studies in multifactorial MLD found that MLD children exhibit activation of a more distributed network that involves the right superior frontal gyrus and right and left supramarginal gyrus compared with TD children (Kaufmann et al., 2011). Such findings may indicate the use of compensatory strategies in MLD. Given the more widespread and bilateral functional and structural abnormalities accompanied by multiple cognitive deficits in individuals with Del22q11.2 with normal IQ, the opportunities for compensation are reduced, and the deficits are more sharply delineated.

Different studies have suggested the existence of a common magnitude representation system in the intraparietal sulcus that underlies distinct forms of

quantitative estimates, such as numbers, time, and space (Walsh, 2003). Interestingly, in addition to impairments in basic number processing, some studies found that children with MLD may also exhibit time processing deficits (Andersson, 2010; Vicario, Rappo, Pepi, Pavan, & Martino, 2012). Similarly, individuals with Del22q11.2 have been shown to have deficient temporal discrimination (Debbané, Glaser, Gex-Fabry, & Eliez, 2005). Moreover, Simon et al. (2005) found that visuospatial attention disorder may be associated with Del22a11.2. This finding led Simon (2008) to formulate the hypergranularity hypothesis. According to this perspective, the visuospatial, temporal, and numerical deficits observed in Del22a11.2 are attributable to common low-magnitude resolution secondary to parietal lobe abnormalities. These considerations are consistent with our results, in which individuals with Del22q11.2 presented a relatively specific deficit in ANS acuity that was not present in children with LCA.

Notwithstanding the present results, several issues remain unresolved. One open question concerns the impact of basic number processing deficits on math achievement. Reigosa-Crespo et al. (2012) suggested that basic number deficits in multifactorial MLD may be somewhat compensated. Unknown is whether the same occurs in Del22q11.2. Another important issue is the phenotypic variability of Del22q11.2. The distribution of general and specific cognitive abilities in Del22q11.2 is widely dispersed (Schoch et al., 2012). Therefore, low ANS acuity may possibly play a role in MLD in some Del22q11.2 individuals but not others. Some individuals may compensate for number sense deficits, whereas math learning difficulties may be related to other mechanisms, such as visuospatial or executive functioning impairments, in other individuals. Single-case cognitive-neuropsychological studies with Del22q11.2 individuals are a viable strategy for investigating these issues (Temple, 1997).

In conclusion, the results of the present study suggest that children with



Del22q11.2 syndrome have an impairment in ANS acuity. This impairment appears to be relatively specific because it is not related to general cognitive abilities or processing speed.

## **Acknowledgments**

Research by V. G. Haase during the elaboration of this paper was funded by grants from CAPES/DAAD Probral Program, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 307006/2008-5, 401232/2009-3, CNPq 307975/2010-0) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, APQ-02755-SHA, APQ-03289-10. Pedro Pinheiro-Chagas is financed by the Brazilian Ministry of Science and Technology through CNPq, as part of the Science Without Borders Program. Guilherme Wood was supported by the FWF project P22577-B.

## **References**

- Andersson, U. (2010). Skill development in different components of arithmetic and basic cognitive functions: Findings from a 3-year longitudinal study of children with different types of learning difficulties. *Journal of Educational Psychology*, *102*(1), 115-134.
- Angelini, A. L., Alves, I. C. B., Custódio, E. M., Duarte, W. F., & Duarte, J. L. M. (1999). *Matrizes progressivas coloridas de Raven - escala especial*. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia.
- Barnea-Goraly, N., Eliez, S., Menon, V., Bammer, R., & Reiss, A. L. (2005). Arithmetic ability and parietal alterations: a diffusion tensor imaging study in velocardiofacial syndrome. *Cognitive Brain Research*, *25*(3), 735-740.

- Brankaer, C., Ghesquière, P., & De Smedt, B. (2011). Numerical magnitude processing in children with mild intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities, 32*(6), 2853-2859.
- Carvalho, M. R. S., Vianna, G., Oliveira, L. F. S., Aguiar, M. J. B., Zen, P., & Haase, V. G. (submitted). Are 22q11.2 Distal Deletions Associated with Math Difficulties? Submitted.
- Costa, A. J., Lopes-Silva, J. G., Pinheiro-Chagas, P., Krinzinger, H., Lonnemann, J., Willmes, K., Wood, G., & Haase, V. G. (2011). A hand full of numbers: a role for offloading in arithmetics learning. *Frontiers in Psychology, 2*, 368.
- De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J. P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007a). Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *Journal of intellectual disability research JIDR, 51*(Pt 9), 666-670.
- De Smedt, B., Reynvoet, B., Swillen, A., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2009). Basic number processing and difficulties in single-digit arithmetic: evidence from velo-cardio-facial syndrome. *Cortex, 45*(2), 177-188.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., & Ghesquière, P. (2007b). Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia, 45*(5), 885-895.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2008). Cognitive correlates of mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling, 19*(1), 71-94.
- Debbané, M., Glaser, B., Gex-Fabry, M., & Eliez, S. (2005). Temporal perception in velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia, 43*(12), 1754-1762.

- Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition*, 44, 1-42.
- Dehaene, S. (1997). *The number sense. How the mind creates mathematics*. Oxford: Oxford University Press.
- Dehaene, S. (2003). The neural basis of the Weber-Fechner law: a logarithmic mental number line. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(4), 145-147.
- Dehaene, S. (2007). Symbols and quantities in parietal cortex: elements of a mathematical theory of number representation and manipulation. In Haggard, P., Rossetti, Y., & Kawato M. (Eds.). *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition - Attention and Performance XXII* (pp. 527-574). Cambridge: Harvard University Press.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition*, 1(1), 83-120.
- Dehaene, S., Izard, I., & Piazza, M. (2005). Control over non-numerical parameters in numerosity experiments. Unpublished manuscript (available on [www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc](http://www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc)).
- Delazer, M., Karner, E., Zamarian, L., Donnemiller, E., & Benke, T. (2006). Number processing in posterior cortical atrophy – a neuropsychological case study. *Neuropsychologia*, 44(1), 36-51.
- Eliez, S., Blasey, C. M., Menon, V., White, C. D., Schmitt, J. E., & Reiss, A. L. (2001). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (Del22q11.2). *Genetics in Medicine*, 3(1), 49–55.
- Ferreira, F. O., Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Lonnemann, J., Krinzinger, H., Willmes, K., & Haase, V. G. (2012). Explaining school mathematics performance from symbolic and nonsymbolic magnitude processing: similarities

- and differences between typical and low-achieving children. *Psychology & Neuroscience*, 5(1), 37-46.
- Geary, D. C. (2011). Consequences, characteristics, and causes of mathematical learning disabilities and persistent low achievement in mathematics. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 32(3), 250-263.
- Haase, V. G., Júlio-Costa, A., Pinheiro-Chagas, P., Oliveira, L. F. S., Micheli, L. R., & Wood, G. (2012). Math self-assessment, but not negative feelings, predicts mathematics performance of elementary school children. *Child Development Research*.
- Halberda, J., Mazocco, M. M. M., & Feigenson, L. (2008). Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature*, 455(7213), 665-668.
- Henik, A., Rubinsten, O., & Ashkenazi, S. (2011). The "where" and "what" of developmental dyscalculia. *Clinical Neuropsychologist*, 25(6), 989-1008.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6 , 65–70.
- Hyde, D. C. (2011). Two systems of non-symbolic numerical cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 150.
- Izard, V., & Dehaene, S. (2008). Calibrating the mental number line. *Cognition*, 106(3), 1221-1247.
- Izard, V., Sann, C., Spelke, E. S., & Streri, A. (2009). Newborn infants perceive abstract numbers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 16(2), 10382–10385.

- Jacobson, J. L., Dodge, N. C., Burden, M. J., Klorman, R., & Jacobson, S. W. (2011). Number processing in adolescents with prenatal alcohol exposure and ADHD: differences in the neurobehavioral phenotype. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(3), 431-442.
- Júlio-Costa A., Antunes, A. M., Lopes-Silva, J. B., Moreira, B. C., Vianna, G.S., Wood, G., Carvalho, M. R. S., & Haase, V. G. (2013). Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Frontiers in Psychology*, 4, 531.
- Kaufmann, L., Wood, G., Rubinsten, O., & Henik, A. (2011). Meta-analyses of developmental fMRI studies investigating typical and atypical trajectories of number processing and calculation. *Developmental Neuropsychology*, 36(6), 763-787.
- Klinger, K., Landes G., Shook, D., Harvey, R., Lopez, L., Locke, P., Lerner, T., Osathanondh, R., Leverone, B., Houseal, T., Pavelka K., & Dackowski, W. (1992). Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *American Journal of Human Genetics*, 51(1), 55-65.
- Koss, S., Clark, R., Vesely, L., Weinstein, J, Powers, C., Richmond, L., Farag, C., Gross, R., Liang, T. W., & Grossman, M. (2010). Numerosity impairment in corticobasal syndrome. *Neuropsychology*, 24(4), 476-492.
- Krajcsi, A., Lukács, A., Ignács, J., Racsmány, M., & Pléh, C. (2009). Numerical abilities in Williams syndrome: dissociating the analogue magnitude system and verbal retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(4), 439-446.

- Mandelbaum, E. (2013). Numerical architecture. *Topics in Cognitive Science*, 5, 367-386.
- Mazzocco, M. M., Feigenson, L., & Halberda, J. (2011). Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia). *Child Development*, 82(4), 1224-1237.
- Moss, E. M., Batshaw, M. L., Solot, C. B., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D. M., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., Zackai, E. H., & Wang, P. P. (1999). Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *Journal of Pediatrics*, 134(2), 193-198.
- Moura, R. J., Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Lonnemann, J., Krinzinger, H., Willmes, K., & Haase, V. G. (2013). Transcoding abilities in typical and atypical mathematics achievers: the role of working memory, procedural and lexical competencies. *Journal of Experimental Child Psychology*, 116(3), 707-727.
- Moyer, R. S., & Landauer, T. K. (1967). Time required for judgements of numerical inequality. *Nature*, 215(5109), 1519-1520.
- Murphy, M. M., & Mazzocco, M. M. (2008). Mathematics learning disabilities in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school. *Journal of Learning Disabilities*, 41(1), 29-46.
- Oliveira-Ferreira, F., Costa, D. S., Micheli, L. R., Oliveira, L. F. S., Pinheiro-Chagas, P., & Haase, V. G. (2012). School Achievement Test: normative data for a representative sample of elementary school children. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 157-164.
- Óskarsdóttir, S., Belfrage, M., Sandstedt, E., Viggedal, G., & Uvebrant, P. (2005). Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11

- deletion Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(3), 177-184.
- Piazza, M., Facoetti, A., Trussardi, A. N., Berteletti, I., Conte S., Lucangeli, D., Dehaene, S., & Zorzi, M. (2010). Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. *Cognition*, 116(1), 33-41.
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2004). Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron*, 44(3), 547-555.
- Raven, J. (2000). The Raven's Progressive Matrices: change and stability over culture and time. *Cognitive Psychology*, 41, 1-48.
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E., Torres, P., Suárez R., & Lage A. (2012). Basic numerical capacities and prevalence of developmental dyscalculia: The Havana survey. *Developmental Psychology*, 48(1), 123-135.
- Rubinsten, O., & Henik, A. (2009). Developmental dyscalculia: heterogeneity might not mean different mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 92-99.
- Rykhlevskaia, E., Uddin, L.Q., Kondos, L., & Menon, V. (2009). Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Frontiers in Human Neurosciences*, 3(11), 13.
- Schaer, M., Glaser, B., Ottet, M. C., Schneider, M., Cuadra, B. M., Debbane, M., Thiran, J. P., & Eliiez, S. (2010). Regional cortical volumes and congenital heart disease: a MRI study in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(4), 224-234.

- Schoch, K., Harrell, W., Hooper, S. R., Ip, E. H., Saldana, S., Kwail, T. R., & Shashi, V. (2012). Applicability of the nonverbal learning paradigm for children with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, in press.
- Sekuler, R., & Mierkiewicz, D. (1977). Children's Judgments of Numerical Inequality. *Child Development*, 48(2), 630.
- Shprintzen, R. J. (2008). Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Developmental disabilities research reviews*, 14(1), 3-10.
- Simon, T. J. (2008). A new account of the neurocognitive foundations of impairments in space, time and number processing children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Review*, 14(1), 52-58.
- Simon, T. J., Bearden, C. E., Mc-Ginn, D. M., & Zackai, E. (2005). Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Cortex*, 41(2), 145-155.
- Stachon, A. C., Baskin, B., Smith, A. C., Shugar, A., Cytrynbaum, C, Fishman, L, Mendoza-Londono, R., Klatt, R., Teebi, A., Ray, P. N., & Weksberg, R. (2007). Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *American Journal of Medical Genetics*, 143(24), 2924-2930.
- Stein, L. M. (1994). *TDE - Teste de Desempenho Escolar. Manual para aplicação e interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Temple, C. M. (1997). *Developmental cognitive neuropsychology*. Hove: Psychology Press.



- Vicario, C. M., Rappo, G., Pepi, A., Pavan, A., & Martino, D. (2012). Temporal abnormalities in children with developmental dyscalculia. *Developmental neuropsychology*, 37(7), 636-652.
- Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(11), 483-488.
- Wilson, A. J., & Dehaene, S. (2007). Number sense and developmental dyscalculia. In Coch, D., Fischer, K., & Dawson, G. (Eds). *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 212-238). The Guilford Press.
- Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Júlio-Costa, A., Micheli, L.R., Krinzinger, H., Kaufmann, L., Willmes, K., & Haase, V.G. (2012). Math Anxiety Questionnaire: Similar Latent Structure in Brazilian and German School Children. *Child Development Research*, 2012(2012).

