

Genes Crianças e Pediatras

João Silva¹, Célia Barbosa², Sílvia Alvares³, Margarida Reis-Lima¹

Criança do sexo masculino referenciada a Consulta de Genética aos 2 anos e 9 meses por atraso do desenvolvimento psicomotor e dismorfia. Tratava-se do primeiro filho de um casal jovem, saudável e familiares em 5º grau (segundos primos). Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

A gestação decorreu sem intercorrências, tendo nascido às 39 semanas, com somatometria adequada e índice APGAR normal.

À data da primeira observação em consulta não tinha marcha autónoma, teve controle cervical aos 14 meses e sentava-se sozinho desde os 16 meses. Tinha antecedentes de várias intercor-

rências respiratórias e asma. Além do atraso de desenvolvimento e hipotonia, apresentava baixa estatura desproporcionada com membros inferiores curtos e dismorfias evidentes, nomeadamente: hipoplasia da face média, assimetria facial, fontanela anterior persistente, hipertelorismo, fendas palpebrais pequenas e com orientação para baixo, sobrancelhas largas e esparsas, ponte nasal baixa e larga, lábios grossos, palato alto e estreito, dentes hipoplásicos, pectus excavatum, mãos pequenas, de aspecto grosseiro e com dedos afunilados. A estatura evoluiu sempre abaixo do P5 mas com perímetro craniano normal no P50, macrocefalia relativa (última observação aos 14 anos).

A avaliação do desenvolvimento com Escala de Griffiths aos 3 anos revelou um nível global de 35, atraso mental grave. Dos exames complementares efectuados há a salientar a presença de insuficiência mitral ligeira que evoluiu desfavoravelmente com necessidade de intervenção cirúrgica para colocação de prótese mitral mecânica, aos 11 anos, por descompensação cardíaca. O cariótipo, estudo molecular de X-fragil e o estudo metabólico não revelaram alterações. A linguagem é actualmente muito reduzida. As características faciais ficaram mais grosseiras com a idade.

Qual é o seu diagnóstico?



Fig. 1 – Face aos 5 anos



Fig. 2 – Mão aos 5 anos



Fig. 3 – Face aos 13 anos

¹ Unidade Consulta – Instituto de Genética Médica

² Neuropediatria – Serviço Pediatria – Hospital Pedro Hispano

³ Cardiologia Pediátrica – Hospital Maria Pia

O diagnóstico deste doente é: Síndrome de Coffin-Lowry (OMIM #303600). A suspeita de diagnóstico inicial estava correcta e foi posteriormente confirmada por estudo molecular.

A sua prevalência está estimada em aproximadamente 0,5/100.000.

Trata-se de um síndrome com transmissão ligada ao X em que os indivíduos do sexo masculino afectados têm atraso mental grave e distorções afectando principalmente as mãos e a face.

As características típicas da face consistem em fronte proeminente, hipertelorismo, ponte nasal baixa, fendas palpebrais orientadas para baixo e uma boca grande com lábios grossos. Habitualmente há uma progressão com a idade ficando os doentes com aspecto facial mais grosseiro. As mãos são largas e grosseiras, com dedos a afunilados.

Outros aspectos clínicos frequentes incluem: baixa estatura (95%) mas com somatometria normal ao nascimento, pectus carinatum ou pectus excavatum (80%), cifose e/ou escoliose (80%), disfunção da válvula mitral e surdez neurossensorial.

O atraso mental é, quase invariavelmente, grave no sexo masculino enquanto que nas mulheres afectadas a capacidade intelectual varia entre o atraso grave e inteligência normal. O atraso na aquisição da linguagem é particularmente comum, quase todos os rapazes descritos têm um vocabulário muito pobre. Outras manifestações do envolvimento do SNC incluem hipotonia congénita generalizada, convulsões presentes a partir

do ano de vida e surdez neurossensorial que pode ser profunda.

O gene causal, RSK2, foi identificado em 1996, está localizado no cromossoma X na região Xp22.2 e codifica uma proteína de 740 aminoácidos.

A proteína RSK2 pertence à família das proteínas cinases de serina/treonina, fosforilam proteínas activando vias de sinalização tanto no citoplasma como no núcleo das células. As quatro proteínas RSK conhecidas no Homem têm um papel importante no controle transcripcional da expressão de genes.

Existem muitas mutações diferentes no gene RSK2 associadas ao Síndrome de Coffin-Lowry a maioria das quais presentes em apenas uma família (mutações privadas). Estranhamente, e ao contrário do que é habitual em doenças ligadas ao X, existe uma taxa alta de novas mutações (80% dos casos), ou seja, muitas vezes as mães de crianças afectadas não são portadoras somáticas da mutação. No entanto o risco de recorrência na futura descendência está aumentado pois já foi verificada a ocorrência de mosaicismo gonadal.

O diagnóstico atempado do Síndrome de Coffin-Lowry é essencial para a adequada orientação dos doentes, incluindo o rastreio de complicações específicas como a perda de audição, e para o aconselhamento genético correcto.

Há alguns factores nesta doença que tornam o seu diagnóstico difícil como o facto da maior parte dos casos ser esporádico e as características clínicas que nem sempre permitem, pelo menos

em crianças pequenas, a sua distinção de outras síndromes com atraso mental, como por exemplo o ATR-X, algumas Mucopolissacaridoses, o Síndrome de X-frágil e o Síndrome Williams.

Nascer e Crescer 2006; 15(4): 251-252

BIBLIOGRAFIA

- Firth HV, Hurst JA, Hall J (consulting editor). Oxford Desk Reference Clinical Genetics, Oxford University Press, 2005
- Hanauer A, Young ID Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. J Med Genet 2002;39:705-713
- Hunter GWA Coffin-Lowry Syndrome: A 20-Year Follow-Up and Review of Long-Term Outcomes. Am J Med Genet 2002;111:345-355
- Hunter GWA, Schwartz CE, Abidi FE (Updated 31 August 2006). Coffin-Lowry Syndrome. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 05 January 2007.
- Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations, 6th edn. Elsevier Saunders, 2006.
- Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. Copyright, INSERM 1997. Available at <http://www.orpha.net> Accessed 05 January 2007