

Genes, Crianças e Pediatras

C. Dias¹, M. Mota-Freitas², Alberto Costa³, M. Reis-Lima¹

Criança do sexo masculino, referenciada à Consulta de Genética aos 15 meses de idade por atraso do desenvolvimento psicomotor. Tratava-se do primeiro e único filho de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

A gestação decorreu sem intercorrências, tendo nascido às 36 semanas com RCIU simétrico, Apgar 5/7/6 ao 1º, 5º e 10º minuto, respectivamente. A placenta era de grau III, com calcificações.

À data da 1ª observação em consulta, era um menino com atraso do crescimento estaturponderal (peso, comprimento e PC < Pct3) e do desenvolvimen-

to psicomotor, dificuldades da deglutição, epilepsia (crises tónico-clónicas generalizadas com boa resposta a terapêutica anti-epilética) e fâcias dismórfica. Apresentava triginocefalia, com metópica saliente e bossas frontais, pavilhões auriculares baixos e "simples", hipertelorismo, esboço de epicanto bilateral, fendas palpebrais grandes e inclinadas para baixo e estrabismo divergente; nariz pequeno, com ponte larga, filtro curto, comissuras labiais inclinadas para baixo, microretrognatia, hipospádias e hérnia inguinal esquerda. As mãos eram pequenas, com prega palmar única à esquerda. Ao exame neurológico, era hipotónico, não se

sentava, tinha fraco sorriso social e não segurava objectos.

O cariótipo convencional com BAR foi normal (46,XY). O hemograma, bioquímica, gasimetria capilar, urina tipo II, estudo metabólico, TAC cerebral e ecocardiograma não revelaram alterações. A ecografia renopélvica efectuada nos primeiros meses de vida mostrou dilatação dos bacinetes; aos 6 anos a ecografia foi normal. Efectuou PEAs que demonstraram perda auditiva moderada (20 a 30 dB) neurosensorial.

Qual o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Unidade de Consulta, Instituto de Genética Médica

² Unidade de Citogenética, Instituto de Genética Médica

³ Serviço de Pediatria, Hospital de Guimarães

No decurso da investigação, foi colocada a hipótese diagnóstica de **Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH)**. Foi pedido estudo de citogenética molecular (FISH – hibridização de fluorescência *in situ*) para a região **4p16.3** que revelou uma **delecção** [ish del(4)(p16.3p16.3)] (Figura 3).

O SWH é causado pela haploinsuficiência da região 4p terminal, causada por delecção da banda 4p16.3, e caracteriza-se por atraso do crescimento pré e pós-natal, hipotonia, atraso mental, microcefalia, dismorfia craniofacial característica (fronte em “capacete grego” - base do nariz larga, contínua com a fronte com glabella proeminente, hipertelorismo, epicanto, filtro curto, comissuras labiais inclinadas para baixo, micrognatia e epilepsia ou alterações do EEG. Menos frequentemente os doentes têm défices imunitários, alterações dentárias, anomalias cardíacas e genitourinárias e alterações estruturais do sistema nervoso central. Estima-se a sua prevalência em 1: 50.000 nados-vivos.

Cerca de 60 a 70% dos casos são detectáveis por técnicas de citogenética clássica. Noutros doentes, como o caso apresentado, a microdelecção só é detectada por estudos moleculares, como a FISH. A região crítica para o SWH com-

preende um intervalo de 165 kb que inclui dois genes de função desconhecida, *WHSC1* e *WHSCR2*. Pensa-se que vários outros genes localizados nas regiões que flanqueiam a região crítica, como o *FGFR3* e *LETM1*, desempenham um papel no fenótipo do SWH.

Este grupo de doentes habitualmente não apresenta malformações graves, embora a observação de grandes grupos de doentes sugira que o tamanho da delecção não se correlaciona directamente com a gravidade do fenótipo.

Embora a maioria dos doentes tenha uma delecção intersticial *de novo*, 13% resultam de translocações herdadas de forma desequilibrada. Os doentes e os pais devem ser referenciados a consulta de Genética para aconselhamento adequado.

Os diagnósticos diferenciais colocados neste caso são o Síndrome de Opitz G e o Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO). O Síndrome de Opitz G, ou Síndrome BBB, é uma doença genética de hereditariedade ligada ou X dominante, caracterizada por hipertelorismo, hipospádias e dificuldades de deglutição. Nestes casos, o atraso mental (AM) habitualmente não é muito grave (cerca de metade não tem AM). Outras características incluem fenda laríngea, do lábio e/ou

palato e ânus inperfurado ou ectópico. O SLO é uma doença genética autossómica recessiva provocada por mutações no gene *DHCR7* que codifica para a enzima 7-dehidrocolesterol reductase. Caracteriza-se por atraso do crescimento, atraso mental, microcefalia, anomalias genitourinárias, particularmente hipospádias, e sindactilia do 2º/3º dedos dos pés. O diagnóstico bioquímico desta patologia pode ser efectuado através do doseamento de 7-dehidrocolesterol.

Discussão

O SWH é um diagnóstico clínico, com confirmação laboratorial. Perante um estudo citogenético normal, mas mantendo-se suspeita clínica forte, deve ser pedido FISH para a região crítica em 4p. O estudo citogenético deve ser efectuado no doente e nos progenitores. O risco de recorrência é baixo nos casos de delecção *de novo*, sendo possível efectuar o diagnóstico pré-natal específico em futuras gestações do casal. A referência a Consulta de Genética é importante não só pelo diagnóstico diferencial com outras doenças genéticas, como pela necessidade de estudo familiar e aconselhamento genético adequado.

Nascer e Crescer 2006; 15(2): 103-104

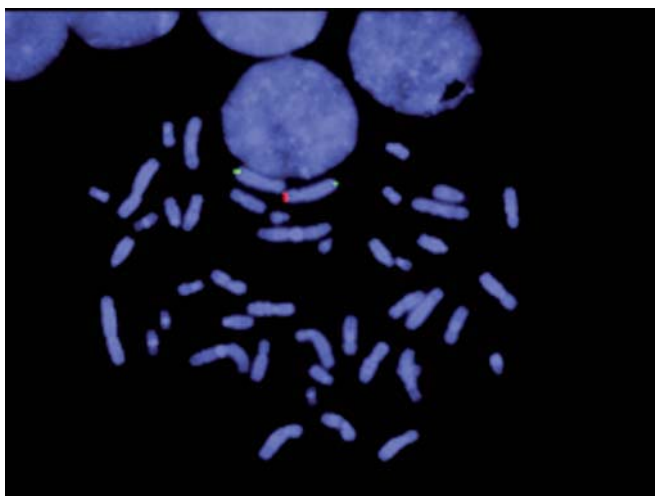


Figura 3

BIBLIOGRAFIA

1. Battaglia A. *et al.* (Updated 6 April 2004). Wolf-Hirschhorn Syndrome. In: *GeneReviews* at Genetests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, Uni. Washington, Seattle. 1997-2006. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 2006.
2. Bergemann A *et al.* The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21(3):188-195.
3. Battaglia A *et al.* Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol.* 2000; 9:25-30.
4. Zollino M *et al.* Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in wolf-hirschhorn syndrome 2000.