## **6. Microdeleção distal atípica no cromossomo 22q: um estudo cognitivo- neuropsicológico de caso <sup>2</sup>**

Lívia de Fátima Silva Oliveira, Annelise Júlio-Costa, Ricardo José de Moura, Gabrielle Souza Vianna, Maria Raquel Santos Carvalho, Arthur Kummer, Guilherme Wood & Vitor Geraldi Haase

### **Resumo**

Este estudo de caso apresenta o perfil cognitivo-neuropsicológico de uma paciente (M.C) com microdeleção distal no cromossomo 22q. M.C foi identificada a partir de um estudo populacional cujo objetivo era investigar aspectos do genótipo e do fenótipo de crianças com dificuldade de aprendizagem da matemática. A hipótese a ser testada é que, embora ela não tenha o quadro típico da Del22q11.2, o padrão de déficits no processamento numérico é similar ao das crianças com Del22q11.2. Para testar tal hipótese foi utilizada uma metodologia quase-experimental de estudo cognitivo-neuropsicológico de caso, em que as funções cognitivas e o processamento numérico foram avaliados. Seu desempenho no exame neuropsicológico geral foi comparado com normas brasileiras disponíveis na literatura e seu desempenho na bateria experimental de processamento numérico foi comparado com controles pareados por gênero, nível educacional e nível socioeconômico. Os resultados evidenciaram que seu exame neuropsicológico foi marcado por inteligência normal e alterações nas funções executivas. Em relação às habilidades numéricas, M.C apresentou um déficit no senso numérico, medido pela fração de Weber, juntamente com dificuldades acentuadas na aritmética, particularmente em tarefas que exigiam aproximações, como a subtração e a

---

<sup>2</sup>Este artigo será traduzido para o inglês e submetido ao American Journal of Medical Genetics Part B.

resolução de cálculos multidigitais. Os resultados do estudo estão de acordo com a hipótese de que o senso numérico está envolvido nas habilidades aritméticas. Além disso, o estudo de caso sugere que as outras regiões no cromossomo 22q, além da região deletada na síndrome velocardiofacial, podem estar implicadas com o desempenho em aritmética.

**Palavras-chave:** discalculia, microdeleção atípica, fenótipo cognitivo.

### **Abstract**

This case study presents the cognitive neuropsychological profile of a patient (M.C) with a distal microdeletion on chromosome 22q. M.C was identified from a population-based study whose objective was to investigate the genotype of children with learning difficulties in mathematics. The hypothesis to be tested is that, although she does not have the typical profile of Del22q11.2, the pattern of deficits in numerical processing is similar to that of children with Del22q11.2. To test this hypothesis, we employed a quasi-experimental methodology of cognitive neuropsychological case study in which cognitive functions and numerical processing were evaluated in detail by both classical tasks for neuropsychological assessment and experimental tasks for assessing numerical skills. Her performance in the general neuropsychological examination was compared with Brazilian standards available in the literature and their performance in the experimental battery of numerical processing was compared with controls matched for gender, educational level and socioeconomic status. The results demonstrated that her neuropsychological examination is marked by normal intelligence and changes in executive functions. Regarding her numerical abilities, M.C presented a deficit in the number sense measured by the Weber fraction, together with marked

difficulties in arithmetics, particularly in tasks demanding approximation, such as subtraction and multidigital calculations. The results of the study are consistent with the hypothesis that the number sense is involved in the arithmetic skills. Moreover, the study suggests that other regions on chromosome 22q may be involved with the arithmetic performance.

**Keywords:** dyscalculia, atypical microdeletion, cognitive phenotype

## **Introdução**

A discalculia do desenvolvimento é uma condição que afeta de 3% a 10% de crianças em idade escolar (Reigosa-Crespo et al, 2012) e pertence ao grupo de transtornos específicos de aprendizagem, que se distinguem de déficits generalizados de aprendizagem e deficiência intelectual.

Indivíduos com discalculia do desenvolvimento geralmente possuem dificuldade para entender, manipular e estimar quantidades, recordar fatos aritméticos e resolver problemas matemáticos (Wilson & Dehaene, 2007).

As evidências científicas apontam que a discalculia é uma condição muito heterogênea e possui etiologia multifatorial, ou seja, sua origem é poligênica e a sua emergência é causada por uma combinação de fatores genético-ambientais (Rubistein & Henik, 2009). No entanto, a discalculia constitui uma característica fenotípica frequente em algumas síndromes de etiologia ambiental ou genética, como a síndrome fetal alcoólica (Jacobson, Dodge, Burden, Klorman, & Jacobson, 2011), síndrome do X frágil no sexo feminino, síndrome de Turner (Murphy & Mazzocco, 2008), síndrome de Williams-Beuren (Krajcsi, Lukács, Ignács, Racsmany, & Plé, 2009) e síndrome velocardiofacial ou Del22q11.2 (De Smedt et al., 2009). Esses achados sugerem que

fatores genéticos específicos podem contribuir para a emergência de discalculia. Como a variabilidade genotípico-fenotípica das síndromes genéticas é muito grande, formas mais leves de uma dada síndrome, com manifestações fenotípicas discretas, subsindrômicas, podem eventualmente contribuir para dificuldades de aprendizagem da matemática em indivíduos que não apresentam outras manifestações, p. ex., deficiência intelectual.

Na tentativa de elucidar as causas genéticas relacionadas à discalculia, um estudo populacional prévio conduzido pelo nosso grupo de pesquisa teve como objetivo investigar algumas características genotípicas e fenotípicas de crianças identificadas com dificuldade de aprendizagem da matemática (DAM). Dentre 82 crianças com DAM foi encontrada uma pré-adolescente com DAM e com uma microdeleção distal no cromossomo 22q na região LCR22-4 a LCR22-5 (Carvalho et al., submetido).

O cromossomo 22 é o segundo menor cromossomo humano e corresponde a 1,6-1,8% do DNA (Dunham et al., 1999). Alterações gênicas no cromossomo 22 são responsáveis por inúmeras condições de saúde, dentre elas a síndrome velocardiofacial (Del22q11.2). Além disso, o cromossomo 22 contém regiões de baixas sequências de cópias repetidas (LCR) que são suscetíveis a recombinações, como deleções ou duplicações no locus, que são chamadas de microdeleções distais ou atípicas (Edelmann et al., 1999). Uma das susceptibilidades de recombinações causa a microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5, que foi reportada em 17 casos na literatura (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007; Rodningen, Prescott, Eriksson, & Rosby, 2008; Saitta et al., 1999; Tan et al., 2011; Verhoeven, Egger, Brunner, & De Leeuw, 2011; Xu, Fan, & Siu, 2008).

De forma geral (vide Tabela 1), os estudos publicados apresentaram as características fenotípicas e genotípicas relacionadas à microdeleção distal, que podem ser resumidas em quatro tópicos:

1) A microdeleção distal é um condição de saúde independente da Del22q11.2: em 2007, Mikhail et al. descreveram o perfil de um paciente com 15 anos de idade, com características fenotípicas sutis como dismorfias faciais leves, sem alterações morfológicas e os autores sugeriram que a microdeleção distal configuraria uma síndrome distinta da Del22q11.2. Estudos posteriores (Ben-Shachar et al., 2008; Tan et al., 2011; Xu, Fan, & Sil, 2008) descreveram casos com perfis fenotípicos mais graves marcados por prematuridade, deficiência intelectual, restrição no crescimento pré-natal e pós-natal, anormalidades esqueléticas e dismorfias faciais, e defenderam o argumento de que a microdeleção distal configuraria uma síndrome distinta da Del22q11.2 por reunir características mais graves.

2) Apesar de não haver um consenso se a microdeleção distal causa um perfil fenotípico mais sutil (Mikhail et al., 2007), ou mais grave (Ben-Shachar et al., 2008; Tan et al. 2011; Xu et al., 2008), algumas características são mais frequentes: a) presença de cardiopatias congênitas, sendo o *Truncus Arteriosus* a mais frequente. Dentre os 17 casos reportados na literatura, oito apresentavam problemas cardíacos (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Mikhail et al., 2007; Saitta et al., 1999; Tan et al., 2011; Verhoeven et al., 2011; Xu et al., 2008 ); b) prematuridade, que foi reportada em pelo menos um caso em cada estudo publicado (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007; Rodningen et al., 2008; Saitta et al., 1999; Tan et al., 2011; Verhoeven et al., 2011; Xu et al., 2008); c) atraso no desenvolvimento da linguagem, reportada explicitamente em quatro casos (Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Rodningen et al., 2008; Saitta et al.,

1999); d) malformações esqueléticas, reportada em oito casos (Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007; Rodningen et al., 2008; Saitta et al., 1999; Tan et al., 2011) e e) dismorfias faciais marcadas por fissuras palpebrais estreitas, nariz com base proeminente, lábios finos e filtro nasal ausente, que foram reportadas em todos os casos, porém nem todos com todas as características (mais detalhes, vide Tabela 1) (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007; Rodningen et al., 2008; Saitta et al., 1999; Tan et al., 2011; Verhoeven et al., 2011; Xu et al., 2008).

3) Há uma heterogeneidade relacionada à inteligência (Ben-Shachar et al., 2008; Verhoeven et al., 2011). Embora nenhum estudo tenha descrito os resultados quantitativos relacionados à inteligência, alguns estudos reportaram a inteligência dos pacientes de forma qualitativa. Ben-Shachar et al. (2008) explicitaram que quatro pacientes apresentavam retardo mental leve, um apresentava inteligência limítrofe e outro com inteligência normal. Verhoeven et al. (2011) descreveram o perfil de uma jovem com inteligência normal.

4) As dificuldades de aprendizagem e alterações comportamentais são citadas na maioria dos estudos, mas de forma breve: em 2007, Mikhail et al. descreveram as características fenotípicas de um paciente de 15 anos de idade, que foi diagnosticado com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e problemas de aprendizagem. Em 2008, Ben-Shachar et al. descreveram o perfil de seis indivíduos, dos quais um apresentava problemas graves de comportamento relacionado à agressividade. Beaujard et al. (2009) descreveram um caso com recorrência familiar cuja mãe tinha histórico de dificuldades de aprendizagem. Em 2011 foram descritos dois pacientes, um dos quais foi avaliado aos dois anos de idade e reavaliado aos 16 devido as suas dificuldades de aprendizagem (Tan et al., 2011). O estudo publicado por Verhoeven et

al. (2011) foi o que mais discutiu o perfil cognitivo-comportamental de uma jovem com microdeleção distal. Seu perfil era caracterizado por inteligência normal e um quadro de ansiedade. Ela tinha dificuldades de planejamento, concentração e cálculo, bem como a percepção visoespacial prejudicada. Em 2012, Fagerberg et al. apresentaram dois casos e citaram, de forma breve, que os dois casos apresentavam dificuldades de aprendizagem e problemas comportamentais (Fagerberg et al., 2012).

Até o momento nenhum estudo investigou especificamente o fenótipo comportamental e cognitivo da microdeleção atípica em 22q. Portanto, o objetivo do presente estudo é apresentar o perfil cognitivo-neuropsicológico de uma pré-adolescente caracterizada com dificuldade de aprendizagem da matemática, em que foi encontrada uma microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5. A hipótese a ser testada é que, embora ela tenha uma síndrome distinta da Del22q11.2, o padrão de déficits no processamento numérico é similar ao das crianças com Del22q11.2. Para testar tal hipótese, será utilizada uma metodologia quase-experimental de estudo cognitivo-neuropsicológico de casos isolados (Crawford, Garthwaite, & Porter, 2010).

### **Relato de caso**

A partir de um estudo populacional (três fases: triagem, avaliação neuropsicológica breve e avaliação genética), uma criança com uma microdeleção atípica foi identificada entre as crianças avaliadas em escolas de Belo Horizonte/MG/Brasil (Carvalho et al., submetido).

Ela participou do estudo em 2008, quando estava com oito anos de idade e frequentava o 3º ano do ensino fundamental, e foi classificada como tendo dificuldade de aprendizagem da matemática. Em 2011, seu exame genético realizado através do método de amplificação pela reação em cadeia da polimerase (MLPA) evidenciou a



presença da microdeleção atípica no intervalo LCR22-4 a LCR22-5 no cromossomo 22q com tamanho mínimo de 0.67Mb e máximo de 2Mb. Essa deleção foi detectada por sondas que foram do HIC2 até TOP3B, correspondente ao intervalo entre LCR22-4 e LCR22-5. Não foram observadas deleções similares nos controles também testados por MLPA e nenhuma variação numérica foi detectada nas sondas que cobriam outras regiões cromossômicas no kit P250 de MLPA utilizado (cromossomos 4, 8, 9, 10 e 17) (Carvalho et al., submetido).

Após a confirmação da microdeleção atípica, M.C foi convidada a fazer uma reavaliação neuropsicológica e participar do estudo de caso. Esse estudo foi planejado tendo como base a metodologia quase-experimental de estudos de caso (Crawford et al., 2010). As tarefas aplicadas em 2008 foram reaplicadas (vide Tabela 2) e novas tarefas foram adicionadas ao estudo. Controles pareados por nível educacional e nível socioeconômico foram utilizados como parâmetro de comparação para as tarefas cognitivo-numéricas (mais detalhes, vide seção “participantes”).

Durante a reavaliação, ela estava com onze anos de idade e freqüentava o 6º ano do ensino fundamental em uma escola pública. Desde o início da escolarização, M.C apresentou dificuldades de aprendizagem. Segundo a mãe, as dificuldades sempre foram mais graves na matemática e na interpretação de textos. M.C repetiu o 6º ano devido a sua dificuldade na matemática. Em relação às habilidades de escrita e leitura, M.C não possuía histórico de dificuldades e não apresentou atraso na alfabetização. Sua matéria preferida era inglês e M.C era capaz de aprender facilmente letras de músicas cantadas em inglês.

Seus pais a descreveram como uma garota tímida. M.C tinha uma tendência a se isolar dos colegas e possuía problemas para expressar suas necessidades e suas dificuldades, principalmente na escola. Sua única amiga era uma prima de 18 anos de

idade. M.C tinha dificuldades para iniciar uma interação social, especialmente com pares. Eventualmente, quando ela já conhecia a pessoa, interagia normalmente.

Em casa, M.C era independente e ajudava com as tarefas domésticas, mas ela tinha seu próprio ritmo de trabalho. Ela foi descrita como hiperativa, desatenta e ansiosa. Os sintomas de hiperatividade foram tratados com metilfenidato por dois meses. O tratamento foi interrompido, uma vez que os sintomas de desatenção permaneceram e seus sintomas de ansiedade foram exacerbados. M.C possuía o hábito de roer as unhas. Os pais relataram alguns problemas relacionados a comportamentos agressivos. Ocasionalmente, ela brigava com a irmã de seis anos de idade. Os pais achavam que ela tinha ciúmes da irmã.

