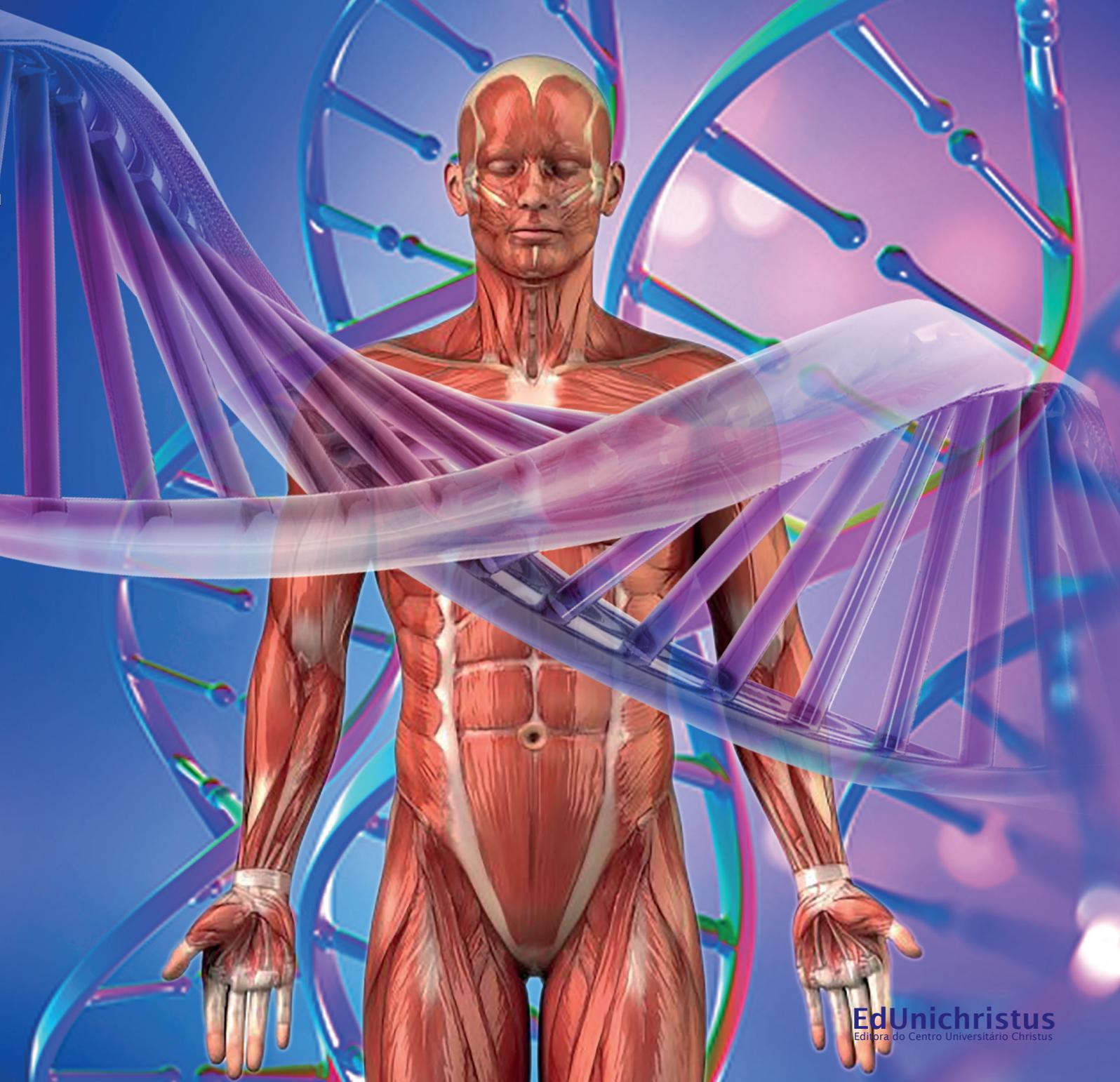


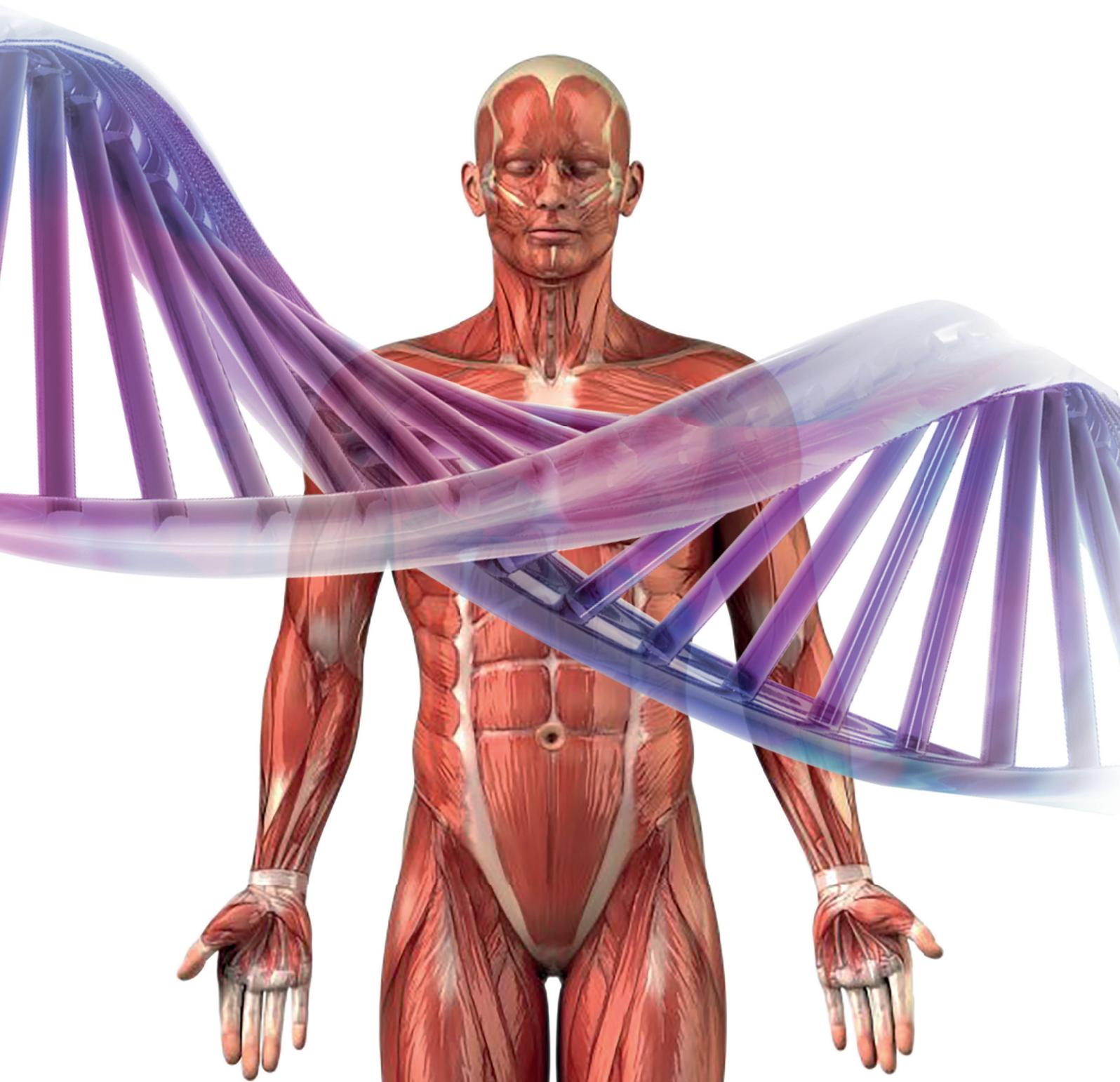
SÍNDROMES GENÉTICAS

Reconhecer para tratar



SÍNDROMES GENÉTICAS

Reconhecer para tratar



Erlane Marques Ribeiro

SÍNDROMES GENÉTICAS

Reconhecer para tratar



Fortaleza
2021

SÍNDROMES GENÉTICAS: Reconhecer para tratar
©2021 Copyright by EdUnichristus
TODOS OS DIREITOS RESERVADOS
EdUnichristus

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida total ou parcialmente, sem autorização prévia por escrito do(s) autor(es), sejam quais forem os meios empregados: xerográficos, fotográficos, mecânicos, eletrônicos, gravação ou quaisquer outros. A violação dos direitos autorais é crime estabelecido na Lei nº 9.610 de 19/02/1998 e punido pelo artigo 184 do Código Penal.

Ficha Catalográfica elaborada por
Tereza Cristina Araújo de Moura - Bibliotecária - CRB-3/884

R484s	Ribeiro, Erlane Marques. Síndromes genéticas : reconhecer para tratar [recurso eletrônico] / Erlane Marques Ribeiro. – Fortaleza : EdUnichristus, 2021. 320 p. : il 7.34 Mb; E-book - PDF ISBN 978-65-89839-12-5 1. Medicina. 2. Síndromes genéticas. 3. Tratamento. I. Título. CDD 616.042
-------	--

Editoração

Editora Universitária Unichristus – EdUnichristus
Rua João Adolfo Gurgel, 133, Cocó, Setor: Biblioteca, CEP 60192-345, Fortaleza-CE
Telefone: (85) 3265-8180
www.unichristus.edu.br – E-mail: editora02@unichristus.edu.br

Impressão

Gráfica e Editora LCR Ltda.
Rua Israel Bezerra, 633, Dionísio Torres, CEP 60135-460, Fortaleza-CE
Telefone: 85 3105.7900 – Fax: 85 3272.6069
www.graficalcr.com.br – E-mail: atendimento01@graficalcr.com.br

Nome do autor docente coordenador

Erlane Marques Ribeiro

Nome dos discentes coordenadores

Thais Gomes Silva

Thais Ferreira Campos

Letícia Chaves Macedo

Davi Torquato de Araújo Gonçalves

Francisco André Gomes Bastos Filho

Luana de Oliveira Medeiros

Clarissa Oliveira Lopes

Gabriella Maria Abreu Martins

Mariana de Souza Rocha Teixeira

Raylene Ramos Moura de Araújo

Raffaella Neves Mont'Alverne Napoleão

Ana Laura Eloia Limão

Entidade(s)

Faculdade de Medicina Unichristus

Ilustrador(es)

Marcus André de Sousa

SÍNDROMES GENÉTICAS - Reconhecer para tratar

Indicação(ões) de edição e reimpressão

Local de publicação

Fortaleza

Editora Universitária Unichristus

Ano de publicação 2021

AGRADECIMENTO

Agradecemos a nossa família e as pessoas que nos amam pelo tempo que dedicamos a essa obra e deixamos de desfrutar da companhia dos amigos e da família. Agradecemos também aos pacientes que aceitaram participar como um ato de amor para que as doenças aqui descritas sejam conhecidas e tratadas de forma adequada.

AUTORES DOCENTES

Prof Dra. Erlane Marques Ribeiro (coordenadora)

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1989), mestrado em Medicina (Pediatria) pela Universidade de São Paulo (1997) e doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2014). Membro titular da sociedade brasileira de pediatria e sociedade brasileira de genética médica. Atualmente é médica neonatologista do Hospital Geral Cesar Cals, Hospital Geral de Fortaleza e geneticista do Hospital Infantil Albert Sabin do Governo do Estado do Ceará, professora da Genética Médica da Faculdade de Medicina Unichristus, diretora do Instituto de Pesquisa, Ensino e Extensão em Ciências da Saúde. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Genética e Pediatria, atuando principalmente nos seguintes temas: genética e saúde pública, diagnóstico e tratamento de doenças genéticas, aconselhamento genético e erros inatos do metabolismo

Prof Dra. Clarissa Gondim Picanço de Albuquerque

Possui graduação em Medicina pela Universidade Estadual do Ceará (2003-2008). Residência em Genética Médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (2010-2013). Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) (2013). Doutorado em Ciências (área de atuação: Genética) pelo Programa de Pós-Graduação em Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (2017). Médica Assistente do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (2013-2018), preceptora dos Residentes de Genética Médica do HCFMRP-USP (2016-2018). Atualmente Oncogeneticista do Instituto do Câncer do Ceará (ICC). Médica Geneticista da Clínica Pediátrica Alberto Lima e Professora do curso de Medicina da Unichristus.

Prof. Dra. Ellaine Dóris Fernandes Carvalho

Residência em Genética Médica pela Universidade de São Paulo (USP-SP). Título de especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica. Estágio em Displasias Esqueléticas no Hospital Necker-Enfants Malades- Paris-França. Doutorado em Biotecnologia com ênfase em Genética Médica (Renorbio- Universidade Estadual do Ceará). Coordenadora da disciplina de Genética e Embriologia do Centro Universitário Christus (Unichristus). Membro da Sociedade Americana e Européia de Genética Médica. Médica Geneticista do Centro Oncológico Leonardo da Vinci e do Centro de Reabilitação e Estudo Odontomédico. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Genética Médica, atuando principalmente nos seguintes temas: dismorfologia, displasias esqueléticas, câncer hereditário, aconselhamento genético, erros inatos do metabolismo e pré-natal.

Prof. Dra. Maria Denise Fernandes Carvalho de Andrade

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (2001), Título de Especialista em Genética Médica (2014), Mestrado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual do Ceará na área de Biologia Molecular Humana (2004) e Doutorado em Genética pela Universidade de São Paulo - USP (2009). Tem atuado na área acadêmica de Genética Médica e na área de Inovação para desenvolvimento de novos fármacos, particularmente analgésicos e anestésicos. Foi pesquisadora principal do projeto de inovação para isolamento de novos ANALGÉSICOS de venenos, apoiado pela FINEP, a Subvenção Nacional (2008-2013). Foi coordenadora/pesquisadora do projeto de inovação para desenvolvimentos de novos ANESTÉSICOS LOCAIS apoiado pela PAPPE/FUNCAP integração (2013). Atualmente, coordena o projeto TECNOVA (2015-2016), em fase final de execução com a elaboração das patentes. É portadora das seguintes patentes, também na área de inovação com fármacos: uma depositada no Brasil (INPI: PI 09017558-5) e outras aprovadas nos Estados Unidos (Pat. US 8,541,395 B2) e Europa (Pat. EP 2440 211 B1).

AUTORES DISCENTES

Abner Pedrosa Holanda
Abraão de Freitas Pereira
Aline Farias Alexandre
Amanda Fortes Portela Ferreira
Amanda Galdino Carneiro
Amanda Gadelha Mont'Alverne
Ana Beatriz Almeida da Cunha
Ana Carolina de Souza e Silva
Ana Kamila Paiva de Souza
Ana Luiza Mapurunga Gonçalves
Anderson Costa Maia
Andreza Alves de Sousa
Arthur Sampaio Façanha
Artur Santos Gadelha
Beatrice Facundo Garcia
Beatriz Hissa Pinto
Bianca Lopes de Miranda
Camila Freitas Mesquita
Camila Ximenes Pinto
Camille Moura de Oliveira
Camilo de Souza Bessa
Carina de Oliveira Gregório
Carlos Alexandre Menezes Gomes
Carlos Otávio de Arruda Bezerra Filho
Carolina Maria Pessoa Aires
Carolina Moreira Feijó
Carolina Rodrigues de C. Carvalho
Caroline Freitas Mesquita
Daniel Levy Furtado Soares
Davi Candeira Cardoso
Davi Soéjima Correia Ramalho
Diana Lacerda Pereira
Emílio Abraão Nunes Lima
Estela Mares Santos Salmito Matos
Evisa Christal Oliveira de Paula
Francisco Alves Passos Filho
Francisco André Gomes Bastos Filho
Gabriel Duarte de Souza
Gabriel Melo Ferraz Pessoa
Gabriel Pinho Mororó
Gabriel Studart Gurgel Dias
Gabriela Lima Teles
Gabriela Silva Teles
Gabriella Enéas Peres Ricca
Gabriella Lemos Rocha
Gessica Kathelen Coelho dos Santos
Gisele Câmara
Guilherme Carneiro Teixeira
Guilherme Leite Barboza Gonçalves
Guilherme Pinho Mororó
Gustavo Sá Palácio Câmara
Herculano Pontes Barros Ribeiro
Hermano Freire Bonfim
Hugo Alencar de Andrade do Amaral
Humberto Maciel Gondim Gonçalves Filho
Iago Araújo Ferrer
Iana Miller da Silva Vasconcelos;
Isabele Fontenele de Santiago Campos
Isabele Moreno de Alencar
Ivemberg Filho
Janaina Gonçalves Cavalcante
Jessica Maria Teixeira Ribeiro
Joana Cysne Frota Vieira
João Arthur Bezerra Fernandes;
João Augusto Lima Bisneto
João Paulo Carvalho Vasconcelos
João Victor Araujo Aragão
José Davi Cavalcante de Sena
José Leonardo Gomes Rocha Júnior.
Josevaldo Monteiro Maia Filho
Júlia Couto Roriz Loiola
Júlia Maria Souto Mourão Silva;
Lana Beatriz de Oliveira Pinho Viana
Lara Justi Silva Nogueira
Larissa Alexandrino de Oliveira
Larissa Cavalcante de Sena
Larissa Oliveira Ribeiro
Larissa Pontes Correia
Leila Nascimento da Rocha
Leonardo Siqueira Albuquerque
Leonardo Tavares de Lima
Letícia Freitas Melo
Letícia Nobre Limas
Letícia Sucupira Cristino
Lília Torquillo Almeida
Lise Queiroz Lima Verde
Luana de Oliveira Medeiros
Lucas Eliel Beserra Moura
Lucas Holanda do Nascimento
Lucas Santos Girão
Luka Matheus Marques de Aquino
Marcio Ribeiro Studart da Fonseca Filho
Maria Améllya Nunes Diniz
Maria Edith Holanda Banhos
Mariana Carvalho Vasconcelos
Mariana Férrer Moreira Ciríaco

Marianna Vasconcelos Patrocínio
Marina de Andrade Barbosa
Marina Vasconcelos Sampaio
Marina Veras Coelho Aguiar
Mateus Frota
Matheus Arrais Alves
Matheus Barreira Monte
Matheus Carvalho Vasconcelos
Mayana de Barros Corrêa
Murilo Melo Chaves Filho
Nícolas Breno Gomes de Lima
Paulo Henrique Carvalho Vasconcelos
Paulo Henrique Feitosa Mascarenhas
Paulo Matheus Araújo e Silva
Pietro Soldatelli Damo
Rafael Santos Dumont Barata
Raffaella Alves Furtado
Raissa Ferreira Facundo
Rebeca Pedrosa Holanda
Ronald Bezerra Cavalcante Soares
Sabrina Soares Timbó
Sérgio Filizola Queiroz
Sérgio Lacerda
Stéphanie Háila Bezerra Castro Sá Pinheiro
Stéphanie Magalhães de Carvalho Pereira
Thainá Pompeu de Almeida
Thaís Barroso Vieira Costa
Thaís Girão Lopes
Thiago Benevides Caracas
Ticiane Freire Bezerra
Vanessa Holanda Arrais
Victoria Pinheiro Silveira Prata
Vitória Maria Batista Freite
William Arruda Tavares
Yuri Medeiros Gomes.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – ANEUPLOIDIAS

1.1. Síndrome de Down	16
1.2. Síndrome de Edwards.....	21
1.3. Síndrome de Patau	24
1.4. Síndrome de Turner.....	28
1.5. Síndrome de Klinefelter	32
1.6. Síndrome de Duplo Y	36
1.7. Síndrome de Triplo X	38

CAPÍTULO 2 – MICRODELEÇÕES

2.1. Síndrome de Prader-Willi	40
2.2. Síndrome de Miller Dieker.....	42
2.3. Síndrome de Deleção 22Q11.2	45
2.4. Síndrome de Cri du Chat.....	48
2.5. Síndrome de Angelman	50
2.6. Síndrome de Wolf-Hirschhorn	53
2.7. Síndrome de Williams.....	56
2.8. Síndrome de Alagille.....	59
2.9. Síndrome de Langer-Giedion	62
2.10. Síndrome de Smith-Magenis	65

CAPÍTULO 3 – DOENÇAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

3.1. Síndrome de Waademburg.....	68
3.2. Esclerose tuberosa.....	71
3.3. Distrofia miotônica de Steinert.....	74
3.4. Doença de Huntington.....	77

CAPÍTULO 4 – DOENÇAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS

4.1. Anemia falciforme	82
4.2. Fibrose cística	87
4.3. Ataxia de Friederich.....	90
4.4. Talassemia	93
4.5. Doença de Pompe ou Glicogenose tipo II (GSD-II).....	98

CAPÍTULO 5 – HERANÇA LIGADA AO X

5.1. Distrofia muscular de Duchenne	102
5.2. Hemofilias.....	106
5.3. Displasia ectodérmica hipohidrótica ...	110
5.4. Doença de Fabry.....	113
5.5. Raquitismo hipofosfatêmico.....	116
5.6. Síndrome de Rett.....	118

CAPÍTULO 6 – DOENÇAS MITOCONDRIAIS

6.1. Síndrome de Kearns-Sayre.....	122
6.2. Síndrome de Pearson.....	125
6.3. Deficiência de COQ10.....	127
6.4. Síndrome de Leigh	130
6.5. MERFF.....	134
6.6. MELAS.....	137

CAPÍTULO 7 – DOENÇAS MULTIFATORIAIS

7.1. Autismo	142
7.2. Fissuras orais	146
7.3. Luxação congênita do quadril.....	149
7.4. Pé torto congênito.....	152
7.5. Cardiopatia congênita.....	155
7.6. Falha de fechamento do tubo neural ...	160
7.7. Doenças de adultos	163

CAPÍTULO 8 – ONCOGENÉTICA

8.1. Síndromes de predisposição ao câncer hereditário.....	168
8.2. Síndrome de mama e / ou ovário hereditário	170
8.3. Síndrome de Lynch	171
8.4. Retinoblastoma	173

CAPÍTULO 9 – TERATOLOGIA

9.1. Síndrome Congênita Pelo Zika Vírus...	176
9.2. Síndrome de Moebius	180

9. 3. Síndrome alcoólica fetal	182
9. 4. Síndrome do Filho de Mãe Diabética	184
9. 5. Síndrome de talidomida	187
9. 6. Síndrome de fenilcetonúria materna...	189

CAPÍTULO 10 – DISMORFOLOGIA

10.1. Síndrome de Goldenhar	192
10. 2. MURCS	195
10. 3. Sequência de Pierre Robin.....	197
10. 4. Associação VACTERL	200

CAPÍTULO 11 – GENODERMATOSE

11.1. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber....	202
11. 2. Hipomelanose de Ito	206
11. 3. Incontinência pigmentar.....	208
11. 4. Epidermolise bolhosa	210
11. 5. Ictiose Tipo Feto Arlequin e Outras Ictioses.....	213
11. 6. Neurofibromatose Tipo 1(NF1) ou Doença de Von Recklingausen.....	216
11. 7. Xeroderma pigmentoso	219
11.8. Porfiria Cutânea.....	224

CAPÍTULO 12 – ENDOCRINOGENÉTICA

12.1. Síndrome Cornelia de Lange (SCDL)	228
12. 2. Hiperplasia Suprarrenal Congênita (HSRC).....	233
12. 3. Síndrome de Silver-Russell	236
12. 4. Lipodistrofia Congênita de Berardinelli-Seip	239

CAPÍTULO 13 – DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

13.1. Displasia tanatofórica	242
13. 2. Acondroplasia	246
13. 3. Picnodisostose	249
13. 4. Síndrome de Ellis-Van-Creveld	251
13. 5. Displasia diastrófica	254

CAPÍTULO 14 – DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

14.1. Síndrome de Ehlers Danlos.....	256
14. 2. Displasia cleidocraniana	261
14. 3. Síndrome de Marfan.....	265
14. 4. Osteogênese imperfeita	269
14. 5. Cutis laxa.....	273

CAPÍTULO 15 – NEUROGENÉTICA

15.1. Atrofia muscular espinhal.....	278
15. 2. Distrofias musculares congênitas	283
15. 3. Miopatias congênitas.....	285
15. 4. Malformações do SNC	289
15. 5. Holoprosencefalia.....	291
15. 6. Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1....	294

CAPÍTULO 16 – ERROS INATOS DO METABOLISMO

16.1. Leucinose.....	298
16. 2. Galactosemia	301
16. 3. Doença de Wilson.....	303
16. 4. Mucopolissacaridoses	306
16. 5. D Gaucher	310
16. 6. Fenilcetonúria.....	313
16. 7. Deficiência de Biotinidase	315
16. 8. Homocistinúria Clássica	318

PREFÁCIO

Toda iniciativa é válida para ajudar no reconhecimento de doenças genéticas nos pacientes que procuram os médicos generalista. Essa obra foi realizada com muito esmero por docentes e discentes da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Unichristus para servir como material de consulta no atendimento. Trata-se de um dos poucos livros sobre esse assunto de edição nacional. Esperamos que a didática torne a leitura agradável e que as figuras possam ajudar as famílias que tem pessoas com doenças genéticas a reduzir o tempo de odisséia em busca do diagnóstico.

CAPÍTULO 1 ANEUPLOIDIA

COORDENADORA: ERLANE MARQUES RIBEIRO

1.1. SÍNDROME DE DOWN

MATHEUS BARREIRA MONTE | RONALD BEZERRA CAVALCANTE SOARES |
ERLANE MARQUES RIBEIRO

- CID 10:** Q90.0 síndrome de Down, trissomia do 21, por não disjunção meiótica
Q90.1 síndrome de Down, trissomia do 21, por não disjunção mitótica
Q90.2 síndrome de Down, trissomia do 21, translocação
Q90.9 síndrome de Down, não especificada.

Epidemiologia

- doença genética mais prevalente no mundo
- incidência: 1/700 nascimentos (Brasil)
- prevalência: 270.000 indivíduos com S. Down (Brasil)
- sem prevalência de etnia, gênero ou classe social.

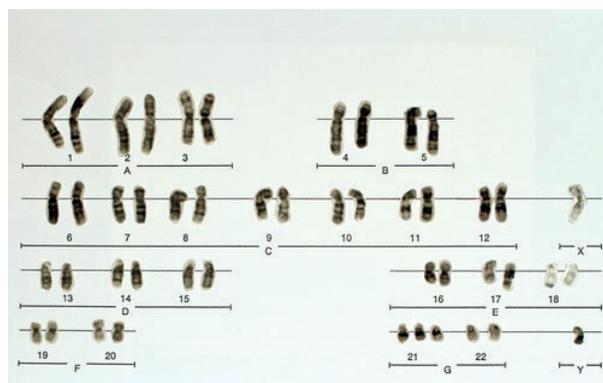
Etiologia

A S. Down é decorrente de material genético em excesso na região 21q

Quadro 1.1.1: Constituições cromossômicas da S. Down e sua frequência

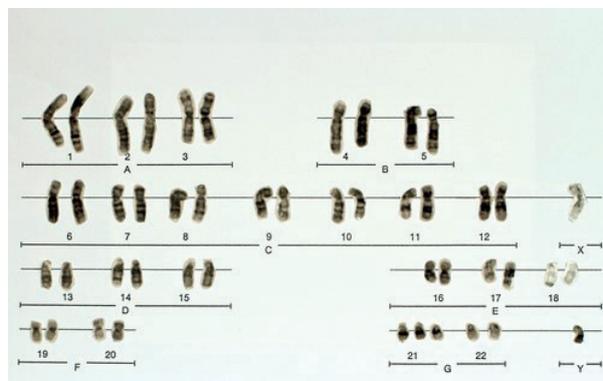
Constituição cromossômica	Frequência
Trissomia livre do cromossomo 21 (não disjunção meiótica, geralmente de origem materna)	95%
Translocação cromossômica envolvendo o cromossomo 21q e o braço longo de outro cromossomo acrocêntrico	4%
Trissomia do cromossomo 21 em mosaico (não disjunção mitótica)	1%

Figura 1.1.1: Cariotipo com banda G em indivíduo do sexo masculino com trissomia livre do cromossomo 21



Fonte: https://www.google.com.br/search?q=cariotipo+s+down&tbm=isch&ved=2ahUKewj8v8r36vjoAhVjLbkGHdJrB-QEQ2-cCegQIABAA&oq=cariotipo+s+down&gs_lcp=CgNpbW-cQAzoECAAQQzoCCABQwUFY209gt1NoAHAAeACAAZ0BiAH-1B5IBAzAuN5gBAKABAaoBC2d3cy13aXotaW1n&sclient=img&ei=KYueXryHlePa5OUP0teVCA&bih=937&biw=1920#imgcr-c=wnMx-R0FU-K8bM&imgdii=kIPhHP2OwphPiM

Figura 1.1.2: Cariotipo com banda G em indivíduo do sexo masculino com trissomia do cromossomo 21 por translocação 14,21.



Fonte: Síndrome de Down Diretrizes de atenção pucsp.br



Características clínicas

Quadro 1.1.2: Sistemas afetados e anomalias correspondentes em casos de S. Down

SISTEMA AFETADOS	ANOMALIAS
Crescimento	Microcefalia, baixa estatura, baixo peso
Musculoesquelético	Hipotonia, diástase do reto abdominal, braquidactilia, clinodactilia do 5 dedo das mãos, prega simiesca nas mãos, aumento da distância entre o halux e segundo pododáctilo, frouxidão ligamentar, instabilidade atlanto-axial
Neurológico	deficiência intelectual, convulsões (3-15%), Alzheimer precoce
Craniofacial	face achatada (50,9%), braquicefalia (70%), fechamento tardio das fontanelas, nariz pequeno com ponte nasal baixa (65%), hipoplasia da face média, micrognatia, excesso de prega de pele no pescoço
Oftalmológico	Erros de refração (50%), Cataratas (15%), Estrabismo (47%), Obstrução do ducto nasolacrimal (36%), Nistagmo (16%), fissuras palpebrais oblíquas (80%), epicanto (50%), Manchas de Brushfield
Audiológico	Orelhas pequenas, lobos auriculares reduzidos ou ausentes, perda de audição do tipo condutiva, mista ou neurossensorial, acúmulo de líquidos no ouvido médio, hipoplasia/dislplasia do ouvido interno
Odontológico	hipoplasia de dentes, doenças periodontais, macroglossia (83%), língua fissurada (79%), gengivite marginal (93%), microdontia (63%), hipodontia (41%), mordida aberta anterior (23%), periodontite (11.5%), gengivite marginal (93%), microdontia (63%), hipodontia (41%), mordida aberta anterior (23%), periodontite (11.5%)

Cardiovascular	defeito do septo atrioventriculares (45%), septos interventriculares (35%), doença celíaca
Respiratório	Apneia obstrutiva do sono (30-50%), hipertrofia de amígdalas e adenoides, Infecções respiratórias de repetição
Gastrointestinal	Obstrução intestinal, fistula traqueoesofágica, hérnia diafragmática, estenose pilórica, atresia do esôfago, duodeno e ânus
Genitourinário	Pênis pequeno, microrquidia, deficiência gonadal primária, esterilidade masculina, hipogonadismo e amenorreia primária, displasia renal cística, agenesia renal, obstrução uretral e hidronefrose
Endocrinológico	hipotireoidismo e hipovitaminose D e A
Hematológico	LLA, LMA
Imunológico	Deficiência de linfócitos B e T e de células fagocítias
Psiquiátrico	distúrbios alimentares, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo em adultos

Figura 1.1.3: Face característica de lactente com S. Down



Fonte: arquivo próprio com permissão

Figura 1.1.4: Prega única na mão ou prega semiesca



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Figura 1.1.5: Criança com S. Down evidenciando excesso de prega de pele no pescoço



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Figura 1.1.6: Distância aumentada entre o halux e o 2º artelho



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Figura 1.1.7: Aspecto da língua de adolescente com S. Down



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Diagnóstico Pré-natal

Quadro 1.1.3: Exames de triagem e de diagnóstico nos casos de S. Down

TRIAGEM	DIAGNÓSTICO
Translucência nucal	Estudo citogenético (cariótipo) em material de placenta, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical
Teste do perfil biofísico fetal	FISH
Teste do perfil bioquímico do primeiro trimestre e segundo trimestre	NIPT
Medida do osso nasal	CGH array

FISH

Utilizam-se sondas fluorescente específicas para uma sequência de DNA. Se houver a presença de genes característicos da síndrome, as sondas se juntam a eles e aparecem como pontos fluorescentes. No caso de S. Down, aparecerá 3 marcações fluorescentes ao microscópio.

Translucência nucal (TN)

A TN é um exame que visualiza a quantidade de líquido na região cervical do feto, feita no primeiro trimestre de gestação. O exame é feito a partir da medida entre a prega nucal e o osso da coluna cervical da criança e é útil também na detecção de problemas fetais cardíacos, linfáticos e outras doenças genéticas. A sensibilidade é de 70% e a normalidade é menor que 2,5 mm. Atualmente, softwares são capazes de comparar essa medida com outras variáveis e determinar a probabilidade de se ter S. Down.

Detecção no primeiro trimestre de inibina A, hCG, ASF, Estriol livre e PPAA no sangue materno:

- A Proteína Plasmática A Associada à Gravidez (PPAA) estará baixa em mulheres com fetos em mesma condição.
- A inibina A está elevada e pode confundir com CA de ovário, que também altera esse marcador.

Detecção no segundo trimestre através da medida de hCG, ASF, Estriol livre no sangue materno:

- A Alfafetoproteína sérica fetal no paciente com S. Down deve estar reduzida (aproximadamente 30%, sendo o valor normal 0,5 para mães mais jovens e 0,9 para mães >35anos).
- O Estriol Não Conjugado pode estar reduzido. Outras etiologias que causam essa alteração são Síndrome de Edwards, Pré-Eclâmpsia, Anemia e Disfunção Renal.
- A gonadotrofina coriônica permanece elevada em gravidez de feto com trissomia do cromossomo 21. Esse hormônio é padrão ouro nos teste de gravidez.

Teste de DNA fetal (NIPT)

No plasma materno podem ser encontrados fragmentos de DNA fetal advindos da placenta, a partir da sétima semana.

Exames Complementares Indicados

- cariótipo com banda G do paciente colhido no sangue periférico
- hemograma semestralmente no primeiro ano e anualmente para investigar alterações hematológicas, como reações leucemóides, presente em 10% dos pacientes.

- ecocardiograma no período neonatal para diagnóstico de cardiopatias congênitas com a presença ou não de sopros cardíacos.
- hormônios tireoidianos (T4 e TSH)
- avaliação da acuidade auditiva e visual anual
- Rx de coluna cervical em PA perfil e oblíqua para avaliar instabilidade atlantoaxial a partir de 4 anos de idade
- dosagem da Glicemia de Jejum, Triglicerídeos, Lipidograma e avaliação do IMC a partir da segunda década de vida

Tratamento

- Acompanhamento ambulatorial com equipe multidisciplinar dependendo das co-morbidades.
- Tratamentos cirúrgicos: nos casos de malformações cardíacas e/ou intra-abdominais
- Dieta e atividade: Devido à alta prevalência de obesidade e doença celíaca, é necessário que esses pacientes tenham suas dietas monitoradas, de preferência acompanhados por nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e educadores físicos.
- Incentivo a escola normal, aquisição de emprego
- Orientação sexual

Prognóstico

- melhora na qualidade de vida
- aumento na expectativa de vida, passando de cerca de 25 anos, no fim do século XX, para mais de 60 anos de idade
- principal causa de mortalidade: doenças cardíacas congênitas e distúrbios respiratórios (<1ano)
- complicações que surgem em adultos estão associadas à deficiência visual, à epilepsia e à restrições de mobilidade
- risco de infecção relacionado a resposta imune inadequada

Aconselhamento genético/risco de recorrência

Quadro 1.1.4: Risco de recorrência nos casos de S. Down dependendo da constituição cromossômica do filho anterior com S. Down

CONSTITUIÇÃO CROMOSSÔMICA DO FILHO AFETADO POR S. DOWN	RISCO DE RECORRÊNCIA
Trissomia livre do cromossomo 21	1%
Translocação cromossômica envolvendo o cromossomo 21q e o braço longo de outro cromossomo acrocêntrico	depende do cariótipo dos pais, se um dos dois tiver translocação balanceada, o risco é maior. Se o cariótipo dos pais for normal, a mutação fpi nova com risco de recorrência desprezível.
Mosaicismo	desprezível

Quadro 1.1.5.: Risco de ocorrência nos casos de S. Down dependendo da constituição cromossômica dos genitores

Genótipo de genitores	Risco de ocorrência
Mãe com translocação balanceada	15%
Pai com translocação balanceada	5%
Translocação t(21;21) em um dos genitores	100%
Cariótipo normal da mãe e do pai	<1%
Mosaicismo gonadal	3%

Tabela 1.1.1: Risco de ter uma criança com Síndrome de Down segundo a idade materna

IDADE MATERNA	RISCO DE SÍNDROME DE DOWN	
	ÀS 12 SEMANAS	NO NASCIMENTO
20	1:1070	1:1530
25	1:950	1:1350
30	1:630	1:900
32	1:460	1:660
34	1:310	1:450
35	1:250	1:360
36	1:200	1:280
38	1:120	1:170
40	1:70	1:100
42	1:40	1:55
44	1:20	1:30

Fonte: https://www.germanodesousa.com/static/images/germanodesousa_diagnostico_Pre_Nata_1.jpg

Diagnóstico diferencial

Quadro 1.1.6: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Down segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
S. Zellweger	Face semelhante a S. Down	Hepatomegalia, nefropatia
Síndrome XXXXX	Face semelhante a S. Down, deficiência intelectual	Cariótipo não apresenta trissomia do cromossomo 21

REFERÊNCIAS

- ARUMUGAM, Ashokan *et al.* **Down syndrome:** a narrative review with a focus on anatomical features.: [s.l.]: Clinical Anatomy, v. 29, p. 568-577, nov./dec.2015.
- ASIM, Ambreen *et al.* **Down syndrome:** an insight of the disease. [s.l.]: Journal of biomedical science, v. 22, n.41, p. 1-9, apr./june.2015.
- BENHAOURECH, Sanaa; DRIGHIL, Abdenasser; HAMMIRI, Ayoub El. **Congenital heart disease and Down syndrome:** various aspects of a confirmed association. [s.l.]: Cardiovascular Journal of Africa, v. 27, n. 5, p. 287-290, mar.2016.
- BREATHNACH, Fionnuala M.; MALONE, Fergal D. **Screening for aneuploidy in first and second trimesters:** is there an optimal paradigm? [s.l.]: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, v. 19, n. 2, p. 176-182, apr.2007.
- COLVIN, Kelley L.; YEAGER, Michael E. **What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease.** [s.l.]: European Respiratory Review, v. 26, n. 143, p. 160098, nov.2017.
- CUCKLE, Howards; WALD, Nicholas J.; LINDENBAUM, Richard H. **Maternal serum alpha-fetoprotein measurement:** a screening test for Down syndrome. [s.l.]: The Lancet, v. 323, n. 8383, p. 926-929, apr.1984.
- DOWN, J. Langdon H. **Observations on an ethnic classification of idiots.** London: Journal of mental science, v. 13, n. 61, p. 121-123, apr.1867.
- GRIECO, Julie *et al.* **Down syndrome:** cognitive and behavioral functioning across the lifespan. [s.l.]: American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, v.169, n. 2, p. 135-149, may.2015.
- KAZEMI, Mohammad; SALEHI, Mansoor; KHEIRROLLAHI, Majid. **Down Syndrome:** current status, challenges and future perspectives. [s.l.]: International Journal of Molecular and Cellular Medicine, v. 5, n. 3, p. 125-133, summer 2016.
- LOTT, Ira T. **Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span.** [s.l.]: Progress in brain research, v. 197, p. 101-121, 2012.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.; HAMOSH, Ada. Citogenética Clínica: Distúrbios dos Autossomos e dos Cromossomos Sexuais. In: NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 89-94.
- OTTO, Paulo A.; MINGRONI NETTO, Regina C.; OTTO, Priscila G. Doenças. Produzidas por defeitos dos autossomos. In: _____; _____; _____. **Genética Médica.** São Paulo: Roca, 2013. p. 79-90.
- PAGANA, Kathleen D.; PAGANA, Timothy J. **Mosby's diagnostic and laboratory test reference.** 11th ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de Atenção à pessoa com Síndrome de Down.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
- PEREZ, Ana Beatriz A.; SOBREIRA, Nara Lygia M.; CANÓ, Talyta M. Síndromes Malformativas. In: BRUNONI, Decio; PEREZ, Ana Beatriz A; SCHOR, Nestor. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM.** Barueri: Manole, 2013. p. 231-238.
- SERRUYA, Suzanne J.; LAGO Tânia Di Giácomo; CECATTI José G. **O panorama da atenção pré-natal no Brasil e o Programa de Humanização do Pré-natal e Nascimento.** Recife: Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 4, n. 3, p. 269-279, jul./set.2004.
- SCOTT, Melissa *et al.* **"I have a good life":** the meaning of well-being from the perspective of young adults with Down syndrome. [s.l.]: Disability and rehabilitation, v. 36, n. 15, p. 1290-1298, oct./nov.2014.
- WARD, O. C. **John Langdon Down:** The man and the message. [s.l.]: Down Syndrome Research and Practice, v. 6, n. 1, p. 19-24, 1999.

