

## Genes, Crianças e Pediatras

*C. Dias<sup>1</sup>, G. Soares<sup>1</sup>, J. Pinto-Basto<sup>1</sup>, A. Fortuna<sup>1</sup>, F. Fonseca<sup>2</sup>, M. Martins<sup>1</sup>, M. Reis Lima<sup>1</sup>*

Criança do sexo feminino, referenciada à consulta de Genética Médica do IGM aos 13 meses de vida por atraso global do desenvolvimento e síndrome dismórfico.

Trata-se da 1ª filha dum casal jovem e não consanguíneo, sem antecedentes familiares relevantes. A gestação foi vigiada. Às 28 semanas foi detectado ACIU com fluxo umbilical nulo que motivou o parto por cesareana electiva. Baixo peso ao nascer: 690g; IAPgar 5/8. Foram

detectados ao nascimento microcefalia, dismorfia facial com sinófrico, pestanas longas, filtro longo, lábios finos; apêndice do 5º dedo da mão esquerda.

Apresentou má evolução ponderal nos primeiros meses de vida e sinais de refluxo gastro-esofágico importante. Foi submetida a cirurgia anti-refluxo aos 10 meses. A ecografia reno-pélvica revelou rim direito pélvico e dismórfico, tendo efectuado profilaxia de ITU com Trimeotropim. As ecografias cardíaca e transfontanelar foram normais.

Foi observada na consulta de Genética Médica aos 13 meses. Apresentava microcefalia (<P3), atraso de crescimento (peso e estatura <P3) e atraso global do desenvolvimento psicomotor. Apresentava as dismorfias faciais já descritas, com fendas palpebrais pequenas e discreta ptose palpebral, mãos e pés pequenos e hirsutismo. Cariótipo normal.

### Qual é o seu diagnóstico?



<sup>1</sup> Instituto de Genética Médica, Porto

<sup>2</sup> Hospital São Sebastião, SA; S<sup>ª</sup> M<sup>ª</sup> da Feira

O diagnóstico é **Síndrome de Cornélia de Lange** (CdLS, MIM: 122470). Este síndrome dismórfico é caracterizado por ACIU, atraso de crescimento pós-natal, atraso do desenvolvimento psicomotor, microcefalia, fácies característico, hirsutismo e alterações dos membros. Acompanha-se muitas vezes de alterações gastrointestinais, nomeadamente refluxo gastroesofágico, hérnia diafragmática, cardiopatia congénita, alterações estruturais do SNC, surdez e alterações genitourinárias. O CdLS tem hereditariedade autossómica dominante, na maioria dos casos esporádico, com expressão clínica variável. Recentemente, em Fevereiro de 2004, foram identificadas mutações no gene *NIPBL* localizado no cromossoma 5, parecendo haver uma correlação entre o tipo de mutação e a variabilidade fenotípica.

As dismorfias faciais são muito características. As crianças apresentam implantação baixa do cabelo, sobrancelhas arqueadas com sinófrío, pestanas longas, ptose palpebral, narinas antevertidas, lábio superior fino, palato alto e estreito e microretrognatia. As alterações

dos membros vão desde mãos e pés pequenos até sindactílias, anomalias de redução e ectrodactília.

É importante fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias. No Síndrome Alcoólico Fetal as características faciais poderão ser semelhantes, pelo que se deve determinar a possibilidade de ingestão alcoólica durante a gravidez; no entanto, este síndrome não se costuma acompanhar de alterações dos membros. O Síndrome de Duplicação 3q, pelas semelhanças fenotípicas, sugeriu durante muito tempo que a alteração associada ao CdLS se localizasse no cromossoma 3, pelo que é fundamental pedir um cariótipo com bandas de alta resolução para excluir esta cromossomopatia. Quando as crianças apresentam alterações mais graves dos membros superiores poder-se-á colocar como diagnóstico diferencial o Síndrome de Holt-Oram.

O diagnóstico precoce do CdLS é fundamental de forma a antecipar complicações tratáveis. O recém-nascido deve ser referenciado a uma consulta de Gastroenterologia, Cardiologia, ORL e

Oftalmologia e, se necessário, Ortopedia. Deve ser feita uma avaliação imagiológica cuidadosa a nível do SNC, abdómen e rins. O envio da criança e dos pais a uma consulta de Genética Médica é indispensável de forma a oferecer aos pais um aconselhamento genético apropriado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Gillis et al.: NIPBL Mutational Analysis in 120 Individuals with CdLS and Evaluation of Genotype-Phenotype Correlations. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 610-623, 2004.
- 2 - Krantz et al.: Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster Nipped-B*. *Nature Genetics*, 36:631-635, 2004.
- 3 - Jackson et al.: de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet.* 47: 940-946, 2004.

[www.orpha.net](http://www.orpha.net)  
[www.rarissimas.org](http://www.rarissimas.org)