M.C foi adotada no final do primeiro ano de vida e não havia informações sobre a gravidez, parto ou desenvolvimento inicial. Com um ano de idade, ela não sentava, nem engatinhava. Depois de três meses com a família adotiva, ela começou a andar e apronunciar suas primeiras palavras. Nos primeiros anos de vida, M.C apresentou muitos problemas respiratórios. Os pais relataram também que ocasionalmente M.C apresentava enurese noturna. Ela possuía uma tendência a reter a urina quando estava envolvida em atividades lúdicas.

Ela morava com seus pais adotivos e uma irmã mais nova, desfrutando de um ambiente estável. O casal foi formado há 16 anos. Ambos os pais completaram o ensino médio. O pai era um trabalhador qualificado, sendo empregado na mesma empresa há mais de 25 anos. A mãe era uma dona de casa e tinha graves problemas de saúde relacionados com o lúpus eritematoso sistêmico, necessitando de tratamento constante com corticosteróides. A irmã mais nova era filha biológica do casal.

Ao exame clínico, ela apresentou baixa estatura, circunferência da cabeça e peso normais, fissuras palpebrais estreitas, nariz longo, fissura submucosa no palato, úvula

bífida, queixo pontudo, dedos longos e finos, unhas curtas e largas. Foi detectada uma deleção pequena, atípica cobrindo o intervalo LCR22-4 e LCR22-5 (Carvalho et al., submetido). As características fenotípicas podem ser visualizadas na Tabela 1, comparativamente aos demais casos publicados.

Tabela 1: Revisão da literatura: achados fenotípicos de indivíduos com microdeleção distal na região LCR22-4 a LCR22-5

Estudos	Gênero	Idade (anos)	Idade gestacional (semanas)	Peso ao nascer (g)	Desenvolvimento pós-natal	Cardiopatias congênitas	Malformação velopalatina	Malformação óssea	Dismorfias faciais	Infecções recorrentes	Outros achados físicos	Fenótipo cognitivo	Problemas comportamentais	Problemas de aprendizagem
<i>Saitta et al., 1999</i>	M	2	35	Normal	Desenvolvimento motor normal; atraso no desenvolvimento da linguagem; baixa estatura	Defeito do septo ventricular, <i>Truncus arteriosus</i> tipo II	Úvula bífida	Hipocalcemia	Micrognatia, microcefalia, base nasal larga, malformação na orelha, dentes pequenos, ausência do filtro labial, fissura palpebral	-	Prega palmar única, clinodactilia bilateral	-	-	-
<i>Mikhail et al., 2007</i>	M	15	35	2450	Sem atraso no desenvolvimento	Sem problemas cardíacos	Palato intacto	-	Testa curta e estreita, fissura palpebral, nariz pontiagudo, malformação na orelha, ausência do filtro labial, pescoço curto	-	Clinodactilia bilateral	Integração visomotora inferior (8,4 anos)	Transtorno de Déficit de Atenção por Hiperatividade	Sim, detectados logo no início da vida escolar
	M	6	38	-	Sem atraso	Válvula aórtica bicúspide	Palato intacto	Não	Alteração no filtro labial, queixo pontudo, filtro nasal alterado, olhos profundos	Não	Doença celíaca	-	Não	-
	M	5	36	2210	Com atraso	Sem problemas cardíacos	Palato intacto	Sim	Filtro suave, olhos profundos.	Não	-	-	Agressividade incontrolada	-
	M	11	32	1050	Sem atraso	Sem problemas cardíacos	Fissura de palato	Sim	Fissura palpebral arqueada, filtro nasal alterado, queixo pontudo	Não	Obesidade; cariótipo: 47, XYY	-	Sim	-
	M	3	33	1360	Sem atraso	<i>Truncus arteriosus</i>	Palato arqueado, mas sem fissura	Não	Fissura palpebral arqueada, filtro nasal alterado, queixo pontudo	Não	-	-	Não	-
	F	3	35	1250	Sem atraso	Sem problemas cardíacos	-	Não	Olhos profundos e alteração do filtro nasal	Não	-	-	-	-
<i>Ben-Shachar et al., 2008</i>	M	4	37	1700	Sem atraso	Sem problemas cardíacos	Fissura de palato	Sim	Olhos arqueados e fundos, queixo pontudo, filtro nasal alterado.	Não	-	-	-	-
	F	7	38	2100	Pequeno atraso psicomotor; baixo tônus muscular.	-	Palato intacto	Articulações hiperextensíveis, desvio nos tornozelos em valgo	Sobrancelhas retas, alteração do filtro labial e lábio superior fino; alteração do filtro nasal.	-	Miopia e perda auditiva congênita unilateral Unhas curtas e largas.	-	-	-
<i>Rodningen et al., 2008</i>	M	7	36	2100	Dificuldade para alimentar. Atraso de linguagem.	Sem problemas cardíacos	Anquiloglossia	Ombros curtos, lordose lombar esquerda e articulações hiperextensíveis. Joelhos em valgo. Sindactilia e clinodactilia	Sobrancelhas retas, alteração do filtro labial e lábio superior fino; alteração do filtro nasal. Orelhas displásticas.	Infecções respiratórias	Pés planos. Unhas curtas e largas.	Dificuldade para compreender instruções e mensagens; dificuldade para pronunciar alguns sons. Dificuldade com tarefas motoras complexas e finas.	Pessoa tranquila, positiva e cooperativa, mas desafia os limites estabelecidos pelos pais. Prefere rotinas.	-

<i>Xu et al., 2008</i>	M	11 meses	37	1800	-	Defeitos múltiplos dos ventrículos cardíacos	Fenda palatina bilateral.	Não	Microcefalia, lábio leporino, macrotomia à esquerda, múltiplos apêndices pré-auriculares.	-	Dismorfia facial típica da síndrome de Goldenhar	Funcionamento compatível com crianças de 6-7 meses	-	-	
	F	35	-	-	-	-	Fala hipernasal	-	Microcefalia, orelhas displásicas, hipertelorismo leve, face longa assimétrica	-	Dedos longos.	-	-	Dificuldade de aprendizagem	
<i>Beaujard et al., 2009</i>	M	2 meses	31	1550	-	Atresia pulmonar, defeito do septo ventricular.	Palato intacto	-	Fenda palpebral estreita, hipertelorismo, retromicrognathia, nariz proeminente.	Infecções respiratórias (doença da membrana hialina)	Dedos longos, hipocalcemia	-	-	-	
	F	-	35	-	Menor para a idade gestacional, hipotonia	Problemas cardíacos	Palato intacto	Polegares proximalmente colocados.	Microcefalia, fissura palpebral pequena, alteração do filtro nasal, retrognathia	-	Baixa estatura	-	Não	-	
<i>Tan et al., 2011</i>	M	-	-	-	Atraso de linguagem, seletividade alimentar	-	-	Mal formações no cotovelo.	-	-	-	-	-	-	Dificuldades de aprendizagem
<i>Verhoeven et al., 2011</i>	F	18	35	-	Problemas alimentares, atraso psicomotor.	Defeito do septo ventricular e atrial não fechamento do canal arterial.	Hipernasalidade	-	Hipotelorismo, hipodontia de mandíbula	Problemas respiratórios.	Hipoplasia do tenar.	Dificuldade de planejamento, concentração, percepção visoespacial e cálculo.	Impulsividade, ideias paranoides, instabilidade do humor, ansiedade severa.	-	Dificuldade de aprendizagem.
	F	14	37	2380	-	Defeito do septo ventricular, dupla saída do ventrículo direito e uma veia cava superior drenando uma coronária.	-	-	Fenda palpebral estreita, ponte nasal alta e alteração do filtro labial.	-	Obesidade	-	Déficit de atenção	-	Dificuldade de aprendizagem (classe especial)
<i>Fagerberg et al., 2012</i>	M	13	34	1529	Atraso global do desenvolvimento	Sem problemas cardíacos	-	Polegar direito em gatilho; tronco anti-hélice.	Fenda palpebral estreita, ponte nasal alta e alteração do filtro labial.	-	Estenose pilórica, hérnia inguinal; obesidade.	-	-	-	Dificuldade de aprendizagem (classe especial)
<b>Nosso estudo</b>	F	11	-	-	-	-	Fissura submucosa do palato e úvula bifida	Talipes equinovarus	Fenda palpebral estreita, sobranceiras arqueadas, hipertelorismo, queixo pontudo, orelhas baixas.	Infecções respiratórias	Dedos finos, unhas curtas e pés chatos.	Inteligência normal, exame neuropsicológico com discretas alterações das funções executivas	Fobia social	-	Dificuldade de aprendizagem na matemática e interpretação de textos

## **Métodos**

### *Participantes*

Em 2008, M.C participou de uma avaliação neuropsicológica geral breve, que abarcava uma bateria de testes neuropsicológicos gerais (Tabela 2) e uma bateria de avaliação da cognição numérica. Em 2011, M.C participou do estudo de caso e uma nova avaliação foi planejada com o intuito de investigar detalhadamente seu perfil cognitivo-numérico. Seu desempenho nos testes neuropsicológicos foi comparado com as normas brasileiras disponíveis na literatura; a cognição numérica foi avaliada por tarefas experimentais e o seu desempenho foi comparado com um grupo controle pareado por gênero, nível educacional e nível socioeconômico, que foi coletado em escolas públicas de Belo Horizonte/Brasil. No Brasil, o tipo de escola é um importante indicador do nível socioeconômico, uma vez que as escolas particulares geralmente oferecem um ensino melhor do que as escolas públicas (Oliveira-Ferreira et al., 2012).

Uma avaliação psiquiátrica também foi realizada com o objetivo de elucidar o seu perfil comportamental em 2011. M.C foi avaliada por um psiquiatra experiente, que utilizou o K-SADS-PL (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children/ Present and Lifetime Version*), entrevista semi-estruturada utilizada por psiquiatras para identificar transtornos na faixa etária de 6 a 18 anos (Kaufman et al., 1997). Além disso, os pais responderam ao CBCL, questionário que avalia o funcionamento psicossocial de indivíduos de 6 a 11 anos. Seus resultados foram comparados com normas de meninas da mesma faixa etária (Rocha et al., 2012)

Todos os procedimentos realizados foram aprovados pelo comitê de ética local e o termo de consentimento foi obtido por escrito pelos pais e oralmente pela adolescente. Um termo adicional foi obtido da família para a publicação das fotos.

## *Instrumentos*

Os instrumentos neuropsicológicos tiveram como objetivo uma avaliação neuropsicológica geral e uma avaliação mais detalhada da cognição numérica.

### *Avaliação neuropsicológica geral*

A Tabela 2 sumariza os domínios avaliados em 2008 e 2011, suas respectivas tarefas e referenciais normativos relacionados à bateria de avaliação neuropsicológica geral. Algumas tarefas neuropsicológicas, de uso menos frequente, serão descritas com mais detalhes:

- Teste do desempenho escolar (TDE; Stein, 1994): O TDE é um teste padronizado de desempenho escolar (Oliveira-Ferreira et al., 2012) e compreende 3 subtestes, sendo um de aritmética, um ditado de palavras e um de leitura de palavras isoladas. Normas específicas foram publicadas para crianças em idade escolar entre o segundo e sétimo anos. Os coeficientes de confiabilidade ( $\alpha$  de Cronbach) dos subtestes TDE são 0,87 ou superior.

- *9 hole peg test* (9-HPT, Poole et al., 2005): O 9-HPT é um teste cronometrado no qual nove pinos devem ser inseridos e retirados com a mão dominante e a mão não dominante de nove buracos em uma caixa. A caixa é colocada horizontalmente na frente da criança, de modo que o compartimento que contém os pinos esteja do lado da mão a ser testada. As crianças devem pegar um pino de cada vez. O teste é realizado duas vezes com cada mão, duas tentativas consecutivas com a mão dominante, seguida imediatamente por duas tentativas consecutivas com a mão não-dominante. Os escores são calculados com base no tempo médio de cada mão.

- Teste de orientação direita-esquerda: este teste baseia-se no estudo de Dellatolas, Viguier, Deloche, & De Agostini (1998). Consistem em 12 itens de

reconhecimento das partes do corpo envolvendo comandos simples sobre o próprio corpo da criança, comandos duplos - diretos e cruzados e comandos apontando para partes do corpo do examinador. O sistema de pontuação é baseado no número de acertos. A consistência interna foi avaliada com o coeficiente Kuder -Richardson, que foi alta ( $KR-20 = 0,80$ ) (Costa et al., 2011) .

- Tarefa de gnosias digitais: esta tarefa consiste em 24 itens e também foi baseada no estudo de Dellatolas, et al. (1998). É composta por três partes: (a) localização dos dedos individuais tocados pelo examinador com a mão visível (dois ensaios em cada mão), (b) a localização de dedos individuais tocados pelo examinador com a mão do examinando escondida (quatro ensaios em cada mão), (c) a localização de pares de dedos simultaneamente tocados pelo examinador com a mão do examinando escondida (seis ensaios em cada mão). Uma pontuação total (que varia de 0 a 12) é calculada para cada mão da criança. A consistência interna desta tarefa é alta ( $KR -20 = 0,79$ ) (Costa et al , 2011) .

- Teste dos Cinco Dígitos: o teste de cinco dígitos foi validado e padronizado em espanhol e inglês por Sedó (2004) como uma medida de contagem rápida, leitura de números arábicos, assim como medidas de inibição e flexibilidade. Conjuntos similares de estímulos são usados na tarefa. O processamento automático é avaliado através das tarefas de contagem rápida de estímulos em forma de estrela e leitura de números arábicos. Ambos os estímulos variam aleatoriamente até cinco. O processamento controlado é avaliado através da inibição e da flexibilidade. Na tarefa de inibição, a criança deve contar o número de dígitos arábicos em vez de lê-los. Na parte de flexibilidade, a criança deve mudar da leitura do número arábico para a contagem dos números arábicos, quando uma moldura azul englobar o estímulo. O Teste dos Cinco Dígitos avalia tanto formas automáticas de processamento como nomeação de



algarismos e contagem, quanto formas de processamento automático, tais como inibição e flexibilidade (*set shifting*, vide Haase et al., 2014, para uma aplicação do Teste dos Cinco Dígitos no contexto das dificuldades de aprendizagem da matemática).

