

## Genes, Crianças e Pediatras

Patrícia Nascimento<sup>1</sup>, Márcia Martins<sup>2</sup>, António Pereira<sup>3</sup>, Clara Barbot<sup>1</sup>, Esmeralda Martins<sup>1</sup>

Sexo masculino, 1º filho de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Sem história de patologias relevantes na família. A gestação decorreu sem intercorrências, tendo nascido às 36 semanas com um Índice de Apgar 8/9 e uma somatometria adequada à idade gestacional (peso: 2500g [P50]; comprimento: 45cm [P25]; perímetro cefálico: 35cm [P90]).

Foi internado precocemente, aos 15 dias de vida, por dificuldades alimentares e episódios de engasgamento e aos 2 meses por derrame pericárdico de etiologia não infecciosa. Aos 3 e 4 meses foi novamente internado, por uma infecção respiratória e uma infecção urinária, respectivamente; evidenciava já um crescimento desadequado.

À data da primeira observação em consulta, era evidente a má evolução estaturo-ponderal (peso no <<P5, comprimento <<P5), microcefalia (perímetro cefálico <P5) e atraso no desenvolvimento psicomotor (ausência de controle cefálico e de preensão palmar). Apresentava um fácies peculiar com hipertelorismo, estrabismo convergente e filtro longo; mamilos invertidos, distribuição peculiar do tecido gordo subcutâneo e criptorquidia (figura 1). Ao exame neurológico era notória a hipotonia axial, reflexos pouco vivos e uma rigidez à mobilização dos membros, mais acentuada a nível das articulações coxo-femorais.

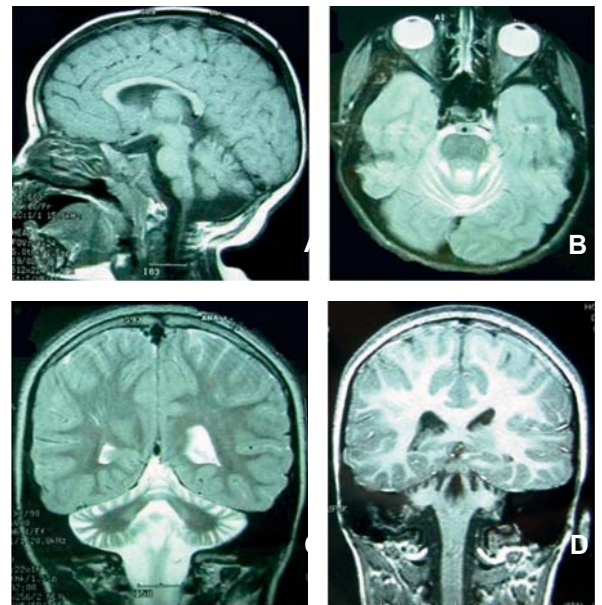
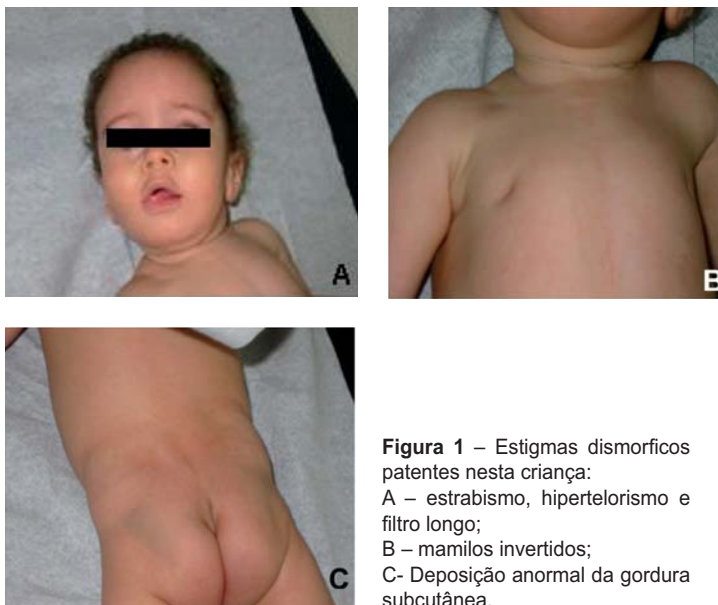
Tinha já realizado hemograma, bioquímica, equilíbrio ácido-base e cariótipo

convencional com BAR que eram normais (46,XY). Trazia também ecografia transfontanelar, abdominal e reno-pélvica normais com excepção de ligeira diminuição da ecogenicidade renal e presença de testículos laterais à bexiga.

Com a evolução verificou-se um agravamento da sintomatologia com aparecimento de crises convulsivas, ataxia, alterações esqueléticas e da função hepática.

Efectuou uma RMN Cerebral aos 6 meses de idade em que era evidente atrofia cerebelosa (figura 2).

**Que outros exames complementares de diagnóstico pediria?  
Qual o seu diagnóstico?**



**Figura 2** – RM encefálica (A – corte sagital ponderado em T1, B – corte axial ponderado em T2 e C e D – cortes coronais ponderados em T1(3D-SPGR) e T2) evidenciando a atrofia cerebelosa.