1.2 SÍNDROME DE EDWARDS

LUKA MATHEUS MARQUES DE AQUINO | WILLIAM ARRUDA TAVARES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: Q91.3

Epidemiologia

- segunda trissomia mais comum nos seres humanos
- incidência= 1/6.000 a 1/8.000 nascidos vivos.
- predomínio do sexo feminino na razão de 3:1.
- a idade materna avançada predispõe o aparecimento da doença. Em 63% dos fetos as mães tem > 35 anos.

Etiologia

- o fenótipo é resultado da trissomia livre (94%), em mosaico (4%) ou parcial do 18q (2%).
- o cromossomo extra é decorrente da não disjunção de origem materna.
- 50% dos erros não-disjuncionais na oogênese ocorrem na meiose II, ao contrário de outras trissomias humanas onde o erro é mais frequente na meiose I.
- em menos de 5% ocorre uma trissomia em mosaico em que uma parte das células possui trissomia completa do cromossomo 18 e uma linha celular é normal.
- A maioria dos casos com trissomia parcial do braço longo do cromossomo 18 é resultante de uma translocação balanceada dos pais.

Características clínicas

Tabela 1.2.1: Frequência dos achados clínicos na trissomia 18

Achados clínicos	Trissomia 18 (%)
Criptorquidia	100
Unhas hipoplásicas	100
Deficiência de crescimento	96
Micrognatia	96
Occipital proeminente	91
Hipertelorismo mamário	90
Anomalias cardiovasculares	85-90
Camptodactilia com sobreposição de dedos	89
Orelhas malformadas	88
Boca pequena	86
Luxação congênita de quadril	82

Fissuras palpebrais estreitas	80
Calcâneo proeminente	77
Hálux dorso-fletido	75
Microcefalia	70
Esterno curto	68
Hérnia umbilical ou inguinal	67
Hipertonia	60
Pé em mata-borrão	10-50
Anomalias renais	30
Defeito radial de membros	5-10

Figura 1.2.1: Posição típica dos dedos de uma criança com S. Edwards (2º e 5º dedos sobre o 3º e 4º dedos das mãos)



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Figura 1.2.2: Face típica de criança com S. Edwards



Fonte: Arquivo próprio com permissão

Anomalias ocasionais

Algumas apresentações clínicas mais incomuns estão presentes em uma pequena parcela dos acometidos pela Síndrome de Edwards. como catarata, aplasia ou hipoplásia radial, polimicrogria, hipoplasia cerebelar, agenesia do corpo caloso, espinha bífida, microftalmia e opacidade corneana.

Exames laboratoriais

Pré-natal:

Quadro1.2.1: Exames de triagem e de diagnóstico nos casos de S. Edwards

TRIAGEM	DIAGNÓSTICO
Translucência nucal	Estudo citogenético (cariótipo) em material de placenta, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical
Teste do perfil biofísico	FISH
Teste do perfil bioquímico do primeiro trimestre	NIPT
Ultrasonografia morfológica	CGH array

Pós-natal:

- O cariótipo com banda G no sangue periférico é o padrão-ouro para o diagnóstico de S. Edwards no paciente. Outros exames podem ser indicados para avaliar co-morbidades e malformações associadas.

Tratamento

- Depende das co-morbidades.
- Devido ao mau prognóstico, evita-se tecnologias assistivas de alta complexidade e procedimentos invasivos.
- Indica-se cuidados paliativos

Prognóstico

- 2,5% dos fetos com T18 sobrevivem até o nascimento e 30% dos que vivem até o segundo trimestre de gestação chegam a nascer.
- 50% das crianças com T18 vivem > 1 semana e 5-10% sobrevivem > 1 ano.
- complicações respiratórias ou cardiovasculares são as principais causas de mortalidade
- 100% dos casos tem deficiência intelectual grave.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

Quadro 1.2.2: Risco de recorrência para S. Edwards segundo o genótipo do filho anterior com S. Edwards

Genótipo do filho anterior afetado pela S. Edwards	Risco de recorrência para outro filho ser afetado pela S. Edwards
Trissomia livre do cromossomo 18	desprezível

Mosaicismo com células normais e células com trissomia livre do cromossomo 18	desprezível
Translocação não balanceada envolvendo material extra para região 18q12-qter	Depende do cariótipo dos pais, sendo desprezível se o cariótipo dos pais é normal e aumentado se um dos pais tiver translocação balanceada

Diagnóstico diferencial

Quadro1.2.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Edwards segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhanças	Diferenças
S. Pena-Shokeir tipo 1	Fenótipo externo	Cariótipo normal, herança autossômica recessiva
sequência de acinesia fetal	Fenótipo externo	Cariótipo normal
CHARGE	Malformações congênitas	Cariótipo normal, sobreposição de dedos segundo e quinto sobre o quarto
artrogripose tipo 1 distal	Postura da criança	Cariótipo normal
VACTERL	Anomalias congênitas múltiplas	Cariótipo normal

REFERÊNCIAS

CAREY, John C. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. *In*: CASSIDY Suzanne B.; ALLANSON Judith E. **Management of genetic syndromes**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 2010. p. 807–823.

PARKER, Samantha E. *et al.* **Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006**. [s.l.]: Birth Defects Research A Clinical and Molecular Teratology. v. 88, n. 12, p. 1008-1016, july/sept.2010.

GEIPEL, Annegret. *et al.* **Nuchal fold thickness, nasal bone absence or hypoplasia, ductus venosus reversed flow and tricuspid valve regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 in the early second trimester**. [s.l.]: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. v. 35, n. 5, p. 535-539, feb./may.2010.

VENDOLA, Catherine. *et al.* **Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18 and 13**. [s.l.]: American Journal of Medical Genetics A. v. 152A. n. 2, p. 360-366, jan.2010

- IRVING, Claire. *et al.* **Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18:** a population-based study over 23 years. [s.l.]: The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine. v. 24, n. 1, p. 137-141, apr.2010.
- ROSA, Rafael F. M. *et al.* **Trisomy 18:** review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. São Paulo: Revista Paulista de Pediatria, v. 31, n. 1, p. 111-120, jan./mar.2013.
- CHEN, Eric Z. *et al.* **Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing.** [s.l.]: PLoS One, v. 6, n. 7, e21791, july.2011.
- MORRIS, Joan K.; SAVVA, George M. **The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18.** [s.l.]: American Journal of Medical Genetics Part A, v. 146^a, n. 7, p. 827–832, apr.2008.
- CAREY, John C. **Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13:** striving for balance. [s.l.]: Current Opinions in Pediatrics, v. 24, n. 6, p. 672-678, dec.2012.
- JANVIER, Annie; FARLOW, Barbara; WILFOND, Benjamin S. **The experience of families with children with trisomy 3 and 18 in social networks.** [s.l.]: Pediatrics. v.130, n. 2, p. 293–298, aug.2012.
- NELSON, Katherine E.; HEXEM, Kari R.; FEUDTNER, Chris. **Inpatient hospital care of children with trisomy 13 and trisomy 18 in the United States.** [s.l.]: Pediatrics. v. 129, n. 5, P. 869-876, may.2012.
- MERRITT, Allen T. *et al.* **Trisomy 18 and trisomy 13:** treatment and management decisions. [s.l.]: Neo-Reviews. v. 13, n. 1, e40-e48, jan.2012.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 525.
- ZEN, Paulo Ricardo G. *et al.* **Unusual clinical presentations of patients with Patau and Edwards syndromes: a diagnostic challenge?** São Paulo: Revista Paulista de Pediatria. v. 26, n. 3, p. 295-299, sept.2008.
- GOC, Barbara. *et al.* **Trisomy 18 in neonates:** prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome. [s.l.]: Journal of Applied Genetics. v. 47, p. 165-170. june.2006.
- GORLIN, Robert J. COHEN JUNIOR, Michael; HENNEKAM, Raoul C. M. **Syndromes of the head and neck.** 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.

1.3. SÍNDROME DE PATAU

LETÍCIA NOBRE LIMAS | LARA JUSTI SILVA NOGUEIRA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q91.7

Epidemiologia

- Incidência: 1/7000 nascimentos.
- Terceira trissomia autossômica mais comum
- Uma das principais causas de aborto nos primeiros meses da gravidez.
- Maior frequência no sexo feminino.
- Mais comum em gestantes com idade > 35 anos.

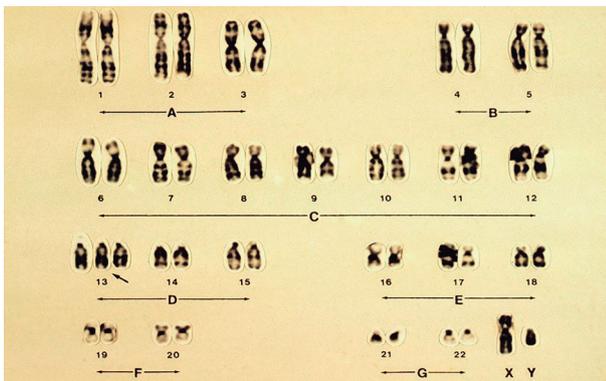
Etiologia

- A síndrome de Patau resulta da trissomia do cromossomo 13 que pode ser decorrente de várias constituições cromossômicas diferentes.

Quadro 1.3.1: Características dos diferentes tipos de constituição cromossômica na S. Patau

Constituição cromossômica	Relação com idade materna avançada	Causa da mutação	Frequência
trissomia livre do cromossomo 13	Sim	não-disjunção na segunda divisão meiótica materna	75%
Translocação Robertsonianas	Não	fusão de dois cromossomos acrocêntricos	20%
Mosaicismo	não	Mutação nova; erro na mitose	5%

Figura 1.3.1: Cariótipo com banda G de indivíduo do sexo masculino com trissomia livre do cromossomo 13.



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.msmanuals.com%2Fpt-pt%2Fprofissional%2Fpediatria%2Fanomalias-gen%25C3%25A9ticas=-e-cromoss25%3C25%4Bmicas2%Ftrissomia-do13-&psig-AOvVaw39IG3IsrpEF7XOtrv1Srln&ust=1587535216754000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxq-FwoTCPC-xtrr-OgCFQAAAAAdAAAAABAD>

Características clínicas

As características clínicas principais são microftalmia, fissura labiopalatal e polidactilia.

Tabela 1.3.1: Características clínicas da S. Patau

Características clínicas	
Pré-natal	aumento da translucência nucal; restrição de crescimento intra-uterino, holoprosencefalia; órbitas pequenas; lábio leporino, cardiopatia, polidactilia
Crescimento	Microcefalia; Retardo do crescimento
Neurológicas	Retardo mental grave. Holoprosencefalia (29%) Hipotonia
Face	Aplasia de couro cabeludo; Fronte em declive; Raiz nasal proeminente; fissura labiopalatal; micrognatia; Pescoço curto
Oftalmológicas	Microftalmia; Coloboma da íris; Hipotelorismo
Dermatológicas	Hemangiomas capilares
Audiológicas	Malformação das orelhas e baixa implantação
Respiratórias	Episódios de apnéia
Cardíacas	Comunicação interventricular; Comunicação interatrial Persistência do canal arterial; Ventrículo esquerdo hipoplásico e defeito do septo ventricular
Musculoesqueléticas	Polidactilia; Hérnias umbilical e inguinal; Pés em cadeira de balanço (25%); Mãos fechadas com sobreposição dos segundo e quinto dedos sobre o terceiro e quarto
Genitourinárias	Criptorquia; Útero bicórneo; Ovários hipoplásicos e rins policísticos

Figura 1.3.2: Face de 3 crianças diferentes com Síndrome de Patau mostrando gravidades diferentes do fenótipo (bloco superior) e abaixo aplasia de couro cabeludo (à esquerda) e polidactilia (à direita).



Fonte: Arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Quadro 1.3.2: Alterações encontradas nos exames em casos de S. Patau

Tipo/exame	Alterações encontradas
Ultrassonografia	Malformações congênitas citadas no período pré-natal da tabela acima
Rastreamento biofísico entre 10-14 semanas (translucência nucal)	A medida de 2,5mm diferencia as mulheres de risco maior para fetos com cromossomo-patia; medidas acima de 5 mm aumentam a probabilidade de aborto espontâneo.
Rastreamento bioquímico	Redução de PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) e aumento de β hcg livre no perfil bioquímico no primeiro trimestre. Aumento da dosagem da alfa-fetoproteína no soro materno, de estriol livre baixa e de gonadotrofina coriônica alta no perfil bioquímico tardio (15 ^a -20 ^a semanas de gestação)
Cariótipo com banda G	Padrão ouro para o diagnóstico. Realizado a partir de células do viló coriônico, líquido amniótico ou cordão umbilical. Resultado em 30 dias. Menor custo.
FISH (Hibridização por fluorescência in situ)	Específico para regiões centroméricas incluindo cromossomo 13. Padrão ouro para o diagnóstico. Realizado a partir de células do viló coriônico, líquido amniótico ou cordão umbilical. Resultado em 14 dias.
CGH microarray	Usado principalmente no diagnóstico pré-implantação

Tratamento

- Os procedimentos cirúrgicos dependerão da natureza e gravidade das anormalidades anatômicas e seus sintomas associados.
- Instituir cuidados paliativos objetivando menor sofrimento e melhor qualidade de vida.

Prognóstico

- A sobrevivência não vem sofrendo grandes alterações com a melhoria dos cuidados médicos.

Quadro 1.3.3: Frequência de óbito de acordo com a idade nos casos de S. Patau

Tempo de vida	Frequência de óbito (%)
1 semana	30-60
1 mês	20-40
1 ano	3-10

- A maioria dos afetados não atinge os marcos do desenvolvimento normal.
- Em casos de translocação parcial no braço curto (p) os sintomas normalmente são amenizados e o prognóstico é mais favorável.
- Se for no braço longo (q) os sintomas são semelhantes à trissomia total com expectativa de vida reduzida.
- Nos casos de mosaicismo a expressão é variável.
- Aconselhamento genético/risco de recorrência

O aconselhamento genético com determinação do risco de recorrência depende do resultado do cariótipo do afetado, conforme o quadro abaixo.

Quadro 1.3.4: Risco de recorrência segundo a alteração cromossômica nos casos de S. Patau

Alteração cromossômica	Risco de recorrência em relação a população geral
Trissomia livre	Menor
Translocação robertsoniana t(13q14) t(13q13q)	Maior (cerca de 5% e 20% para aborto) A maioria é de novo Todos os filhos serão afetados ou aborto
Mosaicismo	Menor

- No caso de translocações Robertsonianas, o estudo dos cromossomos dos pais é sempre indicado para excluir a possibilidade de que um deles seja portador de translocação balanceada.

Diagnóstico diferencial

Quadro 1.3.5: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Patau segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
S. Edwards	micrognatia, microcefalia, retardo do crescimento, pescoço curto, orelhas anormais, pés arqueados, defeitos cardíacos e renais	Cariótipo: trissomia do cromossomo 18

Pseudotrisomia 13 (síndrome da holoprosencefalia-polidactilia)	Fenótipo de trissomia 13	Cariótipo normal
S. Smith-Lemli-Opitz	retardo mental, atraso no desenvolvimento neurológico, microcefalia, micrognatia e orelhas com rotação incompleta, anomalias genitais	ptose palpebral, sindactilia do 2º e 3º dedos dos pés

REFERÊNCIAS

BERG, Bruce O. Chromosomal Abnormalities and Neurocutaneous Disorders. *In: GOETZ, Christopher G. Textbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 683-697.

BOUS, Sophia M. et al. **Holoprosencephaly-polydactyly/pseudotrisomy 13**: a presentation of two new cases and a review of the literature, [s.l.]: Clinical Dysmorphology, v. 21, n. 4, p.183-190, oct.2012.

BROMLEY, Bryann; BENACERRAF, Beryl. Chromosomal Abnormalities. *In: RUMACK, Carol M.; LEVINE, Deborah. Diagnostic Ultrasound*. Philadelphia: Mosby, 2011. p. 1119-1144.

CORDERO, Dwight R. et al. **Holoprosencephaly-Polydactyly Syndrome: In Search of an Etiology**. [s.l.]: European journal of medical genetics. v.51, n. 2, p. 106-112, mar./apr.2017.

HERTZBERG, Barbara S.; Chromosome Abnormalities: Assessment for Aneuploidy. *In: HERTZBERG, Barbara S.; MIDDLETON, William D. Ultrasound: The Requisites*. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 512-526

HOULIHAN, Orla A.; O'DONOGHUE, Keelin. **The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13**; a retrospective case series. [s.l.]: BMC Pregnancy Childbirth. v.13, n. 209, nov.2013.

JETHVA, Reena.; MUCHA-LE NY, Bettina. Chromosomal Abnormalities. *In: FLORIN, Todd A. et al. Netter's Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 745-751.

JONES, Kenneth L. Chromosomal Abnormality Syndromes Identifiable on Routine Karyotype. *In: JO-*

- NES, Kenneth L.; JONES, Marilyn C.; CASANELLES, Miguel D. C. **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. p. 7-83.
- NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS. **Trisomy 13 syndrome**. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/trisomy-13-syndrome/>. Acesso em: 30 mar.017.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- PEROOS, Sherina. *et al.* **Longevity and Patau syndrome: what determines survival?** Case Reports, [s. l.]: BMJ Case Reports. v. 2012, n. 61, p.1-4, dec.2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-06-2011-4381>. Acesso em: 21 nov. 2018.
- PINTO JUNIOR, Walter. **Diagnóstico pré-natal**. São Paulo: Ciência & saúde coletiva. v. 7, n. 1, p. 139-157, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000100013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 18/ jan. 2018.
- ROSA, Rafael F. M. *et al.* **Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos**. São Paulo: Revista paulista de pediatria. v. 31, n. 1, p. 111-120, mar.2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822013000100018&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 jan. 2018.
- ROSA, Rafael F. M. *et al.* **Gestational, perinatal and family findings of patients with Patau syndrome**. São Paulo: Revista paulista de pediatria. v. 31, n. 4, p. 459-465, dec.2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822013000400459&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 jan. 2018.
- SCALCO, Fernanda B. *et al.* **Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical findings in Brazilian patients**. São Paulo: Genetics and Molecular Biology. v. 29, n. 3, p. 429-436, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572006000300003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 18 nov. 2018.
- SHAFFER, Lisa G.; BEJJANI, Bassem A. **Development of new postnatal diagnostic methods for chromo- some disorders**. [s. l.] Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. v. 16, n. 2, p.114-118, abr.2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.11.001>. Acesso em: 20 set.2018.
- SPRINGETT Anna, *et al.* **Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 European countries, 2000-2011**. [s. l.]: American Journal of Medical Genetics Part A. v. 167, n. 12, sept.2015.
- ZEN, Paulo Ricardo G. *et al.* **Apresentações clínicas não usuais de pacientes portadores de síndrome de Patau e Edwards: um desafio diagnóstico?** São Paulo: Revista Paulista de Pediatria, v. 26, n. 3, p. 295-299, sept.2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822008000300015&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 21 nov. 2018.
- NEVES, Saira.M.N.; GUEDES, Roberto M.C. **Hibridização in situ fluorescente: princípios básicos e perspectivas para o diagnóstico de doenças infecciosas em medicina veterinária**. São Paulo: Arquivos do Instituto Biológico. v. 79, n. 4, p. 627-632, out./dec.2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-16572012000400023&lng=en&nrm=iso. Access on 04 Nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-16572012000400023>. Acesso em: 10 dez. 2018.
- IGNOROSA-NAVA, C. A.; GONZÁLEZ-JUÁREZ, L. **Cuidados paliativos para una muerte digna: estudio de un caso**. México: Enfermería Universitaria. v. 11, n. 3, p. 110-116, july/ sept.2014. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-70632014000300006&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 03 nov. 2017.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA CONSULTA. Consulta nº 86.176/2014; Assunto: **Sobre o atendimento de RN portador de síndrome genética com quadro clínico caracterizado por múltiplas malformações atendido em UTI pediátrica/neonatal**. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/pareceres/crmsp/pareceres/2014/86176_2014.pdf. Acesso em: 03 nov. 2017.

1.4. SÍNDROME DE TURNER (ST)

GABRIELA SILVA TELES | LARISSA CAVALCANTE DE SENA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q96

Epidemiologia

- A monossomia do X (45X) tem incidência de 0,47/1.000 ou 1/2.130 nascidas vivas, estimando-se que existam, em todo o mundo cerca de 1,5 milhões de casos.
- 99% dos conceptos 45X são abortados espontaneamente.

Etiologia

Tabela 1.4.1: Constituições cromossômicas da S. Turner e suas causas

Constituições cromossômicas	Frequência	Causas das mutações
45X	53%	Não disjunção na meiose paterna (60%), ou materna (20%)
46Xi(Xq)	10%	erro na duplicação e na divisão do centrômero da meiose materna ou paterna, com probabilidades iguais ou de translocação entre os dois braços longos de cromossomos X homólogos na linhagem germinativa da mãe.
45X/46XX	20%	perde um dos cromossomos X em uma das suas divisões iniciais mitóticas pós-fertilização.
45X/46XX/47XXX	8%	não disjunção do cromossomo X em uma das divisões iniciais do embrião originando duas linhagens celulares aneuplóides.

- A maior frequência da não disjunção paterna é explicada pela maior tendência à não disjunção do par XY.
- Na meiose materna o par XX comporta-se como se fosse um par de cromossomos autossomos, diminuindo a sua tendência a não disjunção.
- Na meiose paterna o pareamento do par XY é feito ponta a ponta tornando este par mais suscetível a não disjunção do cromossomo X.
- Correlação genótipo-fenótipo:

- pacientes com anel do cromossomo X tem retardo mental sem fenótipo de ST.
- Os genes do braço curto e longo do cromossomo X são importantes para função ovariana.

Figura 1.4.1: Cariotipo com banda G representando a constituição cromossômica 45X



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2Frepresentative-karyotype-46-XO-of-a-primary-amenorrhea-female-with-Turners-syndrome_fig2_281810039&psig=AOvVaw2h_vmmYmao_ff7KX3QCbFS&ust=1587535912310000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCPjQy6ju-OgCF-QAAAAAdAAAAABAT

Tabela 1.4.2: Características clínicas na S. Turner

Sistema afetado	Características clínicas
Fácies típica	Face triangular com nariz pequeno, hipertelorismo ocular; sobrancelhas espessas, retrognatismo, micrognatia, palato alto e arqueado. pescoço curto e alado. Orelhas rodadas e de baixa implantação.
Crescimento	Atraso no crescimento, baixa estatura.
Oftalmológicas	Estrabismo, ambliopia, ptose palpebral, coloboma, Glaucoma congênito, epicanato, iridociclite.
Odontológicas	Palato ogival, mandíbula pequena, má oclusão dentária.
Dermatológicas	Linfedema em mãos e pés, nevus pigmentar, hipoplasia de unhas, unhas hiperconvexas, hemangiomas, baixa implantação de cabelos na nuca, hipertelorismo mamário.
Auditivas	otites médias agudas de repetição, podendo causar perda auditiva.
Cardiológicas	Cardiopatias congênitas (valva aórtica bicúspide e a coarctação da aorta). Cardiopatias adquiridas (hipertensão arterial sistêmica, doença isquêmicas e dilatação da aorta, com ou sem ruptura).

Musculoesqueléticas	Baixa densidade mineral óssea, deformidades da coluna vertebral, alargamento do tórax, cubitus valgus e Genu valgum, encurtamento dos metacarpos e metatarsos, hipoplasia das pectus excavatum e carinatum.
Geniturinárias	Amenorréia primária. Malformações estruturais (rotações renais, rins em ferradura, agenesia renal), infecções do trato urinário de repetição e hipertensão arterial de origem renovascular. Disgenesia gonadal, infantilismo sexual, falência ovariana prematura
Anomalias Ocasionais	Hipo/hipertireoidismo autoimune, obesidade, síndrome metabólica, doenças autoimunes, cirrose hepática, espinha bífida, cifose, diabetes mellitus

Figura 1.4.1: Pacientes com S. Turner evidenciamdo pescoço alado, implantação baixa de cabelos na nuca, tórax em escudo com hipertelorismo mamário, eférides em axilas, pés com linfedema (recém-nascido), cúbito valgo



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico Laboratorial

Quadro 1.4.1: Diagnóstico laboratorial na S. Turner segundo período, tipo de exame e resultado esperado

Período	Exame	Resultado
pré-natal	Triagem: ultrasonografia	higroma cístico, hidropsia fetal, edema subcutâneo, encurtamento do fêmur, aumento da translucência nucal e malformações cardíacas e renais
pré-natal	Certeza: cariótipo ou FISH	Perda de um cromossomo x parcialmente ou totalmente
pós-natal	Padrão-ouro: cariótipo	Perda de um cromossomo x parcialmente ou totalmente

Após o diagnóstico é necessário:

- avaliação ecográfica cardíaca
- ultrasonografia de rins e vias urinárias
- acompanhamento do crescimento
- dosagens de TSH, T3 e T4, estrógeno e progesterona
- densitometria óssea
- avaliação odontológica, oftalmológica e audiológica

Tratamento

Tabela 1.4.3: Características do tratamento da S. Turner segundo o tipo de terapia

Tratamento	Características
Crescimento	A terapia com GH recombinante tende a beneficiar a altura final das pacientes.
Reposição hormonal	A reposição de estrógeno e progesterona é muito usada, de modo a simular a puberdade, no intuito de desenvolver os caracteres sexuais secundários, a menarca e a manutenção e o ganho de massa óssea, prevenindo a osteoporose.
Abordagem cardiovascular	Avaliação com o exame físico cardiológico em todas as consultas. Ecocardiograma e ressonância magnética são recomendadas, iniciando na infância e sendo realizados ao longo da vida.
	Fertilização heteróloga com óvulos de uma doadora. Fertilização homóloga com criopreservação de ovócitos e tecido ovárico (se houver função ovárica residual).

É indicado tratar as alterações tireoidianas, renais e auditivas que surgirem eventualmente.

Prognóstico

- Em geral a ST está associada a inteligência normal. A incidência de retardo mental é ligeiramente aumentada em relação à população em geral. O QI de desempenho é mais baixo que o QI verbal.
- Poucas pacientes com ST conseguem se reproduzir. Das que engravidam espontaneamente, uma grande parte é mosaico. Contudo, a gravidez em ST apresenta grande morbimortalidade obstétrica e neonatal, sendo crucial o aconselhamento e vigilância para a prevenção de complicações.
- Mortalidade na ST depende das malformações em questão.

Aconselhamento Genético/rico de recorrência

- O risco de recorrência não aumenta para os futuros filhos de um casal que já tenham uma filha com ST.
- As anomalias do cromossomo X podem ser transmitidas para a prole nas mulheres férteis com ST em mosaico e aumenta o risco de anomalias cromossômicas, podendo resultar em abortamentos, malformações congênitas ou cromossomopatias.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 1.4.2: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Turner segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
Baixa estatura familiar	baixa estatura	Cariótipo normal, velocidade de crescimento normal
Deficiência de hormônio do crescimento	redução da velocidade de crescimento, baixa estatura	Cariótipo normal, fácies “de boneca” ou “de querubim” e a voz de timbre alto e agudo, diminuição da massa magra e aumento relativo de gordura central
Hipotireoidismo	retardo do crescimento	Cariótipo normal, acomete ambos sexos
Puberdade tardia	insuficiência gonadal primária	hipogonadismo hipergonadotrófico

Disgenesia gonadal pura	ausência de caracteres sexuais secundários, gónadas indiferenciadas	estatura é normal ou acima do normal
Noonan	Fenótipo de S. Turner	autossômica dominante com penetrância completa, acomete ambos os sexos

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Claudinéia de *et al.* **Características clínicas e citogenéticas da síndrome de Turner na região Centro-Oeste do Brasil.** Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. v. 32, n. 8, p. 381-385, 2010.

BRUNONI, Decio et al. Genitais externos ambiguos e estados intersexuais. *In:* BRUNONI, Decio; PEREZ, Ana Beatriz. A. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP: Genética Médica.** São Paulo: Manole, 2013. p. 528-533.

CERNACH, Mirlene C. S. P *et al.* Anomalias embriofetais e do recém-nascido. *In:* BRUNONI, Decio; PEREZ, Ana Beatriz A. **Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP: Genética Médica.** São Paulo: Manole, 2013. p. 133 – 134.

COSTA, Catarina. R.; **Fertilidade na Síndrome de Turner:** dissertação – artigo de revisão bibliográfica. 2015. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2015.

JORDE, Lynn. B. *et al.* Citogenética Clínica: A base Cromossômica das Doenças Humanas. *In:* _____. **Genética Médica.** 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 135-137.

LARANJEIRA, Carla.; CARDOSO, Helena.; BORGES, Tereza. **Síndrome de Turner:** artigo de atualização. Porto: Acta Pediatrica Portuguesa. v. 41, n. 1, p. 38-43, 2010.

MANDELLI, Suhamy A.; ABRAMIDES, Dagma V. M.; **Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na Síndrome de Turner:** estudo bibliográfico. São Paulo: Revista CEFAC. v. 14, n. 1, p. 146-155, jan./fev.2012.

MARQUI, Alessandra B. T. de. **Síndrome de Turner e polimorfismo genético**: uma revisão sistemática. São Paulo: Revista Paulista de Pediatria. v. 33, n. 3, p. 363-370, set.2015.

MUSTACCHI, Zan; PERES, Sergio. Estudo do cariótipo humano e principais cromossomopatias. *In*: _____; _____. **Genética Baseada em Evidências**: síndromes e heranças. São Paulo: CID, 2000. p. 290-297.

OTTO, Paulo A. Determinação do sexo e defeitos produzidos por alterações dos cromossomos sexuais. *In*: OTTO, Paulo A.; NETTO, Regina C. M.; OTTO, Priscila G. **Genética Médica**. São Paulo: Roca, 2013. p. 137-143.

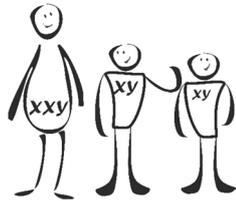
SCHAEFER, G. Bradley; THOMPSON JUNIOR, James. N. Citogenética Clínica. *In*: _____, _____. **Genética Médica**: Uma Abordagem Integrada. São Paulo: AMGH, 2015. p. 120-123.

1.5. SÍNDROME DE KLINEFELTER

FRANCISCO ALVES PASSOS FILHO | JOÃO ARTHUR BEZERRA FERNANDES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q98.0 – Síndrome de Klinefelter, cariótipo 47, XXY.

CID-10: Q98.1 – Síndrome de Klinefelter, homem com mais de dois cromossomos X.



Prevalência

- 1/448 nascimentos do sexo masculino

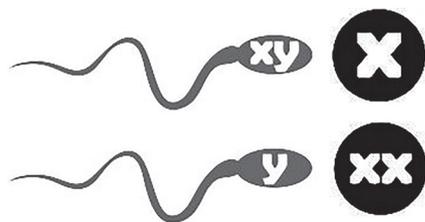
Etiologia

- Os casos resultam em razão da falha na recombinação normal Xp/Yp na região pseudo-autossômica.
- A idade materna > 35 anos está associada a erros na meiose I.

Quadro 1.5.1: frequência de constituições cromossômicas na S Kinefelter

Constituição cromossômica	Frequência (%)	Quadro clínico	Etiologia
47 XXY.	80 - 90	Típico	não-disjunção na meiose I paterna (53,2%), materna (34,4%) ou na meiose II (9,3%)
48 XXXY, 48 XXYY, 49 XXXXY	5-10	Mais grave	idem
46, XY/ 47, XXY	15	Mais leve	erros mitóticos pós-zigóticos (3,2%)

Figura 1.5.1: Etiologia da S. Klinefelter representando a não disjunção paterna (mais frequente) e a não disjunção materna



Características clínicas

- Causa genética mais comum de infertilidade em homens com grande variabilidade clínicas, representando 3% dos homens inférteis e 5-10% dos casos de oligoespermia da população.
- Muitos indivíduos sem diagnóstico por toda vida (66%).

Tabela 1.5.1: Características clínicas na S. Klinefelter

Principais	hipogonadismo hipergonadotrófico, infertilidade, ginecomastia, azoospermia, FSH e LH aumentados
Crescimento	Normal ao nascer. Adultos são mais altos, com membros longos, tórax estreito, pelos esparsos, distribuição feminina de tecido adiposo (constituição física eunucoide).
Desenvolvimento	Atraso do desenvolvimento neurológico, dislexia, dificuldades acadêmicas, deficiência nas habilidades motoras finas, na coordenação e na capacidade de execução do movimento, diminuição da memória a curto prazo, dificuldades para leitura e ortografia e transtorno de déficit de atenção, comprometimento da codificação da informação visual, do processamento auditivo e da fluência verbal.
Face	Pregas epicânticas, hipertelorismo ocular, ponte nasal plana e prognatismo.
Odontológicas	Taurodontismo.
Neurológicas	Epilepsia, esquizofrenia, autismo, déficit de atenção/hiperatividade e distúrbios psiquiátricos.
Anomalias genitais	Inversão sexual completa, hermafroditismo verdadeiro, feminização testicular e genitália ambígua no nascimento. Diminuição das características sexuais secundárias. Atrofia dos túbulos seminíferos.
Neoplasias	Câncer de mama, germinomas de mediastino e câncer do SNC. Fator de proteção para câncer de próstata.
Cardiovasculares	Prolapso da válvula mitral, aumento de risco de eventos tromboembólicos, úlceras venosas recorrentes e insuficiência venosa.
Musculoesqueléticas	Diminuição do tônus e da força muscular. clinodactilia do 5º dedo das mãos, pés planos, cifose.
Endocrinológicas	LDL e colesterol elevado e HDL reduzido, osteopenia, osteoporose, resistência à insulina

Quadro 1.5.2: Clínica preponderante para diagnóstico de S. Klinefelter nas diversas fases da vida e sua frequência

Fases da vida	Clínica preponderante	Frequência (%)
Pre-natal	Nenhuma. Diagnóstico por screening principalmente no caso de mães > 35 anos	10%
infância	desenvolvimento comportamental e cognitivo deficitário, criptorquidia. FSH e LH pode estar normal	7%
adolescente	atraso puberal, ginecomastia, FSH e LH elevados e testosterona reduzida	17%
adulto	Infertilidade, disfunção erétil, libido reduzida	

Figura 1.5.2: Pacientes com síndrome de Klinefelter. Adulto à esquerda e adolescente à direita



Fonte: arquivo pessoal com permissão

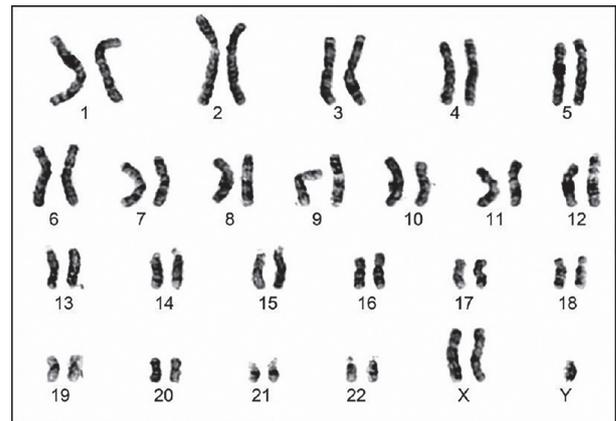
Diagnóstico laboratorial

Cromatina sexual: esfregaço para procurar corpúsculos de Barr no epitélio bucal. Não são mais utilizados devido a falso negativo.

Quadro 1.5.3: Exames utilizados nos casos de S. Klinefelter e justificativa para sua realização

Exame laboratorial	Objetivo
Cariótipo	Confirma o diagnóstico clínico
Ultrassonografia	Avalia tamanho do testículo
Espermograma	Diagnóstico de azoospermia ou oligospermia
Densitometria	Extensão e progressão de osteoporose
EKG, ecocardiograma, ergometria e estudo vascular	Avalia a função cardiovascular
Função hormonal	Aumento de FSH e de LH, testosterona livre/total colhida pela manhã (evita flutuações)

Figura 1.5.3: Cariótipo com banda G no sangue periférico representando 47XXY



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fklinefeltersdisease.wordpress.com%2F&psig=AOvVaw37wWXILOo46-cD11rt-vb1&ust=-1587536318582000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRx-qFwoTCKiaienv-OgCFQAAAAAdAAAAABAT>

Tratamento

Quadro 1.5.4: Tipo de terapia e objetivo terapêutico na S. Klinefelter

Tipo/profissional	Objetivo terapêutico
Estimulação essencial	Melhorar desenvolvimento neurológico global
Fonoterapia	Identificar e tratar problemas de fala e dificuldades escolares
Psicologia	Apoio emocional
Médicos generalistas	Cuidado global
Endocrinologista	Orientar tratamento com testosterona no começo da puberdade quando se observa aumento de LH e FSH para garantir o desenvolvimento adequado das características sexuais secundárias, aumento da densidade mineral óssea e da massa muscular, prevenir a osteoporose
Cirurgião mastologista	Cirurgia para ginecomastia

Prognóstico

- Bom nos casos de diagnóstico precoce e tratamento adequado.
- Mortalidade: aumentada no caso de doenças cardiovasculares.
- Limitado por dificuldade escolar, frustrações, dificuldades emocionais ou comportamentais.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Para um casal com filho acometido, o risco de recorrência é 1%.
- Para o indivíduo afetado: a maioria é estéril. No caso de reprodução, realizar diagnóstico pré-natal pelo risco aumentado de recorrência.

Diagnóstico diferencial

Quadro 1.5.5: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Klinefelter segundo suas semelhanças e diferenças

Síndrome	Semelhanças	Diferenças
Marfan	Alta estatura, hiper-mobilidade articular, aracnodactilia, cifoescoliose progressiva, <i>pectus excavatum</i> ou <i>pectus carinatum</i> , hipoplasia muscular, ectopia lentis, dilatação da raiz da aorta, dissecação aórtica, prolapso da válvula mitral	cariótipo e níveis de gonadotrofinas normais.
X frágil	Retardo no desenvolvimento neurológico, deficiência intelectual, autismo, hiperatividade, transtorno de déficit de atenção, estrabismo, rosto longo e fino com testa, orelhas e mandíbula proeminentes	macrorquidismo, PCR com aumento de expansões de CGG (gene FMR1)

REFERÊNCIAS

AMMASH, Naser M.; SUNDT, Thoralf M.; CONNOLLY, Heidi M. **Marfan syndrome—diagnosis and management.** [s. l.]: Current Problems in Cardiology, v. 33, n. 1, p. 7-39, jan.2008.

HØST, Christian et al. **The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome.** [s. l.]: Asian Journal of Andrology. v. 16, n. 2, p.185-191, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955327/>. Acesso em: 05 may 2018.

BOJESEN, Anders; GRAVHOLT, Claus H. **Klinefelter syndrome in clinical practice.** [s. l.] Nature Clinical Practice Urology. v. 4, n. 4, p.192-204, apr.2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncpuro0775>. Acesso em: 05 may 2018.

BOKS, Marco PM et al. **Psychiatric morbidity and X-chromosomal origin in a Klinefelter sample.** [s. l.]: Schizophrenia Research. v. 93, n. 1-3, p.399-402, july.2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092099640700148X?via%3Dihub>. Acesso em: 05 maio 2018.

DAVIS, Shanlee M.; ROGOL, Alan D.; ROSS, Judith L. **Testis Development and Fertility Potential in Boys with Klinefelter Syndrome.** [s. l.]: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 44, n. 4, p.843-865, dec2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.07.008>. Acesso em: 10 nov 2017.

SANCTIS, Vincenzo De et al. **Klinefelter syndrome and cancer: from childhood to adulthood.** Pediatric Endocrinology Reviews (PER). v. 11, n. 1, p. 460-466, sept.2013.

GROTH, Kristian A. et al. **Klinefelter Syndrome—A Clinical Update.** [s. l.]: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 98, n. 1, p.20-30, jan.2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2382>. Acesso em: 10 nov. 2017.

HERLIHY, Amy S. et al. **The psychosocial impact of Klinefelter syndrome and factors influencing quality of life.** [s. l.]: Genetics in Medicine, v. 13, n. 7, p. 632-642, 13 july 2011.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins patologia básica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2013.

HONG, David S; REISS, Allan L. **Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies.** [s. l.]: The Lancet Neurology. v. 13, n. 3, p.306-318, mar.2014. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70302-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70302-8). Acesso em: 10 nov. 2017.

LAHLOU, Najiba et al. **Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype.** [s. l.]: Acta Paediatrica. v. 100, n. 6, p.824-829, 20 abr. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02280.x>. Acesso em: 05 nov. 2017.

LEE, Yung S. et al. **Genital anomalies in Klinefelter's syndrome.** [s. l.]: Hormone Research in Pediatrics. v. 68, p. 150-155. 19 july.2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000106375>. Acesso em: 05 nov. 2017.

NIESCHLAG, Eberhard. **Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated.** [s. l.]: Deutscher Arzteblatt International. v. 110, n. 20, p. 347-353, may.2013.

NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PACENZA, Néstor *et al.* **Clinical presentation of klinefelter's syndrome:** differences according to Age. [s.l.]: International Journal of Endocrinology. v. 2012, p.1-6, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/324835>. Acesso em: 05 nov. 2017.

SALZANO, Andrea *et al.* **Management of endocrine disease:** Klinefelter syndrome, cardiovascular system and thromboembolic disease. Review of literature and clinical perspectives. [s.l.]: European Journal of Endocrinology. v. 175, p. r27-r40, fev.2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-15-1025>. Acesso em: 05 nov. 2017.

SMYTH, Cynthia M.; BREMNER, William J. **Klinefelter Syndrome.** [s.l.]: Archives of Internal Medicine. v.158, n. 12, p. 1309-1314, 1998.

TARTAGLIA, Nicole *et al.* **48XXYY, 48XXXY and 49XXXXY syndromes:** not just variants of Klinefelter syndrome. [s.l.]: Acta Paediatrica. v. 100, n. 6, p.851-860, apr.2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02235.x>. Acesso em: 10 nov. 2008.

VISOOTSAK, Jeannie; AYLSTOCK, Melissa; GRAHAM, John M. **Klinefelter syndrome and its variants:** an update and review for the primary pediatrician. Philadelphia: Clinical Pediatrics. v. 40. n. 12. p. 639-651. Dec.2001.

VISOOTSAK, Jeannie; GRAHAM JUNIOR, John M. **Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies.** [s.l.]: Orphanet Journal of Rare Diseases. v. 1, n. 42, out.2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-1-42>. Acesso em: 05 nov 2017.

ZITZMANN, Michael *et al.* **Gene Expression Patterns in Relation to the Clinical Phenotype in Klinefelter Syndrome.** [s.l.]: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. v. 100, n. 3, p.e518-e523, mar.2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2780>. Acesso em: 10 nov. 2017.

ZÖLLER, Bengt *et al.* **High Risk of Venous Thromboembolism in Klinefelter syndrome.** [s.l.]: Journal of the American Heart Association. v. 5, n. 5, may.2016.

PIMPOLARI, Leonardo *et al.* **Prenatal genetic counseling in Klinefelter syndrome:** comments on the article by Lalatta *et al.* [2013] and a proposal of a new approach. [s.l.]: American Journal of Medical Genetics Part A. v. 167, n. 2, p.450–454, oct.2014

4.6. SÍNDROME XYY OU SÍNDROME DE JACOBS

JANAINA GONÇALVES CAVALCANTE | JESSICA MARIA TEIXEIRA RIBEIRO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q98.5 - Cariótipo 47, XYY

Incidência

- 1/1000 nativos do sexo masculino, dependendo da região, sendo mais frequente na Europa do que no Japão.

Etiologia

Quadro 1.6.1: Constituições cromossômicas na S. Jacobs e suas causas

Constituição cromossômica	Causa da mutação
47XYY	não-disjunção paterna na meiose II evento pós-zigótico
48XXYY e 49XXXYY	não-disjunção da meiose I e II

Características Clínicas

As características clínicas são ausentes no período perinatal

Tabela 1.6.1: Características clínicas na S. Jacob segundo o sistema afetado

Características clínicas	
Crescimento	Acelerado na infância (5-6 anos)
Face	Glabela proeminente Assimétrica Orelhas longas
Odontológicas	Dentes grandes
Dermatológicas	Acne na adolescência
Neurológicas	Agressividade, impulsividade, TDAH, Fraqueza Déficit de aprendizagem Déficit de coordenação motora Tremores finos Comportamento psicopatológico
Musculoesqueléticas	Mãos, pés e calota craniana com comprimento exagerado Pectus excavatum Pectus carinatum Clínodactilia
Genitourinárias	Criptorquidismo Hipogenitalismo Hipospadia
Anomalias associadas	Sinostose radioulnar Anormalidades do EEG Eletrocardiograma com intervalo PR aumentado

Figura 1.6.1: Paciente com Síndrome 47 XYY, mostrando fronte proeminente (à esquerda), orelha dismórfica (centro), dedos das mãos longos e criptorquidia bilateral (à direita)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- O cariótipo, FISH ou CGH microarray apresentam a duplicação do cromossomo Y.

Tratamento

- Sintomático, devendo haver um apoio educacional bem como avaliação e terapia com equipe multidisciplinar.

Prognóstico

- Considerado bom, mas pode haver uma redução na expectativa de vida devido um aumento da incidência de doenças, como leucemia, linfomas, doenças pulmonares, neurológicas e traumas.
- A mortalidade está aumentada quando comparada a populações normais, no entanto a estimativa de vida não é ruim.
- Pode haver problemas de déficit intelectual, sendo caracterizado por um retardo do desenvolvimento educacional, com atraso na fala e dificuldades na leitura e na escrita.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Para os genitores do afetado, o risco de recorrência é desprezível.
- A maioria dos afetados são férteis, e sua prole não tem risco aumentado de apresentar alteração cromossômica.

Diagnóstico diferencial

- Deve ser realizado com pacientes que tenham estatura elevada na infância, retardo no desenvolvimento da fala e dificuldades de concentração.

REFERÊNCIAS

- Bratkowska W. *et al.* **Chromosome studies in 3665 consecutive newborn children.** [s.l.]: Acta Anthropogenet. v. 9, p.153-161,1985.
- JONES, Kenneth L. **Smith - Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênicas.** São Paulo: Manole, 1998.
- MASCENA, Jessica R. **Estudos citogenéticos realizados no Hospital Universitário da UFSC no período de 2003 a 2008.** 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009. p. 20.
- NAGASAWA, Hiroyuki *et al.* **Indivíduo do sexo masculino XYY com retorno venoso pulmonar anômalo total e baixa estatura.** Porto Alegre: Jornal de Pediatria. v. 79, n. 1, p. 87-90, 2003.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica.** 7 ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- RATCLIFFE, Shirley. **Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities.** [s.l.]: Archives of Disease in Childhood. v.80, p.192-195,1999.
- ROBINSON David O.; JACOBS Patrícia A. **The origin of the extra Y chromosome in males with a 47xyy karyotype.** United Kingdom: Human Molecular Genetics. v. 8, n. 12, p. 2205-2209, sept.1999.
- SOARES, Olavo P. **O Cariótipo XYY e a Criminalidade.** Rio de Janeiro: Arquivos Brasileiros de Psicologia Aplicada. v. 22, n. 4, p. 47-60, fev.1970.
- SOUZA, Fátima C. *et al.* **Síndrome 47, XYY.** Porto Alegre: Revista da AMRIGS. v. 58, n. 2, p. 147-149, abr./june.2014.
- STOCHHOLM Kirstine; JUUL Svend; GRAVHOLT Claus H. **Diagnosis and mortality in 47 XYY persons: a registry study.** Orphanet Journal of Rare Diseases, v.5, n.15,2010.

1.7 TRISSOMIA DO X

VITÓRIA MARIA BATISTA | TICIANA FREIRE BEZERRA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q970

Epidemiologia

- Ocorre em 1/1.000 mulheres nascidas vivas e cerca de 10% dos casos são diagnosticados.

Etiologia

- Quase todos os casos resultam de erro na meiose I materna, com risco maior quando há idade materna > 35 anos.

Características clínicas

As características clínicas são praticamente inexistentes no período perinatal.

Essa cromossomopatia é uma das que apresenta menos manifestações clínicas, sendo, muitas vezes a infertilidade uma de suas únicas manifestações.

Tabela 1.7.1: Características clínicas e sistemas afetados na síndrome XXX

Sistema afetado	Características clínicas
crescimento	Estatura elevada, microcefalia
face	Epicanato, hipertelorismo
neurológico	Hipotonia, Atraso de desenvolvimento, aprendizagem, coordenação, convulsão
cardíaco	Defeitos no septo AV, Estenose pulmonar, Coarctação de aorta
gastrointestinal	Diarréia, constipação
musculoesquelético	Pernas longas, Clinodactilia, Pés planos, Pectus excavatum
genitourinário	Irregularidade menstrual; Rim unilateral; Displasia renal, Falência ovariana prematura, Disgenesia ovariana

- Apesar de algumas dificuldades, a maioria dessas mulheres são férteis.
- A tetrassomia 48, XXXX e a pentassomia 49, XXXXX são variantes da síndrome e quanto mais cromossomos X presentes, maior é o retardo do desenvolvimento físico e mental.

Tabela 1.7.2: Anomalias associadas na síndrome do triplo X

Anomalias associadas	Mais comuns	Menos comuns
47, XXX	Alta estatura Deficiência intelectual	Comportamento psicopatológico e anti-social.
48, XXXX	Deficiência intelectual	Hipoplasia da face média fissura palpebral oblíqua para cima, epicanato, hipertelorismo, micrognatia

Figura 1.7.1: Menina com 47 XXX (close de face à esquerda e corpo inteiro à direita)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tabela 1.7.3: Quadro clínico de síndrome do triplo X de acordo com o período da vida e a constituição cromossômica

	Neonato	Criança	Adolescente	Adulto
47XXX	Microcefalia	Déficit de Aprendizagem e de coordenação.	Irregularidade Menstrual	Dificuldade de engravidar falência ovariana prematura
48XXXX	Microcefalia	Distúrbios mentais e da fala	Distúrbios comportamentais	Fertilidade diminuída

Diagnóstico Laboratorial

- A identificação da trissomia do X pode ser realizada por FISH, cariótipo ou CGH microarray.

Tratamento

- Indica-se acompanhamento multidisciplinar focados no desenvolvimento social e neurológico.
- Adolescentes e adultos com menarca tardia, menstruação irregular ou problemas com fertilidade devem ser avaliados por endocrinologistas e ginecologistas.
- O suporte familiar é muito importante, principalmente nos casos de anormalidades físicas e mentais.

Prognóstico

- Em pacientes com alterações cognitivas e mentais o prognóstico varia de acordo com a manifestação presente. Mulheres com diagnóstico e tratamento precoce ou mosaicismo (46XX/47XXX) apresentam melhor prognóstico.

Diagnóstico diferencial

- Síndrome do X frágil, tetrassomia do X e pentassomia do X.
- Os casos de tetrassomia e pentassomia do X são mais raros e caracterizam-se por retardo mental e anomalias físicas mais acentuadas.

REFERÊNCIAS

- TARTAGLIA, Nicole R. *et al.* **A review of trisomy X (47XXX)**. [s.l.]: Orphanet Journal of Rare Diseases. v. 5, n. 1, 2010. Disponível em: <http://www.ojrd.com/content/5/1/8>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- BARR, Murray L. *et al.* **The triplo-X female: an appraisal based on a study of 12 cases and a review of the literature**. [s.l.]: The Canadian Medical Association Journal. v. 101, n. 5, p. 247-258. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1946229/>. Acesso em: 1 apr. 2017.
- BENNETT Jean C.; PLUM, Fred. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 24 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. v. 1, 2014. p. 1770.
- CANDEIAS, Cristina I. F. **Alterações dos Cromossomas Sexuais em Mulheres com Suspeita Clínica de Cromossomopatia**. Dissertação (Mestrado em ciências exatas e naturais) – Faculdade de Ciência Universidade Porto-FCUP, Porto, 2012. p. 31-32. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10216/65275>. Acesso em: 30 mar.2017.
- JONES, Kenneth L. **Smith - Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas**. São Paulo: Manole, 1998. p. 79. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=2Yt-6M8iCLroC&pg=PA70&lpg=PA70&dq=sindrome+xyy&source=bl&ots=aaWvlatrKV&sig=b_-k482HZcY6eA8-QhWnXt62CBA&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjv4GN7tTSAhWFGpAKHc5sC444ChDoAQhaMAk#v=onepage&q=sindrome+xyy&f=false. Acesso em: 30 mar.2017.
- JORDE, Lynn B. *et al.* **Genética médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. v. 1, 2004. p. 138.
- JAMESON, J. Larry. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH. v. 1, 2013. p. 514-516.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Genética Médica: Thompson & Thompson**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 5 p. (89-94).
- OTTER, Maarten; SCHRANDER-STUMPEL, Constance T. R. M.; CURFS, Leopold M. G. **Triple X syndrome: a review of the literature**. [s.l.]: European Journal Of Human Genetics, v. 18, n. 3, p.265-271, july.2009. Disponível em: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v18/n3/full/ejhg2009109a.html>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- ROSA, Rafael F. M. *et al.* **Amenorréia e anormalidades do cromossomo X**. Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia., v. 30, n. 10, p. 511-517, oct.2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008001000006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 1 abr. 2017.
- TORALLES, Maria B. P. *et al.* **Estudo prospectivo de paciente com a Síndrome do triplo X e falência ovariana prematura**. Salvador: Revista de Ciências Médicas e Biológicas. v. 12, n. 312, p.389-391, set./dez.2013. Disponível em: <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewFile/8365/6680>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- TURNER, G. *et al.* **Prevalence of fragile X syndrome**. American Journal of Medical Genetics. v. 64, n. 1, p.196-197, 1996. Disponível em: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960712\)64:1%3C196::AID-AJMG35%3E3.0.CO;2-G/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19960712)64:1%3C196::AID-AJMG35%3E3.0.CO;2-G/abstract) > Acesso em: 1 apr. 2017.
- WIGBY, Kristen *et al.* **Expanding the phenotype of triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis**. American Journal of Medical Genetics Part A. v. 170, n. 11, p. 2870-2881, 2016. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1002/ajmg.a.37688/full> Acesso em: 1 apr. 2017.

CAPÍTULO 2 MICRODELEÇÕES

COORDENADORA: ERLANE MARQUES RIBEIRO

2.1 SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

BEATRIZ HISSA PINTO | LARISSA PONTES CORREIA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: Q87.1

Incidência

- 1:10.000-25.000 indivíduos, sem predomínio de sexo, raça, região geográfica e classe sócio-econômica.

Etiologia

- deleção paterna de 5 – 7Mb em 15q11.2-q13
- dissomia uniparental materna em 15q11.2-q13
- defeito de imprinting em 15q11.2-q13

Características clínicas

Quadro 2.1.1: Características clínicas da SPW segundo as fases da vida

Fase da vida	Característica clínica
Após o nascimento	Hipotonia, déficit de sucção
Primeira infância	Impulsividade, obesidade, hiperfagia, baixa estatura, déficit intelectual, problemas comportamentais
Puberdade	Atraso puberal, baixa estatura, face característica, escoliose e cifose
Adulta	obesidade mórbida, hiperfagia, hipotonia, problemas respiratórios e do sono

Quadro 2.1.2: Características clínicas da SPW segundo os sistemas afetados

Sistemas	Características clínicas
Crescimento	Obesidade, baixa estatura, microcefalia
Face	diâmetro bifrontal estreito, fissuras palpebrais amendoadas, lábio superior fino com a comissura bucal voltada para baixo
Oftalmológico	estrabismo
Respiratório	distúrbio do sono, apneia do sono
Dermatológico	hipopigmentação de pele, de cabelos e de olhos
Endocrinológico	hipogonadismo, disfunção hipotalâmica, anormalidades endócrinas múltiplas, deficiência do hormônio do crescimento, Hipotireoidismo, Osteoporose, Diabetes mellitus 2

Musculoesquelético	mãos e pés pequenos, sindactilia, clinodactilia, cifose
Neurológico	hipotonia, Deficiência intelectual, Problemas comportamentais (Birras, Impulsividade, Hábito de catucar feridas), déficit de coordenação motora, convulsão, autismo
Genitourinário	criptorquidismo

Figura 2.1.1: Pacientes com S Prader Willi. À esquerda, criança hipotônica e à direita, adolescente com face característica e obesidade.



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Cariótipo: em alguns casos pode-se identificar a deleção comprometendo 15q11.2-q13
- PCR: identifica-se os casos de isodissomia com alteração da metilação.
- FISH: identifica por hibridização apenas um sinal de 15q11.2-q13, representando a deleção nos casos em que há quadro clínico típico.
- CGH array: identifica a microdeleção em 15q11.2-q13, nos casos em que há quadro clínico incompleto.

Tratamento

- Sintomático, a partir da indicação após avaliação de uma equipe multidisciplinar, visando a melhoria da qualidade de vida do paciente.
- Pode ser indicado o uso de Hormônio de Crescimento para redução da massa gorda.



Prognóstico

Não é bom e se correlaciona a comorbidade, retardo mental e limitação das relações sociais e pessoais.

Diagnóstico diferencial

Quadro 2.1.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com SPW segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
S. Bardet-Beidl	obesidade hipogonadismo	Retinopatia, alterações faciais
S. Cohen	obesidade hipotonia	fácies típicas
S. Alstrom	obesidade hipogonadismo	deficiência auditiva neurossensorial progressiva cardiomiopatia dilatada disfunções urológicas
S. X frágil	hipotonia distúrbios comportamentais	hipogonadismo

REFERÊNCIAS

JONES, K. L. M. **Síndrome de Prader-Willi:** hipotonia, obesidade, mãos e pés pequenos. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. 5. ed. São Paulo: Manole,1998. p.202-203.

CASSIDY, Suzanne B.; DRISCOLL, Daniel J. **Prader-Willi Syndrome.** [s.l.]: European Journal of Human Genetics. v. 17, n. 1, p. 3–13, sept.2008.

ROSÁRIO, Débora C. et al. **Aspectos genéticos e clínicos da Síndrome de Prader-Willi:** revisão da literatura. Taubaté :Revista Biociências. v.13, n. 3-4, p 127-133, jul./dez.2007.

ARAÚJO, Lia L. et al. **Síndrome de Prader-Willi:** uma revisão atualizada. [s.l.]: Pediatria Moderna. v. 48, n. 8, ago.2012.

ANGULO, Moris A.; BUTLER, Merlin G.; CATALETTO, Mary E. **Prader-Willi syndrome:** a review of clinical, genetic, and endocrine findings. [s.l.]: Journal of Endocrinological Investigation. v. 38, p.1249-1263, jun.2015.

EMERICK, Jill E.; VOGT, Karen S. **Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome.** [s.l.]: International Journal of Pediatric Endocrinology. v. 2013, n. 14, 2013.

SCHERMEYER, Elly. **Prader-Willi syndrome - care of adults in general practice.** Australia: Australian Family Physician, v. 42, n. 1-2, p.51-54, jan./feb.2013.

KLABUNDE, Megan. et al. **Megan et al. Neural correlates of self-injurious behavior in Prader-Willi syndrome.** [s.l.]: Human Brain Mapping. v. 36, n. 10, p.4135-4143, july.2015.

CARVALHO, Daniel F. de et al. **Abordagem terapêutica da obesidade na síndrome de Prader-Willi.** São Paulo: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, , v. 51, n. 6, p.913-919, abr.2007.

CASSIDY, Suzanne B. et al. **Prader-Willi syndrome.** [s.l.]: Genetics in Medicine. v. 14, n. 1, p. 10-26, jan.2012.

DRISCOLL, Daniel J. et al. **Prader-Willi Syndrome.** Seattle: National Center for Biotechnology Information. Oct.2007.

2.2 SÍNDROME DE MILLER-DIEKER

MARIANA FÉRRER MOREIRA CIRÍACO | GISELE FERREIRA CAMARA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q93.88

Epidemiologia

- A Síndrome de Miller-Dieker é uma doença genética rara com prevalência desconhecida.

Etiologia

- A Síndrome de Miller-Dieker é causada por uma deleção hemizigota de 17p13.3.
- A maioria dos casos é decorrente de mutação *de novo* durante a formação das células germinativas ou no início do desenvolvimento embrionário.
- Em cerca de 20% dos casos um dos pais é portador de uma translocação balanceada envolvendo o cromossomo 17.
- O tamanho da deleção varia entre os indivíduos afetados e os sinais e sintomas da síndrome estão relacionados à perda de genes específicos presentes nessa região.
- A perda do gene LIS1 (PAFAH1B1), determinante para a migração neuronal na embriogênese foi identificada como responsável pela lisencefalia característica da síndrome e a perda do gene YWHAE como agravante da gravidade.

Características Clínicas

Figura 2.2.1: Características clínicas de criança com Síndrome de Miller-Dieker



2F%2Fpediatrics.aappublications.org%2Fcontent%2Fpediatrics%2F66%2F2%2F277.full.pdf%3Fdownload%3Dtrue&psig=A0vVaw0G_VuGtatHuaNMhcgfmWHD&ust=1587540598373000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQ-jRxqFwoTCJjMh-P_-OgCFQAAAAAdAAAAABAx

Tabela 2.2.1 Características Fenotípicas da Síndrome de Miller-Dieker segundo sistemas afetados

Sistemas afetados	Características Clínicas
Dismorfismo facial	testa proeminente, com rugas verticais franzidas e estreitamento bitemporal, Hipoplasia da face média, micrognatia e orelhas de implantação baixa
Neurológico	Lisencefalia tipo 1 (agiria completa) ou 2 (agiria difusa), convulsão, deficiência intelectual, Hipotonia, Dificuldade para se alimentar, córtex com 4 ao invés de 6 camadas, agenesia do corpo caloso, heterotopias de massa cinzenta, atenuação da substância branca, espasticidade, opistótono, EEG característico, microcefalia pós-natal.
Crescimento	Atrasado
Outros (mais raro)	Malformações cardíacas, renais e onfalocele

As principais características fenotípicas já podem iniciar a se manifestar no período pré-natal. A gestação pode ser complicada por polidrâmnio.

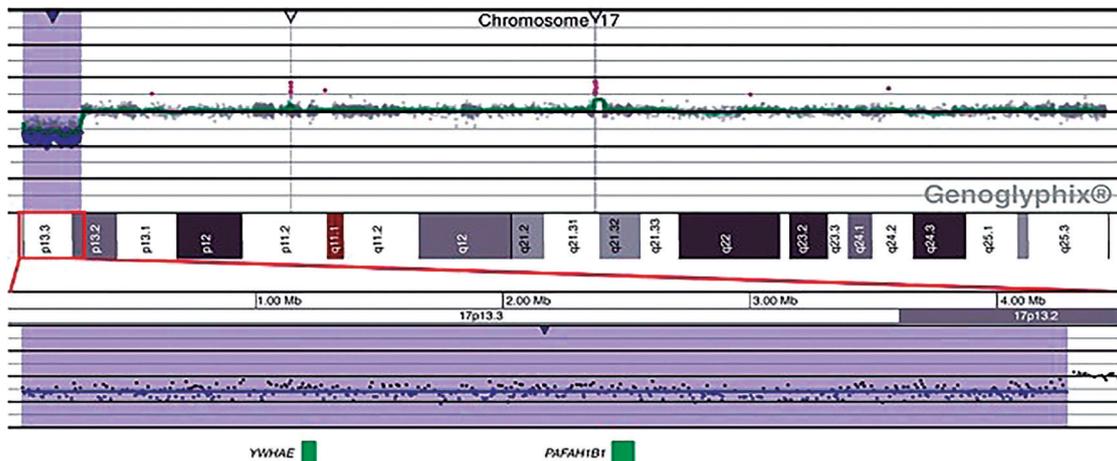
Os recém-nascidos afetados podem aparentar normais ou já manifestar as características de hipotonia e dificuldade na alimentação. Ao nascimento, a circunferência craniana é tipicamente normal, no entanto, o crescimento pós-natal da cabeça é lento – a maioria das crianças desenvolvem microcefalia pela idade de um ano.

Antes das convulsões, a maioria das crianças têm atraso no desenvolvimento e hipotonia, incluindo dificuldade de sustentar o pescoço. O sorriso, fixação visual, respostas motoras não específicas são as únicas habilidades do desenvolvimento que a maioria dos pacientes adquire.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é feito principalmente pela avaliação de características clínicas específicas associada a uma análise cromossômica visando à detecção de uma deleção de 17p13.3, que pode ser feita por meio da análise do cariótipo, CGH array e do FISH.

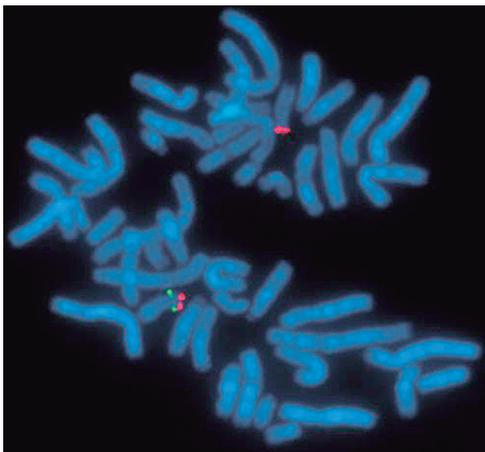
Figura 2.2.2: CGH array mostrando del 17p13.3



Fonte: https://www.researchgate.net/profile/J_Britt_Ravnan/publication/230589408/figure/fig1/AS:267490450210851@1440786101363/Identification-of-a-42-Mb-deletion-including-the-17p133-Miller-Dieker-syndrome-region.png

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdoctorlib.info%2Fmedical%2Fthompson-genetics-medicine%2F51.html&psig=AOvVaw0G_VuGtatHuaNMhcgfmWHD&ust=1587540598373000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCJjMh-P_-OgCFQAAAAAdAAAAABBB8

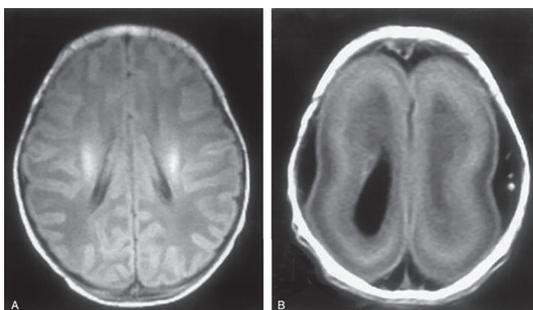
Figura 2.2.3: FISH mostrando del.17p13.3



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.leicabiosystems.com%2Fihc-ish-fish%2Fkreat-tech-fish-probes%2Fmicrodeletion%2Fproducts%2Fmdcr-lis-17p13-ruo%2F&psig=AOvVaw0G_VuGtatHuaNMhcgfmWHD&ust=1587540598373000

- O exame de Ressonância Magnética é útil para a identificação da lisencefalia e a heterotopia das bandas subcorticais.

Figura 2.2.3: RNM crânio normal (A) e com lisencefalia (B)



- O EEG pode ser também realizado, para a detecção de padrões peculiares da lisencefalia tipo I, que demonstra ritmos rápidos difusos de alta amplitude, encontrando-se em 80 a 99% dos casos.

Tratamento

- Sintomático, cada caso deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Prognóstico

- Ruim, devido a gravidade dos sintomas, do dano neurológico e da alta mortalidade. A maioria dos pacientes não sobrevive até os dois anos de idade e, quando sobrevivem, o atraso no desenvolvimento e o déficit intelectual presentes na síndrome interferem na qualidade de vida da criança. Uma causa comum de morte é pneumonia por aspiração, devido ao pobre controle sobre as vias aéreas.

Aconselhamento Genético/Risco de recorrência

- Nos casos em que há uma mutação *de novo*, os pais apresentam baixo risco de recorrência da síndrome em outras gestações e 80% dos pacientes possuem uma microdeleção *de novo* em 17p13.3. Recomenda-se a análise do cariótipo em ambos os genitores para determinar se o caso é herdado ou novo, pois 20% dos pacientes herdam a deleção de um genitor com

rearranjo cromossômico de forma balanceada. Nesses casos a probabilidade de perda da gestação é de 20%.

Diagnóstico Diferencial

- Outros tipos de lisencefalias, microcefalias congênitas com número reduzido de giros, Síndrome Walker-Warburg, polimicrogiria e suas variantes. No entanto, os pacientes com S. Miller Dieker nascem com perímetro craniano normal e permanecem hipotônicos, diferenciando de outras neuropatias que a criança tem microcefalia pré-natal e espasticidade.

REFERÊNCIAS

CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO. **Síndrome de Miller-Dieker (Lisencefalia)**. São Paulo: Universidade de São Paulo. Disponível em <http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/sindrome-de-miller-dieker-lisencefalia> Acesso em 01 abr. 2020.

DOBYNS, William B. *et al.* Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. [s.l.]: American Journal of Human Genetics. v. 48, n. 3, p. 584–594, 1991.

DOBYNS, B William, DAS, Soma. *LIS1*-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. In: ADAM, M. P. *et al.* GeneReviews Advanced Search Help. [s.l.]: American Journal of Human Genetics. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/#!po=0.375940>. Acesso em 26 mar.2020.

DOBYNS, William B. *et al.* **Miller Dieker syndrome**. In: ADAM, M. P. *et al.* **GeneReviews Advanced Search Help**. [s.l.]: American Journal of Human Genetics Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/C0265219/>. Acesso em 02 apr. 2020.

HERMAN, Thomas E.; SIEGEL Marilyn J. Miller-Dieker syndrome, type 1 lissencephaly. [s.l.]: Journal of Perinatology. v. 28, p 313-315, 2008.

GENETIC AND RARE DISEASES INFORMATION CENTER. Miller-Dieker Syndrome. [s.l.]: National Center for Advancing Translation sciences. Disponível em: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3669/>

[miller-dieker-syndrome](#). Acesso em 26 mar.2020.

GENETICS HOME REFERENCE. **Miller-Dieker syndrome**. [s.l.]: U.S. National Library of Medicine. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/miller-dieker-syndrome>. Acesso em 26 mar.2020.

MOFFAT, Jeffrey J. *et al.* Genes and brain malformations associated with abnormal neuron positioning. [s.l.]: Molecular brain, v. 8, n. 72, nov.2015.

NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. Síndrome de Miller-Dieker. In: _____, _____, _____, _____. Thompson & Thompson **Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008

SPALICE, Alberto *et al.* Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. Acta Paediatrica. v. 98, n. 3, jan.2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2008.01160.x/full>. Acesso em 26 mar. 2020.

2.3. SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2 (DIGEORGE/VELOCARDIOFACIAL)

LEONARDO TAVARES DE LIMA | DANIEL LEVY FURTADO SOARES | YURI MEDEIROS GOMES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: D82.1

Epidemiologia

- Prevalência: 1:4.000 nascimentos.

Etiologia

- microdeleção da 22q11.2, sendo a haploinsuficiência do gene TBX1, a principal responsável pelas anomalias físicas.
- Grande parte da patologia relacionada às características físicas congênitas típicas pode ser atribuída a problemas com a morfogênese e função anormal subsequente dos derivados do sistema do arco faríngeo, incluindo as estruturas craniofaciais, o timo, as glândulas paratireoides, o arco aórtico e a via de saída cardíaca. Estas estruturas recebem contribuições das três camadas germinativas do embrião - endoderma, mesoderma e ectoderma - juntamente com células da crista neural derivadas do tubo neural de fechamento.
- As células progenitoras do mesoderma faríngeo dão origem aos músculos craniofaciais e aos segundos derivados do campo cardíaco, incluindo a via de saída cardíaca.
- Os ossos faciais e o palato ósseo são derivados de várias células da crista neural ou do mesoderma anterior.
- As glândulas paratireoides e o timo derivam de interações teciduais entre o endoderma faríngeo e as células da crista neural.
- Defeitos no desenvolvimento da glândula paratireoide pode levar a hipocalcemia, e defeitos no timo em desenvolvimento levar a deficiências imunológicas.

Características clínicas

Quadro 2.3.1: Características clínicas de pacientes com Síndrome da deleção 22q11.2 segundo sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Alterações faciais	fenda palatina (11%), fissuras labio-palatinas (2%), úvula bifida, fissura palatina submucosa (65%), face alongada, olhos afastados, orelhas com formatos diferentes, boca pequena, insuficiência velofaríngea, atresia de coanas, hipoplasia mandibular, retrognatismo
Imunológico	hipoplasia tímica (75%) com resposta imune humoral diminuída e infecções crônicas, disfunção de células T
Oftalmológico	coloboma, tortuosidade dos vasos retinianos, estrabismo (15%), ptose palpebral, catarata, microftalmia, anoftalmia, esclerocórnea
Neurológico	Hipotonia (80%), espasmos, parestesias, convulsão, dificuldade de coordenação motora, equilíbrio, linguagem e dificuldade de aprendizado, microcefalia, déficit intelectual
Cardiológico	truncus arteriosus (união da artéria pulmonar com a artéria aorta), arco aórtico interrompido tipo b (entre carótida esquerda e subclávia esquerda), defeito do septo interventricular, estenose da artéria pulmonar, dextroposição da aorta
Gastrointestinal	hérnia diafragmática (1%), umbilical, inguinal, disfagia (30%), refluxo gastroesofágico, vômitos e constipação, desnutrição e déficit de crescimento (35%), ânus imperfurado
Musculoesquelético	escoliose, malformação vertebral, dor em membros inferiores devido a hipocalcemia, pés equinovaros, polidactilia pré ou pós - axial
Endocrinologia	hipoparatiroidismo com hipocalcemia (60%) e tetania, convulsões e fadiga
Genito-urinária	agenesia bi ou unilateral renal, hipospádia, criptoquirdia, útero ausente
Problemas psiquiátricos	Delírios paranoides, esquizofrenia (25%), ansiedade, déficit de atenção e autismo

Figura 2.3.1: Pacientes com del 22q11.2

Fonte: arquivo pessoal com permissão

Quadro 2.3.2: Características clínicas da S. de deleção 22q11.2 segundo as fases da vida

Fase da vida	Características clínicas
Intra-utero	Retardo de crescimento, 85% dos casos tem cardiopatia congênita
lactente	complicações de cardiopatia congênita, refluxo grave gastroesofágico e disfagia, apnéias de obstrução do sono, infecções respiratórias
infância	problemas provenientes de surdez, atraso no crescimento e no processo de linguagem e dificuldades de aprendizagem
adolescência e idade adulta	problemas relacionados ao comportamento e a personalidade

Exames laboratoriais

- Nos casos de ultrassonografias no pré-natal ou ecocardiografia fetal com Tetralogia de Fallot, arco aórtico interrompido e comunicação interventricular, indicar CGH array ou FISH para del 22q11.2.
- A deleção em 22q11.2 foi identificada pela primeira vez por meio da análise do cariótipo com bandeamento G. Entretanto, a identificação da deleção com essa técnica é muito ruim, pois a deleção típica é dessa síndrome é submicroscópica; trata-se de uma microdeleção.
- A técnica de Hibridação in situ com fluorescência (FISH) com sonda de DNA específica para a região 22q11.2 têm sido utilizada desde 1992 para o diagnóstico desta microdeleção cromossômica, utilizando um mapeamento de sonda para a região LCR22A-LCR22B, podendo ser utilizada inclusive no diagnóstico pré-natal.
- Atualmente, outras técnicas de análise molecular são utilizadas para detectar microdeleções 22q11.2, como o ensaio pela Hibridização Genômica Comparativa (*Comparative Genomic Hybridization*, CGH)

- O *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* ou Amplificação de múltiplas sondas dependente de ligação (MLPA) usa o PCR para quantificar a sequência de DNA alvo com 95% de sensibilidade e 99% de especificidade;
- sequenciamento do gene TBX1, nos casos dos exames acima não conseguir identificar a mutação cujo paciente tenha quadro clínico típico

Tratamento

- Sintomático, baseado na indicação feita por uma equipe multidisciplinar, visando a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Prognóstico

- Dependente da gravidade das anormalidades, principalmente as cardiopatias.
- A mortalidade no início da infância é em torno de 4%.

Aconselhamento genético

- 85% dos pacientes identificados tem deleções *de novo* (deleção nova, não hereditária) e os pais têm risco de recorrência desprezível.
- 15% dos casos é proveniente dos pais. Nesses casos o risco de recorrência é maior.

Diagnóstico diferencial

Quadro 2.3.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. del22q11.2 segundo suas semelhanças e diferenças

síndrome	semelhanças	diferenças
CHARGE	aplasia do timo, fenda palatina, baixa estatura, atresia da coana do nariz, coloboma e cataratas	teste genético sem anormalidades
Alagille	Tetralogia de Fallot e estenose valvar pulmonar, baixa estatura, hemivértebra e embriotoxon posterior	deleções ou mutações no gene JAG1
Opitz G/BBB	anormalidades laringotraqueoesofágicas, fenda labial e palatina, hipertelorismo, disfunção em engolir, defeitos cardíacos congênitos e criptoquirdia	sem alterações em del22q11.2

REFERÊNCIAS

- ROSA, Rafael F. M. *et al.* **Síndrome de deleção 22q11.2**: compreendendo o CATCH22. [s.l.]: Revista Paulista de Pediatria. v. 27, n. 2, p. 211-220, 2009.
- DEMILY, Caroline *et al.* **Perspectives actuelles dans la microdeletion 22q11.2**: prise en charge du phenotype neurocomportemental. [s.l.]: L'Encéphale. v. 41, n. 3, p. 266-273, 2015.
- MCDONALD-MCGINN, Donna M. *et al.* **22q11.2 deletion syndrome**. [s.l.]: Nature Reviews Disease Primers, v. 1, p. 15071, 2015.
- FUNG, Wai L. A. *et al.* **Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome**. [s.l.]: Genetics in Medicine. v. 17, n. 8, p. 599-609, jan.2015.
- HUERTAS-RODRÍGUEZ, Cindy K.; PAYÁN-GÓMEZ, César; FORERO-CASTRO, Ruth M. **22q11.2DS Syndrome as a Genetic Subtype of Schizophrenia**. [s.l.]: Revista colombiana de psiquiatria. v. 44, n. 1, p. 50-60, jan./mar.2015.
- CHEN, Chih-Ping *et al.* **Chromosome 22q11.2 deletion syndrome**: prenatal diagnosis, array comparative genomic hybridization characterization using uncultured amniocytes and literature review. *Gene*. v. 527, n. 1, p. 405-409, sept.2013.
- MELO, Karina M.; CARVALHO, Beatriz T. C. **Síndrome de DiGeorge**: Aspectos clínico-imunológicos e manejo. [s.l.]: Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. v. 30, n. 2, p. 47-50, mar.abr.2007.
- CANCRINI, Caterina *et al.* **Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome**. [s.l.]: *The Journal of Pediatrics*. v. 164, n. 6, p.1475-1480, jun.2014.
- EBERT, Daniel H.; FINN, Christine T.; SMOLLER, Jordan W. Genetics and Psychiatry. *In*: STERN, Theodore A. *et al.* **Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 690-691.
- KENNETH, Jones L. Síndrome de Shprintzen: Síndrome Velocardiofacial. *In*: _____. **Smith - Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 266-267.
- KOBYNSKI, Lisa J.; SULLIVAN, Kathleen E. **Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome**: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. [s.l.]: *The Lancet*. v. 370, n. 9596, p.1443-1452, oct.2007.
- KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C.; Genetic Disorders. *In*: _____. **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease**. 9th. ed. Philadelphia: Elsevier. 2015. p. 163.
- KUO, Yu-ling *et al.* **Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with congenital heart defects**. [s.l.]: *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. v. 53, n. 2, p.248-251, jun.2014.
- MCKUSICK, Victor A. **Velocardiofacial Syndrome**. [s.l.]: **Online Mendelian Inheritance in Man**. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/192430?search=velocardiofacialsyndrome&highlight=syndromic%20syndrome%20velocardiofacial>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- O'TOOLE, Patrick; SPIEGEL, David A. The Neck. *In*: KLIEGMAN, Robert M. *et al.* **Nelson Textbook of Pediatrics**. 20th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 3301.
- SCHNEIDER, Maude *et al.* **Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome**: results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. [s.l.]: *American Journal of Psychiatry*, v. 171, n. 6, p. 627-639, jun.2014.
- WANG, Tom D.; MILCZUK, Henry A. Cleft Lip and Palate. *In*: FLINT, Paul W. *et al.* **Cummings Otolaryngology**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 2930.

2.4. SÍNDROME DE CRI DU CHAT

ANA BEATRIZ ALMEIDA DA CUNHA | RAFFAELA ALVES FURTADO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q934

Incidência

- 1:15.000-50.000 nascidos vivos.

Etiologia

- A Síndrome de Cri Du Chat (SCC) é decorrente da perda ou deleção de uma parte do braço curto do cromossomo 5.
- Rearranjos cromossômicos que fazem parte da S. Cri-Du-Chat:
 - deleções intersticiais (3-5%)
 - mosaicismo (1,4%)
 - inversões (0,5%)
 - cromossomos em anel (0,5%)

Características clínicas

A variabilidade clínica observada entre os indivíduos pode ser atribuída às diferenças em seus genótipos.