Tabela 2: Bateria de testes neuropsicológicos

Domínio avaliado	Teste	2008	2011	Referências
Inteligência	Raven	+	+	Angelini, Alves, Custódio, Duarte, & Duarte, 1999
	WISC-III	-	+	Figueiredo, 2002
Velocidade de processamento	Tempo de reação simples	+	+	Costa, et al., 2011
Desempenho escolar	TDE	+	+	Oliveira-Ferreira et al., 2012; Stein, 1994
	Repetição de pseudopalavras	-	+	Santos & Bueno, 2003
Habilidades relacionadas à leitura	Leitura de pseudopalavras	-	+	Lopes-Silva, Moura, Júlio-Costa, Haase, & Wood, 2013
	Supressão de fonemas	-	+	Lopes-Silva et al., 2013
Destreza motora	9-HPT	+	+	Poole et al., 2005
Representação do corpo	Gnosias digitais	+	+	Costa et al., 2011
	Orientação direita-esquerda	+	+	Costa et al., 2011
Habilidades visoconstrutivas	Figura Complexa de Rey	+	+	Oliveira, Rigoni, Andretta, & Moraes, 2004
Aprendizagem e memória	RAVLT	-	+	Oliveira & Charchat-Fichman, 2008
Memória de curto-prazo e memória de trabalho	<i>Digit span</i>	+	+	Figueiredo & Nascimento, 2007
	Cubos de Corsi	+	+	Santos, Mello, Bueno, & Dellatolas, 2005
	Trigramas consonantais	-	+	Vaz, Cordeiro, de Macedo, & Lukasova, 2010
Funções executivas	Fluência verbal	+	+	**
	Fluência de desenhos	+	+	**
	Trilhas A e B	+	+	**
	<i>Stroop Victoria</i>	-	+	Charchat-Fichman & Oliveira, 2009
	Teste dos 5 dígitos	-	+	Sedó, 2004
Funcionamento psicossocial	CBCL	-	+	Achenbach & Rescola, 2007; Rocha et al., 2012
	K-SADS-PL	-	+	Kaufman et al., 1997

Legenda: + aplicada; - não aplicada. \*\* controles advindos do projeto de pesquisa de base populacional.

### *Avaliação da cognição numérica*

Uma bateria experimental de avaliação da cognição numérica em crianças e adolescentes de idade escolar, empregada em estudos anteriores (Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012) foi utilizada neste estudo, tanto na avaliação de 2008, como na avaliação de 2011. Ressalta-se que a tarefa de cálculos multidigitais foi especialmente criada para avaliar as habilidades aritméticas de M.C em contas mais complexas durante o estudo de caso, em 2011. Oito instrumentos foram utilizados, sendo três tarefas computadorizadas e cinco de lápis e papel.

9) *Tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes:* nesta tarefa computadorizada o participante é instruído a indicar qual, entre dois conjuntos, contém mais pontos. Pontos pretos são apresentados em um círculo branco sobre um fundo preto. Em cada ensaio, um dos dois círculos brancos contém 32 pontos (numerosidade de referência) e o outro contém 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41 ou 44 pontos. Cada dimensão de conjuntos de pontos é apresentada 8 vezes. A tarefa é composta por 8 ensaios de aprendizagem e 64 ensaios experimentais. As variáveis perceptuais foram controladas aleatoriamente conforme os procedimentos descritos por Dehaene, Izard, & Piazza (2005). O tempo máximo de apresentação do estímulo é de 4000 ms e intervalo inter- julgamento é de 700 ms. Entre cada teste, um ponto de fixação aparece na tela (uma cruz, impressa em branco, com 30 mm de cada linha). Se a criança julga que o círculo direito contém mais pontos, uma chave pré-definida localizada no lado direito do teclado deve ser pressionada com a mão direita. Se a criança julga que o círculo esquerdo contém mais pontos, uma tecla pré-definida do lado esquerdo deve ser pressionada com a mão esquerda. Para analisar a precisão da acuidade numérica,

calcula-se a fração de Weber ( $w$ ) (Dehaene, 2007; Halberda, Mazocco, & Feigenson, 2008; Izard & Dehaene, 2008; Mazocco, Feigenson, & Halberda, 2011b; Piazza, Izard, Pinel, LeBihan, & Dehaene, 2004; Piazza et al., 2010). O cálculo de  $w$  é baseado nos métodos descritos por Piazza, et al. (2004). No procedimento usado para calcular  $w$ , o  $R^2 < 0,2$  foi considerado inaceitável.

10) *Tarefa de comparação simbólica de magnitudes*: nesta tarefa são apresentados numa tela de computador números de 1 a 9. As crianças são instruídas a comparar o estímulo apresentado com o número 5. Se o estímulo for menor que 5 a criança deve pressionar a tela “control” na extrema esquerda no teclado do computador; caso seja maior, deve pressionar a tela “control” direita. A tarefa é composta por 80 ensaios experimentais (maiores detalhes: Costa et al., 2011; Ferreira et al., 2012).

11) *Estimacão não-simbólica de magnitudes*: nesta tarefa os participantes são solicitados a estimar com uma resposta verbal a quantidade de pontos apresentados na tela do computador. Os pontos pretos são apresentados em um círculo branco central sobre um fundo preto. As numerosidades variam de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 16, 24, 32, 48, 56 a 64 pontos. Cada numerosidade é apresentada cinco vezes, cada vez com uma configuração diferente, e de tal maneira que a mesma numerosidade nunca surge em ensaios consecutivos. A tarefa é composta por 60 ensaios. O tempo máximo de apresentação do estímulo é de 1000 ms (rápido o suficiente para evitar a contagem). O intervalo inter- julgamento é de 700 ms. Assim que a criança responde, o examinador pressiona a barra de espaço no teclado e digita a resposta da criança. Entre cada teste, um ponto de fixação aparece na tela por 500 ms - uma cruz branca, com 3 cm de cada linha. Respostas acima de 15 ( $\pm 2$  dp) da resposta média são excluídas. Este

procedimento foi escolhido, porque algumas crianças dão respostas absurdas (por exemplo, 10000 quando é apresentado 24 pontos). Para a análise da acurácia foi calculado o coeficiente médio de variação (cv) dos números que variam de 10 a 64 das respostas para cada criança.

*12) Leitura de números:* Vinte e oito algarismos arábicos impressos em um livreto são apresentados um de cada vez e a criança deve ler os números em voz alta. O conjunto de itens consiste em números de até 4 dígitos (3 números de um dígito, 9 números de dois dígitos, 8 números de três dígitos e 8 números de quatro dígitos). A consistência interna da tarefa é de 0,90 (fórmula KR -20) (Moura, et al., 2013).

*13) Ditado de números:* O probando é instruído a escrever em forma arábica os números ditados. Esta tarefa é constituída por 40 itens e os números possuem até 4 dígitos (3 números de um dígito, 9 números de dois dígitos, 10 números de três dígitos e 18 números de quatro algarismos). A consistência interna desta tarefa é 0,96 (fórmula KR -20) (Moura et al., 2013).

*14) Cálculos escritos:* Esta tarefa contém dois blocos com operações de adição (27 itens, p.ex. “5+2” e “9+8”), dois blocos de subtração (27 itens, p. ex. “6-4” e “17-8”) e dois blocos de multiplicação (28 itens, p. ex. “2x6” e “9x4”). Cada bloco é apresentado separadamente em cada folha. A criança é instruída a resolver os cálculos corretamente e o mais rápido que ela puder, com o tempo limite de 1 minuto para cada bloco. A análise é realizada pela quantidade de acertos na tarefa (maiores detalhes: Costa et al., 2011).

*15) Problemas aritméticos:* são apresentados à criança, em uma folha de papel, doze problemas aritméticos simples (p.ex. “Gabi tem 3 reais. Débora tem 6 reais. Quantos reais elas têm juntas?”), lidos pelo examinador em voz alta. A criança

deve resolver o cálculo mentalmente, e escrever a resposta na folha, com o tempo limite de 1 minuto por problema. A análise é feita pela quantidade de acertos na tarefa (maiores detalhes: Costa et al., 2011).

16) *Cálculos multidigitais*: esta tarefa foi desenvolvida especialmente para avaliar a capacidade de M.C para resolver cálculos mutidigitais. A tarefa de lápis e papel foi inspirada na descrição proposta por Granà, Hofer, & Semenza (2006) e consiste na apresentação aleatória de 85 questões, sendo 23 itens de adição, 31 itens de subtração e 31 itens de multiplicação. A quantidade de dígitos nos operandos foi controlada. As matrizes de dígitos nas contas de adição variaram  $2d+2d$  ( $k=3$ ),  $3d+2d$  ( $k=3$ ),  $3d+3d$  ( $k=9$ ),  $4d+2d$  ( $k=2$ ) e  $4x3$  ( $k=7$ ); nas contas de subtração variaram  $2d-2d$  ( $k=9$ ),  $3d-2d$  ( $k=13$ ) e  $3d-3d$  ( $k=9$ ) e nas contas de multiplicação variaram  $2x1$  ( $k=1$ ),  $2x2$  ( $k=4$ ),  $3x1$  ( $k=8$ ),  $3x3$  ( $k=6$ ) e  $4x2$  ( $k=2$ ). Quando o zero estava incluso nos operandos, sua posição foi controlada (ex:  $NNN \times N0N$ ;  $NN0 \times NNN$ , etc.). A complexidade da tarefa foi determinada pela quantidade de empréstimos/transferências em cada cálculo. Nas 23 questões de adição, 16 envolviam o procedimento de transferência; nas 31 questões de subtração, 20 envolviam o procedimento de empréstimo e nas 31 questões de multiplicação, 23 envolviam o procedimento de transferência. O probando é instruído a responder o mais acurado possível. Análises psicométricas foram realizadas a partir de uma coleta de 45 controles pareados por tipo de escola e série. O  $\alpha$  de Cronbach foi de 0,72.

### *Análise estatística*

Todos os escores das tarefas da bateria de avaliação neuropsicológica, bem como da bateria de avaliação da cognição numérica foram transformados em escore z para

facilitar a comparação. Adotou-se o valor de  $-1,5 < \text{escore } z < +1,5$  desvio-padrão desviante da média como ponto de corte para definir se o domínio estava prejudicado ou preservado.

O desempenho de M.C em 2008 na bateria de avaliação da cognição numérica foi comparado com um grupo de 35 meninas (média da idade= 8,32 anos; dp = 0,47) do 3º ano de escolas públicas de Belo Horizonte, Brasil. Todas elas apresentaram inteligência dentro da média (Matrizes Progressivas Coloridas de Raven – percentil 50 a 75) e não apresentavam dificuldades de aprendizagem.

O desempenho de M.C em 2011 na bateria de avaliação da cognição numérica foi comparado com um grupo de 14 meninas (média da idade= 11,12 anos; dp = 0,85) do 6º ano de escolas públicas de Belo Horizonte, Brasil. Todas elas apresentaram inteligência dentro da média (Matrizes Progressivas Coloridas de Raven – percentil 50 a 75) e não apresentavam dificuldades de aprendizagem.

O estudo foi desenvolvido tendo como base a metodologia estatística de estudo de casos isolados proposto por Crawford e colaboradores (Crawford & Howell, 1998; Crawford & Garthwaite, 2002; Crawford et al., 2010), que nos permite determinar se existe uma diferença significativa entre o desempenho do indivíduo em relação ao seu grupo controle e ainda o tamanho desta diferença (magnitude do efeito). A metodologia é baseada em um teste t modificado, em que cada indivíduo é tomado como uma amostra em si e, portanto, não contribui para a variância intragrupo.

Nas tabelas estão disponíveis as médias e os desvios-padrões de M.C e dos controles, bem como a comparação entre ambos em escore z (Tabelas 4, 5, 7 e 8).

## **Resultados**

### *Inteligência e desempenho escolar*

O achado mais proeminente do perfil neuropsicológico geral foi a inteligência. M.C obteve um desempenho satisfatório nos testes de inteligência, alcançando o percentil 60 nas Matrizes Progressivas Coloridas de Raven tanto em 2008, como em 2011 (escores brutos do Raven iguais a 21 e 30, aos 8 e 11 anos, respectivamente) (Angelini et al., 1999). Em 2011, M.C obteve um QI total no WISC-III correspondente a 98 (Tabela 3).

Embora seus resultados não evidenciassem uma discrepância entre o QI verbal e o QI de execução (Tabela 3), M.C apresentou um perfil heterogêneo nos subtestes. Nas tarefas que envolviam organização visual (Completar Figuras), memorização visual e coordenação visomotora (Códigos), organização do todo a partir de elementos separados (Armar Objetos), capacidade de síntese e categorização dos conhecimentos verbais (Vocabulário e Semelhanças), M.C obteve pontos ponderados acima da média. Em contrapartida, nas tarefas que avaliavam o nível de conhecimento aprendido e curiosidade intelectual (Informação), capacidade de análise e organização perceptiva (Arranjo de Figuras), cálculo mental (Aritmética), atenção visual (Procurar Símbolos) e memória verbal (Dígitos), M.C apresentou pontos ponderados abaixo da média.



Tabela 3: Desempenho de M.C no WISC-III aplicado na avaliação em 2011

Domínio avaliado	Teste	Desempenho da M.C (2011)
Inteligência*	WISC-III – QIT	98
	WISC-III – QIV	101
	WISC-III – QIE	97
	WIC-III – ICV	104
	WISC-III – IRD	93
	WISC-III – IOP	84
	WISC-III – IVP	121
Inteligência – subtestes verbais (pontos ponderados) **	Informação	6
	Semelhanças	12
	Aritmética	8
	Vocabulário	15
	Compreensão	11
Inteligência – subtestes executivos (pontos ponderados)**	Dígitos	6
	Completar figuras	11
	Código	11
	Arranjo de figuras	4
	Cubos	9
	Armar objetos	12
	Procurar símbolos	6

Legenda: QIT= QI Total; QIV= QI Verbal; QIE= QI de Execução; ICV= Índice de Compreensão Verbal; IRD= Índice de Resistência à Distração; IOP= Índice de Organização Perceptual; IVP= Índice de Velocidade de Processamento. \*média=100; dp=15; \*\*média=10; dp=3.