<sup>1</sup> U. Metabolismo, S. Pediatria, CHPorto, UHMPia

<sup>2</sup> Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães

<sup>3</sup> S. Pediatria, Hospital Vila Real, CHTMADouro

## DISCUSSÃO

Foi solicitado estudo metabólico com determinação da transferrina deficiente em carboidratos (CDT) cujos valores vieram aumentados. A focagem isoeletrica da transferrina realizada posteriormente permitiu chegar ao diagnóstico de um Defeito Congénito da N-Glicosilação tipo I e o estudo enzimático mostrou um defeito em fosfomanomutase 2 estabelecendo o diagnóstico de **defeito congénito da N-glicosilação tipo Ia ou PMM2 (CDG Ia)** utilizando a actual nomenclatura baseada no nome do gene.

Os defeitos congénitos da glicosilação são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por alteração na ligação ou no processamento dos oligocassacarídeos, correspondendo actualmente a grande maioria a defeitos da N-glicosilação.

Os oligossacarídeos desempenham um papel muito importante no metabolismo, estrutura e função das glicoproteínas e de outros glicocójugados, cuja distribuição é universal no organismo e aos quais se atribui uma enorme diversidade de funções. Desta forma se compreende que este tipo de doenças tenha um atingimento sistémico tão marcado e variável.

O PMM2 (CGD-Ia) - OMIM 601785, é causado pelo défice em fosfomanomutase 2, enzima codificada pelo gene PMM2 localizado no cromossoma 16p13. Tem carácter autossómico recessivo e uma incidência estimada de 1:40.000 a 1:80 000, sendo o defeito mais comum da N-glicosilação.

Apesar das manifestações clínicas poderem variar em fenótipo e gravidade, esta doença caracteriza-se de um modo geral pela presença de:

- Doença neurológica, moderada a grave
- Dismorfias, mais ou menos típicas
- Envolvimento variável de diferentes órgãos.

O envolvimento neurológico é praticamente constante, sendo os achados mais proeminentes o estrabismo, movimentos anormais dos olhos, hipotonia, atraso psicomotor, ataxia, epilepsia, episódios stroke-like e mais tardiamente neuropatia periférica. Caracteristicamente estes doentes apresentam na RMN cerebral atrofia ponto-cerebelosa e alargamento dos sulcos.

Geralmente ocorre má evolução estatura-ponderal, nos primeiros meses de vida, associada a estigmas dismórficos que nos casos típicos inclui: ponte nasal larga, pavilhões auriculares grandes e proeminentes, lábio superior fino, fronte proeminente, distribuição anormal do tecido adiposo, áreas de lipodistrofia e inversão mamilar.

O envolvimento de outros órgãos e sistemas como seja o coração, o rim, o fígado, o sistema hemático, endócrino e imunológico, levando ao aparecimento de derrame pericárdico, cardiomiopatia, síndrome nefrótica, falência hepática, alterações da coagulação ou hormonais e infecções graves é frequente.

Podem colocar-nos na pista deste tipo de doenças, alterações em parâmetros analíticos de substâncias que são glicoproteínas como a ceruloplasmina, haptoglobina,  $\alpha_2$ - macroglobulina, tiroglobulina, transcobalamina, transferrina, antitrombina, factores da coagulação, plasminogenio, proteína C e proteína S, FSH, LH, prolactina e TSH,  $\alpha_1$ - antitripsina, Complemento (C3a, C4a, C1), imunoglobulinas cuja função pode estar alterada nesta patologia.

Níveis séricos diminuídos de albumina, cobre, ferro, zinco, colesterol total, T3 e T4 são achados frequentes.

O diagnóstico faz-se pela determinação da CDT seguida da focagem isoeletrica da transferrina e posteriormente pelo doseamento da fosfomanomutase 2 em leucócitos ou fibroblastos.

O aconselhamento genético é possível e está indicado nas gestações seguintes. O diagnóstico prenatal é possível pelo estudo molecular de ADN extraído dos amniócitos ou através de biópsia das vilosidades coriônicas.

O CDG tipo Ia é a forma mais frequente de doenças da glicosilação e o único que apresenta aspectos fenotípicos característicos. Deve considerar-se a realização de rastreio de CDG em crianças com compromisso neurológico, especialmente naquelas com hipoplasia cerebelosa e distribuição anormal da gordura corporal e estigmas dismórficos.

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 177-178

## BIBLIOGRAFIA

- J. Jaeken. Congenital Disorders of Glycosylation. In *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 4th edition. 2006; 524-530.
- J. Jaeken, T. Hennet, H.H. Freeze, G. Matthijs. On the nomenclature of congenital disorders of glycosylation (CDG). *J. Inher Metab Dis*. 2008; 31:669-672.
- S. Grünwald. The clinical spectrum of phosphomannomutase 2 deficiency (CDG-Ia). *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009; 827-834.
- J. Jaeken, G Matthijs. Congenital Disorders of Glycosylation. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2001. 2:129-151.
- S. Sparks, D. Krasnewich. Congenital disorders of Glycosylation type 1a. Disponível em [www.genetest.org](http://www.genetest.org). Última actualização em Julho 2008.