

## Genes, Crianças e Pediatras

*C. Dias<sup>1</sup>, M. Martins<sup>1</sup>, M. Rocha<sup>1</sup>, G. Soares<sup>1</sup>, J. Pinto-Basto<sup>1</sup>, S. Gonçalves<sup>2</sup>,  
I. Carrilho<sup>3</sup>, A. Fortuna<sup>1</sup>, M. Reis-Lima<sup>1</sup>*

### CASO CLÍNICO

Criança do sexo feminino, observada em Consulta de Genética aos 2 anos de idade por atraso do desenvolvimento psicomotor, alterações visuais e obesidade.

Tratava-se da primeira filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. Restante história familiar irrelevante.

A gestação foi de termo, sem intercorrências. Nasceu de cesariana, com I. Apgar 9/10 e somatometria adequada. Logo ao nascimento foi notado nistagmo

horizontal. Mais tarde foi detectada miopia. Ao longo do primeiro ano de vida foi desenvolvendo fotofobia e obesidade. Apresentava um atraso de desenvolvimento global: sentou-se aos 10 meses, andou aos 18 meses e disse as primeiras palavras por volta dos 24 meses. Era seguida em consulta de Oftalmologia e Neuropediatria.

Ao exame objectivo apresentava fotofobia intensa, nistagmo horizontal e obesidade predominantemente troncular. Sem outras alterações ou dismorfias. O

exame do fundo ocular foi normal. A radiografia da mão era normal, sem poli-dactilia ou atraso da idade óssea. O cariótipo era normal (46,XX), assim como o estudo metabólico, incluindo aminoácidos e ácidos orgânicos, CDTs, GAA e Creatina.

RMN cerebral realizada aos 18 meses de idade sem alterações valorizáveis.

### Qual o seu diagnóstico?



Fig. 1

<sup>1</sup> Unidade de Consulta - Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

<sup>2</sup> Serviço de Oftalmologia - Hospital de Crianças Maria Pia

<sup>3</sup> Serviço de Neurologia - Hospital de Crianças Maria Pia

## SÍNDROME DE ALSTRÖM (MIM # 203800).

Trata-se de doença genética com hereditariedade autossômica recessiva. Caracteriza-se clinicamente por perda progressiva da acuidade visual provocada por distrofia retiniana ao nível dos cones-bastonetes, associada a obesidade precoce. Estão descritos mais de 350 casos em todo o mundo, estimando-se uma prevalência muito superior.

Os doentes apresentam-se tipicamente com nistagmo e fotofobia nos primeiros meses de vida. Em 70% dos casos há diminuição da acuidade auditiva que progride a partir da segunda década. Embora predominantemente neurosensorial, a surdez também pode ser mista.

A maioria dos doentes desenvolve resistência à insulina e diabetes mellitus, que pode ser acompanhada de acantose nigricans. Outras alterações endócrinas incluem hiperlipidemia, hipogonadismo hipogonadotrófico e défice de hormona de crescimento.

Mais de 60% dos doentes desenvolvem cardiomiopatia dilatada (CMD). Quase metade apresenta insuficiência cardíaca nos primeiros meses de vida, mas a maioria sobrevive, recuperando completamente a função cardíaca. Cerca de 90% dos doentes apresenta elevação das transaminases hepáticas na infância, mas a progressão para insuficiência hepática é pouco comum. Alterações pulmonares (asma, bronquite) surgem em metade dos doentes e alterações nefro-urológicas (retenção urinária, incontinência e insuficiência renal) em cerca de 40%.

Estima-se que 45% dos doentes apresentem atraso do desenvolvimento ligeiro a moderado.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Está descrita variabilidade clínica do S. Alström, com sobreposição fenotípica com o S. Bardet-Biedl. Neste último, as alterações visuais são geralmente mais tardias que no S. Alström, surgindo por volta dos 8 anos de idade, e as crianças apresentam habitualmente polidactilia pós-axial. No S. Prader-Willi, apesar de haver obesidade precoce, não se encontram as alterações visuais características do S. Alström.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Em cerca de 50% dos doentes encontram-se mutações no gene *ALMS1* localizado no cromossoma 2.

Nesta doente foi efectuado o estudo molecular\* do gene *ALMS1* que revelou uma mutação *nonsense* em homozigotia; os progenitores eram ambos portadores heterozigóticos. Este diagnóstico reafirmou o diagnóstico clínico, permitindo oferecer diagnóstico pré-natal a este casal.

## SEGUIMENTO

- Seguimento em consultas de: Pediatria, Genética, Oftalmologia, ORL, Nutrição
- Anualmente, realizar:
  - ◆ Audiometria
  - ◆ Ecocardiografia (ou semestralmente)
  - ◆ ALT, AST, GT (eco doppler hepática se elevadas)
  - ◆ Insulinemia e glicose em jejum
  - ◆ Ecografia renal e função renal
  - ◆ Função tiroideia
  - ◆ Exame neurológico
  - ◆ Implementação de medidas dietéticas e exercício físico

- Avaliação do desenvolvimento pubertário com doseamento de testosterona, FSH e LH na puberdade
- RX pulmonar e espirometria de acordo com a clínica
- Intervenção precoce nos doentes com ADPM

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Marshall J.D. *et al.* New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med.*, 2005;165(6): 675-83.
- 2 - Collin G. B. *et al.* Mutations in *ALMS1* cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nature Genet.*, 2002; 31: 74-78.
- 3 - Hearn T. *et al.* Mutation of *ALMS1*, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nature Genet.*; 2002. 31: 79-83.
- 4 - Alström Syndrome Scientific Workshop: Tests and Examinations for Alström Patients. Morrisburg, Ottawa (Canada) 2001.
- 5 - Hopkinson I. *et al.* Alström Syndrome in GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2005. Updated weekly. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed June 2005.
- 6 - Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 203800: 04/19/2004. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- 7 - Alstrom Syndrome International: <http://www.jax.org/alstrom/>

## AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Sebastien Beck, Centro de Genética Clínica (CGC), Porto

\* Estudo molecular do gene *ALMS1* efectuado no CGC