Tabela 2.4.1: Características clínicas da SCC segundo o sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Dismorfismos faciais	Micrognatia Microcefalia Hipertelorismo Baixa implantação das orelhas Pregas epicânticas Cantos da boca para baixo
Neurológico	“Choro de miado do gato” Retardo mental TDAH autismo Hipoplasia ou agenesia do corpo caloso Leucomalácia periventricular Atrofia cerebral ou cerebelar Hidrocefalia Anormalidades de mielinização
Oftalmológico	Estrabismo Miopia Catarata Anormalidades do nervo óptico
Auditivo	Surdez (70-80%)
Musculoesquelético	Escoliose Clindactilia Sindactilia Pés planos
Cardiológico	Tetralogia de Fallot, defeito ventricular septal ou auricular septal)
Genitourinário	rins ectópicos, agenesia ou rins em ferradura, menstruações irregulares

Figura 2.4.1: Pacientes do sexo feminino em várias idades (close de face)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

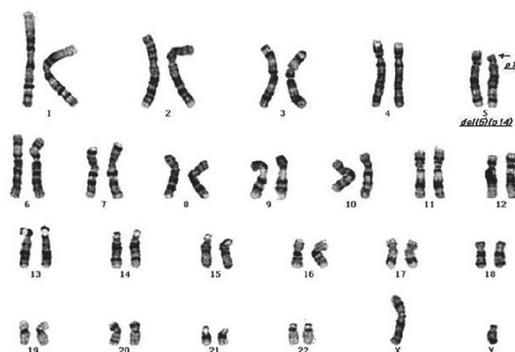
Quadro 2.4.1: Características clínicas da S. Cri Du Chat segundo as fases da vida

Fase da vida	Características clínicas
Intra-utero	crescimento lento, movimentos fetais diminuídos, holoprosencefalia, espinha bífida, meningomieloclele
Lacente	Choro de miado de gato, infecções respiratórias e intestinais, características faciais da tabela acima
Escolar	rosto torna-se longo e estreito, o arco supra-orbital proeminente, o lábio inferior cheio, os dentes mal implantados e cariados, o estrabismo divergente, metacarpos e metatarso encurtados, resultando em mãos e pés pequenos e cabelos grisalhos prematuramente.
Adolescente/adulto	hipotonia muscular é substituída por hipertonia microcefalia torna-se mais evidente criptorquidia é prevalente na juventude e o hipogonadismo na idade adulta

Diagnóstico laboratorial

- Uma vez estabelecido a suspeita diagnóstica, o primeiro teste complementar é o cariótipo. Se os resultados forem normais, é necessário fazer CGH array, FISH ou PCR.

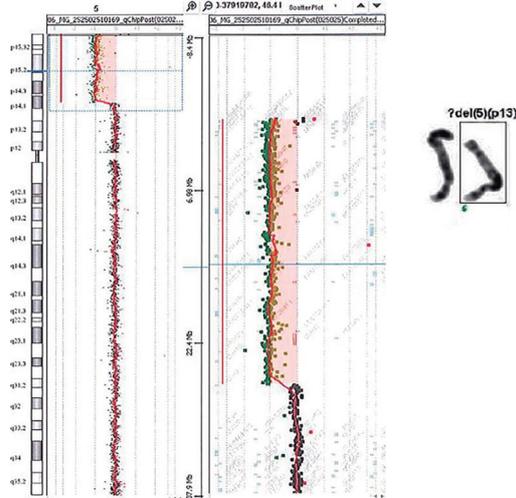
Figura 2.4.2: Cariótipo com banda G de indivíduo do sexo masculino com del5p14



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ffe-kjp.org%2FViewImage.php%3Ftype%3DF%26aid%3D592833%26id%3DF2%26afn%3D1044_PN_29_1_48%26fn%3D_1044PN&psig=AOvVaw2xypH23GdDPf8N9GemAoOf&ust=1587543149411000&source=images&cd=vfe&

ved=0CAIQjRxqGAoTCJiJv56J-egCFQAAAAAdAAAAABCRQAQ

Figura 2.4.3: CGH array mostrando del5p13



Fonte: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S-2214911215300035-gr1.jpg>

Tratamento

- O tratamento é sintomático, baseado na indicação realizada por uma equipe multidisciplinar visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Prognóstico

- Depende das características clínicas, que estão relacionadas ao genótipo.
- A morbimortalidade é maior nos primeiros anos de vida, onde 75% dos óbitos ocorreram nos primeiros meses após o nascimento e 90% no primeiro ano de vida.
- Após os primeiros anos de vida, a expectativa de sobrevida é alta e a morbidade é baixa, tendo sido registrados casos de indivíduos com mais de 50 anos de idade.
- O comprometimento intelectual e neurológico é importante, tornando o prognóstico ruim para a maioria dos casos.

Aconselhamento genético/ risco de recorrência

- Em todos os casos de S. Cri Du Chat deve-se conhecer o cariótipo dos pais, já que se trata de uma deleção de um cromossomo autossomo.
- Na maioria dos casos a cromossomopatia é decorrente de mutação nova e os pais têm cariótipo normal. Assim sendo, o risco de recorrência é desprezível.
- Nos casos em que um dos pais tem translocação balanceada o risco de recorrência aumenta e deve-se indicar diagnóstico pré-natal a todas outras gestações, que serão consideradas de risco.

Diagnóstico diferencial

Feito com outras crianças com atraso de desenvolvimento, retardo mental e anomalias congênitas

múltiplas e confirmado através dos testes genéticos.

REFERÊNCIAS

PERFUMO, Chiara *et al.* **The first three mosaic cri du chat syndrome patients with two rearranged cell lines.** [s.l.]: Journal of Medicals. v. 37, n. 12, p.967-972, dez.2000.

NIEBUHR, E. **The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features.** [s.l.]: **Human Genetics.** v. 44, n. 3, p.227-275, jan.1978.

CORNISH, Kim M.; MUNIR, Fehmidah. **Receptive and expressive language skills in children with cri-du-chat syndrome.** [s.l.]: **Journal of Communication Disorders.** v. 31, n. 1, p.73-81, jan./feb.1998.

MACHADO, Natalia C.S.S. *et al.* **Principais características clínicas da síndrome cri-du-chat: revisão de literatura.** In: Encontro Latino Americano de Iniciação Científica; 11; Encontro Latino Americano de Pós Graduação, 7, 2007, São José dos Campos. Anais XI INIC/ VII EPG, São José dos Campos Universidade do Vale do Paraíba, 2007. p. 1668-1671.

MAINARDI, Paola C. *et al.* **The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register.** [s.l.]: **European Journal Of Medical Genetics.** v. 49, n. 5, p. 363-383, sept./oct.2006.

MAINARDI, Paola C. *et al.* **Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation.** [s.l.]: **Journal of Medical Genetics.** v. 38, n. 3, p.151-158, mar.2001.

MAINARDI, Paola C. **Cri du Chat syndrome.** [s.l.]: **Orphanet Journal of Rare Diseases,** v. 1, n. 1, p.33-42, set. 2006.

HIGURASHI, Makoto *et al.* **Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns.** **Brain and Development.** v. 12, n. 6, p.770-773, jan.1990.

NGUYEN, Joanne M. *et al.* **5p Deletions: current knowledge and future directions.** [s.l.]: **American Journal of Medical Genetics Part C.** v. 169, n. 3, p.224-238, ago.2015.

OVERHAUSER, J. *et al.* **Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri-du-chat syndrome.** [s.l.]: **American Journal of Medical Genetics.** v. 37, n. 1, p.83-86, set.1990.

RODRIGUEZ-CABALLERO, Angela. *et al.* **Cri du chat syndrome: a critical review.** [s.l.]: **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal.** v. 15, n. 3, p. e473-e478, 2010.

SANTO, Layla D. E.; MOREIRA, Lília M. A.; RIEGEL, Mariluce. **Cri-Du-Chat syndrome: clinical profile and chromo-**

somal microarray analysis in six patients. [s.l.]: **Biomed Research International**. v. 2016, p.1-9, apr.2016.

2.5. S. ANGELMAN

ESTELA MARES SANTOS SALMITO MATOS | LEONARDO SIQUEIRA ALBUQUERQUE | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q93.5

Prevalência: 1/15.000.

Etiologia

- causada pela expressão deficiente do gene UBE3A materno em neurônios, que pode ser explicada por:

Quadro 2.5.1: Classificação da S. Angelman segundo o tipo de mutação e sua frequência

Classe	Tipo de mutação	Frequência (%)
I	Deleções da região materna de 15q11-q13	70
II	Dissomia uniparental (DUP) paterna do cromossomo 15	5
III	Defeito de imprinting	5
IV	Mutações no gene UBE3A	10

Características clínicas

- As principais características clínicas são ausência de fala, risos inapropriados e marcha característica.
- A marcha característica geralmente é adquirida após 4 anos, sendo atáxica, com tremores e base alargada. Os braços posicionam-se com os cotovelos flexionados, os antebraços erguidos e as mãos flexionadas para baixo.

Tabela 2.5.1: Características clínicas da Síndrome de Angelman de acordo com o sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Crescimento	Microcefalia, déficit ponderoestatural
Neurocomportamentais	Atraso dos marcos de desenvolvimento, Deficiência mental, Episódios de riso constantes, vocalização e agitação, Autismo, TDAH, Ausência de fala, Marcha atáxica com tremores, convulsão, braquicefalia, sialorreia, dificuldades para sucção e deglutição, reflexos tendinosos hiperativos, reflexos hiperativos, estereotipias das mãos, bruxismo, autoagressividade, parkinsonismo e distonia por volta de 50 anos.
Face	Maxilar hipoplásico, prognatismo

Oftalmológico	Estrabismo, erros de refração Atrofia no nervo óptico Manchas de Brushfields na periferia da íris
Odontológico	Espaçamento aumentado entre os dentes, microdontia Protrusão da língua
Endocrinológico	Sensibilidade aumentada ao calor
Dermatológico	Hipopigmentação da pele, da íris e fâneros, cabelos esparsos
Musculoesquelético	Escoliose Movimentos bruscos dos membros
Genitourinário	Enurese

Figura 2.5.1: Indivíduo com S. Angelman



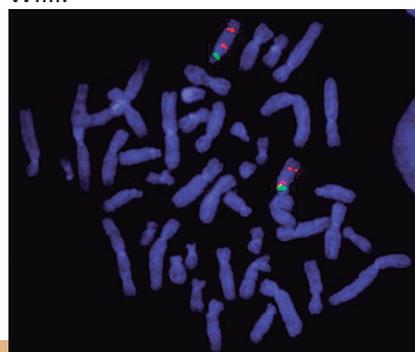
Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https://www.stuff.co.nz/2Faukland/2F8449004-2FPush-for-Angelmans-research&psig=AOvVaw-38jB-kc7I9QPIY3yRaggoN&ust=1587545041816000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPj3g6mQ-egCF-QAAAAAdAAAAABAP>

Diagnóstico Laboratorial

Quadro 2.5.2: Tipo de exames e sua indicação nos casos de S. Angelman

Tipo de exames	Indicação
Cariotipo	deleções grandes da região 15q11-q13
CGH array	microdeleção de 15q11-q13
FISH	casos de características clínicas típicas
Southern blot	análise de metilação, em desuso devido ao alto custo
PCR	análise da metilação para a região promotora da SNRPN
Sequenciamento genômico	avaliar mutação no gene UBE3A

Figura 2.5.2: FISH mostrando duas marcações vermelhas e apenas 1 verde indicando S. Angelman/Prader Willi.



Fonte: <https://wellcomecollection.org/works/dts9nmxs/items?canvas=1>

A ausência de metilação materna é indicativa de Síndrome de Angelman, mas não distinguirá entre deleção, UPD ou defeito de imprinting como causa.

Tratamento

- Sintomático, baseado na avaliação e indicação de uma equipe multidisciplinar

Prognóstico

- Expectativa de vida normal.
- Deficiência neurológica grave.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O risco de recorrência depende do mecanismo genético que levou a perda da função de UBE3A.
- O risco é <1% se houve deleção ou UPD no afetado.
- Nos casos de defeito de imprinting ou variante patogênica de UBE3A, o que pode ocasionar risco também para a família da mãe.
- Se a etiologia for anomalia citogenética, geralmente ocorre *de novo*, com risco de recorrência desprezível se o cariótipo dos pais for normal.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 2.5.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Angelman segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
S. Rett	Comprometimento da linguagem, autismo, distúrbio de comportamento	Aerofagia, escoliose grave
Autismo	Distúrbio de comportamento	Isolamento social
Paralisia Cerebral	Atraso neurológico, microcefalia, epilepsia, ataxia	Ausência da história de asfixia perinatal, de risos frequentes, fascínio pela água

REFERÊNCIAS

ABRIL, Lázara C. F.; CHIRINO, Ivón V. M. **Síndrome de Angelman**. Habana: Revista Cubana de Medicina General Integral. v. 28, n. 3, p. 331-339, 2012.

AGHAKHANYAN, Gayane *et al.* **From cortical and subcortical grey matter abnormalities to neuro-behavioral phenotype of Angelman syndrome: a**

voxel-based morphometry study. San Francisco: PLoS One. v. 11, n. 9, p. e0162817, sept.2016.

ASHRAFZADEH, Fara. *et al.* **Angelman syndrome: a case report**. Tehran: Iranian Journal of Child Neurology. v. 10, n. 2, p. 86-89, 2016.

BI, Xiaoning *et al.* **Potential therapeutic approaches for Angelman syndrome**. London: Expert opinion on therapeutic targets. v. 20, n. 5, p. 601-613, nov.2016.

CIARLONE, S. L. *et al.* **Ketone ester supplementation attenuates seizure activity, and improves behavior and hippocampal synaptic plasticity in an Angelman syndrome mouse model**. Orlando: Neurobiology of Disease. n. 96, p. 38-46, dec.2016.

PEDAGOGIA AO PÉ DA LETRA. **Síndrome de Angelman**. Disponível em: <https://pedagogiaaopedaletra.com/sindrome-de-angelman/>. Acesso e: 19 mar. 2020.

FRIDMAN, Cintia *et al.* **Angelman syndrome: a frequently undiagnosed cause of mental retardation and epilepsy**. Case report. São Paulo: Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 55, n. 2, p. 329-333, jun.1997.

GRIECO, Joseph C. *et al.* **An open-label pilot trial of minocycline in children as a treatment for Angelman syndrome**. London: BioMed Central Neurology. v. 14, n. 232, dec.2014.

HU, Yu-an *et al.* **Prenatal diagnosis and genetic counseling in a fetus associated with risk of Angelman syndrome with a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 22**. London: Molecular Cytogenetics. v. 9, n. 37, p. 1-4, may,2016.

KALSNER, Louisa; CHAMBERLAIN, Stormy J. **Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes**. Philadelphia: Pediatric Clinics of North America. v. 62, n. 3, p. 587-606, jun.2015.

KOK, Fernando. **Diagnóstico de Síndrome de Angelman**. In: Associação Síndrome de Angelman. 2012. Disponível em: <http://angelman.org.br/>. Acesso em: 17 mar. 2020.

MARGOLIS, Seth S. *et al.* **Angelman syndrome**. Orlando: Neurotherapeutics. v. 12, n. 3, p. 641-650, jun.2015.

MARIS, Angelica F.; TROTT, Alexis. **A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman**.

Rio de Janeiro: Jornal Brasileiro de Psiquiatria. v. 60, n. 4, p. 321-330, 2011.

SILVA, Ivana; NUNES, Cássia. Síndrome de Angelman. [200-?]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/infantil/sindrome-angelman.htm>. Acesso em: 20 mar. 2020.

CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO. **Síndrome de Alge**man. [201?]. Disponível em: <http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/sindrome-de-angelman>. Acesso em: 14 mar. 2020.

STANUROVA, Jana *et al.* **Angelman syndrome-derived neurons display late onset of paternal UBE3A silencing**. Scientific Reports, v. 6, n. 30792, p. 1-9, aug.2016.

VEIGA, Marielza F.; TORALLES, Maria B. P. **A expressão neurológica e o genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil**. Porto Alegre: Jornal de Pediatria. v. 78, supl. 1, p. S55-S62, jul./ago.2002.

WANG, K.; LI, Y. T.; HOU, M. **Applicability of genetic polymorphism analysis for the diagnosis of Angelman syndrome and the correlation between language difficulties and disease phenotype**. Ribeirão Preto: Genetics and Molecular Research. v. 15, n. 2, jun.2016.

ZHANG, Kaihui *et al.* **Clinical application of an innovative multiplex-fluorescent-labeled STRs assay for Prader-Willi syndrome and Angelman Syndrome**. San Francisco: PloS One. v. 3, n. 2, p. 1-12, feb.2016.

2.6. SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

CAROLINE FREITAS MESQUITA | CAMILA FREITAS MESQUITA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q93.3

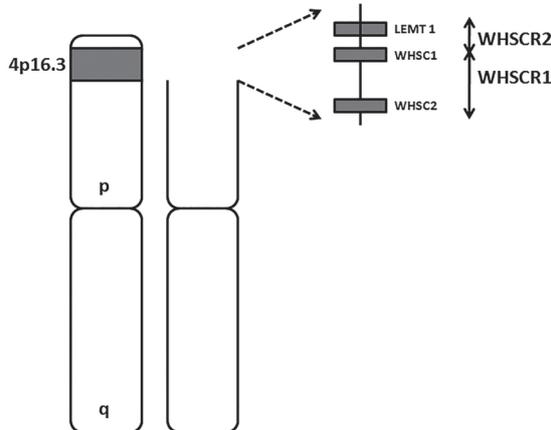
Epidemiologia

- Prevalência: 1/20.000-50.000 nascimentos, sendo observada em todos os grupos étnicos e acometendo mais indivíduos do sexo feminino em uma proporção de 2:1.

Etiologia

- A Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é caracterizada por uma deleção terminal no braço curto do cromossomo 4, região 4p16.3. Nessa localização, foram identificadas duas regiões consideradas críticas para o desenvolvimento dessa síndrome, as quais estão situadas a aproximadamente 2 e 1,8 Mb da porção terminal do 4p3 e são designadas respectivamente de WHSCR1 e WHSCR 2.

Figura 2.6.1: Cromossomo 4 e localização do gene responsável pela Síndrome de Wolf-Hirschhorn



- A existência de deleção nessas zonas é considerada como critério determinante para classificar um caso como sendo SWH.
- O tamanho da alteração cromossômica na região 4p16.3 é variável, produzindo, em alguns casos uma microdeleção, que não pode ser detectada por métodos de citogenética convencional.
- Nas regiões críticas são encontrados os dois genes considerados os principais responsáveis pelas manifestações clínicas da SWH: os genes *WHSC1* e *WHSC2*, que provavelmente estão associados com a expressão dos fenótipos característicos dessa entidade e o gene *LETM1*, que está envolvido na sinalização de cálcio e tem sido associado à ocorrência de convulsões.

Quadro 2.6.1: Frequência dos rearranjos cromossômicos na síndrome de Wolf-Hirschhorn

Tipo de cromossomopatia	Frequência (%)
deleções intersticiais ou proximais de novo	50-60
translocações de novo (85%) ou herdadas de um rearranjo familiar equilibrado (15%)	45

Características Clínicas

- A grande variabilidade clínica pode ser atribuída ao tamanho das deleções e aos genes envolvidos.

Quadro 2.6.2: Características clínicas da Síndrome de Wolf-Hirschhorn segundo a gravidade e tamanho da deleção

Forma	Características Clínicas	Deleção
leve	retardo mental leve, linguagem fluida, marcha independente normalmente aos 2-3 anos de idade	< 3.5 Mb
clássica	retardo motor e de linguagem grave, malformações descritas na tabela abaixo	5-18 Mb
grave	retardo neurológico grave, dismorfia facial características, malformações descritas na tabela abaixo	22-25 Mb

Figura 2.6.2: Face de pacientes com Síndrome de Wolf-Hirschhorn



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tabela 2.6.1: Características clínicas da Síndrome de Wolf-Hirschhorn segundo sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Crescimento	Atraso no crescimento pré e pós-natal (100%)
Face	testa alta com glabella proeminente, fissuras palpebrais antimongoloides hipertelorismo, hemangioma, olhos salientes, epicanto, sobrancelhas arqueadas com defeito da porção medial, nariz largo e contínuo com a testa, com aparência de “capacete de guerreiro grego”, fissura labiopalatal, micrognatía, pescoço alado, implantação baixa dos cabelos.
Oftalmológico	blefaroptose, ptose palpebral, exoftalmia, nistagmo, anomalia de Rieger, coloboma da íris, estrabismo divergente, estenose lacrimal.

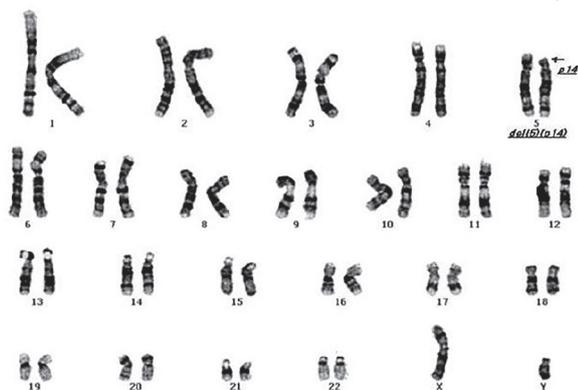
Odontológico	Erupção retardada, fusão de dentes, hipodontia, dentes retidos, dentes em forma de pino, taurodontismo.
Neurológico	Comprometimento cognitivo e atraso neurológico grave (100%), crises convulsivas (50-100%), ausência de septo pelúcido, cistos intraventriculares.
Otorrinolaringológico	Orelhas de baixa implantação e displásicas, surdez, seio pré-auricular
Respiratório	tendência a infecções graves
Cardíaco	defeitos do septo, comunicação interatrial (CIA) e a comunicação interventricular (CIV).
Musculoesquelético	hipotonia (100%), pé torto congênito, luxação congênita do quadril, sulcos dérmicos hipoplásicos, prega simiesca, clinodactilia do dedo quinto, deformidades de flexão dos dedos, cifose, escoliose, hemivértebras, hipertelorismo mamário, adução do metatarso, centros de ossificação acessórios nos metacarpos proximais, idade óssea retardada, ausência do ramo da pube, mesomelia, sinostose radioulnar, vértebras e costelas fundidas, deformidade em "abridor de garrafa" das clavículas, polidactilia e sindactilia raramente ocorrem.
Gastrointestinal	rotação intestinal
Geniturinário	criptorquidia, hipospádia e hipoplasia de genitália externa, puberdade precoce, hipoplasia e/ou ausência de estruturas genitais internas em mulheres, extrofia da bexiga, hipoplasia renal e agenesia renal.

Diagnóstico Laboratorial

Para diagnóstico de certeza, pode-se usar técnicas citogenéticas/moleculares:

- Cariótipo para grandes alterações cromossômicas

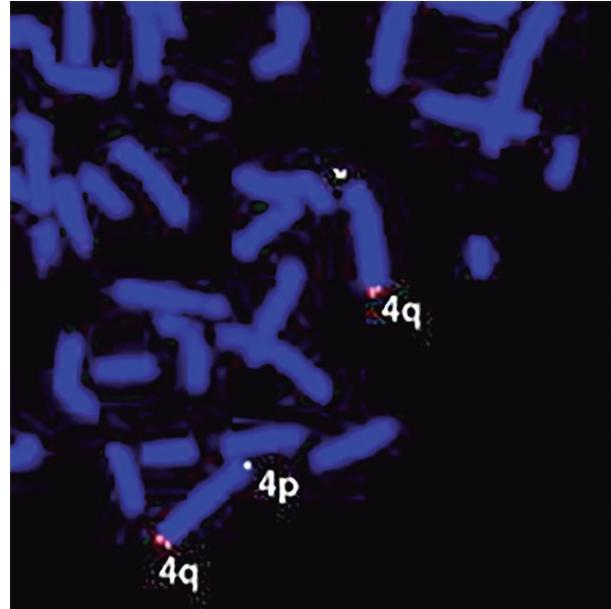
Figura 2.6.3: Cariótipo com banda G no sangue periférico de indivíduo do sexo feminino com del4p



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedicine.medscape.com%2Farticle%2F950480-overview&psig=AOvVaw1hfiKZPb8rnUe_Q8FQo2TD&ust=1587554167871000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCJDe1Key-egCFQAAAAAdAAAAABAD

- FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridization) para casos com fenótipo clássico.

Figura 2.6.4: FISH mostrando fluorescência do cromossomo 4 no qual há apenas 1 marcação da região 4p, enquanto há 2 pontos fluorescentes em 4q



Fonte: <https://de.praenatal-medizin.de/files/2015/02/del-4-p-217x222.png>

- MLPA (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*) para grades deleções que não foram identificadas pelo cariótipo
- CGH array (*Array Comparative Genomic Hybridization*) para alterações citogenéticas submicroscópicas

Tratamento

- Sintomático, visando melhoria da qualidade de vida e indicado por equipe multidisciplinar.

Prognóstico

- Quanto maior a deleção, o prognóstico pode ser mais grave e com maior taxa de mortalidade precoce.
- A sobrevivência depende do aparecimento de complicações.

Aconselhamento Genético

- O aconselhamento genético deve ser oferecido a todos os casais que tiveram um filho com SWH. É importante realizar o cariótipo com banda G no sangue periférico dos pais.
- Nos casos em que o cariótipo dos pais for normal, a doença ocorreu por mutação nova e o risco de recorrência é desprezível.

Nos casos em que um dos pais tem translocação balanceada, uma nova gravidez será de risco

e pode ser oferecido o estudo genético no pré-natal ou diagnóstico pré-conceptual com técnicas de reprodução assistida.

Diagnóstico diferencial

Quadro 2.6.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Wolf-Hirschhorn segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
S. Seckel	Déficit de crescimento pré e pós natal, face peculiar	AR, face peculiar, microcefalia, testes genéticos
CHARGE	Coloboma de íris, defeitos cardíacos, atresia de coanas, déficit de crescimento e desenvolvimento, alteração de genital, surdez e/ou alteração auricular	AD, testes genéticos, Gestalt facial
S. Smith Lemli Opitz	Déficit de crescimento, atraso neurológico, palato fendido, cardiopatias, alteração de genitália externa	AR, Gestalt facial, polidactilia pós-axial, sindactilia 2,3 dos pés
S. Opitz G/BBB	Fronte proeminente, alterações laringotraqueoesofágicas, alterações genitais, alteração de crescimento e desenvolvimento, fissura labiopalatal	Doença monogênica, alteração em bico de viúva na face
S. Malpuech	Déficit de crescimento, hipertelorismo ocular, fronte proeminente, surdez, sobrancelhas arqueadas, anomalias genitais	AR

REFERÊNCIAS

AMMARATA-SCALISI, Francisco *et al.* **Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos.** *Avances en Biomedicina*, v. 4, n. 2, p. 48-55, ago.2015.

BARRETO, Mariana C. **Deleção na região da síndrome de Wolf-Hirschhorn: do genótipo ao fenótipo.** 2014. Dissertação (Mestrado em biomedicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,

DUARTE, Regina Célia Beltrão *et al.* Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleção do braço curto do cromossomo 4p): Relato de caso. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 3, p. 53-57, 2007.

ENGBERS, Hannelie *et al.* Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. **European Journal of Human Genetics** v. 17, n. 1, p. 129-132, 2009.

ESTABROOKS, Laurel L. *et al.* Molecular characterisation of chromosome 4p deletions resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 31, n. 2, p. 103-107, 1994.

HAMMOND, Peter *et al.* Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 33-40, 2012.

HERNÁNDEZ, A. *et al.* Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromosoma 4. **Revista chilena de pediatría**, v. 79, n. 1, p. 50-53, 2008.

KENNETH, Marcos Ikeda Lyon Jones. **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênicas.** São Paulo: Manole, 1998. P. 38-39.

MAGILL, H. L. *et al.* 4p-(Wolf-Hirschhorn) syndrome. **American Journal of Roentgenology**, v. 135, n. 2, p. 283-288, 1980.

MINGRONI NETTO, Regina Célia; OTTO, Paulo Alberto; OTTO, Priscila Guimarães. **Genética médica.** São Paulo: Roca, 2013. P. 95-96.

MOREIRA, Andreia Santana Silva; RAMOS, Thaís Dias. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: relato de caso. **XXVII Jornada Científica do Internato do Curso de Medicina do UNIFESO**, v. 1, n. 1, 2016.

SHANNON, N. L. *et al.* An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 10, p. 674-679, 2001.

SUKAROVA-ANGELOVSKA, E. *et al.* Phenotypic Variations in Wolfhirschhorn Syndrome. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 17, n. 1, p. 23, 2014.

ZANKL, Andreas *et al.* A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome: case report and review of the literature. **European journal of pediatrics**, v. 160, n. 2, p. 123-127, 2001.

2.7. SÍNDROME DE WILLIAMS

ANDERSON COSTA MAIA | GABRIEL DUARTE DE SOUZA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q93.6

Epidemiologia

- Incidência= 1:13.000 a 1:25.000 nascimentos
- Afeta igualmente homens e mulheres.
- Pode ocorrer em todos os grupos étnicos
- Tem sido identificada em diversos países

Etiologia

- microdeleção hemizigótica e intersticial de uma parte da banda cromossômica 7q11.23, o que inclui o gene da elastina.
- as consequências clínicas desse tipo de mutação dependem do tamanho do segmento deletado e do número e função dos genes alterados.
- pode haver microdeleções de genes contíguos. Essas deleções e o posicionamento dos genes reforçariam a variabilidade fenotípica encontrada.
- Alguns dos 20 genes que podem sofrer deleção nessa síndrome atuam em conjunto e são responsáveis por problemas cognitivos, enquanto outros podem causar problemas morfológicos, como defeitos no coração.
- A elastina é encontrada predominantemente nas paredes arteriais, pulmões, intestino e pele, bem como nos ligamentos e cartilagens elásticas. No que se refere ao tecido conjuntivo, a elastina exerce sua função em parceria com o colágeno; enquanto o colágeno confere rigidez, a elastina fornece complacência.

Características Clínicas

Quadro 2.7.1: Características clínicas da S. Williams segundo sistemas afetados

Sistema afetado	Anormalidade
face	olhos claros, íris de padrão estrelado, regiões periorbitárias proeminentes, ponte nasal baixa, bochechas salientes, voz anasalada.
crescimento	baixa estatura
oftalmológico	estrabismo
auditiva	Sensibilidade musical, infecções de ouvido recorrentes, boa memória auditiva
neurológico	microcefalia (65%), déficit intelectual (95%), déficit de atenção, alteração na linguagem, boa memória, distúrbio do sono, hipotonia, atraso de desenvolvimento

comportamento	impulsividade, autismo, sociabilidade, entusiasmo e preocupação excessiva, grande sensibilidade com as emoções alheias, ansiedade, medo de alturas, escadas e superfícies irregulares como a areia, tapetes e a relva; preocupação excessiva com determinados assuntos ou objetos
endocrinológico	Hipercalcemia, hipercalciúria, hipotireoidismo clínico ou subclínico (20%), risco de nefrocalcinose, diabetes mellitus
odontológico	dentes pequenos, afastados, má oclusão e ausência de um ou mais dentes
cardiovascular	estenose aórtica supra-avalvular, estenose pulmonar periférica, hipertensão (40-60%)
gastrointestinais	refluxo gastroesofágico e constipação (50%), cólicas, dificuldades de alimentação
músculo-esquelético	lordose, escoliose

Figura 2.7.1: Pacientes com S. Williams (close de face)



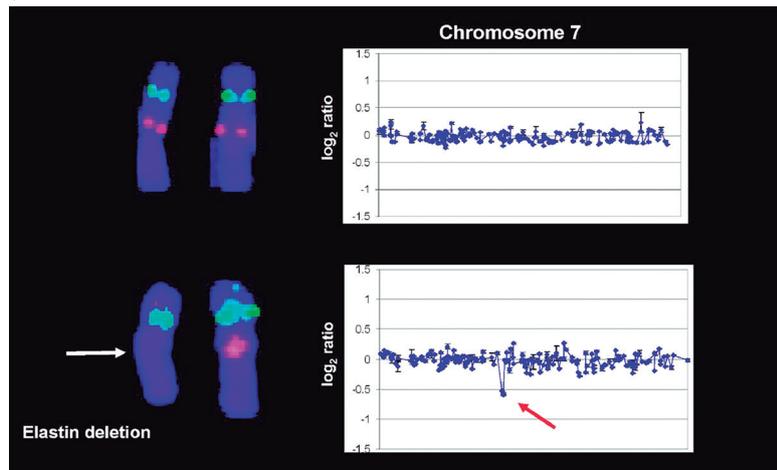
Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico Laboratorial

Quadro 2.7.2: Exame a ser realizado nos casos de S. Williams segundo sua indicação e tipo de diagnóstico

Tipo de diagnóstico	Exame	Indicação
Etiológico	FISH MLPA CGH array	Avaliação da presença da microdeleção
Rotina	Solicitados em avaliação oftalmológica, auditiva, odontológica, otorrinolaringológica, ortopédica, neurológica (se convulsão), psiquiátrica testes de função cardíaca, testes bioquímicos, triagem endocrinológica de co-morbidades, Rx de coluna total	Avaliação de alterações de órgãos e sistemas descritos no quadro 2.7.1

Figura 2.7.2: FISH (à esquerda) e CGH array (à direita) mostrando diagnóstico de S. Williams pela visualização da microdeleção do cromossomo 7 (abaixo), sendo acima, normal



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fneoreviews.aappublications.org%2Fcontent%2F9%2F1%2F2Fe29&psig=AOvVaw03IRczXfuD8JGQmodA6WI&ust=1587554933868000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTC0jc-5JG1-egCFQAAAAAAdAAAAABAF>

Tratamento

- Sintomático
- Baseado nas avaliações do quadro 2.7.2

Prognóstico

- Reservado nos casos de cardiopatia grave: a estenose aórtica supravalvular tende a progredir com a idade e a estenose da artéria pulmonar, por outro lado, tende a melhorar. A estenose das artérias coronárias pode levar ao infarto do miocárdio. Cerca de 60% dos indivíduos afetados pela SW, acima de 22 anos de idade, apresentam hipertensão arterial.
- Alguns pacientes podem evoluir para insuficiência renal crônica, devido a nefrocalcinose.
- Depende das co-morbidades

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Na maioria dos casos o risco de recorrência é desprezível quando não há translocação balanceada de um dos pais.

Diagnóstico diferencial

Quadro 2.6.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Williams segundo suas semelhanças e diferenças

Síndromes	Semelhança	Diferença
Noonan	ptose palpebral, hipertelorismo, baixa estatura	Estenose valvar pulmonar, pescoço curto e alado, deformidade de esterno, hipertelorismo mamilar, ateração linfática

Beckwith-Wiedemann	macrossomia, hérnia umbilical	Hipoglicemia neonatal, macroglossia, fossetas retroauriculares, onfalocele
Smith Magenis	Cardiopatia, comportamento autista, características faciais	Voz rouca, auto-mutilação,
Del 22q11.2	Cardiopatia congênita, atraso de desenvolvimento	Imunodeficiência, hipocalcemia, características faciais
Kabuki	Cardiopatia congênita, atraso de desenvolvimento	Fissura labiopalatal, características faciais
Alcoólica fetal	Cardiopatia, atraso de desenvolvimento	Gestalt facial

REFERÊNCIAS

ROSSI, Natalia F. **Caracterização do fenótipo comportamental e de linguagem na síndrome de Williams-Beuren.** São Paulo: Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. v. 15, n. 3, p. 484, 2010.

CRACKOWER, Michael A. **Essential role of Fkbp6 in male fertility and homologous chromosome pairing in meiosis.** [s.l.]: Science. v. 300, n. 5623, p. 1291-1295, may.2003

METCALFE, Kay *et al.* **Autosomal dominant inheritance of Williams-Beuren syndrome in a father and son with haploinsufficiency for FKBP6.** [s.l.]: Clinical Dysmorphology. v.14, n. 2, p. 61-65, apr.2005.

FARRAN, Emily, JARROLD, Christopher. **Visuospatial cognition in Williams syndrome:** reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. [s.l.]: *Developmental Neuropsychology*. v. 23, n. 1-2, p. 173-200, 2003.

NUNES, Michele m. **Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com síndrome de Williams-Beuren.** 2010. 150f. Tese (Doutorado em Ciências) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

HENRICHSEN, Charlotte N. *et al.* **Using transcription modules to identify expression clusters perturbed in Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *PLOS Computational Biology*. v. 7, n. 1, p. e1001054, jan.2011.

HOBART, Holly H. *et al.* **Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome.** [s.l.]: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. v. 154c, n. 2, p.220-228, apr.2010.

NICKERSON, Elizabeth —. **Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in 90% of patients with Williams Syndrome.** [s.l.]: *American Journal of Human Genetics*. v. 56, n. 5, p.1156-1161, may.1995.

DUTLY, Fabrizio; SCHINZEL, Albert. **Unequal interchromosomal rearrangements may result in elastin gene deletions causing Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *Human Molecular Genetics*, v. 5, n. 12, p. 1896-1898, dec.1993.

SMOOT, Leslie *et al.* **Medical overview and genetics of Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *Progress in Pediatric Cardiology*, vol. 20, n. 2, p. 195-205, July.2005.

KRUSE, Kruse *et al.* **Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *The Journal of Pediatrics*. v. 121, n. 6, p. 902-907, dec.1992.

HONJO, Rachel S. *et al.* **Atypical Deletion in Williams e Beuren Syndrome Critical Region Detected by MLPA in a Patient with Supravalvular Aortic Stenosis and Learning Difficulty.** [s.l.]: *Journal of Genetics and Genomics*. v. 39, n.10, p. 571-574, oct.2012.

MORRIS, Collen A. *et al.* **Natural history of Williams syndrome:** physical characteristics. [s.l.]: *The Journal of Pediatrics*. v. 113, n. 2, p. 318-326, aug.1988.

HALLIDIE-SMITH, K.A., KARAS, S. **Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *Archives of Disease in Childhood*. v. 63, n. 7, p. 809-813, july.1988.

AXELSSON, Stefan *et al.* **Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation.** [s.l.]: *Acta Odontologica Scandinavica*. vol. 61, n. 3, p-129-136, june.2003.

POBER, Barbara R. **Williams-Beuren syndrome.** [s.l.]: *The New England Journal of Medicine*. v. 362, n. 3, p. 239-252, jan.2010.

SILVA, Dircéia C.; SOUZA JÚNIOR, Paulo S. **Notas e percurso:** linguagem musical e Síndrome de Williams. Campinas: Educação Temática Digital. v.11, n.1, p.123-147, dez.2009.

TEIXEIRA, Maria C. T. V. *et al.* **Fenótipo comportamental e cognitivo de crianças e adolescentes com Síndrome de Williams-Beuren.** Barueri: Pró-Fono Revista de Atualização Científica. v. 22, n. 3, p. 215-220, july/sept.2010.

WESTERVELD, G. Henrique *et al.* **Mutations in the chromosome pairing gene FKBP6 are not a common cause of nonobstructive azoospermia.** [s.l.]: *Molecular Human Reproduction*. v. 11, n. 9, p.673-675, oct.2005.

TORNIERO, Claudia *et al.* **Dysmorphic features, simplified gyral pattern and 7q11.23 duplication reciprocal to the Williams-Beuren deletion.** [s.l.]: *European Journal of Human Genetics*. v. 16, n. 8, p.880-887, mar.2008

VAN DER AA, Nathalie *et al.* **Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome.** [s.l.]: *European Journal of Medical Genetics*. v. 52, n. 2-3, p. 94-100, mar./june.2009.

2.8. SÍNDROME DE ALAGILLE

EVISA CRISTAL OLIVEIRA DE PAULA | LÍLIA TORQUILHO ALMEIDA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q 44.7

Epidemiologia

- 1/100.000 nascimentos no Brasil, sendo mais frequente no sexo masculino.

Etiologia

Herança autossômica dominante com penetração incompleta, causada pela mutação de um dos dois genes:

- JAG1 localizado em 20p12.2 (98% dos casos)
- NOTCH2 localizado em 1p12-p11 (2% dos casos).