M.C não apresentou prejuízos na escrita e na leitura de palavras isoladas. As dificuldades de aprendizagem foram restritas à compreensão da leitura e na matemática. Com 8 e 11 anos de idade, M.C apresentou um desempenho acima do percentil 25 e acima de percentil 75, respectivamente, no subteste de Escrita do TDE (Stein, 1994). No subteste de Leitura, M.C alcançou o desempenho acima do percentil 25 e acima de percentil 75, com 8 e 11 anos de idade, respectivamente. No subteste de Aritmética, seu desempenho foi abaixo do percentil 25 aos 8 anos de idade, situando-se entre os percentis 25 e 50 aos 11 anos de idade (Stein, 1994).

Em 2011, M.C foi avaliada por uma tarefa de repetição e leitura de pseudopalavras, bem como supressão de fonemas. M.C obteve o desempenho máximo nas três tarefas de processamento fonológico.

#### *Perfil neuropsicológico geral*

Os resultados revelaram que, em 2008, M.C possuía déficits na destreza motora em relação à mão dominante ( $Z-CC=1,79$ ) e na orientação direita-esquerda ( $Z-CC=1,87$ ). Em 2011, seu desempenho em ambas as tarefas não diferiu do desempenho dos controles e M.C alcançou níveis satisfatórios na destreza motora e na orientação direita-esquerda (Tabela 4).

Em relação às habilidades visoconstrutivas, medida pela Figura Complexa de Rey, M.C obteve o desempenho satisfatório em ambas as avaliações. Em 2008, seu desempenho foi melhor que os controles ( $Z-CC=0,92$ ) e em 2011 seu desempenho foi similar aos controles ( $Z-CC=-0,16$ ) (Tabela 4).

Seu desempenho também foi adequado nas tarefas que avaliaram memória. No *digit span*, seu desempenho foi similar aos controles, tanto em 2008 ( $Z-CC$  ordem direta=-0,54;  $Z-CC$  ordem indireta=0,08), como em 2011 ( $Z-CC$  ordem direta=-1,15;  $Z-CC$  ordem indireta=-0,45). Na versão visoespacial, avaliada pelos Cubos de Corsi, M.C também alcançou um resultado adequado. Seu desempenho foi similar aos controles, tanto em 2008 ( $Z-CC$  ordem direta=-0,48;  $Z-CC$  ordem indireta=0,92), como em 2011 ( $Z-CC$  ordem direta=-0,90;  $Z-CC$  ordem indireta=-0,21) (Tabela 4).

Em 2011, duas tarefas relacionadas à memória foram acrescentadas na bateria de testes neuropsicológicos. Nos Trigramas Consonantais e no RAVLT, M.C obteve um desempenho similar aos controles (Tabela 5).

Tanto em 2008, como em 2011, M.C apresentou alterações nas funções executivas. Em 2008, M.C apresentou uma produtividade baixa na tarefa de fluência de desenhos, diferindo significativamente dos controles ( $Z-CC=-1,84$ ). Esta diferença persistiu em 2011 ( $Z-CC=-1,86$ ).

Na parte B da tarefa de Trilhas, M.C apresentou um desempenho muito inferior aos controles ( $Z-CC=2,66$ ), mas em 2011 não foram encontradas diferenças entre M.C e controles ( $Z-CC=-0,06$ ).

Em 2011, novas tarefas foram acrescentadas à bateria com o objetivo de avaliar mais detalhadamente as funções executivas. No Stroop Victoria (Tabela 5), M.C apresentou um desempenho satisfatório. Seu desempenho foi similar na parte inibitória do Teste dos 5 Dígitos (Tabela 5). M.C não apresentou déficits no controle inibitório, porém na parte de flexibilidade e alternância no Teste dos 5 Dígitos, M.C apresentou um desempenho significativamente inferior em relação aos controles ( $Z-CC=2,60$  e  $Z-CC=4,64$ , respectivamente).

Tabela 4: Desempenho de M.C e controles na avaliação neuropsicológica geral realizada em 2008 e em 2011

Domínio avaliado	Teste		2008				2011			
			M.C	Controles		Escore z	M.C	Controles		Escore z
				Média	Dp			Média	dp	
Destreza motora	9-HPT	Mão dominante	22,10	18,70	1,90	<b>1,79*</b>	20,97	16,7	3,40	1,26
		Mão não-dominante	25,09	21,20	3,20	1,22	21,34	19,00	3,10	0,75
Representação do corpo	Gnosias digitais	Direita	11,00	10,73	1,43	0,19	12,00	11,08	0,95	0,97
		Esquerda	11,00	9,93	2,71	0,39	12,00	10,92	1,60	0,68
	Orientação direita-esquerda	Total	1,00	7,13	3,28	<b>-1,87*</b>	11,00	10,08	2,32	0,40
Habilidades visoconstrutivas	Figura complexa de Rey	Cópia	31,00	25,64	5,82	0,92	31,00	31,60	3,71	-0,16
Memória de curto-prazo e memória de trabalho	<i>Digit span</i>	Direta	4,00	4,47	0,87	-0,54	4,00	5,22	1,06	-1,15
		Indireta	3,00	2,93	0,87	0,08	3,00	3,41	0,92	-0,45
	Cubos de Corsi	Direta	5,00	4,57	0,90	0,48	5,00	4,44	0,62	0,90
		Indireta	4,00	3,21	0,86	0,92	4,00	4,19	0,90	-0,21
Funções executivas	Fluência verbal	Semântica	36,00	38,50	6,64	-0,38	39,00	48,75	6,56	-1,49
		Perseverações	0,00	1,67	1,43	-1,17	0,00	1,90	2,20	-0,86
		F A S	10,00	16,50	6,14	-1,06	24,00	20,90	3,98	0,78
		Perseverações	0,00	0,17	0,30	-0,57	0,00	0,80	1,00	-0,80
	Fluência de desenhos	Total	5,00	16,25	6,13	<b>-1,84*</b>	11,00	23,60	6,76	<b>-1,86*</b>
		Perseverações	5,00	4,60	4,50	0,09	2,00	2,40	2,54	-0,16
Trilhas	Parte A	50,06	49,93	17,39	0,01	46,60	46,16	6,95	0,06	
	Parte B	260,00	126,37	50,07	<b>2,67*</b>	86,28	88,33	33,54	-0,06	

\*Escore  $z > 1,5$

Tabela 5: Desempenho de M.C e controles nas tarefas cognitivas aplicadas somente em 2011

Domínio avaliado	Teste	M.C	2011		Escore z	
			Controles			
			Média	dp		
Aprendizagem e memória	RAVLT	LA1	5,00	5,30	1,40	-0,21
		LA2	5,00	7,90	2,00	-1,45
		LA3	10,00	8,80	1,20	1,00
		LA4	11,00	9,60	1,40	1,00
		LB1	7,00	5,20	1,30	1,38
		LA5	9,00	7,60	1,70	0,82
		LA6	10,00	8,10	1,70	1,12
		REC	12,00	11,50	0,70	0,71
Memória de curto-prazo e memória de trabalho	Trigramas consonantais	3 seg.	7,00	10,06	2,70	-1,13
		9 seg.	7,00	6,94	2,61	0,02
		18 seg.	6,00	6,29	2,85	-0,10
Funções executivas	<i>Stroop Victoria</i>	Tempo I	19,06	21,35	5,05	-0,45
		TempoII	22,59	25,90	6,64	-0,50
		Tempo III	36,57	36,70	9,36	-0,01
		Coeficiente Stroop	1,91	1,95	0,52	-0,08
	Teste dos 5 Dígitos	Leitura – tempo (seg.)	34,00	17,19	2,74	<b>6,14*</b>
		Contagem – tempo (seg.)	40,00	20,49	3,05	<b>6,40*</b>
		Seleção– tempo (seg.)	56,00	33,48	5,84	<b>3,86*</b>
		Alternância – tempo (seg.)	74,00	39,50	7,43	<b>4,64*</b>
	Inibição	22,00	16,29	5,04	1,13	
	Flexibilidade	40,00	22,31	6,81	<b>2,60*</b>	

\*Escore z>1,5

Em suma, na primeira avaliação realizada em 2008, M.C apresentou inteligência normal. O seu desempenho escolar foi marcado por uma discrepância entre as habilidades relacionadas à escrita/leitura e a aritmética, sendo a aritmética o domínio prejudicado. Suas habilidades visoconstrutivas e de memória estavam preservadas. Em contrapartida, M.C apresentou déficits relacionados à destreza motora, representação do corpo e funções executivas. Na segunda avaliação realizada em 2011, a inteligência de M.C foi avaliada detalhadamente e constatou-se que além da inteligência normal, M.C não apresentou discrepâncias entre as escalas verbal e de execução, embora tenha apresentado um perfil heterogêneo nos subtestes que formavam as escalas. A discrepância entre as habilidades de escrita/leitura persistiram. Suas habilidades visoconstrutivas e de memória mantiveram-se preservados. Além disso, as habilidades relacionadas à destreza motora e representação do corpo, antes prejudicadas, foram compensadas. As funções executivas permaneceram alteradas.

#### *Perfil comportamental*

Durante a avaliação, M.C se comportou de maneira extremamente tímida, e, por vezes, foi necessário o incentivo para participar das atividades. No CBCL (Rocha et al., 2012), preenchido pelos pais, foram identificados escores clínicos para problemas sociais (escore T= 66) e problemas de atenção (escore T=73).

Tabela 6: resultados do CBCL preenchido pelos pais de M.C em 2011

Subescalas	Pontuação	Escore T
Ansiedade/Depressão	7	56
Retraimento/Depressão	5	54
Problemas Somáticos	2	48
Problemas Sociais	9	<b>66</b>
Problemas de Pensamento	3	54
Problemas de Atenção	15	<b>73</b>
Comportamento de Quebra de regras	3	53
Comportamentos Agressivos	13	61
Total de problemas	63	62
Problemas Internalizantes	14	53
Problemas Externalizantes	16	59
DSM-IV_Problemas Afetivos	5	55
DSM-IV_Problemas de Ansiedade	6	65
DSM-IV_Problemas Somáticos	0	42
DSM-IV_Transorno de Atenção e Hiperatividade	10	66
DSM-IV_Transorno Desafiador Opositivo	3	51
DSM-IV_Transorno de Conduta	5	60

No K-SADS-PL (Kaufman et al., 1997), M.C preencheu os critérios para enurese noturna no passado, que foi controlada aos 7 anos da idade e enurese diurna atual. Além disso, M.C preencheu os critérios diagnósticos para transtorno do déficit de atenção (TDAH) subtipo desatento, e fobia social.

#### *Habilidades numéricas*

Os resultados das tarefas experimentais estão apresentados nas Tabelas 7 e 8. Embora o Tempo de Reação Simples não seja uma tarefa numérica, ela foi utilizada como controle do tempo de reação para as tarefas numéricas. Em 2008, M.C apresentou uma lentificação para realizar a tarefa e foram encontradas diferenças significativas entre ela e os controles ( $Z-CC=2,33$ ). Em 2011, seu desempenho foi similar aos controles ( $Z-CC=0,61$ ).

Em 2008, somado a sua lentificação para realizar a tarefa de tempo de reação simples, M.C apresentou um desempenho muito inferior aos controles no tempo de reação das tarefas de comparação não-simbólica ( $Z-CC=2,94$ ) e simbólica ( $Z-CC=2,63$ ) de magnitudes. Sua taxa de erros na tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes foi muito alta e não foi possível calcular a fração de Weber (Tabela 7).

Em 2011, o seu desempenho foi um pouco melhor em ambas as tarefas, mas ainda o seu desempenho foi significativamente inferior ( $p=0,05$ ,  $Z-CC=1,80$ ) aos controles na tarefa de comparação não simbólica de magnitudes. Sua fração de Weber foi equivalente a 0,28. Além disso, na tarefa de estimação não-simbólica de magnitudes, M.C apresentou um coeficiente de variação significativamente maior que os controles ( $p<0,001$ ,  $Z-CC=4,50$ ), acrescentando evidências de que M.C possuía dificuldade para diferenciar e estimar quantidades.

Em 2008, M.C apresentou um desempenho significativamente inferior aos controles na maior parte das tarefas aritméticas. O seu desempenho só não foi estatisticamente inferior na tarefa de ditado de números. Nas outras tarefas, como leitura de números, cálculos escritos e problemas aritméticos, M.C apresentou muita dificuldade e seu desempenho foi muito inferior aos controles, com magnitudes do efeito acima de um desvio-padrão e meio (vide Tabela 7).

Em 2011, constatou-se que os déficits relacionados às habilidades aritméticas persistiram (Tabela 7). M.C apresentou um desempenho estatisticamente inferior nas tarefas de adição simples ( $p=0,04$ ,  $Z-CC =-1,88$ ), subtração simples ( $p=0,004$ ,  $Z-CC=-4,39$ ) e subtração complexa ( $p=0,02$ ,  $Z-CC=-2,21$ ). Na multiplicação e na tarefa de resolução de problemas matemáticos seu desempenho foi adequado.

Em 2011, uma tarefa de cálculos multidigitais foi utilizada para avaliar o desempenho de M.C em contas mais complexas (Tabela 8). Embora o seu desempenho



tenha sido abaixo do esperado em toda a tarefa, a magnitude do efeito foi maior para a subtração total ( $t=-9,84$ ,  $p<0,001$ ,  $d=-9,95$ ); subtração com empréstimo ( $t =-7,85$ ,  $p<0,001$ ,  $d=-7,94$ ) e subtração sem empréstimo ( $t =-7,19$ ,  $p<0,001$ ,  $d =-7,27$ ).

Tabela 7: Desempenho de M.C nas tarefas experimentais relacionadas à cognição numérica.

