

Genes, Crianças e Pediatras

C. Cardoso¹, G. Soares², M. Barbosa², J.L. Nunes¹, R. Nascimento¹, M. P. Magalhães³, M. Reis Lima²

Lactente do sexo feminino, de 2 meses de vida, referenciada à consulta de Genética do Hospital Central do Funchal por cardiopatia congénita e malformações minor. Tratava-se da primeira gestação de um casal jovem, saudável e não consanguíneo, com antecedentes familiares irrelevantes. Durante a gestação verificou-se um RCIU assimétrico detectado no 3º trimestre de gestação, sem outras intercorrências. O parto eutócico ocorreu às 38 semanas, Apgar 9/10 ao 1º e 5º minutos, antropometria ao nascimento: peso 2630g (P5), comprimento 46cm (P5) e perímetro cefálico 33cm (P10). No segundo dia de vida é detectado um sopro sistólico GIII/VI e ausência de pulsos femorais. O ecocardiograma revelou

coarctação da aorta com interrupção do arco tipo B. A recém-nascida foi submetida a cirurgia cárdio-torácica correctiva aos 7 dias de vida, que decorreu sem intercorrências. A ecografia do timo mostrou timo hipoplásico.

Aos 27 dias de vida apresentou um primeiro e único episódio de convulsão tónico-clónica generalizada e destaca-se nos exames analíticos uma hipocalcemia (cálcio plasmático 6,5 mg/dL), que rapidamente corrigiu. PTH normal.

O estudo imunológico foi normal. A ecografia renal e a radiografia do esqueleto não apresentaram alterações.

A criança foi observada pela primeira vez na consulta de Genética com 2 meses de vida. Verificamos que apresentava

crescimento estatura-ponderal simétrico no P10, fácies triangular com nariz largo e de ponta bolbosa, microretrognatia, boca pequena, leve hipertelorismo, pavilhões auriculares proeminentes e desenvolvimento psico-motor adequado à idade. Restante exame físico normal para além de cicatriz médio-esternal/abdominal. O exame neurológico era normal e a audição e visão estavam aparentemente normais.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Serviço de Pediatria, Hospital Central do Funchal

² Unidade de Consulta, Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

³ Cirurgia Cardio-Torácica, Hospital da Cruz Vermelha

DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico é Síndrome de DiGeorge (MIM 188400). Este síndrome foi descrito pela primeira vez em 1965 por Angelo Di George e tem uma incidência estimada de 1/4000 nascimentos.

O síndrome tem origem na falha de migração das células do tubo neural para a 3º e 4º bolsas faríngeas e consequente formação anómala do 3º e 4º arcos branquiais. Caracteriza-se por aplasia/hipoplasia tímica, aplasia/hipoplasia das glândulas paratiróides, malformação cardíaca, dismorfia facial e eventual atraso do desenvolvimento/ dificuldades de aprendizagem.

Cerca de 95% dos doentes têm uma microdelecção em heterozigotia na porção proximal do braço longo do cromossoma 22, na região q11.2. Em 93% dos casos é uma delecção *de novo* e em 7% é herdada de um dos pais.

A principal causa de mortalidade é a malformação cardíaca, que está presente em cerca de 74% destes doentes. Os tipos de cardiopatia mais frequentes são a tetralogia de Fallot, a interrupção do arco aórtico tipo B e o truncus arteriosus.

A hipoplasia tímica pode manifestar-se por algum grau de imunodeficiência, principalmente alterações da função das células T, na maior parte dos casos sem repercussão clínica significativa ou necessidade de tratamento específico para além do controlo precoce e eficaz das infecções. Está contra-indicado o uso de vacinas vivas em crianças com alterações imunológicas.

A hipocalcemia, como consequência da hipoplasia paratiroideia pode estar

presente em 10-30% dos casos no período pós-natal, mas é de maior gravidade no período neonatal, necessitando alguns doentes de terapia com suplementos de cálcio.

As dismorfias faciais podem não ser muito apelativas e sobrepõem-se à do síndrome Velo-Cardio-Facial, sendo as mais frequentes a microretrognatia, a fenda do lábio/palato, nariz proeminente e de base alargada com ponta bulbosa, fendas palpebrais pequenas e inclinadas para cima e para fora, anomalias dentárias, pavilhões auriculares pequenos, proeminentes e de hélices enroladas. Raramente podem ocorrer defeitos dos membros superiores confundindo esta entidade com a associação de CHARGE ou de VACTERL. Estão ainda descritas várias anomalias congénitas que se podem associar, as mais frequentes envolvendo o esqueleto, rins, SNC e os olhos.

O atraso global de desenvolvimento com hipotonia e as dificuldades de aprendizagem requerem intervenção precoce, idealmente desde os primeiros meses de vida.

Foi solicitado na nossa doente o cariótipo e estudo por FISH do cromossoma 22. O cariótipo foi normal e o estudo do FISH 22 revelou a microdelecção 22q11.2. Os pais também foram testados e não são portadores da microdelecção.

Tendo em conta a variabilidade fenotípica que este síndrome pode assumir, ambos os pais devem ser testados para que um adequado aconselhamento genético possa ser feito. Se um dos pais for portador da microdelecção, o risco de recorrência em irmãos de uma criança

afectada é de 50%. Se os pais não forem portadores, o risco de recorrência é baixo, mas superior ao da população geral dada a possibilidade de poder ocorrer mosaïcismo gonadal.

A variabilidade de manifestações clínicas associadas a este síndrome implica a necessidade de vigilância médica necessariamente multidisciplinar e antecipatória, envolvendo frequentemente Pediatra, Cardiologia, Endocrinologia, Cirurgia e Genética para além de equipa de intervenção precoce.

O aconselhamento genético é fundamental como oportunidade de explicação da natureza genética da doença bem como dos riscos de recorrência e possibilidade de execução diagnóstico pré-natal em futuras gestações dos casais em risco.

Nascer e Crescer 2007; 16(4): 263-264

BIBLIOGRAFIA

1. Minier F., Carles D.: Syndrome de Di George, étude rétrospective de 52 cas. Archives de pédiatrie.12 (2005) 254-257
2. Soares G., Álvares S., et al: Cardiopatia Congénita e Anomalias Cromossómicas Incluindo Microdelecção 22q11.2 (CATCH22). Rev Port Cardiol 2005; 24(3):349-371
3. www.genetests.org
4. www.orpha.net
5. www.uptodate.com