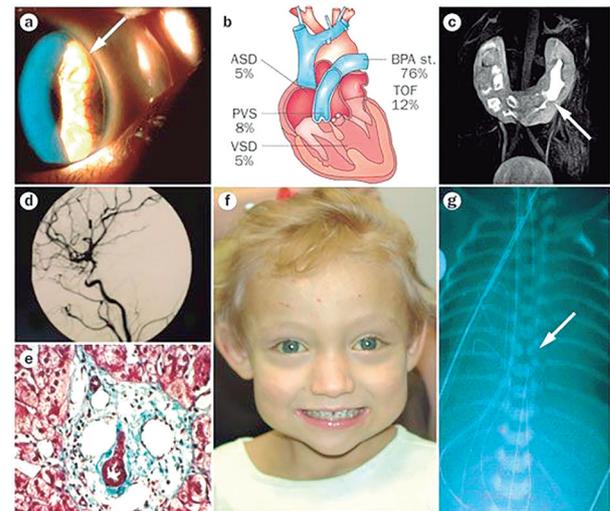
Características clínicas

Tabela 2.7.1: Características clínicas da S. Alagille segundo o sistema afetado

Sistema afetado	Características clínicas
Face	Rosto triangular Hipertelorismo ocular Rima da boca voltada para baixo Mandíbula diminuta e queixo pontudo Fronte saliente Nariz bulboso
Oftalmológico	Glaucoma congênito Embriotoxon posterior bilateral Atrofia em "máscara de sono" Miopia de alto grau
Odontológico	Gengivite Lesões hipoplásicas Coloração esverdeada nos dentes decíduos Palato ogival
Cardiovascular	Atresia pulmonar Tetralogia de Fallot Comunicação septal ventricular ou atrial Ducto arterioso patente Coarctação da aorta
Musculoesquelético	Espinha bífida incompleta Vértebras em formato de asa de borboleta Diminuição interpedicular na espinha lombar Ecurtamento das falanges distais

Neurológico	Retardo mental Hipertensão intracraniana Hemorragia subaracnóideia Distonia Tremor
Gastrointestinal	Esteatorreia Má absorção de alimentos Hipertensão porta Escassez dos ductos biliares interlobulares Hepatoesplenomegalia Coletase na primeira infância Cirrose Diabetes tipo 1 Falência hepática Insuficiência pancreática
Geniturinário	Acidose tubular renal Cistos e obstrução ureteropélvica Rins pequenos e hiperecoicos Hipogonadismo Estenose arterial renal
Dermatológico	Xantoma na superfície extensora dos dedos e nas pregas palmares Prurido Icterícia colestatia
Crescimento	Baixa estatura Deficit ponderal

Figura 2.7.1: Características fenotípicas da S. Alagille



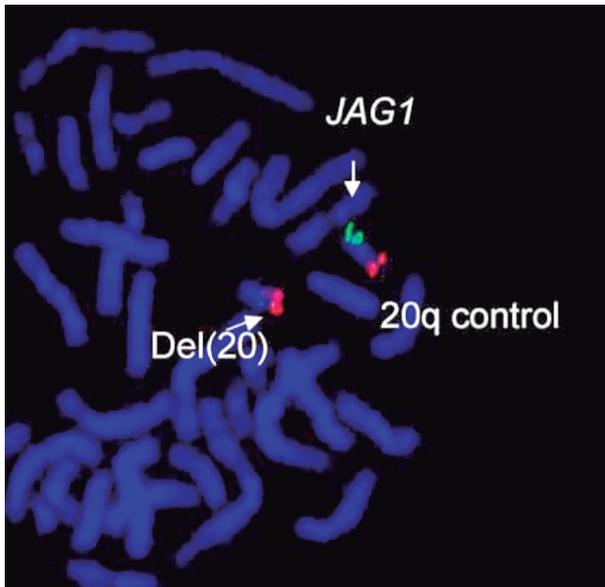
Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fnrne-ph.2013.102&psig=AOvVaw3DJNd_eH0xtGQMJZ7Ymi-5g&ust=1587555244862000&source=images&cd=v-fe&ved=0CAIQjRxqFwoTCKjagqi2-egCFQAAAAAdAAAAABAI

Diagnóstico Laboratorial

- Exames realizados para avaliar a presença das alterações clínicas da tabela 2.7.1
- Exames genéticos:
 - FISH para identificar a microdeleção no cromossomo 20
 - sequenciamento dos genes JAG1 e NOTCH2;

- Painel NGS-v1 para a investigação de mutações de ponto em JAG1
- MLPA-TCM MIC para investigação de duplicação/deleção da região 20p12

Figura 2.7.2: FISH mostrando diagnóstico de S. Alagille pela ausência da fluorescência verde representando 20p12.2. Fluorescência vermelha significa marcação de 20q.



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fprotocol%2F10.1385%2F1-59745-088-X%3A217&psig=AOvVaw0e8KjsHBW7ifl2Trdelz3B&ust=1587556056156000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCKCKvKy5-egCF-QAAAAAdAAAAABAD>

Tratamento

- Sintomáticos, a partir das indicações da avaliação de uma equipe multidisciplinar.

Prognóstico

- Depende do grau de comprometimento dos sistemas acometidos.
- A doença tende a se estabilizar por volta dos 10-14 anos.
- Os principais fatores que contribuem para o aumento da mortalidade são anormalidades cardíacas congênitas, AVE hemorrágico e doenças hepáticas.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O padrão de herança é autossômico dominante onde um afetado tem 50% de risco de transmitir a mutação para seus filhos.
- Cerca de 50-70% dos casos são decorrentes de mutação nova, cujo risco de recorrência é baixo.
- O teste pré-natal é possível se a mutação do

membro da família afetado for conhecida, mas não é possível prever a ocorrência ou gravidade das manifestações clínicas.

Diagnóstico diferencial

Tabela 2.7.2: Diagnóstico diferencial segundo sintomas semelhantes a síndrome de Alagille

Sintomas*	Diagnóstico diferencial de S. Alagille
Escassez de ductos biliares	Atresia biliar, Fibrose cística e Síndrome de Ivermark
Colestase intra-hepática	Colestase intra-hepática familiar progressiva, Síndrome de Aagaens e Colestase intra-hepática benigna recorrente
Embriotoxon posterior	Síndrome de Rieger
Alterações do sistema pulmonar	Síndrome de Noonan, Síndrome de Williams

*Sintomas semelhantes a S. Alagille

REFERÊNCIAS

ALAGILLE, Daniel. **Alagille syndrome today**. Toronto: Clinical and Investigative Medicine. v. 19, n. 5, p.325-330, oct.1996.

DEVENY, Attila G. *et al.* **Dystonia, hyperintense basal ganglia, and high whole blood manganese levels in Alagille's syndrome**. [s.l.]: Gastroenterology. v. 106, n. 4, p.1068-1071, apr.1994.

BAIRD, Lissa C. *et al.* **Moyamoya syndrome associated with Alagille syndrome: outcome after surgical revascularization**. [s.l.]: The Journal of Pediatrics. v. 166, n. 2, p.470-473, feb.2015.

CHITAYAT, David; KAMATH, Binita M.; SALEH, Maha. **Alagille syndrome: clinical perspectives**. [s.l.]: The Application of Clinical Genetics. v. 9, n. 1, p.75-82, june.2016.

ELLIS, Demetrius; MIYASHITA, Yosuke. Nephrology. *In*: ZITELLI, Basil J.; MCINTERE, Sara; NOWALK, Andrew J. **Atlas of Pediatric Physical Diagnosis**. 6th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 531-557.

KAMATH, Binita M. *et al.* **Craniosynostosis in Alagille syndrome**. [s.l.]: American Journal of Medical Genetics. v. 112, n. 2 p. 176-180, oct.2002.

LOOMES, Kathleen M.; EMERICK, Karan M. Pediatric Cholestatic Liver Disease. *In*: WYLLIE, Robert; HYAMS, Jeffrey S.; KAY, Marsha. **Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease**. 5th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 851-869

FREUND, K. Bailey *et al.* Hereditary Chorioretinal Dystrophies. *In*: FREUND, K. Bailey *et al.* **The Retinal Atlas**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. *E-book*. Cap. 2.

PORTA, Gilda. Colestases Familiares Intra-hepáticas. *In*: SILVA, Luiz Caetano da *et al.* **Doenças do fígado e vias biliares**. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 255-257.

ROQUETE, Mariza L. V. **Colestase Neonatal**. Rio de Janeiro: Jornal de Pediatria. v. 76, n. 2, p. s187-s197, fev.2000.

SUCHY, Frederick J. Syndromic paucity of the interlobular Bile Ducts (Alagille syndrome, or arteriohepatic dysplasia). *In*: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. 10th. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p. 1055-1077.

TORRES, Carolina P. *et al.* **Síndrome de Alagille**: relato de caso. São Paulo: Revista do Instituto Ciência e Saúde. v.24, n. 2, p.149-153, abr.2006.

TURNPENNY, Peter D; ELLARD, Sian. **Alagillesyndrome**: pathogenesis, diagnosis and management. [s.l.]: European Journal of Human Genetics. v. 20, n. 3, p.251-257, 21 sept.2011.

SPINNER, Nancy B. *et al.*, Leonard LD, Krantz ID. **Alagille Syndrome**. May.2000. [Updated 2013 Feb 28]. *In*: ADAM, Margaret P. *et al.* Seattle: GeneReviews. University of Washington, Seattle; 1993-2017.

2.9. SÍNDROME DE LANGER-GIEDION

CARLOS OTÁVIO DE ARRUDA BEZERRA FILHO | PIETRO SOLDATELLI DAMO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q87.8

Epidemiologia

- prevalência < 1:1.000.000
- 3 x mais frequente em homens do que em mulheres
- sem diferenças significativas de prevalência nos diversos grupos étnicos.

Etiologia

A síndrome de Langer-Giedion ou síndrome trichorrinofalangeana é uma doença genética de herança autossômica dominante causada pela deleção da região 8q23-q24 com perda de dois genes:

- TRPS1 (*tricho-rhino-phalangeal syndromtype 1*) que codifica um fator de transcrição do tipo *zinc-finger*, envolvido na regulação do desenvolvimento dos ossos e dos cabelos
- EXT1 que codifica a proteína *exostosin-1*, envolvida na biossíntese do sulfato de heparan (HS), um polissacarídeo linear encontrado no tecido conjuntivo do ser humano que regula atividades biológicas, incluindo processos de desenvolvimento, angiogênese e coagulação sanguínea.

Características clínicas

As principais estruturas afetadas nessa síndrome são relatadas no nome da doença: *tricho* (o cabelo); *rhino* (nariz); *phalangeal* (dedos das mãos e dos pés).

Quadro 2.8.1: Características clínicas da Síndrome de Langer-Giedion segundo os sistemas afetados

Sistemas afetados	Características clínicas
face	Nariz em forma de pera (grande e arredondado) e com ponte nasal larga e elevada; lábio superior fino; filtro nasal comprido; sulco mediano largo e proeminente; cabelos finos e esparsos, de crescimento lento; alopecia; pálpebras caídas e sobrelhas esparsas; olhos profundos; orelhas proeminentes, micrognatia.
pele e fâneros	Pele redundante na infância, aumento do número de nevos, cabelo fino e esparsos, unhas quebradiças

dentes	Microdontia, hipodontia
neuroológico	Microcefalia, atraso dos marcos do desenvolvimento, deficiência intelectual, comportamento autista
psicológico	Sociável, agradável, amigável e com interesse em aprender o que está ao seu redor
respiratório	Infecções recorrentes
auditivo	Surdez
cardiocirculatório	Cardiopatias congênitas são raras
gastrointestinal	Refluxo gastroesofágico
musculoesquelético	Exostoses múltiplas, epífises falangianas em formato de cone, idade óssea atrasada, braquidactilia, osteoporose, baixa estatura, artrite precoce, hipertensão articular
genitourinário	Infecção de repetição

Figura 2.8.1: Paciente com Síndrome de Langer-Giedion



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 2.8.2: Características clínicas da Síndrome de Langer-Giedion segundo a idade

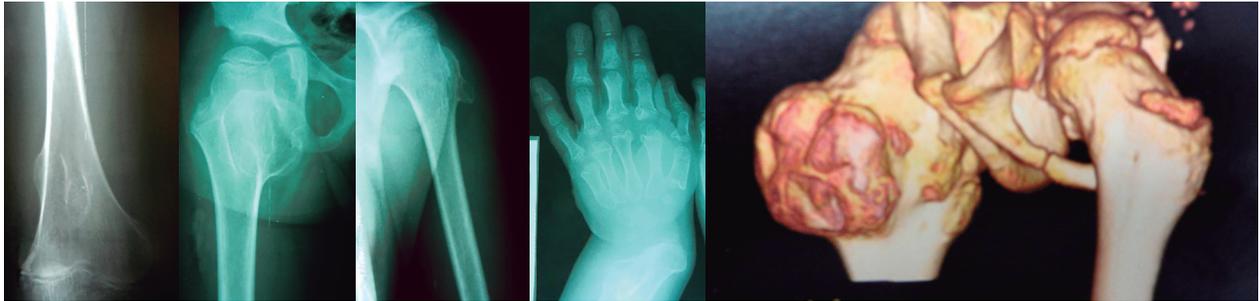
Características clínicas	pré-natal	infância	adolescência	adulto
Sem sintomas	x			
Infecções recorrentes		x	x	x
Cabelos escassos/quebradiços		x	x	x
Exostoses múltiplas		x	x	x
Atraso de linguagem		x	x	x
Baixa estatura			x	x
Artrite de cotovelos/tornozelos				x
Osteossarcomas				x

Diagnóstico laboratorial

Quadro 2.8.3: Exames indicados nos casos de Síndrome de Langer-Giedion e seus objetivos

Exame	Objetivo
aCGH (array Chromosome Hibridization Genome)	Identifica a microdeleção; usado quando não há certeza clínica do diagnóstico
FISH (fluorescence in situ hybridization)	Identifica a microdeleção; usado nos casos em que há diagnóstico clínico típico
Avaliação de acuidade auditiva	Identificar surdez
Avaliação radiológica	Identificar alterações esqueléticas

Figura 2.8.2: Imagem radiológica de exostoses (acima) e TC multislice com reconstrução mostrando exostose na região do fêmur próximo a bacia (abaixo).



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

Quadro 2.8.4: Tratamentos indicados nos casos de Síndrome de Langer-Giedion e seus objetivos

Tratamento	Objetivo
Cirurgias estéticas	Corrigir alterações faciais
Cirurgias ortopédicas	Reduzir as complicações das exostoses
Estimulação precoce/reabilitação	Reduzir atrasos no desenvolvimento, melhorar a mobilidade, restaurar a função, reduzir a dor e evitar mais lesões, melhorar coordenação motora e reduzir distúrbios de fala e linguagem
Uso de aparelhos auditivos	Adaptação nos casos de surdez
Acompanhamento psicológico	Adaptação do afetado a condição clínica
Clínico geral	reduzir co-morbidades

Prognóstico

- Considerado bom, com expectativa de vida semelhante a da população geral.
- A artrite precoce é uma complicação potencial da doença.
- O risco de exostoses tornarem-se cancerígenos é pequeno
- A deficiência intelectual acompanha todos os casos.

Aconselhamento genético/ risco de recorrência

- A maioria dos indivíduos diagnosticados com S. Langer-Giedion tem o transtorno como resultado de uma deleção de genes contíguos *de novo* com risco de recorrência desprezível.
- Como a síndrome é de herança autossômica

dominante, o risco de recorrência para os irmãos do afetado depende se um dos pais é afetado. Nesse caso, o risco de recorrência para a prole é de 50% com expressividade variável intrafamiliar.

Diagnóstico diferencial

Quadro 2.8.5: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Langer-Giedion segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
S. Coffin-Siris	herança autossômica dominante, baixa estatura, micrognatia, nariz largo, braquidactilia, idade óssea atrasada, criptorquidia, retardo mental, hipotonia	Hirsutismo, sobrancelhas grossas, fenda palatina, macrotomia, ausência da falange distal do dedo mínimo, deslocamento da cabeça do rádio, ausência de exostoses
Tricorriofalangiana Tipo I (TRPS1)	cabelo fino, anormalidades das epífises, nariz arredondado "em forma de pera", anomalias dentárias, baixa estatura	não apresentam exostoses, excesso de pele e retardo mental
Tricorriofalangiana de tipo III (TRPS3) ou Síndrome Sugio-Kajii	cabelo fino e escasso, características faciais incomuns	nariz arredondado, ou nariz de "bico", braquidactilia das mãos e pés mais grave, não apresentam múltiplas exostoses, excesso de pele e/ou retardo mental
Exostoses múltiplas	baixa estatura, exostose múltipla	características faciais normais, sem retardo mental

REFERÊNCIAS

- ARAVENA C, Teresa; CASTILLO T, Silvia; VILLASECA G, Cecilia. **Síndrome de Coffin-Siris: 2 casos clínicos y revisión de la literatura.** Santiago: Revista Chilena de pediatría. v. 72, n. 3, p. 224-229, mayo.2001.
- SILVA, Marina S. da *et al.* **Síndrome tricorriofalángica - relato de um caso.** [s.l.]: Revista de Medicina e Saúde de Brasília. v.4, n.1, p.53-66, mar.2015.
- EL ACHKAR, Marice E. *et al.* **Qué síndrome es?** [s.l.]: Dermatología Pediátrica Latinoamericana. v.4, n. 3, p. 224-227, sept./dic.2006
- FENOLLAR-CORTÉS, M. *et al.* **El diagnóstico clínico-molecular en la hipoplasia de cartílago-pelo: dos nuevos casos.** *Anales de Pediatría; Asociación Española de Pediatría.* v. 82, n. 6, p.436-439, jun.2015.
- GUERRERO-FERNÁNDEZ, Julio. **Síndromes Tricorriofalángicos** [s.l.]: Revista Web PEDiátrica.com. dic.2013. Disponível em: https://www.webpediatria.com/casosped/pdf/129_tricorriofalangico.pdf . Acesso em: 15 set. 2020.
- FIERRO, Jorge A. A.; SÁNCHEZ, Manuel O.; BLUM, Eduardo R. **Síndrome de Langer-Giedion.** Reporte de un caso clínico. [s.l.]: Revista Mexicana de Pediatría. v. 71, n. 5, p. 237-239, sept-oct.2004.
- GIEDION, Andres *et al.* **Phalangeal cone-shaped epiphyses of the hand: their natural history, diagnostic sensitivity, and specificity in cartilage hair hypoplasia and the trichorhinophalangeal syndromes I and II.** [s.l.]: *Pediatric Radiology.* v. 28, n. 10, p.751-758, oct.1998.
- GONZALÉZ GIL, José M.; GARCIA MARTINEZ, Déborah A.; GONZALEZ SALGADO, Omar. **Luxaciones congénitas múltiples síndrome de Larsen: presentación de tres casos.** Ciudad de la Habana: Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología, v. 14, n. 1-2, p. 62-65, ene./dic.2000.
- HAZAN, Filiz. *et al.* **Trichorhinophalangeal syndrome type II presenting with short stature in a child.** [s.l.]: *Archivos Argentinos de Pediatría.* v. 114, n. 6, p.e403-e407, dec.2016.
- LANGER JUNIOR, Leonard O. *et al.* **The tricho-rhino-phalangeal syndrome with exostoses (or Langer-Giedion syndrome): Four additional patients without mental retardation and review of the literature.** [s.l.]: *American Journal of Medical Genetics.* v. 19, n. 1, p.81-112, sept.1984.
- MARQUES, Silvio A. *et al.* **Você conhece esta síndrome?** Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia. v.80, n.1, p.85-88, jan./fev.2005
- SELENTI, Nikoletta *et al.* **An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4.** [s.l.]: *Molecular Cytogenetics.* v. 8, n. 64, p.1-6, 12 aug.2015.
- YÁÑEZ, Sonsoles; HERNANDEZ-VICENTE, Isidoro; ARMIJO, Miguel. **Trichorhinophalangeal syndrome. International Journal of Dermatology.** v. 31, n. 10, p.706-709, oct.1992.

2.10. SÍNDROME DE SMITH- MAGENIS

BEATRICE FACUNDO GARCIA | PAULO MATHEUS ARAÚJO E SILVA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q93.5

Epidemiologia

- ocorre em todos os grupos étnicos sem predomínio de gênero, raça ou localização geográfica
- prevalência= 1:25.000 nascidos vivos

Etiologia

- causada pela haploinsuficiência do gene RAI1 que ocorre por microdeleção (95% dos casos) e por mutações de ponto (5% dos casos) em 17p.11.2.

Características clínicas

A doença é caracterizada por um fenótipo facial típico que progride com a idade, sendo mais evidentes a partir de 2 anos, por atraso de desenvolvimento neurológico e cognitivo, por problemas comportamentais e por distúrbios do sono.

Quadro 2.9.1: Características clínicas da Síndrome de Smith-Magenis segundo sistema afetado

Sistema	Características clínicas
Crescimento	crescimento normal com adequado peso, altura e perímetro cefálico ao nascer; declínio na velocidade de crescimento, quase estacionando a altura e ganhando pouco peso, o que pode persistir até a infância
Faciais	hipertelorismo, fissuras palpebrais oblíquas, distância entre os olhos diminuída, pregas epicânticas, ponte nasal baixa, micrognatia, que evolui com a idade, para prognatismo, lábio superior proeminente com aspecto em arco, bossa frontal, sinofre, braquicefalia.
Oftalmológicas	miopia, estrabismo, microcórnea, anomalias na íris, descolamento da retina
Odontológica	Taurodontismo, agenesia de dentes, principalmente dos pré-molares
Otorrinolaringológicas	Surdez (60%), disfunção vestibular com perda do equilíbrio e da capacidade de percepção da profundidade, dimensão e localização no ambiente, insuficiência velofaríngea, rouquidão, nódulos nas cordas vocais, mastigação ineficiente, a não protrusão de língua, postura com abertura da boca, sialorréia
Esqueléticas	Braquidactilia, braquicefalia, clinodactilia do 5º dedo, sindactilia do 2º e 3º dedos dos pés, limitações dos movimentos de amplitude dos antebraços e cotovelos, polidactilia, baixa estatura, pés planos, escoliose.
Neurológicas	Resposta diminuída à dor, neuropatia periférica, distúrbios do sono (2-12 anos) devido à inversão da secreção de melatonina e do ciclo circadiano, fato que deixa o paciente sonolento durante o dia e são referidos como “dorminhocos”, hipotonia, hiporreflexia, disfunção motora oral
Endocrinológicas	Diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade
Outras	Anomalias cardíacas e genito-urinárias

Figura 2.9.1: Características clínicas em S. Smith-Magenis



Fonte: Poisson A. et al, 2015

Alterações Neurocomportamentais

- hiperatividade
- impulsividade
- dificuldade de adaptabilidade comportamental às circunstâncias extrínsecas
- auto-agressão como bater a cabeça em paredes, morder-se, beliscar-se e puxar a própria pele.
- episódios de raiva, mau humor, desobediência e teimosia.
- dificuldade de asseio corporal
- mania de lamber as mãos, principalmente enquanto folheia páginas de livros.
- hipersensibilidade aos sons
- poliembolocoilomania (mania de inserir objetos em orifícios do corpo, como o conduto auditivo, as narinas, o ânus e a vagina que melhora na adolescência)
- onicotilomania (arranca frequentemente as próprias unhas)
- movimento estereotipado de abraçar-se ou apertar o tronco com os braços.
- interesses restritos
- isolamento social
- comportamentos autísticos
- pensamentos obsessivos
- déficit cognitivo
- atraso na fala e motor
- maior dificuldade nas habilidades receptivas do que nas expressivas.

Diagnóstico laboratorial

- A confirmação diagnóstica da síndrome é realizada pela detecção da deleção 17p11.2, por meio da citogenética clássica ou molecular.
- O método mais utilizado é a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), o qual utiliza sonda específica para o gene RAI1.
- A Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) ou a PCR em tempo real, os quais amplificam determinada sequência do DNA, podem identificar deleções menores com resolução otimizada.
- O sequenciamento do gene RAI1 pode ser utilizado para detectar mutações.
- Exames complementares relacionados às manifestações fenotípicas, como EEG, eletroneuromiografia e neuroimagem para detecção de alterações neurológicas, exame oftalmológico, otorrinolaringológico, psiquiátrico, odontológico podem ser úteis para ajudar no tratamento do paciente e na melhoria da qualidade de vida.

Tratamento

- Sintomático

Prognóstico

- depende da idade de diagnóstico, da gravidade, das complicações, da deleção e da terapia multidisciplinar envolvida, a qual é decisiva para a qualidade de vida do paciente e das pessoas envolvidas no cuidado dele.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Em aproximadamente 100% dos casos, a síndrome ocorre *de novo*, ou seja, sem antecedentes familiares, não sendo considerado o problema da recorrência em gestações futuras no aconselhamento genético.
- É recomendada a análise citogenética dos pais nos casos novos, apesar do risco de recorrência baixo (<1%), pois um dos pais pode ter uma translocação balanceada envolvendo a região 17p11.2 e, conseqüentemente um risco de recorrência maior.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais se fazem devido às características faciais e alterações neurológicas e incluem síndrome de Down, síndrome de Williams, síndrome braquidactilia-atraso mental (del 2q37), síndrome de Prader-Willi, síndrome de deleção 22q11, síndrome de Sotos, e síndrome de deleção 9q34.

REFERÊNCIAS

LAMÔNICA, Dionísia A. C. et al. Características clínicas, comportamentais, cognitivas e comunicativa na síndrome Smith-Magenis. São Paulo: Revista CE-FAC. v. 14, n. 6, p. 1226-1233, nov./dez.2012.

BOUDREAU, Eilis A. et al. Review of disrupted sleep patterns in Smith-Magenis syndrome and normal melatonin secretion in a patient with an atypical interstitial 17p11.2 deletion. [s.l.]: American Journal of Medical Genetics Part A, v. 149A, n. 7, p. 1382-1391, July.2009.

CHEN, Ken-Shiung; POTOCKI, Lorraine; LUPSKI, James. R. The Smith-Magenis syndrome [del(17)p11.2]: Clinical review and molecular advances. [s.l.]: Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. v. 2, n. 3, p. 122-129, Jan.1996.

- DYKENS, Elisabeth. M.; SMITH, Andrew. C. **Distinctiveness and correlates of maladaptive behaviour in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome.** [s.l.]: Journal of Intellectual Disability Research, v. 42, n. 6, p. 481-489, dec.1998.
- ELSEA, Sarah. H.; GIRIRAJAN, Santhosh. **Smith-Magenis syndrome.** [s.l.]: European Journal of Human Genetics, v. 16, n. 4, p. 412-421, 30, jan./may.2008.
- FINUCANE, Brenda. M. *et al.* **The spasmodic Upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome.** [s.l.]: Developmental medicine and child neurology, v. 36, n. 1, p. 78-83, jan.1994.
- GAMBA, Bruno. F. [UNESP]. **Estudo citogenético da região 17p11.2: a síndrome de Smith-Magenis.** 2010. Dissertação [Mestrado em Ciências Biológicas] - Instituto de Biociências de Botucatu; Universidade Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2010. p. 130.
- GIRIRAJAN, Santhosh. *et al.* **Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum.** [s.l.]: Genetics in Medicine, v. 8, n. 7, p. 417-427, july.2006.
- GREENBERG, F. *et al.* **Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del(17)(p11.2).** [s.l.]: American journal of human genetics, v. 49, n. 6, p. 1207-1218, dec.1991.
- GROPMAN, Andrea L.; DUCAN, Wallace C.; SMITH, Ann C. M. *et al.* **Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2).** [s.l.]: Pediatric Neurology, v. 34, n. 5, p. 337-350, may.2006.
- SLAGER, Rebecca. E. *et al.* **Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome.** [s.l.]: Nature Genetics, v. 33, n. 4, p. 466-468, apr.2003.
- SMITH, Ann. C. M. *et al.* **Smith-Magenis Syndrome.** 2001 *In*: ADAM, Margaret P. *et al.* Seattle: Gene Reviews.University of Washington, Seattle, 1993-2020.
- SMITH, Ann C. M.; DYKENS, Elizabeth; GREENBERG, Frank. **Behavioral Phenotype of Smith-Magenis Syndrome (del 17p11.2).** [s.l.]: American Journal of Medical Genetics. v. 81, n. 2, p. 179-185, mar.2002.
- SMITH, Ann. C. M.; MAGENIS, R. Ellen; ELSEA, Sarah. H. **Overview of Smith-Magenis syndrome.** [s.l.]: Journal of the Association of Genetic Technologists, v. 31, n. 4, p. 163-167, dec.2004.
- VELTMAN, Joris. A.; BRUNNER, Han. G. **De novo mutations in human genetic disease.** [s.l.]: Nature Reviews Genetics v. 13, n. 8, p. 565-575, july.2012.
- POISSON, Alice *et al.* **Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome.** Lyon: Orphanet Journal of Rare Diseases. v. 10, n. 111, sept.2015.

CAPÍTULO 3 HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

COORDENADORA: ERLANE MARQUES RIBEIRO

3.1 SÍNDROME DE WADEMBURG (SW)

GUILHERME PINHO MORORÓ | GABRIEL PINHO MORORÓ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: Q87.8

Epidemiologia

- Incidência: 1/42.000
- Responsável por 1-3% dos casos de perda auditiva congênita

Etiologia

- Essa doença é uma neurocristopatia caracterizada por defeitos no fechamento do tubo neural na 3a semana embrionária, levando a uma migração inadequada de células da crista neural, neuroblastos e melanócitos.
- Há relação, ainda, com as células que formam os gânglios simpáticos, os componentes sensoriais dos nervos cranianos e espinais, celular ósseas da face e palato.
- Gene como o PAX3 desempenha um papel regulador no desenvolvimento embrionário precoce do sistema de pigmento e é necessário para expandir um conjunto de melanoblastos comprometidos.

Quadro 3.1.1: Tipos de S. Waardenburg segundo o gene responsável, sua função e localização.

Tipos	Gene	Localização	Função
1 e 3	PAX3	2q36.1	ativado nas células das cristas neurais e passa a produzir uma proteína responsável por iniciar o estímulo a diferenciação de determinados tipos celulares como células nervosas e melanócitos.
2	MITF SNAI2	3p13 8p11.21	atua na formação do melanócito atua na função do melanócito

4	SOX10, EDN3 EDNRB	20q13.1 20q13.32 13q22.3	participação no processo de formação das células produtoras de pigmento, atuam no desenvolvimento das células nervosas intestinais
---	-------------------------	--------------------------------	--

Critérios Diagnósticos

O paciente é considerado com SW quando possui:

- 2 critérios maiores ou
- 1 dos critérios maiores e 2 critérios menores

Quadro 3.1.2: Critérios maiores e menores da S. Waardenburg

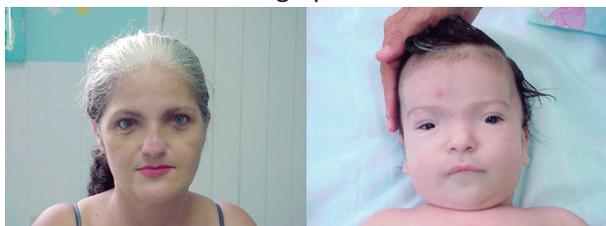
Critérios maiores	Critérios menores
Perda Auditiva Neurossensorial	Hipertelorismo
heterocromia da Iris	Envelhecimento Prematuro
Mecha Branca Frontal de couro cabeludo	Ponte Nasal Ampla
deslocamento lateral do canto interno do olho (distopia cantorum)	Leucoderma
Lábio Leporino	Sinofre

Quadro 3.1.3: Características clínicas segundo o tipo de S. Waardenburg

I	II	III - Klein-Waardenburg	IV – Shan-Waardenburg
distopia cantorum	ausência de distopia cantorum	anormalidades musculoesqueléticas nos membros superiores	Doença de Hirshprung ou obstrução intestinal precoce
sintomas vestibulares	perda auditiva (57-74%)		
espinha bífida			



Figura 3.1.1: Mulher com mecha branca frontal de couro cabeludo, heterocromia de íris, surdez bilateral profunda, distopia cantorum e seu filho com mesmo quadro clínico, caracterizando o quadro clínico de S. Waardenburg tipo I



Fonte: arquivo próprio com permissão

Figura 3.1.2: Pacientes com surdez, heterocromia de íris sem distopia cantorum caracterizando o quadro clínico de S. Waardenburg tipo II



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- diagnóstico de certeza é obtido a partir de testes genéticos moleculares de sequenciamento dos genes em questão, podendo ser obtido por painéis ou sequenciamento de gene único.

Tratamento

- Sintomático, baseado na indicação realizada pela equipe multidisciplinar.
- Como o principal sintoma incapacitante é a perda auditiva, os esforços se voltam para esse ponto. A abordagem do paciente dependerá da gravidade do quadro, mas os implantes cocleares são bem sucedidos.

Prognóstico

- Evidenciando-se precocemente o distúrbio auditivo e garantindo uma terapia adequada, o paciente consegue ter um desenvolvimento neuropsicológico normal, com bom prognóstico.
- A morbi-mortalidade associada à síndrome advém, principalmente, da SW tipo 4, em decorrência da Doença de Hirschsprung, pelo risco de morte pela enterocolite.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Na maioria dos casos (90%) há familiares afetados com uma herança autossômica dominante e risco de 50% para recorrência da doença em filhos de afetados, independente do sexo.
- Apenas 25% dos pacientes têm mutação nova.
- O aconselhamento genético a partir do estudo molecular é mais difícil por que no tipo I a penetrância é de 36-58%, portanto o indivíduo pode ter a mutação no gene responsável pela doença e não apresentar os sintomas.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 3.1.4: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Waardenburg segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
Piebaldismo	doença autossômica dominante rara mecha de cabelos brancos, surdez	mutação no gene KIT problemas na migração e proliferação dos melanoblastos durante o desenvolvimento embrionário acromia, área triangular de despigmentação da linha média da fronte e parte central do couro cabeludo displasia craniana, hipertrofia da base do nariz e hipertricosose

Albinismo	diminuição ou ausência do pigmento de melanina, pele clara	oculocutânea, pele muito clara, cabelos brancos, fotofobia, astigmatismo, miopia e outros distúrbios de cunho visual
Vitiligo	máculas hipocrômicas na pele	associações com HLA-DR4, máculas hipocrômicas preponderam nas regiões fotoexpostas
Tietz	associação com o gene MITF, perda profunda da audição congênita, associada a pele e cabelos claros	Síndrome de Waardenburg tipo 2 grave????

REFERÊNCIAS

- AMIRSALARI, Susan *et al.* **Cochlear implantation outcomes in children with Waardenburg syndrome.** [s.l.]: European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. v. 269, n. 10, p.2179-2183, oct./dec.2011.
- BONDURAND, Nadege *et al.* **Deletions at the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4.** [s.l.]: The American Journal of Human Genetics. v. 81, n. 6, p.1169-1185, oct./dec.2007.
- COHEN, Michael E. *et al.* **HumanSLUGGene organization, expression, and chromosome map location on 8q.** [s.l.]: Genomics. v. 51, n. 3, p.468-471, aug.1998.
- GRILL, Christine *et al.* **MITF mutations associated with pigment deficiency syndromes and melanoma have different effects on protein function.** [s.l.]: Human Molecular Genetics, v. 22, n. 21, p.4357-4367, june/nov.2013.
- GUPTA, Rahul *et al.* **Waardenburg syndrome presenting with constipation since birth.** [s.l.]: Jai-pur: Indian Pediatrics. v. 51, n. 12, p.1013-1014, dec.2014.
- HALDER, Rebat M.; CHAPPELL, Johnathan L. **Vitiligo update.** [s.l.]: Seminars In Cutaneous Medicine And Surgery. v. 28, n. 2, p.86-92, June.2009.
- JANG, Mi-ae *et al.* **Identification of a novel de novo variant in the PAX3 gene in Waardenburg syndrome by diagnostic exome sequencing: the first molecular diagnosis in Korea.** [s.l.]: Annals of Laboratory Medicine. v. 35, n. 3, p.362-365, apr./may.2015.
- KAMARAJ, Balu; PUROHIT, Rituraj. **Mutational analysis of oculocutaneous albinism: a compact review.** [s.l.]: Biomed Research International. v. 2014, p.1-10, june.2014.
- MARTINS, Carlos H. F.; YOSHIMOTO, Fabiana R.; FREITAS, Priscila Z. **Síndrome de Waardenburg: achados audiológicos em 2 irmãos.** São Paulo: Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. v. 69, n. 1, p.117-119, jan./fev.2003.
- MILUNSKY, Jeff M. **Waardenburg syndrome type I.** *In:* ADAM, Margaret P. [ed.] *et al.* **GeneReviews.** Seattle: National Center for Biotechnology Information. july.2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>. Acesso em: 09 abr. 2020.
- NASSER, Luciano S. *et al.* **Síndrome de Waardenburg - aspectos oftalmológicos e critérios de diagnóstico: relatos de casos.** São Paulo: Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. v. 75, n. 5, p.352-355, set./out.2012.
- OMAR, Erick D.; OLIVEIRA, Zilda N. P. de; MACHADO-RIVITTI, Maria C. **Você conhece esta síndrome?** Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 82, n. 2, p.186-189, mar./abr.2007.
- SÁNCHEZ-MEJÍAS, Avencia *et al.* **New roles of EDN-RB and EDN3 in the pathogenesis of Hirschsprung disease.** [s.l.]: Genetics In Medicine. v. 12, n. 1, p.39-43, dec.2009
- SOLIA-NASSER, Luciano *et al.* **Waardenburg syndrome type I: Dental phenotypes and genetic analysis of an extended family.** [s.l.]: Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal. v. 21, n. 3, p. 321-327, may.2016.
- THOMAS, Isabelle *et al.* **Piebaldism: an update.** [s.l.]: International Journal of Dermatology. v. 43, n. 10, p.716-719, oct.2004.
- VIRGUEZ, Esteban *et al.* **Síndrome de Waardenburg.** Buenos Aires: Archivos de Oftalmología de Buenos Aires. v. 81, n. 2, p.59-61, 2010.
- WANG, Juan *et al.* **PAX3 mutations and clinical characteristics in Chinese patients with Waardenburg syndrome type 1.** Guangdong: Molecular Vision Biology and Genetics in Vision Research. v. 16, p.1146-1153, june.2010.

3.2. ESCLEROSE TUBEROSA

JOÃO VICTOR ARAUJO ARAGÃO | MURILO MELO CHAVES FILHO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q851

Epidemiologia

- Prevalência: 1/6.000-10.000 indivíduos.
- Leve prevalência maior em homens
- A raça negra é menos afetada.
- A linfangiomiomatose pulmonar progressiva e frequentemente fatal, está presente apenas em mulheres jovens.

Etiologia

- Classificada como genodermatose decorrente da mutação em 2 genes, segundo o quadro 3.2.1.

Quadro 3.2.1: tipos de esclerose tuberosa segundo os genes responsáveis, localização, frequência e diferença de fenótipo

Tipos	Gene	Localização	Proteína	Frequência	Fenótipo
1	TSC1	9q34.3	hamartina	20%	Mais grave
2	TSC2	16p13.3	tuberina	80%	Mais leve

Critérios de diagnóstico

- O diagnóstico clínico é baseado em características clínicas maiores e menores:

Quadro 3.2.2: Critérios maiores e menores em esclerose tuberosa – Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (1998)

Características Maiores	Características Menores
-Angiofibromas faciais ou placa fibrosa -Fibromas não traumáticos ungueais ou periungueais -Máculas hipomelanocíticas (3 ou mais) -Placas de Shagreen -Hamartomas nodulares múltiplos de retina -Tuberomas corticais -Nódulo subependimário -Astrocitoma de células gigantes subependimário -Rabdomioma cardíaco -Linfangioleiomiomatose pulmonar -Angiomiolipoma renal	-Manchas múltiplas no esmalte dentário -Linhas de migração radiais na substância branca -Cistos ósseos -Pólipos hamartomatosos rectais -Fibromas gengivais -Hamartomas não renais -Mancha acromica na retina -Lesões cutâneas “em confeito” -Cistos renais múltiplos

Quadro 3.2.3: Critérios para diagnóstico clínico de esclerose tuberosa

Confirmado	Provável	Possível
2 maiores	1 maior e 1 menor	1 maior ou >2 menores
1 maior e 2 menores		

Características clínicas

Quadro 3.2.4: Características clínicas da esclerose tuberosa segundo sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
dermatológico	Máculas hipopigmentadas em formato de folha (90%), Angiofibromas faciais ou adenomas sebáceos (75%) de início em idade pré-escolar, na região malar, como pequenas pápulas rosa-avermelhadas com formato de borboleta, placa de Shagreen evidentes a partir dos 10 anos - acúmulo de colágeno na região lombossacra (20-30%), manchas café com leite, fibromas periungueais (tumores de Koenen) e mechas de cabelo branco.
neurológico	Assintomáticos (50%) a retardo mental grave, epilepsia (75-90%), distúrbios cognitivos-comportamentais, autismo, disfunção cortical e subcortical, nódulos subependimais em ventrículos laterais do cérebro. astrocitomas subependimários de células gigantes (5-15%) com consequente hidrocefalia, calcificações cerebrais
oftalmológico	Hamartomas de retina (40-50%), defeitos da acuidade visual secundários a lesões da mácula. Lesões não retinianas podem variar de lesão despigmentada específica da íris a um estrabismo não paralítico inespecífico, atrofia óptica, defeitos do campo visual ou cataratas.
pulmonar (<1%)	Hiperplasia alveolar multifocal, linfangioliomiomatose cística (5x mais comum em mulheres após 30 anos) podendo manifestar como pneumotórax espontâneo, dispneia, tosse e hemoptise, levando o paciente a óbito em muitos casos.
cardiovascular	Rabdomiomas cardíacos (50%), coarctação da aorta, aneurismas aórticos.

genitourinário	Angiomiolipomas (mais comum em mulheres) e cistos renais múltiplas e bilaterais (75-80%) acima de 10 anos de idade, aumentando de número e tamanho com a idade, com risco de hemorragia se >3-4cm, doença renal policística (2-3%), carcinomas de células renais (1-2%)
----------------	---

Figura 3.2.1: Paciente com quadro clínico de esclerose tuberosa



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico Laboratorial

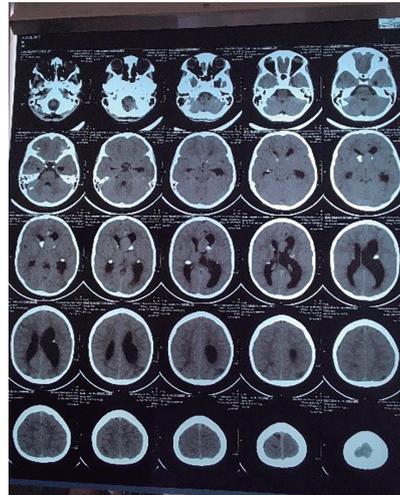
- O diagnóstico pré-natal pode ser suspeitado pelo encontro de rbdomiomas cardíacos ao Ultrassom.
- No período pós-natal o diagnóstico de imagem cerebral e renal pode embasar a suspeita clínica de esclerose tuberosa.
- Apesar do diagnóstico ser clínico, pode-se realizar o sequenciamento dos genes TSC1 e TSC2. Até o momento há em torno de 300 a 350 mutações diferentes em ambos os genes TSC.