Instrumentos		2008							2011							
		M.C	Controles (n=35)		t	p	d	Escore z	M.C	Controles (n=14)		t	p	d	Escore z	
			Média	dp						Média	dp					
<b>Tempo de reação simples***</b>	Tempo de reação (ms)	747,69	487,18	112,02	2,29	0,01*	2,32	<b>2,33*</b>	388,71	368,81	32,78	0,58	0,28	0,61	0,61	
<b>Comparação não-simbólica de magnitudes</b>	Tempo de reação (ms)	2116,20	1281,65	284,28	2,89	<0,001*	2,93	<b>2,94*</b>	1514,72	1229,54	276,36	0,99	0,16	1,03	1,03	
	Taxa de erros	0,74	0,52	0,11	1,97	0,02*	2,00	<b>2,00*</b>	0,49	0,39	0,06	1,61	0,06	1,66	<b>1,67*</b>	
	Fração de Weber (w)	-.**							-	0,28	0,19	0,05	1,73	0,05*	1,80	<b>1,80*</b>
<b>Comparação simbólica de magnitudes</b>	Tempo de reação (ms)	1661,48	1041,76	235,50	2,59	0,01*	2,63	<b>2,63*</b>	770,62	838,52	163,86	0,40	0,34	0,41	-0,41	
	Taxa de erros	0,57	0,35	0,12	1,80	0,03*	1,83	<b>1,83*</b>	0,24	0,28	0,11	0,35	0,36	0,36	-0,36	
<b>Estimacão não-simbólica de magnitudes</b>	Coefficiente de variação	0,10	0,20	0,07	1,40	0,08	1,42	-1,43	0,33	0,15	0,04	4,39	<0,01*	4,50	<b>4,50*</b>	
<b>Leitura de números</b>		20,00	25,53	3,34	-1,63	0,05	-1,65	<b>-1,66*</b>	28,00	27,81	0,54	0,34	0,36	0,35	0,35	
<b>Ditado de números</b>		34,00	34,00	4,74	0,00	0,50	0,00	-	40,00	37,82	5,13	0,41	0,34	0,42	0,42	
<b>Cálculos escritos</b>	Adição simples	2,00	9,69	3,23	2,34	0,01*	2,38	<b>-2,38*</b>	11,00	11,79	0,42	1,80	0,04*	1,88	<b>-1,88*</b>	
	Adição complexa	0,00	7,22	4,02	1,77	0,04*	1,76	<b>-1,80*</b>	10,00	12,36	2,67	0,85	0,20*	0,88	-0,88	
	Subtração simples	1,00	8,53	3,34	2,22	0,01*	2,25	<b>-2,25*</b>	5,00	11,07	1,38	4,20	<0,001*	4,39	<b>-4,40*</b>	
	Subtração complexa	0,00	4,69	4,43	1,04	0,15	1,05	-1,06	0,00	8,07	3,64	2,14	0,02*	2,21	<b>-2,22*</b>	
	Multiplificação simples	-	-	-	-	-	-	-	-	15,00	13,43	3,20	0,47	0,32	0,49	0,49
	Multiplificação complexa	-	-	-	-	-	-	-	-	6,00	5,36	3,67	0,16	0,43	0,17	0,17
<b>Problemas aritméticos</b>		4,00	8,81	2,99	1,50	0,06	1,60	<b>-1,61*</b>	9,00	10,36	1,98	0,66	0,25	0,68	-0,69	

\*Escore  $z > 1,5$  ; \*\* $R^2 < 0,2$ . \*\*\* tarefa não-numérica. Ela é utilizada como controle para os tempos de reação das tarefas numérica

Tabela 8: Desempenho de M.C nos cálculos multidigitais

Cálculos multidigitais	2011						
	M.C	Controles (n=45)		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>Escore z</i>
		Média	dp				
<b>TOTAL (k=85)</b>	42	72,36	5,58	-5,38	<0,001	-5,44	<b>-5,44*</b>
Adição total (k=23)	17	21,78	1,13	-4,18	<0,001	-4,23	<b>-4,23*</b>
com transferência (k=16)	11	14,98	0,92	-4,27	<0,001	-4,32	<b>-4,33*</b>
sem transferência (k=7)	6	6,8	0,5	-1,5	0,06	-1,6	<b>-1,60*</b>
<b>Subtração total (k=31)</b>	<b>13</b>	<b>28,62</b>	<b>1,57</b>	<b>-9,84</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-9,49</b>	<b>-9,95*</b>
<b>com empréstimo (k=20)</b>	<b>6</b>	<b>17,91</b>	<b>1,5</b>	<b>-7,85</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-7,94</b>	<b>-7,94*</b>
<b>sem empréstimo (k=11)</b>	<b>7</b>	<b>10,71</b>	<b>0,51</b>	<b>-7,19</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-7,27</b>	<b>-7,27*</b>
Multiplicação total (k=31)	12	21,93	4,58	-2,14	0,01	-2,16	<b>-2,17*</b>
com transferência (k=22)	8	16,69	4,29	-2	0,02	-2,02	<b>-2,03*</b>
sem transferência (k=9)	4	5,24	1,05	-1,16	0,12	-1,18	-1,18

\*Escore  $z > 1,5$

Em suma, M.C apresentou dificuldades graves em todos os domínios da cognição numérica avaliados em 2008. Não foi possível calcular a fração de Weber, devido à alta taxa de erros na tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes. Em 2011, M.C apresentou dificuldade para diferenciar e estimar quantidades, alcançando valores significativamente inferiores em comparação com os controles na fração de Weber, calculada através da tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes e no coeficiente de variação, calculado a partir da tarefa de estimação não-simbólica de magnitudes. Além disso, M.C apresentou déficits nos cálculos relacionados à subtração e um desempenho significativamente inferior em toda a tarefa de cálculos multidigitais, mas principalmente na subtração. Em contrapartida, seu desempenho no ditado/leitura de números, bem como na multiplicação foi similar aos controles, o que sugere que esses domínios estavam preservados.

## Discussão

Este é o primeiro estudo que caracteriza detalhadamente o fenótipo cognitivo-neuropsicológico de um indivíduo com uma microdeleção distal do cromossomo 22q.

### *Perfil neuropsicológico geral*

Na avaliação neuropsicológica realizada em 2008, M.C apresentou inteligência normal. O seu desempenho escolar foi marcado por uma discrepância entre as habilidades relacionadas à escrita/leitura e a aritmética, sendo a aritmética o domínio prejudicado. Suas habilidades visoconstrutivas e de memória estavam preservadas. Em contrapartida, M.C apresentou déficits relacionados à destreza motora, representação do corpo e funções executivas.

Algumas características encontradas em seu perfil foram reportadas em casos de mutação atípica, embora não tenham explicitado os métodos de avaliação. Rodningen et al. (2008) descreveram, brevemente, um paciente com mutação atípica com 7 anos de idade, com déficits em tarefas que avaliavam a destreza motora; e o atraso motor foi uma característica citada em outros casos de mutação atípica reportados na literatura (Beaujard et al., 2009; Ben-Shachar et al., 2008; Fagerberg et al., 2012; Verhoeven et al., 2011).

Em contrapartida, M.C não apresentou déficits na percepção visoespacial, como descritos nos estudos de Mikhail et al. (2007) e Verhoeven et al (2011). Mikhail et al. (2007) relataram um caso de um paciente de 15 anos de idade com déficits na integração visuo-motora. Seu perfil visuo-motor correspondia ao de crianças de 8 anos de idade.

Os déficits relacionados à destreza motora e representação do corpo, a discrepância entre as habilidades de escrita/leitura e matemática, bem como a preservação da memória verbal se aproximam do perfil neuropsicológico encontrado em crianças com Del22q11.2 (Schoch et al., 2012). Crianças com Del22q11.2, quando não possuem retardo mental, geralmente possuem o fenótipo neuropsicológico correspondente ao transtorno não-verbal de aprendizagem (Schoch et al., 2012; Vicari

et al., 2012), marcado por QI verbal maior que o QI de execução, déficits motores e visoconstrutivos (Antshel, Fremont, & Kates, 2008; Roizen, Higgins, Antshel, Fremont, Shprintzen, & Kates, 2010), escores relacionados com memória de curto prazo verbal mais elevados do que os de memória de curto prazo visoespacial, preservação dos aspectos lexicais e de sintaxe relacionados a leitura e escrita e desempenho na matemática consideravelmente mais baixo (Vicari et al., 2012).

No entanto, a ausência de déficits relacionados às habilidades visoespaciais afasta a hipótese de que o perfil de M.C seja compatível com o transtorno não verbal de aprendizagem (Mammarella & Cornoldi, 2013).

Somado a isso, na reavaliação realizada em 2011, constatou-se que a inteligência de M.C era normal; não foram encontradas discrepâncias entre as escalas verbal e de execução e M.C apresentou facilidade para executar tarefas que envolviam coordenação visomotora, análise visual e verbal. Estes resultados acrescentam evidências de que suas habilidades visoespaciais eram preservadas.

Também em 2011 M.C apresentou dificuldade para executar tarefas que exigiam uma análise perceptiva e integrativa dos estímulos. No exame neuropsicológico, a discrepância entre as habilidades de escrita/leitura persistiram. Suas habilidades visoconstrutivas e de memória mantiveram-se preservados. Além disso, as habilidades relacionadas à destreza motora e representação do corpo, antes prejudicadas, foram compensadas. As funções executivas permaneceram alteradas.

Alterações nas funções executivas foram descritas no caso relatado por Verhoeven et al. (2011). Eles descreveram uma jovem de 18 anos com déficits relacionados ao planejamento e concentração e com uma condição psiquiátrica definida.

Alterações das funções executivas também são frequentes em crianças com Del22q11.2. Woodin et al.(2001) reportaram o perfil cognivo-neuropsicológico de

indivíduos com Del22q11.2 e encontraram um desempenho significativamente inferior aos controles na parte B do teste de trilhas, que avalia busca visual, flexibilidade e controle inibitório. Outros estudos também reportaram alterações das funções executivas em indivíduos com Del22q11.2 (Robin & Shprintzen, 2005)

### *Perfil comportamental*

Do ponto de vista psiquiátrico, M.C é o terceiro caso relatado na literatura sobre mutação atípica com déficit de atenção (Fagerberg et al., 2012; Mikhail et al., 2007) e o segundo caso descrito com fobia social (Verhoeven et al., 2011).

Seu perfil de funcionamento psicossocial avaliado pelo CBCL (Rocha et al., 2012) foi similar ao perfil de indivíduos com Del22q11.2 avaliados por Woodin et al. (2011). Eles encontraram escores clínicos para problemas sociais, problemas atencionais, ansiedade/depressão, isolamento e problemas somáticos. Feinstein, Eliez, Blasey, & Reiss (2002) também reportaram altas taxas de sintomas relacionados à atenção, ansiedade e alterações de humor em indivíduos com Del22q11.2.

### *Cognição numérica*

M.C apresentou dificuldades graves em todos os domínios da cognição numérica avaliados em 2008. Não foi possível calcular a fração de Weber, devido à alta taxa de erros na tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes. Em 2011, M.C apresentou dificuldade para diferenciar e estimar quantidades, alcançando valores significativamente maiores em comparação com os controles na fração de Weber, calculada através da tarefa de comparação não-simbólica de magnitudes e no coeficiente de variação, calculado a partir da tarefa de estimação não-simbólica de magnitudes. Além disso, M.C apresentou déficits nos cálculos relacionados à subtração e um

desempenho significativamente inferior em toda a tarefa de cálculos multidigitais, mas principalmente na subtração. Em contrapartida, seu desempenho no ditado/leitura de números, bem como na multiplicação foi similar aos controles, o que sugere que esses domínios estavam preservados.

O seu perfil relacionado ao processamento numérico é similar ao perfil de crianças com Del22q11.2 (De Smedt et al., 2008, 2009). M.C apresentou dificuldades persistentes no senso numérico, avaliado pela fração de Weber, além de ter apresentado dificuldades na tarefa de estimação de magnitudes não-simbólica.

Estes resultados estão de acordo com as pesquisas recentemente publicadas, cujos objetivos eram investigar a relação entre a acuidade numérica e aprendizagem da matemática. Halberda, Mazocco e Feigenson (2008) demonstraram uma associação entre a acuidade numérica medida pela fração de Weber ( $w$ ) e o desempenho em testes padronizados de matemática em crianças com desenvolvimento típico. Mazocco, Feigenson, e Halberda (2011b) demonstraram também a associação entre  $w$  e desempenho aritmético em crianças com dificuldade de aprendizagem da matemática. Em indivíduos com Del22q11.2 a relação entre o senso numérico e habilidades aritméticas também foi encontrada (De Smedt et al., 2009).

No perfil de M.C, as dificuldades aparecem mais acentuadas na subtração e, em contrapartida, a leitura e escrita de números, adição simples e multiplicação encontram-se preservados. Estes achados foram descritos em indivíduos com Del22q11.2 (De Smedt et al., 2007b, 2008, 2009) e podem ser interpretados à luz do modelo do Código Triplo (Dehaene et al., 2003). De acordo com o modelo, o processamento de números e operações aritméticas são realizados a partir de três sistemas de representações mentais: 1) o sistema analógico de magnitudes, que corresponde ao sistema numérico aproximado e configura a capacidade dos seres humanos e alguns animais de estimar e

diferenciar grandezas sem contar (Piazza, Izard, Pinel, Le Bihan, & Dehaene, 2004), 2) sistema verbal, que consiste na representação dos símbolos numéricos na forma escrita e oral e 3) o sistema arábico, que consiste na representação dos números na modalidade arábica.

O sistema numérico aproximado, relacionado à atividade de áreas do sulco intraparietal bilateralmente, é ativado toda vez que o conteúdo semântico de magnitude precisa ser acessado, ou seja, em atividades que necessitam uma representação genuína de quantidades, tais como subtração e comparação de pontos. A automatização dos fatos aritméticos de adição e multiplicação, por exemplo, se dá através da consolidação de representações verbais, cujo acesso depende do giro angular bilateralmente. Finalmente, a utilização dos algoritmos de cálculo no sistema arábico é possível a partir da ativação destas representações no giro fusiforme, bilateralmente (Dehaene, Piazza, Pinel, & Cohen, 2003). Portanto, infere-se que o sistema numérico aproximado esteja prejudicado na M.C e seus sistemas verbal e arábico estejam preservados. Esse padrão de funcionamento explica as dificuldades de M.C em tarefas que exigiam aproximações, como subtração e cálculos multidigitais e explica o seu desempenho normal em tarefas de ditado e leitura de números, adição simples e multiplicações.

