

Genes, Crianças e Pediatras

Cristina Dias¹, Manuela Santos², Manuela Vilarinho³, Rosário Santos³, Ana Maria Fortuna¹, Margarida Reis Lima¹

Criança do sexo masculino, enviado à Consulta de Genética aos 9 anos de idade por dificuldades de aprendizagem. Trata-se do 1º filho de casal não consanguíneo, com outra filha saudável. A mãe queixava-se de ter por vezes dificuldade nos movimentos das mãos. A avó materna faleceu aos 45 anos de "patologia cardíaca". Sem história familiar conhecida de doença genética ou malformações congénitas.

O doente nasceu após uma gestação sem intercorrências, parto eutócico às 39 semanas e antropometria adequada ao nascimento. Sem malformações congénitas. No período neonatal, a sucção era fraca; sem hipotonia neonatal descrita.

Relativamente ao desenvolvimento, teve controlo cervical aos 4 meses; sentou sem apoio aos 8,5 meses; marcha autónoma aos 13 meses, insegura, com quedas fáceis. Era considerado como tendo uma descoordenação nos movimentos das mãos. Avaliação do QI Global aos 9 anos:73.

Ao exame objectivo aos 9 anos e 3 meses (Figs. 1 e 2): Peso e estatura: Perc 5, PC: Perc 25-50. Face inexpressiva, palato alto e estreito, comissuras labiais inclinadas para baixo, fendas oculares ligeiramente inclinadas para baixo (com distâncias interoculares normais). Pavilhões auriculares deslocados. Auscultação cardíaca: reforço de S2. Ligeira dificuldade na extensão das

mãos após um movimento sustentado das mesmas em flexão. Alterações de comportamento: irritabilidade, comportamento opositivo e défice de atenção. Restante exame dismorfológico, físico e neurológico sem alterações.

Em resumo: criança do sexo masculino com 9 anos e 3 meses referenciado a consulta de genética por dificuldades de aprendizagem, com atraso psicomotor ligeiro, face inexpressiva, alterações do comportamento, palato alto e dificuldades no movimento das mãos.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Unidade de Consulta, Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

² Serviço de Neuropediatria, Hospital Especializado de Crianças Maria Pia

³ Unidade de Genética Molecular, Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães

O estudo molecular corroborou a hipótese clínica de **Distrofia Miotónica 1** (DM1, *Doença de Steinert*, OMIM #160900). Trata-se de doença de etiologia genética de transmissão autossómica dominante provocada por expansão patogénica de uma região repetitiva CTG na região 3'UTR do gene *DMPK* localizado em 19q13. A DM1 é das doenças neuromusculares mais frequentes, com uma prevalência estimada de 1/20000. Pode ter um envolvimento multiorgânico: neuromuscular (miotonia, diminuição da força muscular), ocular (cataratas), cardíaco (arritmia), endócrino (hipogonadismo, resistência periférica à insulina), insuficiência respiratória e do SNC (alterações cognitivas, alterações do comportamento). Classicamente divide-se em 4 subtipos de acordo com a idade de início e primeiros sintomas:

- 1) forma congénita;
- 2) forma infantil/juvenil;
- 3) forma (início em idade) adulta;
- 4) forma (início) tardia/assintomática.

Embora haja alguma correlação proporcional entre o tamanho da expansão CTG e a gravidade da doença e idade de início dos sintomas, existe grande variabilidade intra e interfamiliar. Uma expansão superior a 35 é considerada anormal. Este doente tem uma expansão de cerca de 1000 repetições.

Um indivíduo afectado tem um risco de 50% de ter um filho afectado. A expansão CTG no gene *DMPK* é instável na meiose, pelo que o alelo afectado pode sofrer uma expansão, resultando na

transmissão de um alelo com uma expansão maior e conseqüente antecipação (início mais precoce e maior gravidade na geração subsequente). Praticamente 100% dos doentes tem uma expansão detectável por técnicas de genética molecular (PCR e Southern Blot). O diagnóstico pré-natal é possível por amniocentese.

Na forma juvenil/infantil da DM1 as dificuldades escolares e face inexpressiva podem ser os primeiros e únicos sinais da doença em idade jovem. As crianças apresentam-se com dificuldades de aprendizagem em idade escolar e frequentemente com alterações do comportamento e dificuldades de socialização. Posteriormente podem surgir a diminuição da força distal e miotonia. Por esse motivo a DM1 é muitas vezes reconhecida tardiamente, principalmente quando não existe uma história familiar confirmada. A cuidadosa observação dos progenitores, assim como a referenciação a consulta de Doenças Neuromusculares e Genética são fundamentais.

Foi oferecida Consulta de Genética aos pais deste doente para observação clínica e eventual teste genético molecular e aconselhamento genético.

Ao diagnóstico recomenda-se a avaliação cardiológica (ECG, Holter e ecocardiograma), oftalmológica e analítica (nomeadamente endocrinológica) e avaliação com provas funcionais respiratórias. Não existe tratamento específico para a DM1. O seguimento destes doentes é multidisciplinar. Envolve Especialidades como a Neuropediatria e Neurolo-

gia, Cardiologia, Fisiatria, Ortopedia, Genética e frequentemente Endocrinologia e Pedopsiquiatria.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 150-151

BIBLIOGRAFIA

1. Bouhour F, Bost M, Vial C. Maladie de Steinert. Encyclopédie Orphanet. Avril 2007. Available at www.orphanet/data/patho/Pro/fr/Steinert-FRfr-Pro77v01.pdf
2. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 2000; 57: 74-82.
3. Machucha-Tzili M, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve.* 2005; 32:1-18.
4. Angeard N, Gargiulo M, Jacquete A, Radvanyi H, Eymard B, Héron D. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: is there a global impairment? *Neuromuscul Disord.* 2007;17(6):451-8.
5. Bird, TD. Updated 22 November 2005. Myotonic Dystrophy Type 1. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2007. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 01 October 2007.