Figura 3.2.2: Ecocardiograma mostrando rbdomiomas cardíacos em recém-nascido com esclerose tuberosa (marcado com cruzes brancas)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 3.3.3: TC de crânio mostrando calcificações (pontos brancos adjacente aos ventrículos laterais) sugestivas de esclerose tuberosa



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

- Sintomático, baseado na avaliação de uma equipe multidisciplinar que objetive a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Prognóstico

- Depende da gravidade dos sintomas.
- A segunda causa mais comum de morte devido a esclerose tuberosa são complicações renais devido angiomiolipomas, que são tumores benignos raros e mais comuns em mulheres e necessitam de vigilância e tratamento endovascular por embolização arterial seletiva, por conta de seu caráter minimamente invasivo, pela prevenção da ruptura tumoral e pela preservação do parênquima renal próximo ao tumor.
- A Linfangioleiomiomatose ocasiona dispneia progressiva, pneumotórax de repetição, tosse seca e escarros hemoptoicos devido a proliferação descontrolada de células musculares lisas no parênquima pulmonar e linfonodos em outros tecidos, aumenta a mortalidade em casos de esclerose tuberosa.
- O crescimento celular descontrolado e consequente formação de tumores pode levar também a hemorragias devido ao rompimento de vasos. O risco de hemorragias em pacientes com angiomiolipomas é cerca de 25- 50%.
- A esclerose tuberosa está associada, também, a anomalias cardíacas incluindo arritmias e a Síndrome de Wolff-Parkinson-White, uma síndrome que resultada presença de um acessório no caminho de condução sanguínea atrioventricular gerando arritmias cardíacas e podendo levar a morte na infância.

- A deficiência intelectual que acontece em alguns casos e os tumores no sistema nervoso central comprometem o prognóstico de pacientes com esclerose tuberosa.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Nos casos em que um dos pais é afetado, o risco de recorrência é 50% por se tratar de uma doença autossômica dominante.
- Há casos em que o afetado é caso único na família, podendo ser decorrente de mutação nova, com risco desprezível de recorrência para os irmãos do afetado.

Diagnóstico diferencial

Quadro 3.2.5: Sintomas que fazem parte da esclerose tuberosa e pode confundir com outras doenças

Sintomas	Diagnóstico diferencial
Manchas hipocrômicas	Vitiligo, nevus despigmentado, nevus anêmico, piebaldismo, S. Vogt-Koyanagi-Harada
Angiofibromas	Acne vulgaris, acne rosácea, tricoepitelioma múltiplo
Fibroma ungueal	Trauma, fibromatose infantil digital, verruga

REFERÊNCIAS

CARDEAL, Marina; RODRIGUES, Marcelo M.; VILANOVA, Luiz C. P. Síndromes neurocutâneas: esclerose tuberosa (Doença de Bourneville). *In*: BERTOLUCCI, Paulo H.f. *et al.* **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM: Neurologia**. Barueri: Manole, 2011. p. 1128-1130.

CURATOLO, Paolo; BOMBARDIERI, Roberta; JOZWIAK, Sergiusz. **Tuberous sclerosis**. [s.l.]: **The Lancet**. v. 372, n. 9639, p.657-668, aug.2008

CURATOLO, Paolo; VERDECCHIA, Magda; BOMBARDIERI, Roberta. **Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects**. [s.l.]: **European Journal of Paediatric Neurology**. V. 6, n. 1, p. 15-23, jan.2002.

GOLD, Arnold P.; PATTERSON, Marc C. Complexo esclerose tuberosa. *In*: ROWLAND, Lewis P.; PEDLEY, Timothy A. **Merritt - tratado de neurologia**.12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 705-711.

GOMES, P. *et al.* **Esclerose Tuberosa: a propósito de um caso clínico**. Lisboa: **Acta Urológica**. v. 24, n. 4, p.39-43, 2007.

GOTHI, D; VERMA, Ak; SPALGAIS, S. **Pulmonary choriostoma in a case of tuberous sclerosis complex**. [s.l.]: **Journal of Postgraduate Medicine**. v. 61, n. 3, p.193-196, july/sept.2015.

GUTMANN, David H. **Parallels between tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1: common threads in the same tapestry**. [s.l.]: **Seminars in Pediatric Neurology**. V. 5, n. 4, p. 276-286, dec.1998.

GUO, Xin; TU, Wen-Jun; SHI, Xiao-Dong. **Tuberous sclerosis complex in autism**. [s.l.]: **Iranian Journal of Pediatrics**. v. 22, n. 3, p. 408-411, aug.2012.

HUNT, Ann; SHEPHERD, Charles. **A prevalence study of autism disorder in tuberous sclerosis**. [s.l.]: **Journal of Autistic and Developmental Disorders**. V. 23, n. 2, p. 323-339, june.1993.

KAPOOR, Anil *et al.* **Evolving strategies in the treatment of tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas (TSC-AML)**. [s.l.]: **Urology**. v. 89, p.19-26, dec./mar.2016.

KOHRMAN, Michael H. **Emerging treatments in the management of tuberous sclerosis complex**. [s.l.]: **Pediatric Neurology**. v. 46, n. 5, p.267-275, may.2012

MEDEIROS JUNIOR, Pedro; CARVALHO, Carlos R. R. **Linfangioleiomiomatose pulmonar**. São Paulo: **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 30, n. 1, p.66-77, jan./fev.2004

O'CALLAGHAN, Frances *et al.* **Tuberous sclerosis complex and Wolff-Parkinson-White syndrome**. [s.l.]: **Archives of Disease in Childhood**. v. 78, n. 2, p. 159-162, feb.1998.

ORLOVA, Ksenia A.; CRINO, Peter B. **The tuberous sclerosis complex**. [s.l.]: **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1184, p. 87-105, jan.2010.

PALÁCIOS, Renato M. *et al.* **Tratamento endovascular de angiomiolipoma renal por embolização arterial seletiva**. Porto Alegre: **Jornal Vascular Brasileiro** v. 11, n. 4, p. 324-328, out./dez.2012.

PARK, Soo M. *et al.* **Clinical progress of epilepsy in children with tuberous sclerosis: prognostic factors for seizure outcome**. [s.l.]: **Chonnam Medical Journal**. v. 47, n. 3, p.150-154, dec.2011.

SANTALHA, Marta; CARRILHO, Inês; TEMUDO, Teresa. **Esclerose tuberosa: diagnóstico, seguimento e tratamento**. Porto: **Acta Pediátrica Portuguesa**. v. 44, n. 2, p.82-89, ago.2013.

YILMAZ, Nebi *et al.* **Tuberous sclerosis and acute hydrocephalus**. [s.l.]: **European Journal of General Medicine**. v. 1, n. 2, p.52-54, 2004.

3.3. Distrofia Miotônica DE STEINERT (DMS)

JÚLIA MARIA SOUTO MOURÃO SILVA | LETÍCIA FREITAS MELO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G71.1

Epidemiologia

- A Distrofia miotônica tipo 1 (DM1) é a distrofia muscular mais comum entre adultos com a prevalência de 1:20.000 na população geral e 1:8.000 nos caucasianos, sendo mais comum no sexo masculino.
- No Brasil, segundo a ABDIM (Associação Brasileira de Distrofia Muscular), a incidência é 10.000-20.000 nascimentos de ambos os sexos.
- A Distrofia miotônica tipo 2 (DM2) é muito rara na maioria dos países (1-5% de todos os casos).
- Na Alemanha, DM1 e DM2 são mais frequentes.

Etiologia

Quadro 3.3.1: Tipos de distrofias miotônicas segundo o gene, localização, nucleotídeo expandido e proteína

Tipo	Nucleotídeo expandido	gene	localização	proteína
DM1	CTG	DMPK	19q13.3	proteína quinase para DM
DM2	CCTG	CNPB/ZNF9	3q21	proteína DMPK

A proteína DMPK é encontrada predominantemente nos músculos esqueléticos e no músculo cardíaco, porém isso não explica o envolvimento multissistêmico da doença, que pode ser causado pelo acúmulo de RNA transcrito com a expansão dos nucleotídeos alterados que permanece no núcleo das células, formando focos nucleares de agregação, os quais alteram a formação e o transporte de RNA para o citoplasma. A alteração resultante ocasiona variações na síntese de proteínas, gerando os sintomas.

Quadro 3.3.2: Fenótipo da distrofia miotônica segundo o número de repetições de CTG

Fenótipo	Número de repetições
Indivíduos saudáveis	5-30
Indivíduos afetados com a forma tardia (poucos sintomas)	50-80
Forma clássica	100-150
Forma congênita (doença de Thomsen)	>1.000

Características Clínicas

Sintomas principais:

- fraqueza muscular: O padrão de fraqueza muscular envolve principalmente os músculos da face, mandíbula, pescoço, mão e membros inferiores, gerando como quadro clínico característico ptose, perda de expressão facial, queixo caído, dificuldade em levantar a cabeça e dificuldade na escrita. Inicialmente não há envolvimento de músculos da coxa, ombros e tronco na DM1. Na DM2 o envolvimento dos grandes músculos anti-gravitacionais desde o início da doença pode gerar dificuldades para se manter em pé sem apoio ou ao se levantar de uma cadeira.
- fenômeno miotônico em que o indivíduo tem dificuldade de relaxar a musculatura após uma contração muscular. Isso pode ser percebido no aperto de mão, em que o paciente apresentará dificuldade em abrir a mão, precisando, em casos mais graves do auxílio da outra mão para fazê-lo.

O quadro clínico e a idade para início dos sintomas são muito variáveis devido à natureza instável da expansão da trinca CTG e ao fenômeno da antecipação gênica, a qual consiste no surgimento cada vez mais precoce e mais grave dos sintomas da doença à medida que novos casos vão surgindo na família, especialmente se tais repetições forem herdadas da mãe.

No período intra-útero é observada a redução dos movimentos fetais. A forma congênita caracteriza-se por grave fraqueza bulbar e dos músculos faciais, disfunção respiratória neonatal transitória e deficiência mental. Além disso, é comum os recém-nascidos apresentarem dificuldade de sucção e deglutição do leite materno, déficit de desenvolvimento, anomalias maxilares e faciais, fraqueza acentuada dos membros e pés tortos.

Em relação à DM2 o início dos sintomas é geralmente tardio, podendo haver casos raros na infância. O quadro clínico é mais leve e com evolução lenta. Ocorre envolvimento de grandes músculos da coxa e tronco, afetando, principalmente o equilíbrio do paciente com um padrão de fraqueza muscular proximal. A rigidez muscular pode estar presente, porém em um nível bem menor. A presença de sintomas envolvendo outros sistemas é raro, exceto a catarata e problemas no ritmo cardíaco.

Quadro 3.3.3: Características clínicas da distrofia miotônica segundo sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Face	sorriso invertido, bochechas fundas, atrofia e fraqueza dos músculos temporais, masseteres e faciais, rosto magro e alongado com a boca entreaberta, ptose palpebral bilateral, redução da mímica facial e calvície frontal
Nervoso	sonolência diurna excessiva, depressão, apatia e deficiência cognitiva
Oftalmológico	catarata
Respiratório	fraqueza da musculatura diafragmática e dos músculos intercostais, causando dispneia e infecções respiratórias de repetição.
Cardiovascular	transtornos no ritmo e condução cardíaca com sintomas de síncope, palpitações e dor precordial
Músculoesquelético	miotonia, músculos esternocleidomastóideos, extensores dos dedos, extensores dos pulsos e extrínsecos das mãos atrofiados. O músculo dorsiflexor do flexor atrofiado pode gerar o “pé caído”. O acometimento do palato, faringe e língua leva a disfagia, disartria e voz anasalada; atrofia dos músculos diafragmáticos e intercostais leva a dispneia e insuficiência respiratória. O acometimento proximal dos músculos é incomum, inteligibilidade da fala, alteração para ouvir sons graves
Endocrinológico	diabetes, hipotireoidismo, infertilidade e distúrbios menstruais

Figura 3.3.1: Mãe e filho com distrofia miotônica de Steinert

Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico

- O padrão-ouro para o diagnóstico é a pesquisa da expansão no gene DMPK na DM1 e do gene CNPB/ZNF9 para DM2.
- O nível sérico aumentado da proteína muscular creatina quinase (CPK) sugere doenças musculares, mas o seu nível normal não descarta o diagnóstico.
- A eletroneuromiografia e a biópsia de músculo não são mais utilizadas nesses casos.

Tratamento

- O tratamento é sintomático, pois não há um tratamento específico para a doença.
- Por ser multisistêmica, o manejo exige o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar.
- Deve-se evitar a anestesia geral devido a possíveis complicações pulmonares no pós-operatório.

Quadro 3.3.4: Avaliação laboratorial e manejo a ser realizado para pacientes com Distrofia Miotônica de Steinert

Sistema afetado	Exame indicado	Sinal/Sintoma	Manejo
Cardíaco	ECG, ecocardiograma	Arritmia cardíaca	Marca-passo, medicação
Endocrinológico	T4, TSH, testosterona, glicemia	Redução dos níveis hormonais, diabetes	Medicação, dieta
Oftalmológico	Fundo de olho, pressão ocular	catarata	Medicação, cirurgia
Respiratório	Espirometria, polissonografia	Fraqueza diafragmática e de músculos intercostais, hipóxia noturna, infecção respiratória de repetição	BIPAP, antibióticos, fisioterapia
Fonoaudiológico	Avaliação clínica com fonoaudiólogo	Disartria, disfagia, alteração vocal	Espessante, terapia com especialista
Motor	Avaliação clínica com ortopedista	Alteração da marcha, pé caído	Fisioterapia, órtese pe-tornozelo, terapia ocupacional

Prognóstico

- Na forma congênita há deficiência cognitiva e nas outras a inteligência é preservada.
- Em relação à expectativa de vida, os pacientes não morrem da doença, mas sim por complicações cirúrgicas ou relacionadas às manifestações multissistêmicas não tratadas.

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

- A DMS é uma doença de herança autossômica dominante cujo risco de recorrência é 50% e a gravidade dos afetados pode aumentar de geração a geração.
- É importante fazer a genealogia para identificar outros familiares afetados. Contudo, como o início dos sintomas é tardio, pode haver casos de afetados que ainda não manifestaram o quadro clínico e não fizeram o teste molecular, aparecendo erroneamente como não afetados na genealogia. O quadro clínico da doença é muito variável e geralmente mais brando nos familiares mais velhos, sendo, assim, desconsiderados na história familiar.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 3.3.5: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com distrofia miotônica segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhança	Diferença
Charcot-Marie-Tooth	pé caído, fraqueza distal dos membros inferiores	padrões da eletromiografia
distrofia muscular de Duchenne	Fraqueza muscular	níveis de CK muito elevados, afetar somente indivíduos do sexo masculino
Distrofias Musculares de Cinturas	Fraqueza muscular	envolvimento predominantemente proximal da cintura pélvica (quadril e coxas) e escapular (ombros e braços)

REFERÊNCIAS

AMATO, Anthony A.; BROWN JUNIOR, Robert H. Distrofias Musculares e Outras Miopatias. *In:* HAUSER, Stephen; JOSEPHSON, Scott. **Neurologia clínica de Harrison**. 3. ed. São Paulo: AMGH, 2015. *E-book*. p. 475-497.

CAIXETA, Leonardo F.; REIS, Giane S.; VILELA, Ana C. M. **Anterior temporal white matter lesions in adult-form myotonic dystrophy type 1**. São Paulo: Arquivos de Neuro-Psiquiatria. v. 72, n. 11, p. 895, nov.2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014001100895&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 abr. 2020.

IKEDA, Karin S. *et al.* **Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings**. São Paulo: Arquivos de Neuro-Psiquiatria. v. 74, n. 3, p. 183-188, mar.2016 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000300002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 abr. 2020.

Acesso em: 03 abr. 2020.

KAUFMANN, Petra; WEIMER, Louis H.; HIRANO, Michio. Distrofias Musculares Progressivas. *In:* ROWLAND, Lewis P.; PEDLEY, Timothy A. **Merritt - tratado de neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 867-881.

KIM, So Y. *et al.* **Molecular and clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 in Koreans**. [s.l.]: The Korean Journal of Laboratory Medicine. v. 28, n. 6, p. 483-492, dec.2008.

LI, Mao *et al.* **Investigation of molecular diagnosis in Chinese patients with myotonic dystrophy type 1**. [s.l.]: Chinese Medical Journal. v. 127, n. 6, p. 1084-1088, dec.2013.

LINS, Lorene L. *et al.* **Achados audiológicos em indivíduos com distrofia miotônica de Steinert**. São Paulo: Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. v. 13, n. 4, p. 344-351, set.2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-80342008000400008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 abr. 2020.

NISHIOKA, Silvana A. D'O. *et al.* **Distrofia miotônica e cardiopatia: comportamento dos eventos arritmicos e dos distúrbios da condução**. São Paulo: Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 84, n. 4, p. 330-336, abr.2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000400011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 abr. 2020.

SOSA, Pedro R.; JIMENEZ, Vilma E. V. **Síndrome de distrofia miotônica tipo I**. [s.l.]: Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. v. 17, n. 4, p. 172-179, agosto.2013. Disponível em: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/652>. Acesso em: 03 abr. 2020.

BARTOLOME, Alfredo R.; SANTOS, Lucía S. **Distrofia miotônica de Steinert**. Albacete: Revista Clínica de Medicina de Familia. v. 8, n. 1, p. 79-83, feb.2015 Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2015000100012&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 04 abr. 2020.

UDD, Bjarne; KRAHE, Ralf. **The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges**. [s.l.]: The Lancet Neurology. v. 11, n.10, p. 891-905, oct.2012.

3.4. DOENÇA DE HUNTINGTON

THAÍS GIRÃO LOPES | GABRIEL STUDART GURGEL DIAS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G10

Epidemiologia

- A prevalência global é de 5,7 casos/100.000 pessoas na Europa Ocidental e América do Norte, enquanto entre os países asiáticos essa prevalência é de 0,40 casos / 100.000.
- A taxa de incidência é maior em descendentes da Europa Ocidental, América do Norte e Austrália: 0,38 casos / 100.000 pessoas/ano e menor no resto do mundo. Uma das prevalências mais elevadas é encontrada nas populações isoladas da região do Lago Maracaibo na Venezuela (7.000 casos / 1.000.000).

Etiologia

A doença de Huntington (DH) tem caráter autossômico dominante, no qual uma mutação de repetição expandida acontece na região 4p16.3. A trinca CAG, que codifica o aminoácido glutamina, se repete em *tandem* (CAGCAGCAG).

Quando a expansão atinge mais que 35 trincas repetidas no éxon 1 do gene que codifica a *huntingtina*, ocorre a inserção de uma poliglutamina nessa proteína.

O resultado é uma *huntingtina* mutada com ganho de função deletério.

As mutações dinâmicas são definidas como expansões na repetição de diferentes tipos de unidades gênicas, geralmente trincas, que são instáveis durante a transmissão genética.

Quando há a repetição de uma trinca de nucleotídeos (códon), na qual eles se localizam um subsequente ao outro e essa repetição é classificada como repetição em *tandem*.

Essas repetições podem causar o quadro clínico de acordo com o tamanho de sua expansão.

Quadro 3.4.1: Consequências do número de repetições CAG

Número de repetições CAG	Consequências
9-26	normal
27-35	não apresentam D. Huntington transmite para seus filhos
>35	desenvolve D. Huntington transmitem para os filhos

Quanto maior o número de repetições, mais cedo ocorre o início da doença.

Na doença de Huntington é observado um certo mosaïcismo tissular, no qual os maiores números de repetições em tecidos de indivíduos afetados foram detectados no cérebro (especialmente os gânglios da base, incluindo o putâmen e caudado) e esperma.

Em células neuronais do córtex e do corpo estriado, a *huntingtina* é distribuída, predominantemente, no citoplasma, embora alguns fragmentos sejam encontrados no núcleo.

A *huntingtina* possui três sítios específicos para diferentes caspases se ligarem. Caspases são um grupo de proteases capazes de clivar certas proteínas e estão envolvidas na ativação da apoptose celular.

A clivagem por caspases é induzida pela agregação nuclear e citoplasmática, mas esta agregação é mais pronunciada com a forma *huntingtina* mutante (isto é, formas que possuem grandes sequências de poli-glutamina).

A forma normal de *huntingtina* inibe a caspase-9 e a caspase-3, mas isso é ineficiente com a *huntingtina* mutante.

Quando há um aumento da concentração de *huntingtina* mutante, acontece, no núcleo dessas células, uma forte interação entre esta e algumas proteínas nucleares, perturbando atividade mitocondrial e vias de transcrição. Isso causa uma interrupção funcional e, pela não-inibição das caspases apoptóticas já mencionada, ocorrendo uma neurodegeneração progressiva.

A expressividade é variável, pois o quadro clínico depende do número de trincas repetidas. Além disso, o corpo estriado é um dos núcleos da base, que são um conjunto de estruturas neuroanatômicas, associadas a funções motoras, que facilitam comportamentos,

abrangendo desde movimentos a ações cognitivas e emocionais, determinados pelo córtex cerebral, justificando o padrão de sinais e sintomas da doença.

Características clínicas

No início do quadro clínico, pode-se evidenciar alterações motoras mais discretas, como o movimento inquieto dos dedos das mãos e dos pés, dificuldade na resolução de problemas e depressão.

O quadro evolui, facilitando o diagnóstico, uma vez que o paciente pode perder a coordenação motora e as **contrações involuntárias** tornam-se mais intensas. Assim, os pacientes vão perdendo a capacidade de se comunicar e de se mover.

Sintoma importante no diagnóstico da doença são:

Coreia

presente em 90% dos pacientes, com início de DH na vida adulta, é o sinal mais relevante que pode ser evidenciado, caracterizado por movimentos involuntários, ondulantes, arrítmicos, breves, que se iniciam numa parte do corpo e passam para outra de um modo brusco e inesperado, preferentemente distal.

Distonia

presente no início do aparecimento dos sintomas, caracterizada por movimentos lentos anormais e alteração da postura, que ocorre devido a uma contração simultânea de músculos agonistas e antagonistas; essa contração involuntária e desarmônica dos músculos provoca posturas anormais do segmento do corpo envolvido (cabeça, mãos, tronco ou pés).

Distúrbios psiquiátricos e cognitivos

podem aparecer antes ou depois dos sintomas motores e essas alterações tendem a piorar ao longo do tempo, evoluindo para demência severa.

Quadro 3.4.2: Sintomas da D. Huntington segundo a faixa etária

Faixa etária	Sintomas
Criança	Raramente se manifesta na infância
Adolescente	Variante de Westphal: disfunção cognitiva, bradicinesia e rigidez
Adulto	Manifestações clínicas são mais evidentes: inicialmente movimentos involuntários em extremidades, posteriormente movimentos se intensificam (movimentos coreicos). Rigidez, distonia, disartria Problemas de memória, cognição, ansiedade, depressão, irritabilidade, apatia, psicose e comportamento obsessivo-compulsivo

Figura 3.4.1: Figura representativa do quadro clínico na D. Huntington decorrente de uma reportagem da BBC mostrando as dificuldades de famílias com D. Huntington



Fonte: https://ichef.bbci.co.uk/news/1024/branded_news/10466/production/_110726666_p081ynj1.jpg

Diagnóstico Laboratorial

Quadro 3.4.3: Exames indicados nos casos de D. Huntington e os resultados esperados

Exames indicados	Resultados
PCR	determinar o número de repetição CAG; diagnóstico etiológico
Ressonância Magnética de crânio	pré-sintomáticos: progressiva perda de volume estriatal moderado a grave: perda do volume estriatal e um aumento do tamanho dos ventrículos laterais
Ressonância Magnética de crânio Funcional (fMRI)	hipoativação dos núcleos da base e do córtex cerebral
Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-scan) e Tomografia por emissão de Fóton Único (SPECT)	hipometabolismo e hipoperfusão nos núcleos da base e no córtex cerebral; redução na dopamina ligada ao estriado atrofia putaminal, córtex e o estriado em pré-sintomáticos

Tratamento

Quadro 3.4.4: Medicamentos utilizados na DH e seu objetivo terapêutico

Medicamentos	Objetivo terapêutico
tetrabenazina	atua inibindo o transporte de dopamina e noradrenalina no cérebro; redução dos sintomas coreicos
benzodiazepínicos	efeito anti-coreico leve, usar em pacientes ansiosos
medicamentos psiquiátricos	Mesmo o tratamento da população em geral.

Prognóstico

- Sobrevivência: uma média de 15 anos após o aparecimento dos sintomas, podendo chegar a 40 anos de sobrevivência após o início do quadro clínico.
- Causas de mortalidade: broncopneumonia, insuficiência cardíaca e suicídios (5-10%).

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

- O diagnóstico precoce quando o afetado ainda é assintomático (teste preditivo) é possível para essa doença, no entanto é considerado anti-ético, quando realizado para pessoas assintomáticas com < de 21 anos em que a doença não tem tratamento para a causa básica.
- A DH é uma doença em que há *imprinting*, pois as manifestações clínicas são mais graves quando o parente afetado é o pai.
- Há o fenômeno da antecipação gênica, que acontece quando a transmissão do gene da DH ocorre pelo pai (herança paterna), há uma tendência para expansões maiores da repetição. Dessa forma, conforme há o aparecimento de futuras gerações, o início da doença é mais precoce de acordo com a herança. Por esse fenômeno acontecer apenas em transmissões paternas, se diz que há viés de transmissão parental. Assim, além de risco de herança genética, há uma piora no prognóstico dos pacientes conforme a transmissão acontece durante as gerações.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 3.4.5: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com D. Huntington segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Esclerose lateral amiotrófica	Distúrbio de movimento, demência, alteração psiquiátrica	Torçicólo, tremor, mioclonia
Coreia-acantose	Distúrbio de movimento, alteração de comportamento	Miopatia, acantose, aumento de cpk sérica, convulsão, idade de início=30anos
Neuroacantose de McLeod	Alterações psiquiátricas, déficit cognitivo	Acantose, hemólise compensada
Ataxia espinocerebelar tipo 17	Coreia, demência, alterações psiquiátricas	Ataxia cerebelar
Atrofia dentatorubral-pallidolusiana	Alterações psiquiátricas, demência, distúrbio de movimento	Ataxia cerebelar hereditária
Coreia benigna hereditária	coreia	Coreia não progressiva, sem demência
Demência frontotemporal com parkinsonismo	Início tardio, distúrbio de movimento progressivo, demência, alteração de comportamento, alterações psiquiátricas	Sem coreia
Doença de Alzheimer familiar de início precoce	demência	Sem distúrbio de movimento
Doença de Creutzfeld-Jakob familiar	Início tardio, demência progressiva, distúrbio de movimento, sintomas psiquiátricos, alterações de comportamento	mioclonia

REFERÊNCIAS

- ARALASMAK, Ayse; KOCAK, Mehmet. **Imaging in Neurodegenerative Disorders**. [s.l.]: **Seminars In Roentgenology**. v. 45, n. 2, p.126-136, apr.2010.
- BHIDAYASIRI, R; TRUONG, Daniel D. **Chorea and related disorders**. [s.l.]: Postgraduate Medical Journal. v. 80, n. 947, p.527-534, sept.2004.
- BULAT, Natasa; WIDMANN, Christian. **Caspase substrates and neurodegenerative diseases**. [s.l.]: Brain Research Bulletin. v. 80, n. 4-5, p.251-267, oct.2009.
- BURN, David J. *et al.* **Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study**. [s.l.]: Movement Disorders Homepage. v. 18, n. 8, p.884-889, july.2003.
- COSTA, Durval C; OLIVEIRA, José M. AP; BRESSAN, Rodrigo A. **PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas**. [s.l.]: Revista Brasileira de Psiquiatria. v. 23, supl.1, p.4-5, maio.2001.
- COSTA, Francielli A. G.da *et al.* **Doença de Huntington: uma revisão bibliográfica**. In: Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas, 2, 2013, Francisco Beltrão. Anais, II CONAPE, Francisco Beltrão: UniOeste, 2013. p. 1-14. Disponível em: http://cac-php.unioeste.br/eventos/conape/anais/ii_conape/Arquivos/medicina/Artigo6_8.pdf. Acesso em: 02 abr. 2020.
- EDDY, Clare M; PARKINSON, Elice G; RICKARDS, Hugh. **Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease**. [s.l.]: The Lancet Psychiatry. v. 3, n. 11, p.1079-1086, nov.2016.
- FRANK, Samuel. **Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease**. [s.l.]: Neuropsychiatric Disease and Treatment. v. 6, p. 657-665, sept.2010.
- GIL-MOHAPEL, Joana M; REGO, Ana C. **Doença de Huntington: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos**. Coimbra: Revista Neurociências. v. 19, n. 4, p. 724-734, mar.2011.
- HALL, John E. Cortical and brain stem control of motor function. In: HALL, John E. **Guyton and Hall - Textbook of Medical Physiology**. 13rd. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016. p. 707-719. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3--2s0.-9781455770052000561B?scrollTo#top>. Acesso em: 18 mar. 2020.
- HARPER, Peters S. **The epidemiology of Huntington's disease**. [s.l.]: **Human Genetics**. v. 89, p. 365-376, june.1992.
- HIL, Benjamin D. *et al.* Neuropsychology. In: _____ *et al.* **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. 7th. ed. London: Elsevier, 2016. E-book. p. 523-525. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3--2s0.-9780323287838000430B?scrollTo#top>. Acesso em: 18 mar. 2020.
- JIN, Youngnam N.; JOHNSON, Gail V. W. **The inter-relationship between mitochondrial dysfunction and transcriptional dysregulation in Huntington disease**. [s.l.]: Journal of Bioenergetics and Biomembranes. v. 42, n. 3, p.199-205, june.2010.
- JONES, A. L.; WOOD, Jonathan. D.; HARPER, Peter. **Huntington disease: advances in molecular and cell biology**. [s.l.]: **Journal of Inherited Metabolic Disease**. v. 20, n. 2, p.125-138, June.1997. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1005340302695>. Acesso em: 29 mar. 2020.
- LEVIN, Barbara C; RICHIE, Kristy L; JAKUPCIAK, John P. **Advances in Huntington's disease diagnostics: development of a standard reference material**. [s.l.]: Expert Review of Molecular Diagnostics. v. 6, n. 4, p.587-596, july.2006.
- MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia M. Estrutura do Bulbo. In: MACHADO, Angelo. **Neuroanatomia Funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 158-162.
- MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia Machado. Estrutura e Funções dos Núcleos da Base. In: MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia Funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap. 24. p. 235-240.
- ZAHEER, Fariha. Huntington's Disease. In: FERRI F. Fred. **Ferri's Clinical Advisor 2017**. Philadelphia: Elsevier, 2017. E-book. p. 619-619. Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323280488003699>. Acesso em: 28 mar. 2020.

MENDES, Maria F.; ANDRADE, Luiz A. F. de; FERAZ, Henrique B. **Coréia: análise clínica de 119 casos.** São Paulo: **Arquivos de Neuro-psiquiatria.** v. 54, n. 3, p.419-427, set.1996.

MIHM, Michael J. *et al.* **Cardiac dysfunction in the R6/2 mouse model of Huntington's disease.** [s.l.]: **Neurobiology of Disease.** v. 25, n. 2, p.297-308, fev.2007.

MONTOYA, Alonso *et al.* **Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease.** Montréal: **Journal of Psychiatry and Neuroscience** v. 31, n. 1, p. 21-29. jan.2006.

PAULSEN, Jane S. *et al.* **Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: a decade of the PREDICT-HD study.** [s.l.]: **Frontiers In Aging Neuroscience.** v. 6, n. 78, p.1-11, apr.2014. Disponível em: file:///Users/thaisgirao/Downloads/eScholarship UC item 2ms8c2jv (1).pdf. Acesso em: 18 mar. 2020.

PRINGSHEIM, Tamara *et al.* **The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis.** [s.l.]: **Movement Disorders.** v. 27, n. 9, p.1083-1091, june.2012.

ROOS, Raymund Ac. **Huntington's disease: a clinical review.** [s.l.]: **Orphanet Journal of Rare Diseases.** v. 5, n. 40, dec.2010.

SINGER, Carlos. **Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders.** [s.l.]: **Cleveland Clinic Journal of Medicine.** v. 79, n. 2, p.30-34, july.2012.

SPITZ, Mariana. **Doenças de Huntington e outras coreias.** Rio de Janeiro: **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.** v. 9, n. 1, jun.2010.

VAN DUIJN, Erik ; KINGMA, Elisabeth M.; VAN DER MAST, Rose C. **Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers.** [s.l.]: **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.** v. 19, n. 4, p.441-448, oct.2007.

WALKER, Francis O. **Huntington's disease.** [s.l.]: **The Lancet.** v. 369, n. 9557, p.218-228, jan.2007.

CAPÍTULO 4

HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

COORDENADORA: THAIS GOMES SILVA

4.1. ANEMIA FALCIFORME

JÚLIA COUTO RORIZ LOIOLA | LANA BEATRIZ DE OLIVEIRA PINHO VIANA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: D57.0

Epidemiologia

- prevalece na raça negra
- maior incidência ocorre na África Equatorial.
- a forma heterozigota afeta aproximadamente 8% da população negra americana.
- ocorre em 4 milhões de pessoas no mundo (OMS)
- no Brasil há 2 milhões de portadores do gene da hemoglobina S e 25-50.000 pessoas tem a forma homozigótica.
- Segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal, nascem cerca de 3.500 crianças com doença falciforme no país ou 1:1000 nascidos vivos 1:35 tem traço falciforme.

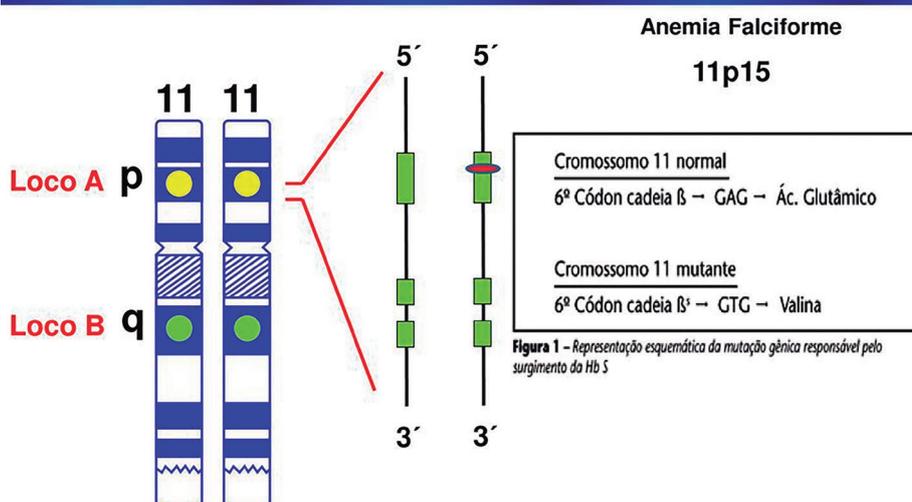
Etiologia

- ocorre em homozigose do gene BetaS, que provoca a alteração de uma única base no códon 6 do gene da globina B, levando à troca de uma adenina (A) por uma timina (T) (CAG->GTC).

Figura 4.1.1: Representação esquemática da mutação gênica da anemia falciforme

Conceitos Básicos

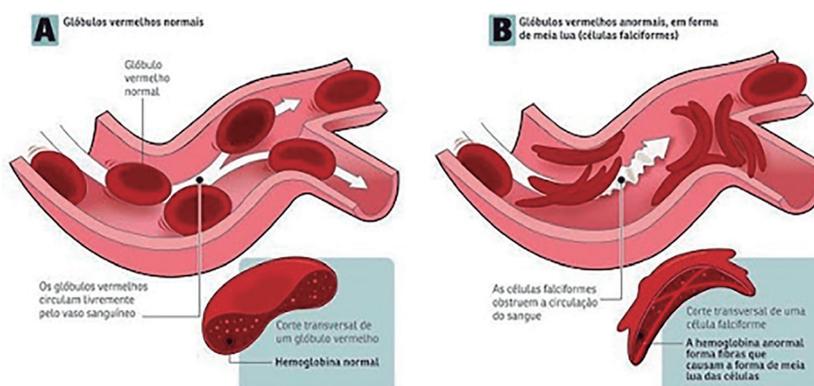
Distúrbios monogênicos





- a mutação promove a substituição do ácido glutâmico na posição B6 pela valina (B6Glu->Val), na superfície da molécula, o que modifica a solubilidade da hemoglobina, que, na carência de oxigênio, se polimeriza.

Figura 4.1.2: Representação de glóbulos vermelhos normais (A) e falcizados (B) e suas consequências relacionadas ao fluxo sanguíneo



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fneilopes.com.br%2F2014%2F10%2F06%2Fflu-la-dilma-e-a-anemia-falciforme%2F&psig=AOvVaw1226f0x2s4N_IM8diedWj0&ust=1587575202157000&source=images&ccd=v-fe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNcc2t-A-ugCFQAAAAAdAAAAABAK

- A concentração de HbS inferior a 50% torna os heterozigotos AS resistentes à falcização nas condições fisiológicas normais, o que implica na raridade das complicações clínicas.
- Existem cinco diferentes haplótipos associados ao gene HbS: Benin (África Centro-oeste), Senegal (África Ocidental), Bantu (República Centro Africana – CAR), Cameron (República dos Camarões) e Árabe-indiano.
- No Brasil, estudos observaram que os haplótipos CAR, Benin e Senegal apresentaram maior prevalência.
- A doença associada ao haplótipo CAR parece ter uma evolução clínica pior, com os menores níveis de hemoglobina fetal.

Características clínicas

- Os portadores heterozigotos para HbS não possuem anormalidades hematológicas nem quadro clínico.
- Os primeiros sintomas iniciam-se ainda na primeira infância, quando apresentam crises de dor, inchaço nas mãos e nos pés e febre com alto risco de septicemia se não receber o cuidado devido.
- Na segunda infância, inicia-se o aparecimento de úlceras, principalmente nas pernas, e o sequestro esplênico com alto risco de vida imediato.
- O AVC é a complicação mais devastadora e ocorre geralmente na terceira infância, necessitando de transfusões de sangue para evitar um segundo ataque.
- O priapismo acomete alguns adolescentes e, na maioria dos casos, tem resolução espontânea, mas, caso persista, pode causar impotência.
- As anormalidades mais frequentes são hematúria, hipostenúria e aumento na frequência de infecções urinárias na gravidez.
- Há predisposição para ocorrer crises vaso-oclusivas, aplásticas, hemolíticas, de sequestro esplênico e infecções.
- a crise vaso-oclusiva e a causa mais frequente de internação e as infecções, transfusões, colecistectomia, esplenectomia e hipertensão arterial sistêmica são os eventos adversos clínicos mais comuns.

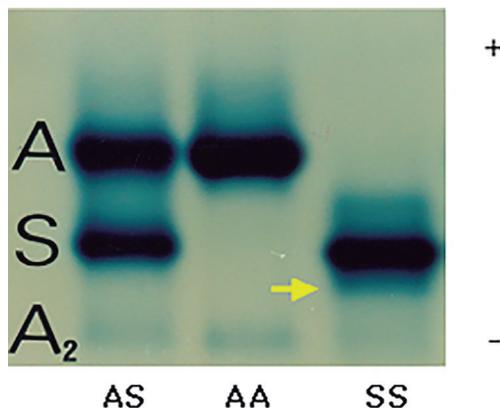
Quadro 4.1.1: Características clínicas da anemia falciforme segundo os sistemas afetados

Oftalmológicas	Dermatológicas	Neurológicas	Respiratória
- Tortuosidade das veias conjuntivas - infartos orbitários - hemorragia retiniana - retinopatia proliferativa.	- Icterícia - palidez - úlceras no 1/3 inferior das pernas.	- AVC - cefaléia	- Síndrome Torácica Aguda*
Cardíacas	Musculoesqueléticas	Genitourinário	Hepatobiliares
- cardiomegalia com hipertrofia do VE. - artérias pulmonares proeminentes - aumento no padrão vascular pulmonar - isquemia miocárdica - insuficiência cardíaca - sopro cardíaco - pressão arterial inferior à observada em populações controles.	- necrose vascular na cabeça do fêmur. - osteoartrose e incapacidade articular	- hematúria - hipostenúria - Priapismo	- Icterícia - Hepatomegalias - litíase biliar - hiperbilirrubinemia extrema.