Embora estudos de caso dificultem a generalização dos resultados, a utilização da metodologia de estudo de caso contribuiu para acrescentar mais uma evidência de que a fração de Weber, calculada a partir de uma tarefa de comparação de quantidades, está envolvida na preservação/déficits das habilidades aritméticas.

Além disso, embora algumas características encontradas no perfil de M.C sejam similares a algumas características encontradas em indivíduos com microdeleção atípica e indivíduos com Del22q11.2, seu perfil é heterogêneo, assim como o perfil encontrado na microdeleção atípica e na Del22q11.2. Isso suscita a hipótese de que diversos genes



envolvidos nas microdeleções do cromossomo 22 estejam envolvidos na emergência de características fenotípicas, como alterações psiquiátricas e a dificuldade de aprendizagem da matemática. Um dos genes candidatos a explicar as alterações psiquiátricas em crianças com Del22q11.2, por exemplo, é o Catecol-O-metiltransferase (COMT) (Gothelf et al., 2007). O gene da COMT contém um polimorfismo funcional com dois alelos que variam em termos de atividade: alta atividade (Val) e baixa atividade (Met). Como indivíduos com Del22q11.2 apresentam apenas uma cópia do gene, os indivíduos que possuem o alelo com baixa atividade são expostos a altos níveis de dopamina no cérebro, o que constitui um fator de risco para a emergência de transtornos psiquiátricos (Gothelf, Schaer, & Eliez, 2008). Além da associação entre a COMT e sintomas psiquiátricos, há evidências de que o polimorfismo Val158Met do gene da COMT associa-se ao desempenho de indivíduos em tarefas que avaliam o processamento numérico. Indivíduos Val158Val apresentam um desempenho estatisticamente pior que indivíduos Met+ em tarefas que avaliam comparação e estimativa de quantidades (Júlio-Costa et al., 2013).

No entanto, nos indivíduos com Del22q11.2, a relação entre os polimorfismos e processamento numérico ainda não foi explorada, mas o estudo de caso apresentado aqui permite especular também se o gene da COMT não estaria envolvido nas alterações psiquiátricas e do processamento numérico em indivíduos com microdeleções atípicas. Apesar das pesquisas sobre as dificuldades de aprendizagem de matemática terem avançado muito nos últimos anos, as causas genéticas ainda são pouco exploradas (Butterworth, Varma, & Laurillard, 2011). O presente estudo acrescenta uma evidência de que as microdeleções no cromossomo 22q podem contribuir para a emergência da discalculia em crianças de idade escolar. Como a variabilidade genotípico-fenotípica das síndromes genéticas é muito grande, formas mais leves de uma dada síndrome, com

manifestações fenotípicas discretas, subsindrômicas, podem eventualmente contribuir para dificuldades de aprendizagem da matemática em indivíduos que não apresentem outras manifestações, como deficiência intelectual.

## **Conclusão**

O estudo de caso possibilitou a investigação mais aprofundada das habilidades numéricas em um indivíduo caracterizado como tendo dificuldade de aprendizagem da matemática e uma microdeleção atípica no cromossomo 22q. Embora os resultados encontrados impossibilitem a generalização, eles suscitam a hipótese de que formas sindrômicas mais leves podem contribuir para a emergência de dificuldades de aprendizagem em crianças de idade escolar.

## **Conflito de interesses**

Os autores declaram que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

## **Agradecimentos**

A pesquisa realizada por V. G. Haase foi financiada por doações da CAPES / programa DAAD PROBRAL, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, 307006/2008-5, 401232/2009-3) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, APQ-02755-SHA, APQ-03289-10), I, S, A, foi apoiado pela CAPES, processo 13379/12-7 durante a elaboração deste artigo.

## Referências

- Achenbach, T. M., & Rescola, L. A. (2007). *Multicultural Supplement to the Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Angelini, A. L., Alves, I. C. B., Custódio, E. M., Duarte, W. F., & Duarte, J. L. M.. (1999). *Matrizes Progressivas Coloridas de Raven: Escala Especial. Manual*. São Paulo: CETEPP.
- Antshel, K. M., Fremont, W., & Kates, W. R. (2008). The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial syndrome: a developmental perspective. *Developmental Disabilities Research. Reviews*, 14, 43-51.
- Beaujard, M. P., Chantot, S., Dubois, M., Keren, B., Carpentier, W., Mabboux, P., Whalen, S., Vodovar, M., Siffroi, J. P., & Portnoi, M. F. (2009). Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high-density SNP arrays. *European Journal of Medical Genetics Year*, 52(5), 321-327.
- Ben-Shachar, S., Ou, Z., Shaw, C. A., Belmont, J. W., Patel, M. S., Hummel, M., Amato, S., et al. (2008). 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *American journal of human genetics*, 82(1), 214-221.
- Butterworth, B., Varma, S., & Laurillard, D. (2011). Dyscalculia: from brain to education. *Science*, 332, 1049-1053.
- Carvalho, M. R. S., Vianna, G., Oliveira, L. F. S., Aguiar, M. J. B., Zen, P., & Haase, V. G. (submetido). Are 22q11.2 Distal Deletions Associated with Math Difficulties? Submetido.

- Charchat-Fichman, H. & Oliveira, R. M. (2009). Performance of 119 Brazilian children in the Stroop paradigm - Victoria version. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 67, 445-449.
- Costa, A. J., Lopes-Silva, J. G., Pinheiro-Chagas, P., Krinzinger, H., Lonnemann, J., Willmes, K., Wood, G., & Haase, V. G. (2011). A hand full of numbers: a role for offloading in arithmetics learning. *Frontiers in Psychology*, 2, 368.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: Confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40, 1196-1208.
- Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 482-486.
- Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Porter, S. (2010). Point and interval estimates of effect sizes for the case controls design in neuropsychology: Rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, 27, 245-260.
- De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J. P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007). Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 666-670.
- De Smedt, B., Reynvoet, B., Swillen, A., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2009). Basic number processing and difficulties in single-digit arithmetic: evidence from velo-cardio-facial syndrome. *Cortex*, 45, 177-188.
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., Boets, B., & Ghesquière, P. (2008). Cognitive correlates of mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Genetic Counseling*, 19, 71-94.

- Dehaene, S. (1992). Varieties of numerical abilities. *Cognition*, 44, 1-42.
- Dehaene, S. (2007). Symbols and quantities in parietal cortex: elements of a mathematical theory of number representation and manipulation. In Haggard, P., Rossetti, Y., & Kawato M. (Eds.). *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition - Attention and Performance XXII* (pp. 527-574). Cambridge: Harvard University Press.
- Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition*, 1, 83-120.
- Dehaene, S., Izard, I., & Piazza, M. (2005). Control Over Non-Numerical Parameters in Numerosity Experiments. Available at: [www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc](http://www.unicog.org/docs/DocumentationDotsGeneration.doc)
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, 20(3), 487-506.
- Dellatolas, G., Viguiet, D., Deloche, G., & De Agostini, M. (1998). Right-left orientation and significance of systematic reversal in children. *Cortex*, 34, 659-676. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70771-8.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B. A., Chissoe, S., Hunt, A. R., Collins, J. E., Bruskiwich, R., et al. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402(6761), 489-495.
- Edelmann, L., Pandita, R. K., Spiteri, E., Funke, B., Goldberg, R., Palanisamy, N., Chaganti, R. S., et al. (1999). A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Human molecular genetics*, 8(7), 1157-1167.
- Fagerberg, C. R., Graakjaer, J., Heintz, U. D., Ousager, L. B., Dreyer, I., Kirchhoff, M., Rasmussen, A. A., Lautrup, C. K., Birkebaek, N., & Sorensen, K. (2012). Heart

- defects and other features of the 22q11 distal deletion syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 56, 98-107.
- Feinstein, C., Eliez, S., Blasey, C., & Reiss, A. L. (2002). Psychiatric disorders and behavioral problems in children with velocardiofacial syndrome: usefulness as phenotypic indicators of schizophrenia risk. *Biological psychiatry*, 51(4), 312-318.
- Ferreira, F. O., Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Lonnemann, J., Krinzinger, H., Willmes, K., & Haase, V. G. (2012). Explaining school mathematics performance from symbolic and nonsymbolic magnitude processing: similarities and differences between typical and low-achieving children. *Psychology & Neuroscience*, 5(1), 37-46.
- Figueiredo, V. L. M. & Nascimento, E. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23(3), 313-318.
- Figueiredo, V. L. M. (2002). *WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. Manual Adaptação e Padronização Brasileira*. São Paulo: Casa do Psicólogo
- Gothelf, D., Schaer, M., & Eliez, S. (2008). Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 59-68.
- Granà, A., Hofer, R., & Semenza, C. (2006). Acalculia from a right hemisphere lesion dealing with “where” in multiplication procedures. *Neuropsychologia*.
- Haase, V. G., Júlio-Costa, A., Lopes-Silva, J. B., Starling-Alves, I, Antunes, A. M., Pinheiro-Chagas, P., & Wood, G. (2014). Contributions from specific and general factors to unique deficits: two cases of mathematics learning difficulties. *Frontiers in psychology*, 5, 102. doi:10.3389/fpsyg.2014.00102

- Halberda, J., Mazocco, M. M. M., & Feigenson, L. (2008). Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement. *Nature*, 455(7213), 665-668.
- Izard, V., & Dehaene, S. (2008). Calibrating the mental number line. *Cognition*, 106(3), 1221-47.
- Jacobson, J. L., Dodge, N. C., Burden, M. J., Klorman, R., & Jacobson, S. W. (2011). Number processing in adolescents with prenatal alcohol exposure and ADHD: differences in the neurobehavioral phenotype. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 431-442.
- Júlio-Costa, A., Antunes, A. M., Lopes-Silva, J. B., Moreira, B. C., Vianna, G. S., Wood, G., Carvalho, M. R. S., & Haase, V. G. (2013). Count on dopamine: influences of COMT polymorphisms on numerical cognition. *Frontiers in Psychology*, 4, 531. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00531.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williams, D., & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36, 980-988.
- Krajcsi, A., Lukács, A., Ignács, J., Racsmány, M., & Pléh, C. (2009). Numerical abilities in Williams syndrome: dissociating the analogue magnitude system and verbal retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(4), 439-446.
- Lopes-Silva, J. B., Moura, R., Júlio-Costa, A., Haase, V.G., and Wood, G. (2013). Phonemic awareness as an alternative pathway to number transcoding (submitted to this special issue).

- Mammarella, I. C., & Cornoldi, C. (2013). An analysis of the criteria used to diagnose children with Nonverbal Learning Disability (NLD). *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, (May 2013), 37-41.
- Mazzocco, M. M. M., Feigenson, L., & Halberda, J. (2011a). Preschooler's precision of the approximate number system predicts later school mathematics performance. *PLOS One*.doi: 10.1371/journal.pone.0023749.
- Mazzocco, M. M. M., Feigenson, L., & Halberda, J. (2011b). Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia). *Child Development*,82(4), 1224-1237.
- Mikhail, F. M., Descartes, M., Piotrowski, A., Andersson, R., Diaz de Ståhl, T., Komorowski, J., Bruder, C. E. G., et al. (2007).A previously unrecognized microdeletion syndrome on chromosome 22 band q11.2 encompassing the BCR gene. *American journal of medical genetics. Part A*.
- Moura, R. J., Wood, G., Pinheiro-Chagas, P., Lonnemann, J., Krinzinger, H., Willmes, K., & Haase, V. G. (2013). Transcoding abilities in typical and atypical mathematics achievers: the role of working memory, procedural and lexical competencies. *Journal of Experimental Child Psychology*,116(3), 707-727.
- Murphy, M. M., & Mazzocco, M. M. (2008).Mathematics learning disabilities in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school.*Journal of Learning Disabilities*, 41(1), 29-46.
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004).Validação do teste figuras complexas de Rey para a população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 3, 33-38.



- Oliveira, R. M., & Charchat-Fichman, H. (2008). Brazilian children performance on Rey auditory verbal learning paradigm. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 66, 40-44.
- Oliveira-Ferreira, F., Costa, D. S., Micheli, L. R., Oliveira, L. F. S., Pinheiro-Chagas, P., & Haase, V. G. (2012). School Achievement Test: normative data for a representative sample of elementary school children. *Psychology & Neuroscience*, 5(2), 157-164.
- Piazza, M., Facoetti, A., Trussardi, A. N., Berteletti, I., Conte, S., Lucangeli, D., Dehaene, S., & Zorzi, M. (2010). Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia. *Cognition*, 116(1), 33-41.
- Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., LeBihan, D., & Dehaene, S. (2004). Tuning curves for approximate numerosity in the human parietal cortex. *Neuron*, 44(3), 547-555
- Poole, J. L., Burtner, P. A., Torres, T. A., McMullen, C. K., Markham, A., Marcum, M. L., Anderson, J. B. & Qualls, C. (2005). Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *Journal of Hand Therapy*, 18, 348-351.
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E., Torres, P., Suárez R., & Lage A. (2012). Basic numerical capacities and prevalence of developmental dyscalculia: The Havana survey. *Developmental Psychology*, 48(1), 123-135.
- Robin, N. H., Shprintzen, R. J. (2005). Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *Journal of Pediatrics*, 147(1), 90-96.
- Rocha, M. M., Rescorla, L. A., Emerich, D. R., Silveira, E. F. M., Borsa, J. C., Araújo, L. G. S., Bertolla, M. H., Oliveira, M. S., Perez, N. C., Freitas, P. M., & Assis, S. G. (2012). Behavioural/emotional problems in Brazilian children: findings

- from parents' reports on the Child Behavior Checklist. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 22(4):329-38.
- Rodningen, O. K., Prescott, T., Eriksson, A. S., & Rosby, O. (2008). 1.4 Mb recurrent 22q11.2 distal deletion syndrome, two new cases expand the phenotype. *European Journal of Medical Genetics*, 51, 646-650.
- Roizen, N. J., Higgins, A. M., Antshel, K. M., Fremont, W., Shprintzen, R., & Kates, W. R. (2010). 22q11.2 deletion syndrome: are motor deficits more than expected for IQ level? *The Journal of pediatrics*, 157(4), 658-661.
- Rubinsten, O., & Henik, A. (2009). Developmental dyscalculia: heterogeneity might not mean different mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 92-99.
- Saitta, S. C, McGrath, J. M., Mensch, H., Shaikh, T. H., Zackai, E. H., & Emanuel, B. S. (1999). A 22q11.2 deletion that excludes UFD1L and CDC45L in a patient with conotruncal and craniofacial defects. *American Journal of Human Genetics*, 65, 562-566.
- Santos, F. H., & Bueno, O. F. A. (2003). Validation of the Brazilian children's test of pseudoword repetition in Portuguese speakers aged 4 to 10 years. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 1633-1547.
- Santos, F. H., Mello, C. B., Bueno, O. F. A., & Dellatolas, G. (2005). Cross-cultural differences for three visual memory tasks in Brazilian children. *Perceptual and motor skills*, 101(2), 421-433.
- Schoch, K., Harrell, W., Hooper, S. R., Ip, E. H., Saldana, S., Kwail, T. R., & Shashi, V. (2012). Applicability of the nonverbal learning paradigm for children with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Learning Disabilities*, in press.
- Sedó, M. A. (2004). Test de las cinco cifras: una alternativa multilingüe y no lectora al test de Stroop. *Revista de Neurología*, 38(9), 824-828.