*dor torácica aguda e intensa, febre, tosse, dispneia moderada a grave, queda no nível de hemoglobina, e possível evolução com hipóxia grave e hipercapnia

Diagnóstico laboratorial

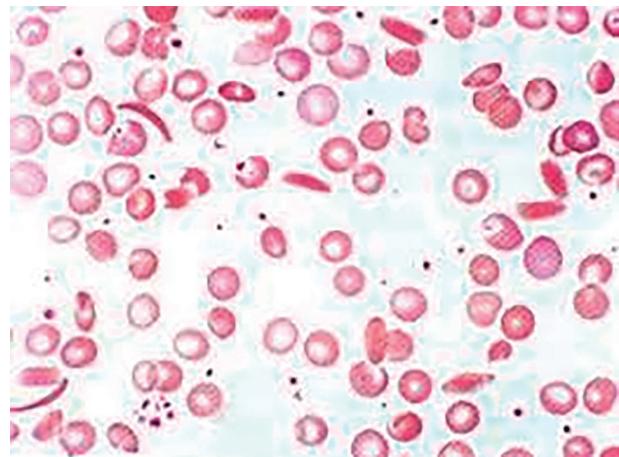
- O diagnóstico precoce no Brasil pode ser feito por meio da triagem neonatal pela presença de HbS.
- A detecção da hemoglobina S pode ser feita pela eletroforese de hemoglobinas na técnica de HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance) ou Eletroforese com Focalização Isoelétrica (FIE).

Figura 4.1.3: PCR para anemia falciforme

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.hemoglobinopatias.com.br%2Ff-falciforme%2Fdiagnostico.htm&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABW

- A mutação pode ser identificada pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e sequenciamento do DNA, podendo ser utilizado no diagnóstico pré-natal de doenças falciformes ou em casos de difícil diagnóstico pela eletroforese de hemoglobinas.
- Os níveis de hemoglobina em pacientes na fase estável da doença variam de 6-10 g/dL.

- No hemograma, observa-se anemia normocrômica e normocítica
- Os reticulócitos são elevados (entre 5 e 20%).
- As hemácias em forma de foice são observadas após o primeiro ano de vida, devido à elevada porcentagem de HbF em recém-nascidos.

Figura 4.1.4: Hemácias em forma de foice

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.facebook.com%2Fbiodepressina%2Fphotos%2Fimagem-de-drepan%25C3%25B3citos-encontrados-em-sangue-de-crian%25C3%25A7a-com-anemia-falciforme-%25C3%25A9-%2F1236979716353997%2F&psig=AOvVaw1226f0x2s4N_IM8diedWj0&ust=1587575202157000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNCc2t-A-ugCFQAAAAAdAAAAABAm

- Os dados laboratoriais de hemólise são elevação de bilirrubina indireta, redução de haptoglobina sérica, elevação de urobilinogênio urinário e hiperplasia eritróide na molécula óssea.
- Leucocitose e trombocitose estão associadas a hiperplasia de medula óssea em pacientes com redução da função esplênica e ao estado infla-

matório crônico.

- Durante os episódios vaso-oclusivos, os testes de coagulação podem apresentar alterações características de hipercoagulabilidade.
- A hemoglobina fetal deve ser quantificada devido a sua importância na evolução clínica e no prognóstico desses pacientes.

Tratamento

- O diagnóstico precoce permite a incorporação de antibioticoterapia profilática e de programa apropriado de vacinação.
- O tratamento das crises falcêmicas e o acompanhamento da doença crônica deve ser feito em serviços especializados (Centros de Atenção a Doenças Falciformes) com a presença de equipes multidisciplinares (médicos, psicólogos, enfermeiros, assistentes sociais e fisioterapeutas)

Quadro 4.1.2: Tipo de tratamento para anemia falciforme e seus objetivos

Tipo de tratamento	Objetivo
Imunização	Vacinação contra Pneumococo, Haemophilus influenzae e Hepatite B.
Penicilina profilática	Prevenção de infecções
Hidratação por via oral ou endovenosa e analgésico	Tratar crises agudas dolorosas
Hidroxiureia, 5-azacitidina e derivados do butirato	Aumentar a produção de HbF
Ácido fólico	Utilizado para hiperplasia eritropoética
Penicilina e macrolídeos ou fluorquinolonas	Tratar síndrome torácica aguda leve
Transfusão episódica	Indicado para anemia severa aguda, seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda, infecções graves, AVC, hiperhemólise, priapismo, gravidez, aplasia transitória de série vermelha e preparo cirúrgico.
Transfusão crônica	Indicado para prevenção de AVC, síndrome torácica aguda recorrente e falência de órgãos.
Transplante de células tronco hematopoéticas	Única opção curativa para doenças falciformes até o momento. É indicado para crianças com casos graves e que tenham doador compatível na família

Prognóstico

- O diagnóstico e tratamento precoce têm importância significativa na mudança da história natural da doença e na redução de sua morbimortalidade, principalmente nos cinco primeiros anos de vida.
- A expectativa de vida depende da frequência e da gravidade das complicações.
- Os fatores mais comuns que afetam o prognóstico incluem infecção bacteriana, acidente vascular cerebral e falência de órgãos.

Aconselhamento genético

- Deve ser oferecido a todos os indivíduos heterozigotos AS devido à possibilidade de terem filhos com formas mais graves de doenças falciformes.
- As famílias com pessoas falciformes não devem ser privados do seu direito de decisão reprodutiva.

Diagnóstico diferencial

- Deve ser feito com outras hemoglobinopatias como doença de Silvestroni-Bianco (HbS/beta-0-tal), anemia falciforme mais beta-talassemia (HbS/beta+-tal), anemia falciforme mais alfa-talassemia (HbSS-alfa-tal), hemoglobinopatia SC (HbSC), persistência hereditária da hemoglobina fetal (HbS/PHHF), anemia aguda, osteomielite, artrite séptica, doença de Legg-Calve-Perthes.

REFERÊNCIAS

ARDUINI, Giovanna Abadia Oliveira; RODRIGUES, Letícia Pinto; MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó de. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 52-56, jan. 2017. Elsevier BV.

BRUNONI, Décio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. **Genética Médica: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP**. Barueri: Manole, 2013. 1031 p. ISBN 978-85-204-2256-4.

ESTCOURT, Lise J. *et al.* Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 1-73, 17 jan. 2017. Wiley.

FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo; ZAGO, Marco Antonio. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 899 p. ISBN 978-85-388-0454-3.

FIGUEIREDO, Maria Stella *et al.* **Hematologia**: Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP. Barueri: Manole - UNIFESP, 2011. 662 p.

NAGALLA, Srikanth; BALLAS, Samir K. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 1-30, 19 out. 2018. Wiley.

NAOUM, Paulo César. **Hemoglobinopatias e talassemias**. São Paulo: Sarvier, 2001. 171 p. ISBN 85-7378-073-8.

RODRIGUES, Daniela O.W. *et al.* Genetic determinants and stroke in children with sickle cell disease. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 92, n. 6, p. 602-608, nov. 2016. Elsevier BV.

SABARENSE, Alessandra P. *et al.* Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 242-247, maio 2015. Elsevier BV.

SANT'ANA, Phelipe Gabriel dos Santos *et al.* Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.40-45, jan. 2017. Elsevier BV.

4.2. FIBROSE CÍSTICA

GABRIELLA ROCHA | STÉPHANIE HÁILA BEZERRA CASTRO SÁ PINHEIRO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E849

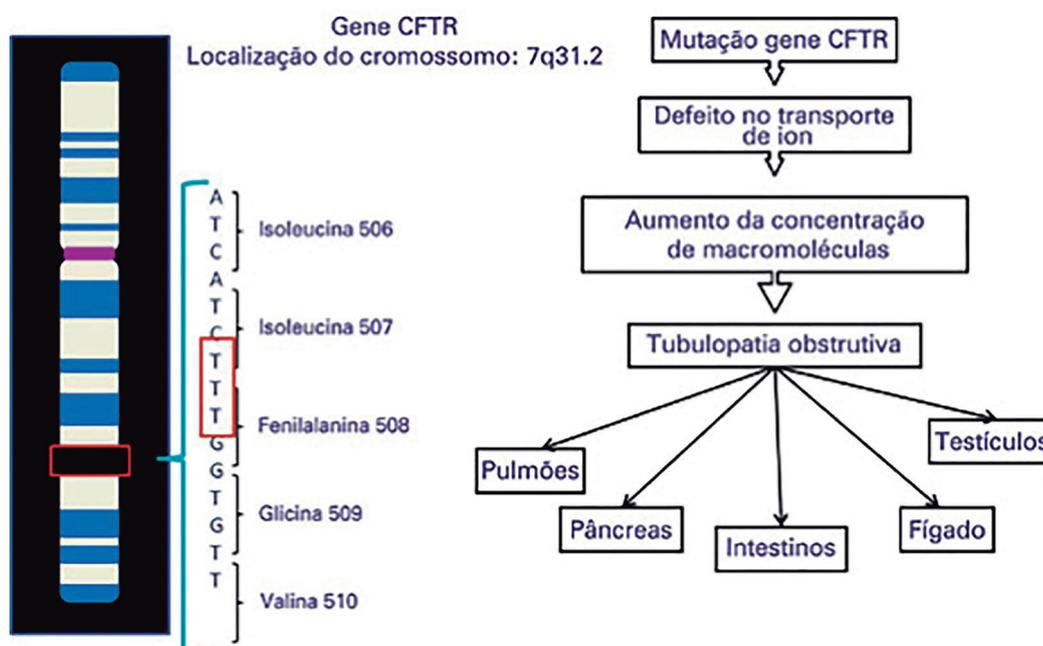
Epidemiologia

- incidência de 1:2.000 a 1:3.000 nascidos vivos
- varia de acordo com a etnia
- doença genética letal mais comum entre os brancos e menos comum entre negros (1:17.000) e asiáticos (1:90.000).
- 5% da população deve ser heterozigota (portador) do gene mutado para Fibrose Cística (FC).

Etiologia

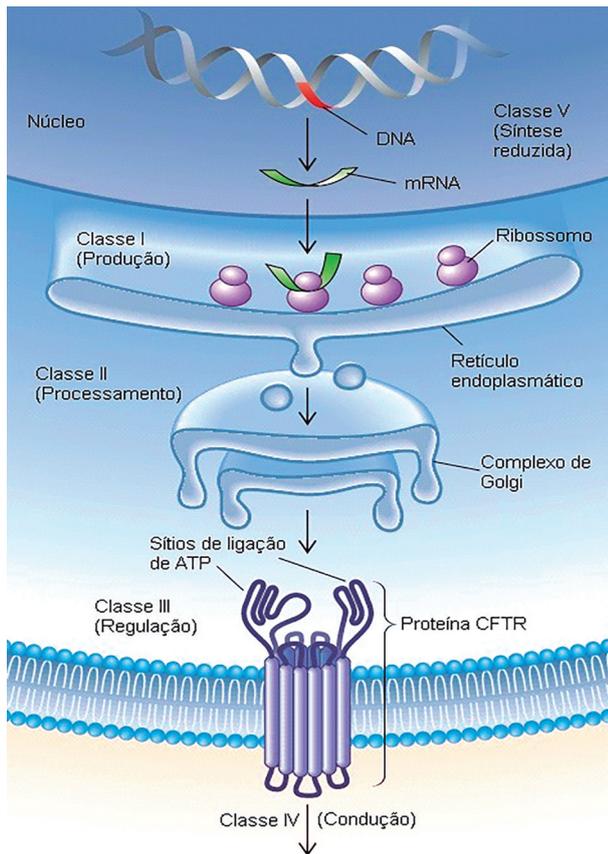
- A FC é uma doença genética de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene localizado no braço longo do cromossomo 07, locus q31, éxon 102.

Figura 4.2.1: Etiologia da fibrose cística



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fscielo.php%3Fpid%3DS-1679-45082015000100019%26script%3Dsci_arttext%26tIng%3Dpt&sig=AOvVaw0UkYUIKtiQdScu=-MVRclz&ust-15875757766000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLjmneaC-ugCFQAAAAAdAAAAABAn

O gene responsável pela FC codifica a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), que atua como um canal de cloro, regulador da condutância transmembrana, responsável por controlar a permeabilidade de cloro e sódio através de células epiteliais.

Figura 4.2.2: Representação gráfica da proteína CFTR

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.medicinanet.com.br%2Fconteudos%2Fcap-medicine%2F4648%2Fdoencas_pulmonares_congenitas_da_idade_adulta_%25E2%2580%2593_jeffrey_j_atkinson_md_daniel_b_rosenbluth_md.htm&psig=AOvVaw0UkYUIKTiQdScu=-MVrclzw&ust-15875757766000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCLjmneaC-ugCFQAAAAAdAAAAABDuAQ

- Nas células normais, o canal do cloro quando estimulado pelo AMPc ou pelo cálcio ionóforo, se abre para saída do cloro. Na fibrose cística, o canal do cloro não se abre ao estímulo do AMPc, somente os canais estimulados pelo Ca ionóforo, ocorrendo diminuição da permeabilidade ao cloro na membrana apical das células epiteliais. A consequência dessa menor saída de Cloro da célula é a maior reabsorção de sódio em uma tentativa de manter o equilíbrio Cl/Na, com maior reabsorção de água.
- A FC é expressa de maneira diferente nos órgãos dependentes da CFTR (pulmões, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes), de acordo com a sensibilidade de cada um deles a essa disfunção.
- Nas vias respiratórias, o muco fica desidratado e viscoso, causando obstrução e predisposição à infecção, sendo este o principal motivo de óbitos.
- Nos pulmões, ocorrem anormalidades no líquido de superfície das vias aéreas, que resultam em obstrução das vias aéreas, inflamação, infecção e bronquiectasias.

- A mutação F508del é a mais comum no locus CFTR, com prevalência de 70% nos portadores de FC. Ocorre deleção de três nucleotídeos sequenciais (uma citosina e duas timinas), corresponde à perda do resíduo fenilalanina na posição 508.
- As mutações são agrupadas em cinco classes: de I a III são as graves, com insuficiência pancreática grave e altos níveis de Na/Cl no suor; de IV a V são as brandas, com insuficiência pancreática moderada e menos Na/Cl no suor.

Características clínicas

Quadro 4.2.1: Alterações clínicas que ocorre na fibrose cística segundo os sistemas afetados

Sistemas	Alterações clínicas
Gastrointestinal	Ileo meconial no período neonatal, baixo peso ao nascer, déficit de crescimento, desnutrição, hipoproteïnemia, edema, hiponatremia, desidratação, esteatorrêia, deficiência de vitaminas A e K, ganho insatisfatório de peso com a preservação do apetite
Hepático	Cirrose e hipertensão porta, cirrose biliar focal, cirrose biliar multilobular, hepatomegalia, ascite
Aparelho genital masculino	Atrofia ou ausência do canal deferente e corpo do epidídimo, testículos pequenos e imaturos, esterilidade, azoospermia, atraso puberal
Aparelho genital feminino	Fertilidade reduzida, atraso puberal

Diagnóstico laboratorial

Quadro 4.2.2: Exames para diagnóstico etiológico de fibrose cística e a alteração esperada em cada um deles

Exame	Alteração esperada
Teste do suor	iontoforese com pilocarpina mostrando Na e Cl > 60 mEq/L em no mínimo 2 de 3 amostras
Triagem neonatal	aumento da tripsina imunorreativa (IRT). A tripsina é consequência do refluxo de secreção pancreático devido a obstrução dos ductos pancreáticos
Genotipagem	sequenciamento ou PCR com mutações em 2 alelos do gene da FC

Tratamento

Quadro 4.2.3: Tipo de tratamento indicado para casos de fibrose cística de acordo com as complicações apresentadas

Alterações clínicas	Tipo de tratamento
Complicações respiratórias	ATB orais, inalatórios ou sistêmicos Nebulização de solução a 7% de NaCl estéril Broncodilatadores Antibioticoterapia para casos com <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>A. xyloxidans</i> Fisioterapia respiratória Transplante pulmonar

Insuficiência pancreática	Dieta adequada = variada, hipercalórica e hiperlipídica Reposição de enzimas pancreáticas = alimentos com gorduras, fórmulas lácteas, aleitamento materno e fórmulas pré-digeridas Suplementação vitamínica Insulinoterapia
Obstrução intestinal	Megalodiatrizoato ou outros contrastes radiológicos hipertônicos, administrados por enema no íleo terminal
Complicações Hepáticas	Ácido ursodesoxicólico (UDCA)

Prognóstico

- O diagnóstico precoce, o maior conhecimento da doença e os avanços terapêuticos aumentaram a sobrevida. Mais de 46% dos pacientes atingem a idade adulta e 16,4% passam dos 30 anos.
- A presença de infecção pulmonar, idade, instalação dos primeiros sintomas e gravidade do envolvimento respiratório relaciona-se com o genótipo.
- A tendência natural da doença pulmonar na FC é de piora gradual e progressiva. As infecções recorrentes causam resposta inflamatória intensa e, com o passar dos anos, resultam em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento das trocas gasosas, levando ao óbito.

Aconselhamento genético

- Objetiva o esclarecimento sobre a doença, suas repercussões sobre o estado nutricional e suas implicações sobre o aparelho respiratório e cognitivo.
- O risco de recorrência é 25% sem prevalência entre os sexos quando os pais são heterozigotos. É indicado o teste molecular para o afetado e seus pais para a realização do adequado risco de recorrência.

Diagnóstico diferencial

Quadro 4.2.4: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com fibrose cística segundo suas semelhanças e diferenças

doenças	semelhanças	diferenças
Asma Brônquica	Alterações respiratórias	Alteração dos testes laboratoriais para FC
Bronquiolite Viral Aguda	sibilância e tosse	Identificação do vírus, alteração dos testes para diagnóstico etiológico de FC
Refluxo Gastroesofágico (RGE)	sibilância e tosse	Exames de imagem sugestivos de RGE

Tuberculose*	Achados clínicos da FC	alta do teste tuberculínico consequente da vacina BCG
AIDS infecções respiratórias		
Hepatopatias	Pode estar presente na FC	Identificação do agente etiológico

*Um mesmo paciente pode ter FC e tuberculose

REFERÊNCIAS

ACCURSO, Frank J. Fibrose Cística. In: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. **Cecil Medicina Interna**. 24ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 89, p. 627-630.

BOUCHER, Richard C. Fibrose Cística. In: LONGO, Dan L. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 18ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2013. Cap. 259, p. 2147-2151.

CHIBA, Sonia Mayumi; GOMES, Clóvis Eduardo Tadeu. Fibrose Cística. In: FARESIN, Sonia Maria *et al.* **Pneumologia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-UNIFESP**. 2ª edição. São Paulo: Manole, 2014. Cap. 21, p. 367-385.

DALLALANA, Ludma Trotta. Fibrose Cística. In: TARANTINO, Affonso Berardinelli. **Doenças Pulmonares**. 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 30, p. 624-640.

NOYES, Blakeslee E.; LECHNER, Andrew J. Apresentação e tratamento da fibrose cística. In: LECHNER, Andrew J. *et al.* **Pulmões: uma abordagem integrada à doença**. Porto Alegre: AMGH, 2013. p. 379-388.

POOLER, Charlotte. Distúrbios da Ventilação e das Trocas Gasosas. In: PORTH, Carol Mattson; MATFIN, Glenn. **Fisiopatologia**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 29, p. 737-739.

REIS, Francisco José Caldeira; OLIVEIRA, Maria Christina Lopes Araújo; PENNA, Francisco José. Fibrose cística e outras afecções hereditárias. In: CASTRO, Luiz de Paula; COELHO, Luiz Gonzaga Vaz. **Gastroenterologia**. Vol. 02. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004. Cap. 132, p. 2351-2376.

RIBEIRO, Antônio Fernando; RIBEIRO, José Dirceu; RIBEIRO, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira. Fibrose Cística. In: LOPES, Antônio Carlos. **Tratado de Clínica Médica**. 2ª edição. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 233, p. 2622-2635.

RIBEIRO, José Dirceu *et al.* Fibrose Cística. In: JUNIOR, Dioclécio Campos *et al.* **Tratado de Pediatria**. 3ª edição. São Paulo: Manole, 2014. Cap. 03, p. 2523-2535.

4.3. ATAXIA DE FRIEDERICH (AF)

NÍCOLAS BRENO GOMES DE LIMA | RAFAEL SANTOS DUMONT BARATA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G11.1

Epidemiologia

- uma das formas de ataxia de herança recessiva mais comuns no mundo e de início precoce
- prevalência nos Estados Unidos = 1: 50.000 indivíduos
- rara entre africanos subsaarianos e no Extremo Oriente.
- frequência de portadores = 1:60-120.
- homens e mulheres são igualmente afetados.
- relacionado à consanguinidade em 5,6-28% das famílias.

Etiologia

Quadro 4.3.1: Aspectos etiológicos da Ataxia de Friederich

Herança	Proteína	Genética
Autossômica recessiva	Frataxina	expansão de GAA em 9q13

- A redução de frataxina é resultante de uma expansão anormal da trinca **GAA** localizada no cromossomo **9q13**, que prejudica a iniciação da transcrição do gene da frataxina, devido principalmente às modificações epigenéticas que induzem uma conformação de cromatina, resultando em níveis reduzidos de frataxina. Os pacientes vivem com frataxina residual de 5-30%, sendo a gravidade da doença correlacionada com a extensão da redução dessa proteína, que por sua vez se correlaciona com o comprimento da expansão GAA.

Figura 4.3.1: Representação gráfica dos alelos expandidos na ataxia de Friederich



Fonte: Negrão et al, 2007.

- observa-se homozigose para uma expansão de repetição de uma trinca GAA no primeiro íntron de X25 que corresponde até 96% dos pacientes com AF.
- Quanto à heterozigose, evidencia-se a expansão de um íntron GAA em um alelo e uma mutação por ina-

tivação no outro alelo em cerca de 4% dos pacientes acometidos pela AF, de modo que em alguns deles apresentam uma manifestação mais branda.

- Na condição patológica há de 66-1.700 repetições de GAA. As repetições da trinca GAA quando expandidas apresentam instabilidade meiótica, geralmente adquirida após transmissão paterna e expandindo após a transmissão materna.

Características Clínicas

- Nas crianças, mais comumente ocorre o atraso do caminhar.
- Há ausência de reflexos tendinosos e fraqueza nos membros inferiores, disartria, perda de sensibilidade distal profunda e Sinal de Babinski.
- O distúrbio progride para os braços e o tronco por intermédio de uma perda da propriocepção junto a sinergia cerebelar.
- Os movimentos tornam-se espasmódicos, desajeitados e mal controlados.
- Um tremor intencional pode vir a acometer o tronco.
- Pode aparecer pseudo-atetose e coreia.
- A fala inicia-se explosiva e finalmente inteligível.
- É comum a fraqueza dos membros, seguida de paraplegia.
- Pacientes tornam-se cadeirantes e requerem assistência para realizar atividades diárias.

Figura 4.3.2: Foto de uma mulher com ataxia de Friederich



Fonte: https://conteudo.imguol.com.br/c/entretenimento/f4/2020/02/27/camila-tapia-mulher-com-ataxia-de-friederich-1582807826581_v2_450x337.jpg

Quadro 4.3.2: Anomalias associadas em sistemas que ocorrem na Ataxia de Friederich

Sistemas	Anomalias associadas
Ocular	-Perda da acuidade visual -Movimentos extraoculares anormais -Perda de reflexo vestibulo-ocular
Cardiovascular	-Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo -Fibrose Miocárdica -Arritmias -Insuficiência cardíaca terminal -Cardiomiopatia

Esquelético	-Escoliose -Pés cavus
Nervoso	-Sinal de Babinski -disfagia; -Disartria -Ataxia progressiva de membros e de marcha* -Degeneração de neurônios sensoriais (gânglios da raiz dorsal e no núcleo dentado do cerebelo); -Disfunção cognitiva sutil; -Incoordenação motora* -Tremores de extremidades; -Perda da sensibilidade vibratória e proprioceptiva em membros inferiores; -Fraqueza muscular -Arreflexia em membros inferiores

*Primeiros sinais

Figura 4.3.3: Representação dos movimentos incoordenados na ataxia



Fonte: <https://i1.wp.com/blog.neurovida.pt/wp-content/uploads/2018/09/de42097618f90fb2c0507dc959e0c09f-e1538067069357.jpg?fit=587%2C830&ssl=1>

Diagnóstico laboratorial

- A PCR com análise do comprimento do fragmento genético é utilizada para detectar diretamente a expansão do GAA em ambas as cópias do gene X25, sendo o padrão-ouro para o diagnóstico dessa doença.
- A Ressonância Magnética de crânio complementa a avaliação neurológica demonstrando atrofia da medula cervical sem atrofia cerebelar, que pode estar presente nos estágios avançados da doença.
- As alterações do ECG são características e há evidências de hipertrofia ventricular concêntrica ou, mais raramente, hipertrofia septal assimétrica. Há também o estudo da condução dos nervos periféricos que constata a ausência ou redução acentuada do potencial de ação dos nervos sensoriais.

Tratamento

- Estratégias terapêuticas para aumentar a quantidade de frataxina nas células:
- Estratégias para aumentar a expressão de mRNA da frataxina, diminuindo a formação de heterocromatina na repetição de GAA para neutralizar o silenciamento de genes;
- Métodos para quelar o ferro e assim reduzir o estresse oxidativo associado
- Usar reagente antioxidante que reduz o estresse.

Tratamento de apoio:

- fisioterapia e auxílios para caminhar
- terapia da fala
- apoio psicológico
- tratamento da doença cardíaca.

Prognóstico

- A AF é uma doença neurológica, progressiva, degenerativa e sem cura.
- Os pacientes geralmente são cadeirantes por volta dos 20 anos.
- A idade média de sobrevivência é de 37 anos
- A principal causa de morte é a cardiomiopatia hipertrófica.

Aconselhamento Genético

- Utilizando-se a técnica de LR-PCR ou TP-PCR pode-se avaliar a expansão e identificar os portadores para determinar se estão em risco para ter filhos com a doença.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 4.3.2: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Ataxia de Friederich segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças com AF	Diferenças com AF
Ataxia com deficiência de vit. E	Início < 20 anos, pode apresentar atrofia cerebelar e Retinopatia.	Ausência de sinais piramidais sem cardiomiopatia, movimentos involuntários da cabeça para manter a posição.
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1	Atrofia cerebelar, coreia	Ausência de sinais piramidais, sem cardiomiopatia, diminuição da albumina e aumento dos níveis de colesterolemia. Início < 7 anos
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2	Atrofia cerebelar, pode apresentar sinais piramidais, coreia, alterações cognitivas, tremor.	Sem cardiomiopatia, hipercolesterolemia, aumento de CK, dos níveis de IgG, IgA e α -fetoproteína

Ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saugenay	Atrofia cerebelar, sinais piramidais, escoliose, pes cavus, arreflexia, perda da sensibilidade vibratória.	Sem Cardiomiopatia, acometimento entre 12 e 18 meses.
Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 2	Arreflexia, fraqueza muscular distal, movimentos dessincronizados	Ausência de sinais piramidais, atrofia cerebelar e cardiomiopatia
Ataxia espino-cerebelar com neuropatia axonal	Índice < 20 anos, atrofiacerebelar, pes cavus, ataxia da marcha	Ausência de sinais piramidais, Sem cardiomiopatia, Poli-neuropatia axonal sensorio-motora

REFERÊNCIAS

BENINI, Monica *et al.* E3 Ligase RNF126 Directly Ubiquitinates Frataxin, Promoting Its Degradation: Identification of a Potential Therapeutic Target for Friedreich Ataxia. **Cell Reports**, [s.l.], v. 18, n. 8, p.2007-2017, fev. 2017. Elsevier BV.

BERTOLUCCI, Paulo H. F. *et al.* **Neurologia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM.** São Paulo. Manole Ltda, 2011. Capítulo 61, p.771-772.

CARSON, Cecyle *et al.* Acoustic Analyses of Prolonged Vowels in Young Adults With Friedreich Ataxia. **Journal Of Voice**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.272-280, maio 2016. Elsevier BV.

CORBEN, L. *et al.* Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, 2014.

CORBEN, L. *et al.* Measuring Inhibition and Cognitive Flexibility in Friedreich Ataxia. **The Cerebellum**, 2017.

ISAACS, C. *et al.* Effects of genetic severity on glucose homeostasis in Friedreich ataxia. **Muscle & Nerve**, v. 54, n. 5, p. 887-894, 2016.

LANG, Anthony E. Outros Transtornos do Movimento. *In*: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew. I. **Goldman-Cecil Medicine.** 25ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. Volume II. Capítulo 410, p.2461 - 2470.

LECOQ, C. *et al.* Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited. **Movement Disorders**, v. 31, n. 1, p. 62-69, 2015.

LEE, Yee-ki *et al.* Efficient attenuation of Friedreich's ataxia (FRDA) cardiomyopathy by modulation of iron homeostasis-human induced pluripotent stem cell (hiPSC) as a drug screening platform for FRDA. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 203, p.964-971, jan. 2016. Elsevier BV.

LIBRI, Vincenzo *et al.* Epigenetic and neurological effects and safety of high-dose nicotinamide in patients with Friedreich's ataxia: an exploratory, open-label, dose-escalation study. **The Lancet**, [s.l.], v. 384, n. 9942, p.504-513, ago. 2014. Elsevier BV.

MILNE, S. *et al.* Gastrocnemius and soleus spasticity and muscle length in Friedreich's ataxia. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 29, p. 29-34, 2016.

MUSEGANTE, A. *et al.* Urinary Symptoms and Urodynamics Findings in Patients with Friedreich's Ataxia. **International braz j urol**, v. 39, n. 6, p. 867-874, 2013.

PEDROSO, J. *et al.* Clinical spectrum of early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: an autosomal recessive ataxia not to be missed. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 6, p. 345-348, 2013.

PELUZZO, Thiago Mazzo. **ESTUDOS MOLECULARES EM ATAXIA DE FRIEDREICH.** 2017. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.

ROCHA, Martina. **Ataxia de Friedreich: Perspectivas de Tratamento.** 2011. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2011.

ROWLAND, L; PEDLEY, Timothy .A. **MERRITT: Tratado de Neurologia.** 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Capítulo 126 , p. 788-790.

RUFINI, Alessandra *et al.* Highly specific ubiquitin-competing molecules effectively promote frataxin accumulation and partially rescue the aconitase defect in Friedreich ataxia cells. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 75, p.91-99, mar. 2015. Elsevier BV.

SCHWABOVA, J. *et al.* Application of a Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in Friedreich's ataxia patients according to posturography is limited. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 341, n. 1-2, p. 64-67, 2014.

STEPHENSON, J. *et al.* Gait and balance in adults with Friedreich's ataxia. **Gait & Posture**, v. 41, n. 2, p. 603-607, 2015

TAMARIT, Jordi; OBIS, Èlia; ROS, Joaquim. Oxidative stress and altered lipid metabolism in Friedreich ataxia. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 100, p.138-146, nov. 2016. Elsevier BV.

ZEIGELBOIM, Bianca Simone *et al.* Otoneurological Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. **International Archives of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 21, n. 01, p.79-85, 31 mar. 2016.

4.4. TALASSEMIAS

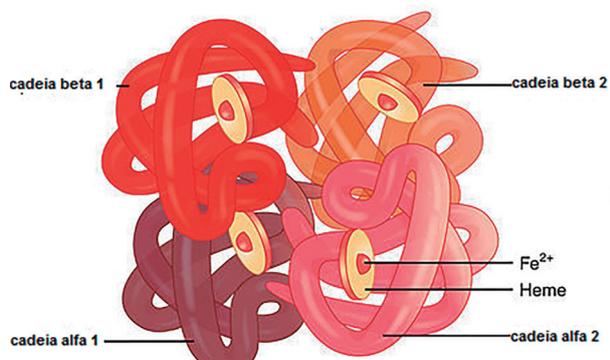
DAVI CANDEIRA CARDOSO | ARTUR SANTOS GADELHA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: D56

Epidemiologia

As síndromes talassêmicas compõem um grupo bastante diversificado de distúrbios causados por mutações hereditárias que reduzem a produção de cadeias alfa-globina e beta-globina que constituem hemoglobina adulta (HbA $\alpha^2\beta^2$), sendo mais comuns em pessoas de descendência mediterrânea, do Oriente Médio, indiana, chinesa ou do Sudoeste africano.

Figura 4.4.1: Representação de cadeias alfa-globina e beta-globina que constituem hemoglobina



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nanocell.org.br%2Ftransplante-intrauterino-de-celulas-tronco-trata-forma-grave-de-talassemia%2F&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABCJAQ

Quadro 4.4.1. Frequência de talassemia no mundo

Número	Hemoglobina anormal	Beta-talassemia	Alfa-talassemia
peças no mundo	270 milhões	80 milhões	5-60% da população, dependendo da região
Nascidos vivos / ano	300-400 mil	23.000	

Talassemia Beta

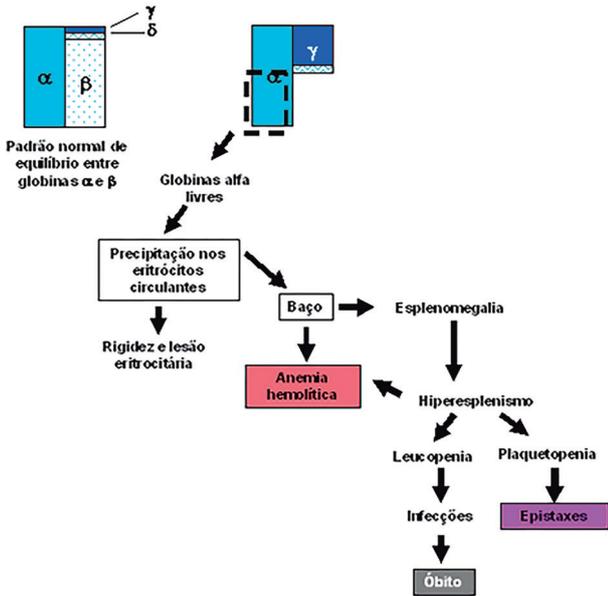
Etiologia

- devido a mutações resultantes de uma única substituição de nucleotídeos, pequenas deleções ou inserções de oligonucleótidos dentro do gene da β -globina, levando a uma mudança

na matriz de leitura ou da sua sequência flangeadora imediata.

- há mais de 300 mutações no braço curto do cromossomo 11 (11p15.4) relacionadas com o grupo de genes da β -globulina.
- causada pela redução ou ausência da síntese de cadeias de β -globina do tetrâmero de hemoglobina
- todas as formas são caracterizadas por hipocromia e microcitose devido às quantidades reduzidas de tetrâmeros de hemoglobina
- nos indivíduos homocigotos, o acúmulo de cadeias alfa não pareadas (altamente insolúveis), ocasiona a formação de corpúsculos de inclusão tóxicos que destroem os eritrócitos em desenvolvimento na medula óssea. Alguns pro eritroblastos que estão iniciando a maturação eritróide sobrevivem.
- a anemia hemolítica decorre da destruição dos eritrócitos sobreviventes com carga de corpúsculos de inserção pelo baço que detecta e destrói essas células.
- diante da anemia, ocorre a estimulação para liberação de eritropoietina (produzida pelo rim) e a hiperplasia eritróide compensatória.
- a eritropoiese é ineficaz, causando deficiência na resposta da medula óssea e consequente persistência da anemia.
- hepatomegalia e esplenomegalia ocorrem devido à hiperplasia eritróide que pode se tornar exuberante e produzir massas de tecido eritropoiético extramedular.
- a anemia hemolítica provoca úlceras nas pernas, cálculos biliares e insuficiência cardíaca congestiva de alto débito.
- inanição, suscetibilidade a infecções e disfunção endócrina decorrem do desvio dos recursos calóricos para sustentar a eritropoiese.
- o crescimento exacerbado da medula óssea desorganiza o crescimento e o desenvolvimento.
- O estreitamento e a fratura patológica de ossos longos e das vértebras ocorre devido à infiltração cortical de elementos eritróides.

Figura 4.4.2: Etiologia das talassemias



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.hemoglobinopatias.com.br%2Ftalassemias%2Ftal-beta.htm&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqxGAoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABDhAQ

Características clínicas

As designações β-talassemia *minor* e traço da talassemia β descrevem os heterozigotos assintomáticos para β-talassemia.

Quadro 4.4.2: Características dos casos de talassemias segundo a gravidade

Características	Casos leves (<i>minor</i>)	Casos intermediários	Casos graves (<i>major</i>)
Idade de diagnóstico	<2 anos	>2 anos	<2 anos
Grau de anemia	+	++	+++
Necessidade de transfusão sanguínea	não	não	+++

Quadro 4.4.3: Características clínicas das talassemias

Relacionada a doença	anemia hipocrômica e microcítica grave alterações ósseas*, hepatoesplenomegalia atraso de crescimento e desenvolvimento
Relacionada às transfusões	enormes entradas de ferro transfusional afetando coração, fígado e glândulas endócrinas, infecções transmitidas pelo sangue, alo-imunização, reações febris, sobrecarga letal de ferro, falência de múltiplos órgãos
Relacionada ao tratamento	toxicidades relacionadas com quelantes de ferro, osteoporose e problemas psicossociais

*estreitamento e fratura patológica de ossos longos, hiperplasia medular da maxila e da protuberância frontal leva a face de esquilo

Figura 4.4.3: Quadro clínico nas talassemias



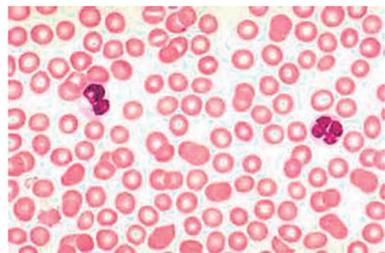
Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.memorangapp.com%2Flashcards%2F161857%2FAnemias%2F&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqxGAoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABCeAQ

Diagnóstico Laboratorial

- teste de triagem neonatal leva a suspeita de hemoglobinopatia que deve ser confirmada pelos profissionais que atuam nessa área.
- presença de anemia grave associada aos sinais da eritropoiese maciça ineficaz: microcitose grave, hepatoesplenomegalia, esfregaço sanguíneo com eritrócitos microcíticos e hipocrômicos, eritrócitos elípticos e em forma de gota.

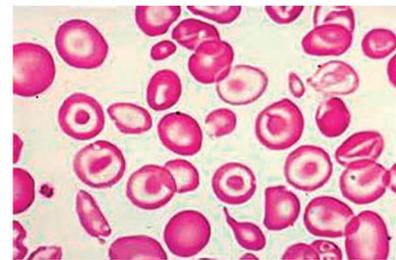
Figura 4.4.4: Diferença entre os glóbulos vermelhos normais e na beta talassemia

Glóbulos vermelhos normais sob o microscópio



*Os glóbulos vermelhos são redondos, côncavos, de igual forma e tamanhos

Glóbulos vermelhos em beta-talassemia maior sob o microscópio



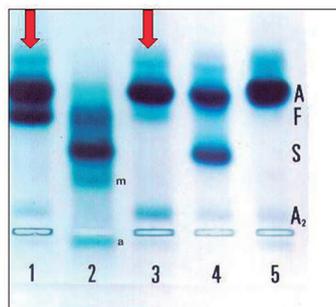
*Os glóbulos vermelhos são fracos, pálidos, variedade de formas e tamanhos

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.abrasta.org.br%2Ftipos%2Fattachment%2Fimagem-talassemia-beta%2F&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqxGfwoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABAI

- níveis elevados de HbF, HbA2 ou ambas com cromatografia líquida de alta resolução (HPLC).

Figura 4.4.5: Eletroforese de hemoglobina em gel de agarose alcalina

TALASSEMIA MAJOR – ANEMIA DE COOLEY

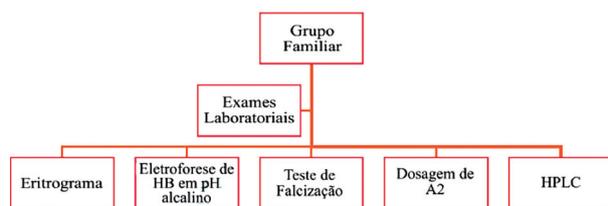


Eletroforese de hemoglobinas em gel de agarose alcalina: (1) Hb AF de talassemia **beta maior**; (2) Hb S/beta talassemia ou SF, onde m indica o fracionamento da metaemoglobina S e a a globina alfa livre; (3) Hb AA2 e Fetal em tal. **beta menor**; (4) Hb AS (traço falciforme); (5) Hb AA (normal).

Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.com.br%2Fslide%2F3671756%2F&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABBI

- No pré-natal: amplificação do DNA fetal por PCR. A amostra é colhida por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas, seguidas de hibridização para sondas de oligonucleotídeos específicas de alelos ou determinação direta da sequência de DNA.
- Sequenciamento genômico

Figura 4.4.6: Algoritmo de avaliação laboratorial para diagnóstico de talassemias



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.rbac.org.br%2Fartigos%2Fhemoglobinopatias-relato-de-caso-familiar%2F&psig=AOvVaw2kfj-C8gz1DdT_YhbG6sYt&ust=1587578822616000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCNC_5JKO-ugCFQAAAAAdAAAAABC5AQ

Tratamento

- terapia crônica de hipertransfusão com o objetivo de suprimir a eritropoiese, mantendo um hematócrito de pelo menos 27-30%.
- o estímulo para eritropoiese aumenta a absorção de ferro da dieta.
- terapia de quelação de ferro é vital para pacientes com β -talassemia *major* com sobrecarga de ferro.
- os três principais quelantes de ferro são: deferoxamina, deferiprona e deferasirox.
- suplementação com ácido fólico

- esplenectomia está indicada para pacientes que a necessidade de transfusão anual aumente em 50% ou mais.