- Spreeen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary* (2nd edn). New York: Oxford University Press.
- Stein L. M. (1994) *Teste de Desempenho Escolar: Manual para Aplicação e Interpretação*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M., & Fryns, J. P. (1997). Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *Journal of Medical Genetics*, 34(6), 453-458.
- Tan, T. Y., Collins, A., James, P. A., McGillivray, G., Stark, Z., Gordon, C. T., Leventer, R. J., Pope, K., Forbes, R., Crolla, J. A., Ganesamoorthy, D., Burgess, T., Bruno, D. L., Slater, H. R., Farlie, P. G., & Amor, D. J. (2011). Phenotypic variability of distal 22q11.2 copy number abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155, 1623-1633.
- Vaz, I. A., Cordeiro, P. M., de Macedo, E. C. & Lukasova, K. (2010). Memória de trabalho em crianças avaliada pela tarefa de Brown-Peterson. *Pró-Fono*, 22, 95-100.
- Verhoeven, W., Egger, J., Brunner, H., & De Leeuw, N. (2011). A patient with a de novo distal 22q11.2 microdeletion and anxiety disorder. *American journal of medical genetics Part A*.
- Vicari, S., Mantovan, M., Addona, F., Costanzo, F., Verucci, L., & Menghini, D. (2012). Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behavior Genetics*, 42(2), 287-298.

- Wilson, A. J., & Dehaene, S. (2007). *Number sense and developmental dyscalculia*. In: Coch, D., Fischer, K., & Dawson, G. (Eds). *Human Behavior and the Developing Brain* (pp. 212-238, 2nd Ed).
- Woodin, M., Wang, P. P., Aleman, D., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., & Moss, E. (2001). Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genetics in Medicine*, 3, 34-39.
- Xu, J., Fan, Y. S., & Siu, V. M. (2008). A child with features of Goldenhar syndrome and a novel 1.12 Mb deletion in 22q11.2 by cytogenetics and oligonucleotide array CGH: Is this a candidate region for the syndrome? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A, 1886-1889.

## **7. Considerações finais**

O principal objetivo da dissertação foi avaliar as habilidades numéricas em indivíduos com microdeleções no 22q. Foi realizada uma revisão da literatura e constatou-se que, apesar de haver estudos publicados relacionando a Del22q11.2 à dificuldade de aprendizagem da matemática, nenhum dos estudos explorou a especificidade dos déficits associados à cognição numérica, tanto em relação à inteligência e a velocidade de processamento, como em relação à metodologia utilizada para avaliar as habilidades numéricas básicas, como o cálculo da fração de Weber. Já em relação à microdeleção atípica na região LCR22-4 a LCR22-5, o estudo das habilidades numéricas na síndrome constituiu um estudo original.

De forma geral, os dois estudos possibilitaram um avanço científico na área da cognição numérica. O primeiro estudo acrescentou evidências de que o senso numérico é específico, independente da inteligência e da velocidade de processamento. O segundo estudo acrescentou evidências de que o senso numérico constitui um mecanismo cognitivo importante no desenvolvimento das habilidades numéricas.

Além disso, o estudo de caso possibilitou elucidar o papel da avaliação neuropsicológica no contexto escolar. M.C foi identificada com dificuldades de aprendizagem da matemática. Dizer que ela possui uma dificuldade de aprendizagem é insuficiente para que intervenções sejam realizadas de forma eficaz. No entanto, dizer que suas dificuldades na matemática são mais acentuadas na subtração e nas tarefas que envolvem uma percepção genuína de quantidades e que estas estão relacionadas à dificuldade para comparar e estimar quantidade, além de não estarem associadas à inteligência e memória nos permite um diagnóstico mais preciso e desenvolvimento de um programa de intervenção mais objetivo e eficaz.

Portanto, embora estudos de caso e estudos com amostras pequenas dificultem a generalização dos resultados, eles instigam a continuidade dos estudos nesta linha de pesquisa.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Parecer nº. ETIC 42/08**

**Interessado(a): Prof. Vitor Geraldi Haase  
Departamento de Psicologia  
Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas - UFMG**

### **DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Discalculia do desenvolvimento em crianças de idade escolar: triagem populacional e caracterização de aspectos cognitivos e genético-moleculares"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE - 0091.0.203.000-10**

**Interessado(a): Prof. Vitor Geraldi Haase  
Departamento de Psicologia  
FAFICH - UFMG**

### **DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP , no dia 25 de abril de 2012, analisou e aprovou o banco de dados e de amostras biológicas, respectivamente, na FAFICH e no ICB, do projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dados serão armazenados enquanto houver interesse e necessidade da comunidade de pesquisadores que deles fazem uso.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**



## ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

---

#### Título da Pesquisa:

Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)

Prezado (a),

Este é um convite para você participar *voluntariamente* de uma pesquisa que irá avaliar as habilidades do ponto de vista neuropsicológico e genético-molecular de adolescentes com suspeitas de alterações genéticas relacionadas com o quadro de retardo mental. **Estamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas em relação à pesquisa antes da sua realização e durante a execução da mesma.**

**Leia as informações abaixo antes de expressar ou não o seu consentimento para participar da pesquisa.**

A pesquisa será conduzida pelo Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento do Departamento de Psicologia da UFMG em conjunto com o Laboratório de Genética Humana e Médica do Departamento de Biologia Geral do ICB da UFMG.

O objetivo é estabelecer a prevalência e o perfil de transtornos mentais e déficits cognitivos relacionados ao retardo mental, bem como o impacto psicossocial das condições diagnosticadas. A partir da pesquisa será possível definir um protocolo de avaliação que permitirá identificar tanto os domínios comprometidos quanto os preservados, de modo a obter um perfil completo do nível de funcionamento do paciente. Também a definição de um modelo de aconselhamento voltado para a reabilitação se tornará viável. Do ponto de vista genético, objetiva-se estabelecer e validar um fluxograma de investigação molecular além de padronizar métodos de identificação de alterações cromossômicas (baseados em MLPA, PCR, qPCR, cariótipo, aGCH, entre outros), avaliando, para cada teste, vantagens, dificuldades e custos.

Caso você concorde com sua participação na pesquisa, informações sobre sua história serão solicitadas aos seus responsáveis através do preenchimento de questionários e uma entrevista. Em aproximadamente 4 sessões de 1h30min cada, serão realizadas baterias de testes que avaliam funções como inteligência, atenção, memória, percepção, destreza motora, velocidade de realização das tarefas, linguagem e planejamento. De maneira geral, são tarefas simples. Finalmente, haverá um encontro de aproximadamente 1h para a devolução dos resultados. Caso a pessoa não tenha sido avaliada por um Geneticista Clínico, poderá ser feito exame clínico-genético, que constará de anamnese, exame clínico e história familiar. Para investigação molecular, acontecerá uma coleta de sangue simples (5 ml de sangue de uma veia do braço). Esta será realizada por profissionais de saúde habilitados e com experiência na coleta de sangue. O sangue será utilizado para análises genéticas no Laboratório de Genética Humana e Médica do Departamento de Biologia Geral do ICB-UFMG, ao qual somente os pesquisadores têm acesso. Todos os procedimentos serão realizados no Serviço de Psicologia Aplicada da UFMG (SPA), o qual dispõe de consultórios apropriados à realização de todo o procedimento.

Poderá ser necessária a realização de fotografia do corpo ou de partes do corpo do paciente, assim como filmagem ou gravação da entrevista ou de parte do exame físico ou neuropsicológico. Esta documentação será armazenada em banco de dados digital, sob responsabilidade dos coordenadores da pesquisa. Uma vez que estamos desenvolvendo uma linha de pesquisa em busca de métodos diagnósticos, e que, para muitas doenças, estes ainda não estão disponíveis, estes documentos serão armazenados permanentemente.

As fotografias e filmagens serão usadas apenas em reuniões e publicações científicas. Neste caso, as fotos serão modificadas (cobertas por tarjas, borradas parcialmente ou cortadas, de forma a apresentar apenas o detalhe relevante, de maneira a impedir sua identificação).

É importante mencionar que a participação do adolescente na pesquisa é voluntária e não implica em nenhum compromisso financeiro entre este, seus responsáveis e a equipe da UFMG. Dessa forma, o participante, bem como seus responsáveis, poderão negar o consentimento ou optar, em qualquer momento da pesquisa, pelo encerramento da participação na mesma sem sofrer nenhum tipo de prejuízo.

Os resultados da pesquisa poderão ser utilizados em trabalhos científicos publicados ou apresentados oralmente em congressos e palestras sem revelar a identidade dos participantes.

Os dados coletados na avaliação neuropsicológica serão armazenados em um banco de dados no Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento do Departamento de Psicologia da UFMG, sob responsabilidade do professor Dr. Vitor Geraldí Haase. O sangue colhido será armazenado em um banco de material biológico sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho. Ambos os bancos de dados são regulamentados pelo Conselho de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e poderão ser utilizados em outras pesquisas eventualmente aprovadas pela COEP.

Quanto aos riscos oferecidos pela pesquisa, assegura-se que são mínimos. A coleta de sangue pode doer um pouco e deixar uma mancha no local, mas, como numa escoriação rotineira, desaparece com o passar do tempo. Todo o material utilizado para coleta é estéril, descartável, e não existe nenhum risco de contrair doenças. Em relação à avaliação neuropsicológica, o risco máximo é de desconforto físico e ansiedade relacionada aos procedimentos de testagem. Todo esforço será feito no sentido de atentar para o bem-estar físico e psicológico dos participantes, interrompendo-se a avaliação aos menores sinais de desconforto, além de se adotar procedimentos de relaxamento e esclarecimento nessas ocasiões.

Como benefício aos participantes será oferecido, em uma entrevista de devolução, um relatório contendo todos os resultados da avaliação neuropsicológica realizada, ressaltando os domínios cognitivos preservados e, porventura, afetados do indivíduo. Caso seja identificado algum problema de saúde ou alguma necessidade educacional, você e sua família serão orientados e encaminhados para os serviços disponíveis na comunidade com o objetivo de otimizar sua saúde, bem-estar e capacidades de aprendizagem.

Agradecemos sua atenção e valiosa colaboração, subscrevendo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Vitor Geraldí Haase  
CRM-MG 29960-T  
Coordenador da Pesquisa  
Professor Associado do Departamento de Psicologia da UFMG  
Av. Antônio Carlos, 6627, FAFICH-UFMG, Sala 4060  
Laboratório de Neuropsicologia do Desenvolvimento  
Tel: (31)34096295, (31)91059589/ E-mail: haase@fafich.ufmg.br

Profa. Dra. Maria Raquel Santos Carvalho  
CRM-MG 54.170  
Pesquisadora responsável pela parte genética da pesquisa  
Professora Associada do Departamento de Biologia Geral da UFMG  
Av. Antônio Carlos, 6627, ICB-UFMG  
Laboratório de Genética Humana e Médica  
Tel: (31)34092598/ E-mail: mraquel@icb.ufmg.br

Para maiores esclarecimentos: Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG), na Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade administrativa II, 2º andar/ Campus Pampulha- UFMG  
Tel: (31)34094592/ E-mail: coep@prpq.ufmg.br

#### Participante

Eu, Luísa Rita Silva Pereira  
abaixo assinado (a), declaro ter sido informado (a) sobre os procedimentos e propostas da pesquisa *Avaliação de estratégia de diagnóstico neuropsicológico e genético-molecular dos transtornos do desenvolvimento cognitivo (retardo mental)* e concordo com a minha participação voluntária.

Belo Horizonte, 23 de novembro de 2011

Luísa Rita Silva Pereira

	<p><b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b> PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE</p>	<p><b>UFMG</b></p>
---	---	--------------------


**FOLHA DE APROVAÇÃO**


**HABILIDADES NUMÉRICAS EM CRIANÇAS COM MICRODELEÇÕES NO 22Q:  
ESTUDO DE GRUPO E ANÁLISE DE CASO**


**LIVIA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 25 de março de 2014, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Vitor Geraldi Haase - Orientador  
UFMG

  
Prof. Maycoln Leoni Martins Teodoro  
UFMG

  
Prof. Claudia Regina Lindgren Alves  
UFMG

Belo Horizonte, 25 de março de 2014.



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA LIVIA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 25 de março de 2014, às 08:00 horas, sala 432, 4º andar da Escola de Enfermagem, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "HABILIDADES NUMÉRICAS EM CRIANÇAS COM MICRODELEÇÕES NO 22Q: ESTUDO DE GRUPO E ANÁLISE DE CASO", apresentada por LIVIA DE FÁTIMA SILVA OLIVEIRA, número de registro 2012655801, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos professores doutores: Vitor Geraldi Haase – Orientador, Maycoln Leoni Martins Teodoro e Claudia Regina Lindgren Alves ( todos da UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de março de 2014.

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

  
Prof. Vitor Geraldi Haase ( Doutor )

  
Prof. Maycoln Leoni Martins Teodoro ( Doutor )

  
Profª. Claudia Regina Lindgren Alves ( Doutora )