Prognóstico

- nos casos graves, pode ocorrer a morte na primeira década de vida.
- a sobrevida dos pacientes em tratamento aumentou para 40-50 anos.
- a sobrecarga de ferro crônica resultante de transfusões frequentes, a baixa adesão à terapia de quelação eficiente e a doença hepática crônica são responsáveis pelas complicações mais graves da talassemia *major*.
- as principais causas de mortalidade são infecções após esplenectomia e hemocromatose (devido a depósito excessivo de ferro no coração, pâncreas, fígado e outros órgãos)
- Os indivíduos com β -talassemia intermédica e os portadores de traço β -talassêmico normalmente não precisam de transfusões sanguíneas, são assintomáticos e de bom prognóstico.

Aconselhamento Genético

- as variantes de β -talassemia são de herança autossômica recessiva, mas há um pequeno subgrupo de alelos da β -talassemia que se comportam de forma dominante.
- Homozigotos para β -talassemia podem desenvolver a β -talassemia *major* ou intermédica, herdando dois genes de globina defeituosos, um de cada genitor.
- a β -talassemia *minor* ocorre quando o indivíduo herda apenas um gene de globina defeituoso de apenas um dos genitores.

Diagnóstico diferencial

- Deve-se diferenciar a β -talassemia (principalmente as formas mais brandas) da anemia por deficiência de ferro, principalmente pela manifestação da anemia microcítica e hipocrômica presente nas duas doenças. Além disso, existem as variantes estruturais da hemoglobina e outras condições que podem levar a anemia.

Talassemia Alfa

Etiologia

- deleções ou mutação de ponto de um ou ambos os genes da alfa-globina na região telomérica do cromossomo 16 (16p 13,3).
- deficiência de um, dois, três ou quatro genes,

como o HBA1 e HBA2, os quais participam da síntese da cadeia alfa que estão presentes no cromossomo 16.

- a produção das cadeias alfa globínicas dependem de quatro genes há possibilidade de gerar diversos tipos de fenótipos, como α -talassemia silenciosa, traço α -talassêmico, doença de HbH e hidropsia fetal.

Características Clínicas

Quadro 4.4.4. Tipos de talassemias segundo a clínica, laboratório e genótipo

Tipo de talassemia	clínica	laboratório	genótipo
Talassemia alfa silenciosa	assintomática	hemograma normal ou Hb e VCM pouco diminuído	
Traço α -talassêmico	anemias mais graves, fadiga, dispneia e palidez são incomuns		2 genes alfa, podendo resultar da deleção ou inativação de dois genes de α -globina em cis (-- / aa) ou da deleção de um único gene em ambos os alelos(a - / a -).
Doença de HbH	clínica da talassemia intermediária ou moderada, pode ter anemia hemolítica hipocrômica microcítica	eritrócitos com aspectos de bolas de golfe	deleção de 3 a 4 genes α -globina que aumenta a quantidade de tetrâmeros de globina beta que tem alta afinidade pelo oxigênio, mas não o distribui aos tecidos

Síndrome de Hb Bart

Etiologia

- resulta da deleção de todos os 4 genes da alfa-globina, gerando hemoglobina Hb Bart que tem alta afinidade pelo O², mas são incapazes de realizar a entrega eficaz de oxigênio, fato que gera uma necessidade de eritropoese extramedular.

Características Clínicas

- são evidenciadas na gestante, no feto ou no recém-nascido, sendo naquela a presença de edema e palidez os sintomas mais prevalentes.
- pode cursar com esplenomegalia e icterícia, visto que há um aumento da hemólise.
- Em casos de hidropsia fetal pode-se ter sinais de insuficiência cardíaca, além de anemia intra-uterina prolongada, pré-eclâmpsia, polidramnio, oligohidrânio e hemorragia ante parto.
- o feto acometido pode apresentar hepatoesplenomegalia, placenta maciça, derrame pleural e pericárdico.
- pode haver alterações ósseas (hipertrofia da maxila e do crânio), colelitíase e episódios agudos de hemólise em resposta a drogas oxidantes e infecções, sendo capaz de ocasionar úlceras nas pernas, porém são raras.
- foram relatados casos de atrasos no crescimento cerebral, hidrocefalia, deformidades cardiovasculares, defeitos urogenitais e esqueléticos
- muitos dos acometidos não tem sintomas clínicos óbvios, mas após uma complicação, o nível

de hemoglobina pode ocasionalmente cair.

- pode ocorrer durante uma doença febril ou devido à exposição a produtos químicos oxidantes, causando aumento da hemólise.
- fetos acometidos pela deleção de quatro genes resultam em natimortos de 30-40 semanas de gestação ou falecem no período neonatal.

Diagnóstico Laboratorial

- a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) ajuda no diagnóstico das talassemias.
- o diagnóstico definitivo só é feito por teste molecular

Tratamento

- Para hidropsia fetal: transfusão sanguínea intra uterina e transplantes de células-tronco hematopoiéticas.
- O tratamento depende do grau de acometimento.

Prognóstico

- depende do grau de acometimento dos genes da alfa globina.
- quando o genótipo representa a deleção de 1-2 genes os indivíduos são assintomático assintomáticos, sem muitas complicações.
- quando há deleção de 3-4 genes, pode-se ter um prognóstico menos favorável, com possibilidade de óbito.
- anemias mais graves, fadiga, dispneia e palidez são incomuns e geralmente relacionadas a outros transtornos como deficiência de folato, ferro ou vitamina B12.

Aconselhamento Genético

- Na prole dos portadores de α -globina em cis ($--/\alpha\alpha$) pode haver recorrência da doença ou até a Síndrome de Hb Bart.
- A herança autossômica recessiva é a regra, com risco de recorrência de 25% para a prole de pais que são portadores de apenas 1 alelo afetado.

Diagnóstico Diferencial

- deficiência de ferro como causa subsequente da anemia em que a ferritina sérica se apresenta diminuída na anemia ferropriva.
- outras anemias hemolíticas com microcitose
- banda de movimento rápido (HbH) na eletroforese da hemoglobina
- presença de corpos de inclusão (HbH precipitada) em glóbulos vermelhos após coloração supra vital
- ausência de alterações morfológicas ou enzimáticas características de outras formas de anemia hemolítica hereditária (ex: esferocitose hereditária, eliptocitose, deficiência de G6PD).
- na hidropisia fetal: doença hemolítica alo imune, isoimunização Rh, anomalias cardíacas fetais e outros distúrbios genéticos. A combinação de um feto com hidropisia com uma proporção muito elevada de Hb Bart não se encontra em nenhuma outra condição.

REFERÊNCIAS

- AMID, Ali *et al.* Optimizing chronic transfusion therapy for survivors of hemoglobin Barts hydrops fetalis. **Blood**, p. blood-2015-10-673889, 2016.
- ASTER, John C. Distúrbios Hemorrágicos e dos Eritrócitos. In: KUMAR, Vinay; ASTER, Jon C.; ABBAS, Abul K. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2010. cap. 13, p. 651 - 694.
- DE SANCTIS, Vincenzo *et al.* β -thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, 2017.
- DESANCTIS, Vincenzo *et al.* Endocrine profile of β -thalassemia major patients followed from childhood to advanced adulthood in a tertiary care center. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 451, 2016.
- HARTEVELD, Cornelis L.; HIGGS, Douglas R. α -Thalassaemia. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, v. 5, n. 1, p. 13, 2010.
- JOLY, Philippe; PONDARRE, Corinne; BADENS, Catherine. Les Bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. In: **Annales de biologie Clinique**. 2014. p. 639-668.
- KARAMI, Hossein *et al.* Combination Iron Chelation Therapy with Deferiprone Deferasirox in Iron-Overloaded Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassaemia Major. **Clinics and Practice**, v. 7, n. 1, 2017.
- KIM, Sehjeong; TRIDANE, Abdessamad. Thalassemia in the United Arab Emirates: Why it can be prevented but not eradicated. **PloSone**, v. 12, n. 1, p. e0170485, 2017.
- LEECHAROENKIAT, Kamonlak *et al.* Comparative plasma protein profiling of hemoglobin H disease. **Disease Markers**, v. 2014, 2014.
- LEECHAROENKIAT, Kamonlak *et al.* Iron dysregulation in beta-thalassemia. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1035-1043, 2016.
- LONGO, Dan L. *et al.* **Medicina interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.
- MATOS, Januária Fonseca *et al.* Alfa-Talassemias: aspectos moleculares e diagnóstico. **Rev. bras. anal. clin**, v. 47, n. 4, p. 126-132, 2015.
- NICKAVAR, Azar *et al.* Kidney Function in Patients With Different Variants of Beta-Thalassemia. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 11, n. 2, 2017.
- PETROPOULOU, Margarita *et al.* Multi-allele DNA biosensor for the rapid genotyping of 'nondeletion' alpha thalassaemia mutations in HBA1 and HBA2 genes by means of multiplex primer extension reaction. **Clinica Chimica Acta**, v. 446, p. 241-247, 2015.
- PORTO, Celmo Celso. **Semiologia Médica**: Porto & Porto. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 1448 p.
- SRIDEVI, Hanaganahalli B. *et al.* Reticulum Inclusions: A Learning Experience in Haemoglobin H Disease. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research: JCDR**, v. 9, n. 10, p. ED17, 2015.
- ÜNAL, Selma *et al.* Hemoglobin H Disease in Turkey: Experience from Eight Centers. **Turkish Journal of Hematology**, v. 33, n. 1, p. 56, 2016.
- ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013.

4.5. DOENÇA DE POMPE OU GLICOGENOSE TIPO II (GSD-II)

TICIANA FREIRE BEZERRA | GUILHERME PINHO MORORÓ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID- 10: E74.0 Doença de depósito de glicogênio

Epidemiologia

- Prevalência em geral não é conhecida
- Incidência da forma infantil varia com a população estudada, sendo 1/138.000 na população holandesa e 1/33.333 na população de Taiwan
- A incidência da forma tardia é de aproximadamente 1/57.000

Etiologia

- A variante patogênica leva à deficiência da enzima alfa-1, 4 – glucosidase (AGA) causando o acúmulo de glicogênio em especial nas células musculares
- Esse glicogênio fica acumulado nos lisossomos para que o tecido muscular possa utilizá-lo é necessária a ação da alfa- 1, 4 glucosidase (AGA) e como ela está diminuída passa a haver um acúmulo de glicogênio nos lisossomos e a destruição das células do tecido muscular
- Já foram identificadas mais de 350 mutações
- A mutação c. -32T > G (IVS1-13T > G) é a mais prevalente e ocorre em cerca de 50% dos doentes com Pompe de início tardio nos caucasianos.

Quadro 4.5.1: Características clínicas principais, distúrbio metabólico, tipo de herança e enzima deficiente na D. Pompe

Distúrbio metabólico	Tipo de Herança	Enzima deficiente	Características clínicas principais
Doença do armazenamento de glicogênio tipo II	Autossômica Recessiva	Alfa- 1,4- glicosidase (maltase ácida)	Insuficiência cardíaca, macroglossia, fraqueza e hipotonia muscular

Características Clínicas

Figura 4.5.1: Menina afetada por D. Pompe



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.statnews.com%2F2017%2F02%2F28%2Ftrum-p-address-pompe-rare-disease%2F&psig=AOvVaw2fdP-YwQgOA7leYX3qJixJ&ust=1587580132342000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPDe54KT-ugCFQAAAAAdAAAAABBK>

Quadro 4.5.2: Características clínicas principais de cada tipo de D. Pompe segundo os sistemas acometidos e as consequências da fraqueza muscular.

Tipos de D. Pompe	Sistema musculoesquelético	Sistema cardíaco	Sistema respiratório	Consequências da fraqueza muscular
infantil	macroglossia, Hipotonia profunda de início < 1 ano	Manifestações cardíacas: hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia Hepatomegalia	Estresse Respiratório;	Dificuldades para Alimentar-se: hipotonia facial, fraqueza da língua, habilidades motoras ruins
Forma mais grave	Ins. Cardio-ventilatória			
(<1% de atividade enzimática)	Necessidade de ventilação mecânica			
Tardia	Hipotonia profunda principalmente proximal em áreas de cinturas pélvicas e escapulares	SEM manifestações cardíacas	Estresse Respiratório pelo envolvimento diafragmático	Fraqueza muscular progressiva; fadigas, mialgia e câibras; dispneia, ortopneia e dispneia paroxística noturna, disfagia

Figura 4.5.2: Representação gráfica das manobras para avaliação de hipotonia



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.newsteps.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fftfu_clinical_guidelines_pompe_disease_presentation_new_disorders_meeting_austin_hamm_june_20_2018_kh.pdf&psig=AOvVaw2f-dP-YwQgOA7leYX3qJixJ&ust=1587580132342000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCPDe54KT-ugCF-QAAAAAdAAAAABCSAQ

Sem tratamento a evolução da doença é caracterizada por uma inicial fraqueza na musculatura proximal, em especial da cintura pélvica e, posteriormente, da cintura escapular. Isso dificulta a locomoção do paciente. Com a evolução, pode haver também comprometimento da musculatura facial, dificultando, até mesmo, a alimentação do indivíduo. O comprometimento se torna ainda mais grave quando começa a atingir músculos essenciais para a

vida do paciente, como o diafragma, podendo levar a um quadro de insuficiência respiratória, inicialmente no sono, com períodos de apneia e hipoventilação, sendo a principal causa de morte nesses pacientes.

Diagnóstico laboratorial

Quadro 4.5.3: Exames indicados nos casos de D. Pompe e seus objetivos

Exame	Objetivo
medida da atividade da enzima AGA	Determinar diagnóstico bioquímico
sequenciamento Sanger do gene AGA	Determinar diagnóstico molecular
ressonância nuclear magnética de músculo corporal total	Mostrar envolvimento, ate mesmo em fases precoces da doença, da língua, músculos paraespinais, abdominais, músculos da coxa sem acometimento do sartório, reto femoral e grácil
Biópsia muscular	Demonstrar acúmulo de glicogênio; pacientes com doença tardia de 20 a 30% não tem mudanças clássicas na biópsia muscular
CPK no sangue	15x o limite superior do normal; sensibilidade de 95%
Eletrocardiograma, ecocardiograma e raio x de tórax	Avaliar o comprometimento cardíaco
Espirometria, polisonografia	Avaliar o comprometimento respiratório

Tratamento

- medidas de suporte aos pacientes com quadros de insuficiência cardíaca, respiratória e/ou com dificuldades alimentares
- terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-glicosidase recombinante humana.
- fisioterapia motora, visando evitar deformidades, melhorando postura e estimulando a movimentação, impedindo perda de alguns movimentos.
- Medidas de suporte para alguns pacientes que possuem dificuldade na alimentação, como sonda nasogástrica e gastrostomia.
- suporte ventilatório.

Prognóstico

- alta morbidade e letalidade em sua forma infantil (sobrevida de meses) e alta morbidade em sua forma tardia. Contudo, esse prognóstico pode ser alterado com o tratamento adequado, modificando a sobrevivida desses pacientes e evitando lesões irreversíveis ou, até mesmo, revertendo algumas lesões em estados iniciais, mas para isso é necessário diagnóstico e tratamento precoce.
- insuficiência respiratória, inicialmente no sono, com períodos de apneia e hipoventilação é a principal causa de morte.
- anomalias nas artérias cerebrais (mais na circulação posterior), como aneurismas são causas importantes da morte desses indivíduos.
- o acometimento cardíaco, caracterizado por uma hipertrofia ventricular direita não associada a hipertensão pulmonar, leva a insuficiência cardíaca e necessita de tratamento direcionado.

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

- Como é uma doença de caráter autossômico recessivo é importante o aconselhamento genético, pois os pais do indivíduo são heterozigotos saudáveis e tem risco de 25% de outros filhos também ter o acometimento.
- O diagnóstico de um indivíduo justifica a busca ativa por outros familiares com a doença.

Diagnóstico Diferencial

- Forma Infantil:
 - Atrofia muscular espinhal tipo I
 - Doenças neuromusculares;
 - Doenças mitocondriais;
 - deficiência de carnitina;
 - cardiomiopatia hipertrófica idiopática;
 - glicogenoses tipo III e IV.
- Forma Tardia:
 - Distrofias musculares: Distrofinopatias (Duchenne e Becker), distrofias das cinturas, distrofia fáscio-escápulo-umeral, distrofia miotônica-2;
 - Doenças da junção neuromuscular: Miastenia gravis, Síndrome de Eaton-Lambert;
 - Doenças do neurônio motor: atrofia muscular espinhal tipo 3 e 4, esclerose lateral amiotrófica;
 - Miocardiopatias inflamatórias: polimiosite;
 - Miopatias congênitas e metabólicas: Glicogenoses tipo V e VII, Doença de Danon, Miopatias mitocondriais.

REFERÊNCIAS

BRITO-AVÔ, Luis *et al.* Recomendações para o diagnóstico da forma tardia da doença de Pompe. **Acta médica portuguesa**, v. 27, p. 525-529, 2014.

JACOB, José Luiz Balthazar; LEANDRO, Rosiene Lisboa; PARRO JR, Adelino. Doença de Pompe ou Glicogenose Tipo IIa. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 73, n. 5, p. 435-437, 1999.

KUHN, Micaela Inês; BORGES, Victor; BOCK, Patricia Martins. Tratamento da Doença de Pompe-deficiência da alfa-glicosidase ácida. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 3, p. 179-187, 2014.

LLERENA JUNIOR, Juan Clinton *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 74, n. 2, p. 166-176, 2016

PEREIRA, Sandra J.; BERDITCHEVSKY, Célia R.; MARIE, Suely KN. Relato do primeiro paciente brasileiro com a forma infantil da doença de Pompe tratado com alfa-glicosidase recombinante humana. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 3, 2008.

PLOEG, Ans T. van Der *et al.* A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 362, n. 15, p.1396-1406, 15 abr. 2010. Massachusetts Medical Society.

REED, Umbertina C. Doenças neuromusculares. **Jornal de pediatria**, v. 78, n. Supl 1, p. S89, 2002.

TARNOPOLSKY, Mark *et al.* Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. **Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, [s.l.], v. 43, n. 4, p.472-485, 8 abr. 2016. Cambridge University Press (CUP).

TOPCZEWSKI, Abram *et al.* Pompe's disease: a clinical and anatomopathological case report. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 32, n. 2, p. 147-151, 1974.

VITA, Giuseppe *et al.* Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 2. **Neurological Sciences**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.671-681, 25 fev. 2019. Springer Nature.

ZAPATA-ALDANA, Eugenio *et al.* Muscle problems in juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). **Paediatrics & Child Health**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.270-271, 8 maio 2019. Oxford University Press (OUP).

CAPÍTULO 5 HERANÇA LIGADA AO X

COORDENADORA: THAIS FERREIRA CAMPOS

5.1. DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

LISE QUEIROZ LIMA VERDE | MARIANNA LETÍCIA VASCONCELOS PATROCÍNIO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10 - G71.0

Epidemiologia

- doença neuromuscular de origem genética mais prevalente
- afeta 1: 3.600 nascimentos no sexo masculino.

Etiologia

Quadro 5.1.1: Características do gene da distrofia muscular de Duchenne

gene	DMD
localização	Xp21.2-21.1
proteína	distrofina
tipos de mutação	deleções (65%), duplicações (6-10%), pequenas mutações (10%) ou outros rearranjos menores.
consequência	ausência/redução da produção da distrofina em músculos esqueléticos, cardíacos, células do SNC leva a instabilidade do sarcolema, ao dano e à morte de suas células e fibras, ocasionando fraqueza muscular e problemas cardíacos.

História natural da doença

Quadro 5.1.2: Quadro clínico da distrofia muscular de Duchenne segundo as fases da vida

Idade	Quadro clínico
Nascimento	Sem comprometimento clínico aparente, porém, identifica-se um pequeno atraso nos marcos motores.
3 - 5 anos	Início de suas manifestações clínicas, com limitação em correr e pular, dificuldade de acompanhar os colegas, manobra de Gowers, pseudo-hipertrofia dos músculos gastrocnêmios, andar na ponta dos pés, comportamento autista.

6 anos	Contratura do tendão de Aquiles e ligamentos ilio-tibiais, acompanhada de marcha digitígrada e hiperlordose.
8 - 10 anos	Fraqueza muscular, dificuldade para se locomover evidente, marcha anserina e uso de muletas, deficiência intelectual leve.
12 anos	a maioria dos indivíduos depende de cadeira de rodas, há contratura muscular, escoliose e deformidade torácica, com ou sem dor.
16 anos	Suscetibilidade a infecções pulmonares graves.
20 anos	Contraturas articulares e cifoescoliose, fraqueza nos músculos respiratórios, insuficiência respiratória, cardiomiopatia, atrofia proximal de membros superiores, Insuficiência cardíaca

Figura 5.1.1: Pseudo-hipertrofia dos músculos gastrocnêmios (à esquerda) e paciente com Distrofia Muscular de Duchenne em cadeira de rodas (à direita)



Fonte: arquivo pessoal com permissão



Diagnóstico Laboratorial

Quadro 5.1.3: Exames indicados nos casos de Distrofia muscular de Duchenne e seus objetivos segundo o tipo de diagnóstico

Tipos de diagnóstico	Exame	Objetivo
triagem	CPK elevada (20 x normal)	suporta a suspeita clínica
	Eletro-neuromiografia (ENMG)	diferencia a DMD de outras doenças como as neuropatias e doenças da junção neuromuscular
	Biópsia muscular	usada quando não está disponível o estudo do DNA, o qual há um estudo qualitativo e quantitativo da distrofina muscular do paciente, em que ele demonstra, junto com um padrão histológico distrófico, a ausência dessa proteína, sendo evidenciadas por reações imuno-histoquímicas e/ou Western Blot.
certeza	Sequenciamento do gene da DMD	avaliação da mutação
	MLPA	avalia grandes deleções ou duplicações
	PCR	avalia mutação já conhecida na família

Tratamento

Quadro 5.1.4: Terapias indicadas nos casos de Distrofia muscular de Duchenne e seus objetivos

Terapias	Objetivos
Administração oral de glicocorticoides Prednisona, 0,75 mg/dia ou 0,75 mg/kg/dia por 10 dias sim e 10 dias não, e o deflazacort, na dose de 0,9 mg/kg/dia.	Efeitos benéficos na função cardíaca, atraso na progressão da escoliose e na disfunção respiratória, melhora na qualidade de vida nos pacientes que foram observados após longos períodos de tratamentos (> 2 anos)

Intervenções ortopédicas	Manter a função, evitar contrações e ajudar na mobilidade, através de correção cirúrgica das deformidades da coluna e dos membros.
Fisioterapia motora e respiratória	Indica-se precocemente, para equilíbrio e coordenação.
Prática de exercícios	Evitar a atrofia muscular e outras complicações das inatividades e sedentarismo.
Apoio social	Direcionado às crianças e aos seus familiares, através de auxílio financeiro, educacional e emocional devido às suas complicações.
Terapia celular	Células tronco são uma alternativa promissora para a regeneração muscular pela sua capacidade de se auto renovar e diferenciação em vários tipos celulares
Terapia gênica	Restauração da proteína distrofina (musculatura esquelética e cardíaca).
Novos medicamentos	Ataluren: Acredita-se que o medicamento interagiria com o ribossomo, evitando sua tradução de mutações sem sentido no RNA e permitiria na célula a produção da proteína funcional. Eteplirsen: Seria uma opção para o tratamento curativo como para uma ação direta no gene DMD para restaurar a produção de distrofina.

Prognóstico

- Sem tratamento a maioria dos pacientes tem óbito é comum na segunda década de vida.
- Nos casos de acompanhamento e suporte adequado, os pacientes conseguem viver até os 30 - 40 anos de idade, vindo a falecer por complicações, por exemplo, insuficiência respiratória, pneumonia, problemas cardíacos, arritmia causada por miocardiopatia ou gastrointestinais (dilatação gástrica aguda.)

- O prognóstico da DMD não é bom, já que a doença é progressiva e alguns casos têm também deficiência intelectual.
- Novos tratamentos têm sido utilizados com o objetivo de melhorar a sobrevida desses pacientes.

Aconselhamento genético/Risco de recorrência

- A doença é ligada ao X com predomínio no sexo masculino. Cerca de 2/3 das mutações são herdadas da mãe portadora heterozigota, sendo o risco de 50% do filho ter a doença e 50% da filha ser portadora. O restante é resultado de novas mutações durante a oogênese.

Diagnóstico diferencial

Quadro 5.1.5: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com SPW segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
Distrofia muscular de Becker	Fraqueza muscular	início mais tardio, distrofina anormal e não ausentes
Distrofias musculares congênitas	Fraqueza muscular	Hipotonia neonatal
Distrofia muscular do tipo cinturas	Fraqueza muscular	Início mais tardio, fraqueza mais predominante na cintura pélvica e escapular, maior lordose.

REFERÊNCIAS

AUSIELLO, D.; GOLDMAN, L. **Cecil - Tratado de Medicina Interna**. 24. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2014.

BIGGAR, W. D. et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. **Neuromuscular Disorders**, v. 16, n. 4, p. 249-255, 2006.

BONIFATI, Marco Domenico et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. **Muscle & nerve**, v. 23, n. 9, p. 1344-1347, 2000.

BORGES, D.; MOURA, E.W.; LIMA, E.; SILVA, P.A.C. **FISIOTERAPIA: Aspectos clínicos e práticos da reabilitação**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

BRUNONI, D.; PEREZ, A. **Guia de Genética Médica - Série Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-Unifesp**. São Paulo: Editora Manole, 2013.

CHUNG, Jeffrey et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. **Muscle & nerve**, v. 53, n. 4, p. 570-578, 2016.

EMERY, A.; MUNTONI, F.; QUINLIVAN, R. **Duchenne Muscular Dystrophy**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.

FALZARANO, Maria Sofia et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. **Molecules**, v. 20, n. 10, p. 18168-18184, 2015.

FERLINI, A.; NERI, M. **Molecular Genetics of Dystrophinopathies; eLS**. 2014.

FERLINI, Alessandra; NERI, Marcella; GUALANDI, Francesca. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. **Neuromuscular Disorders**, v. 23, n. 1, p. 4-14, 2013.

GRIGGS, Robert C. et al. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. **Muscle & nerve**, v. 48, n. 1, p. 27-31, 2013.

HOFFMAN, Eric P.; BROWN JR, Robert H.; KUNKEL, Louis M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. **Cell**, v. 51, n. 6, p. 919-928, 1987.

JORDE, L. et al. **Genética Médica**. 3. ed. Editora Elsevier, 2003.

KASPER, D. et al. **Harrison Medicina Interna**. 19. ed. Porto Alegre: Editora McGraw Hill, 2016.

KENWRICK, Susan et al. Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy region using pulsed field gel electrophoresis. **Cell**, v. 48, n. 2, p. 351-357, 1987.

KOENIG, Michel et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. **Cell**, v. 50, n. 3, p. 509-517, 1987.

LISTER HILL NATIONAL CENTER FOR BIOMEDICAL COMMUNICATIONS (Usa). Department Of Health & Human Services. **Genetics Home Reference: Duchenne and Becker muscular dystrophy**.

2017. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy>>. Acesso em 07 Set. 2020.

MENDELL, J. R_ et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 24, p. 1592-1597, 1989.

MOXLEY III, Richard T. et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management. **Journal of child neurology**, v. 25, n. 9, p. 1116-1129, 2010.

NOVIELLO, Maddalena et al. Inflammation converts human mesoangioblasts into targets of alloreactive immune responses: implications for allogeneic cell therapy of DMD. **Molecular therapy**, v. 22, n. 7, p. 1342-1352, 2014.

NUSSBAUM, R.; MCINNES, R.; WILLARD, H. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2008.

OTTO, P.A. et al. **Genética Médica**. Editora Grupo GEN. 2013.

PANE, Marika et al. Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 23, n. 6, p. 451-455, 2013.

ROWLAND, L. **Merrit, Tratado de Neurologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2011.

LE RUMEUR, Elisabeth. Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies. **Bosnian journal of basic medical sciences**, v. 15, n. 3, p. 14, 2015.

5.2. HEMOFILIAS

MARCIO RIBEIRO STUDART DA FONSECA FILHO | GUILHERME LEITE BARBOZA GONÇALVES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10

Hemofilia A: D66

Hemofilia B: D67

Incidência

- Hemofilia A: 1/5.000-10.000 nascimentos do sexo masculino.
- Hemofilia B: 1/30.000 nascimentos do sexo masculino.
- Hemofilia C: 1/1.000.000.

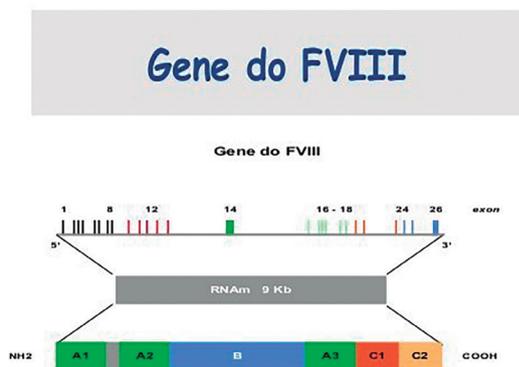
Deficiências qualitativas ou quantitativas dos fatores de coagulação VIII e IX causam hemofilia A (hemofilia clássica) e hemofilia B (doença de Christmas), respectivamente. Essas coagulopatias hereditárias decorrem de alterações nos genes que codificam esses fatores.

Etiologia

Hemofilia A:

- produção inadequada do fator VIII por mutação no gene do fator VIII
- resulta na geração insuficiente de trombina pelo complexo FIXa e FVIIIa por meio da via intrínseca da cascata de coagulação.
- em combinação com o efeito do inibidor da via do fator tecidual, cria uma tendência extraordinária para a coagulação

Figura 5.2.1: Características do gene do Fator VIII



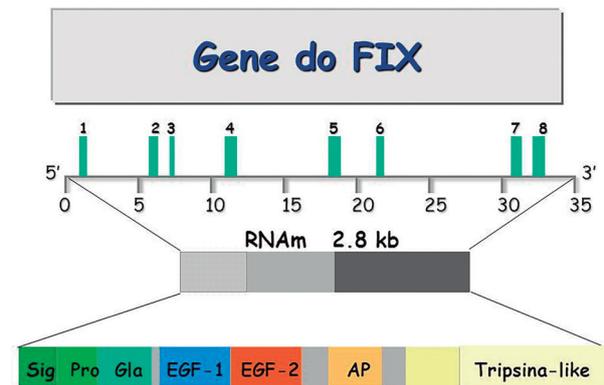
- localização: braço longo do cromossomo X (Xq28)
- 186kb, 26 éxons, (RNAm 9 kb)
- proteína: 2351 aminoácidos (domínios: A1, A2, A3, B, C1 e C2)

Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fsaudecelulhumana.blogspot.com%2F2018%2F08%2Fforma-sintomatica-de-hemofilia-em.html&psig=AOvVaw0QENfaKaG59IPpVGv1xzyn&ust=1587590616994000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCLDur5S6-ugCFQAAAAAdAAAAABAX>

Hemofilia B:

- causada por uma mutação hereditária ou adquirida no gene do fator IX ou por um inibidor do fator IX adquirido.
- várias mutações com diferentes substituições de aminoácidos foram descritas incluindo deleções parciais e totais, mutações *missense* e outras que resultam na diminuição ou ausência de produção de fator IX ou na produção de uma proteína anormal.

Figura 5.2.2: Características do gene do fator IX



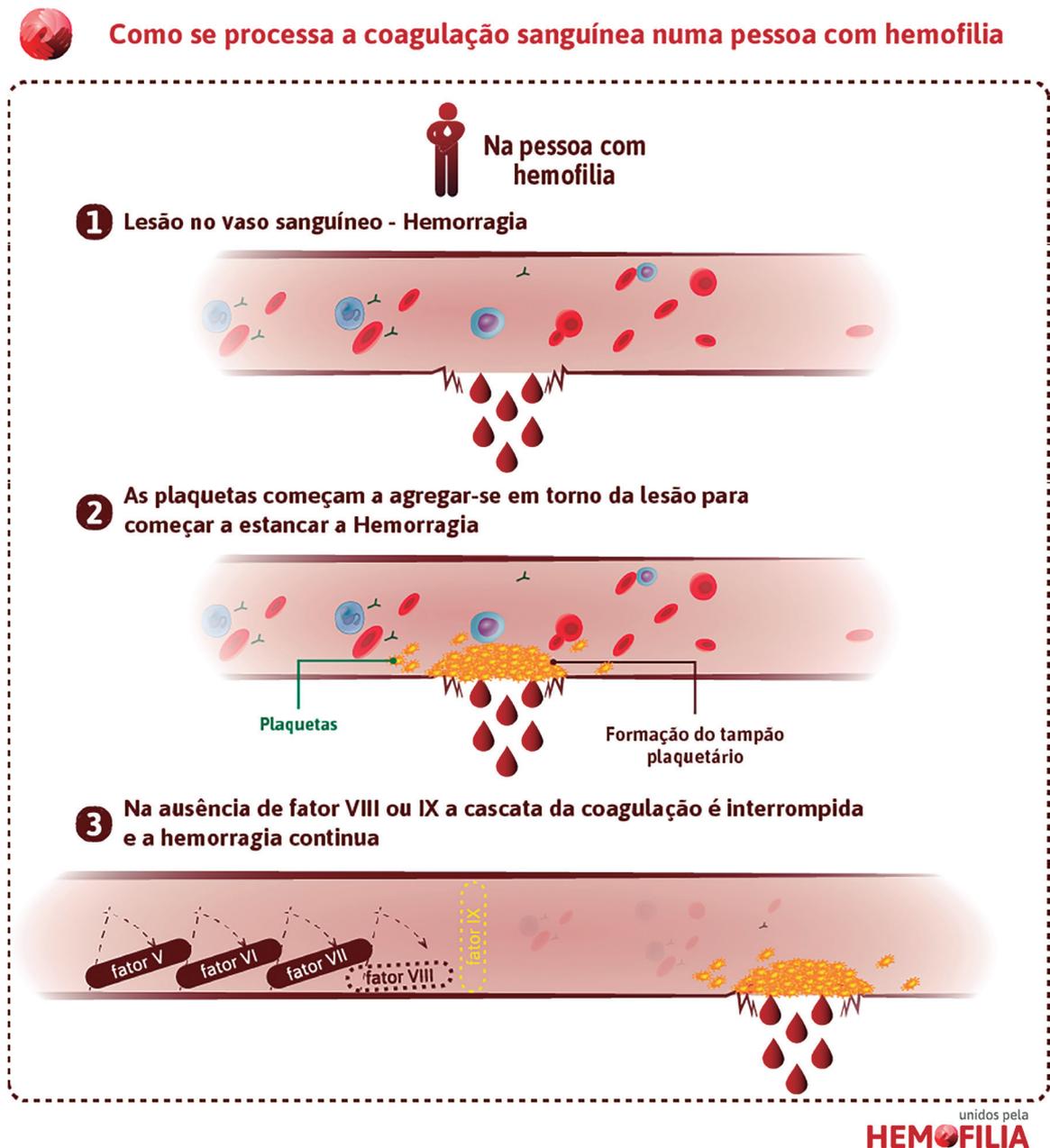
- localização: braço longo do cromossomo X (Xq27)
- 33.5 Kb, 8 éxons (RNAm 2.8 kb)
- proteína: 415 aminoácidos
- FIX: dependente da γ -carboxilação da vitamina K

Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.com.br%2Fslide%2F83257%2F&psig=AOvVaw0QENfaKaG59IPpVGv1xzyn&ust=1587590616994000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqFwoTCLDur5S6-ugCFQAAAAAdAAAAABAD>

Características Clínicas

- Não é possível distinguir a hemofilia A da hemofilia B baseando-se somente nos critérios clínicos.
- Sangramentos após traumas de intensidade mínima ou até mesmo não associados a traumas evidentes caracterizam as hemofilias.
- manifestações hemorrágicas de repetição e hemartroses graves, quando não tratadas, podem evoluir para quadros de artropatias graves.
- manifestações de diástese hemorrágica podem ser evidenciadas, em pacientes com a forma grave da hemofilia, logo no período neonatal.
- a apresentação mais comum das formas severas da doença é o surgimento de hemartroses, hemorragias e equimoses entre 6-18 meses de idade, quando a criança começa a engatinhar e, por consequência, está mais suscetível a traumas.
- petéquias estão caracteristicamente ausentes.

Figura 5.2.3: Fisiopatologia das hemofilias

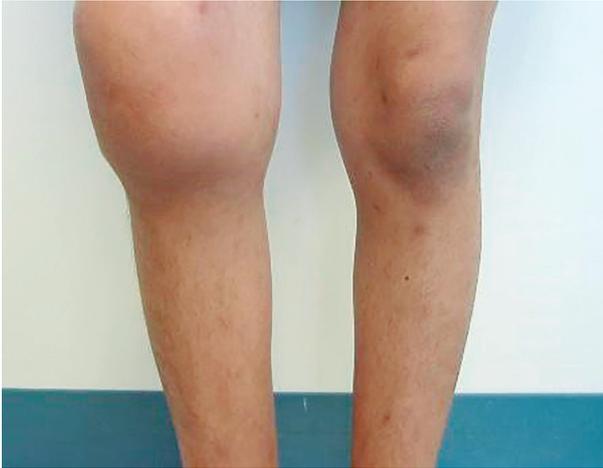


Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.unidospelahemofilia.pt%2F%2Fhemofilia%2F%2Fque-e-a-hemofilia%2F&psig=AOvVaw36ZsfKnCDRr5ETs78uELLB&ust=1587588636193000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCMCS9iy-ugCFQAAAAAdAAAAABCAJQ>

Tabela 5.2.1: Achados clínicos e manifestações das hemofilias

ACHADO CLÍNICO	MANIFESTAÇÃO
hematrose	Mais comum, espontâneo, com edema periarticular com rubor em grandes articulações. A longo prazo, há lesão da cartilagem articular e artropatias
HEMATOMAS	2º mais comum, espontâneos ou decorrentes de pequenos traumas. Podem rapidamente levar o paciente a óbito por choque hipovolêmico ou compressão de vias aéreas. Quando não tratados devidamente, podem originar pseudotumores com compressão de estruturas neurovasculares, levando a síndromes compartimentais.
Sangramento do TGI	manifestação principal= hematêmese ou melena, úlcera gástrica é fator predisponente para o sangramento.
SANGRAMENTO NO SNC	Cefaleia não habitual, de intensidade elevada e longa duração pode ser indicativo; os picos de prevalência são em recém-nascido e acima dos 50 anos de idade.
hematúria	Comum, pode haver alteração na coloração da urina e se persistente, deve ser investigada

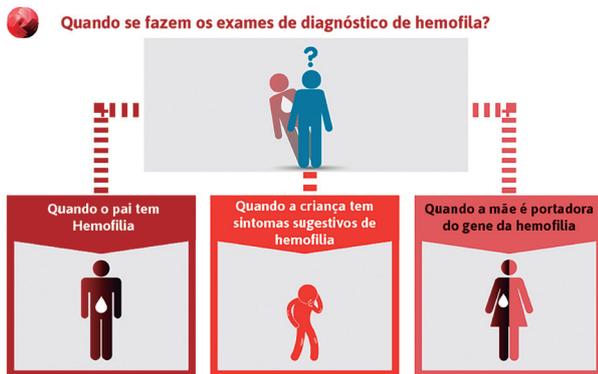
Figura 5.2.4: Hemartrose em paciente hemofílico



Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ftwitter.com%2Fhashtag%2Fhemartrosis&psig=AOvVaw0QENfaKaG59IPpVGv1xzyn&ust=1587590616994000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLDur5S6-ugCF-QAAAAAdAAAAABd>

Diagnóstico laboratorial

Figura 5.2.5: Indicação de exames de diagnóstico das hemofilias



Fonte: <https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.hospitalandro.com.br%2Fsite%2Fhemofilia-o-que-voce-precisa-saber%2F&psig=AOvVaw36ZsfKnC-DRr5ETs78uELLB&ust=1587588636193000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMCSt9iy-ugCFQAAAAAdAAAAABat>

Quadro 5.2.1: Classificação das hemofilias segundo a gravidade

Classificação	leve	moderado	grave
Nível plasmático de fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B)	5-40%	1-5%	<1%

- Há normalidade na contagem plaquetária, tempo de sangramento e tempo de protrombina (TP).
- O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) está prolongado e a intensidade do prolongamento depende da gravidade da hemofilia e do reagente utilizado.

Tratamento

Quadro 5.2.2: Tipo de tratamento de hemofilias e seus objetivos

Tipo de tratamento	Objetivo
Reposição de concentrado de fator de coagulação	Reposição profilática ou sob demanda
Adjuvante	Desmopressina (DDAVP)
Preventivo	Reposição de fatores da coagulação para prevenir hemartroses, drogas antifibrinolíticas
De complicações	Paracetamol, codeína, dextropropoxifeno para dor

Prognóstico

- hemofílicos graves tem uma taxa de mortalidade de 4-6x maior do que nos pacientes com deficiência branda do fator VIII.
- a taxa de morte compatível com o avanço da idade é de 2,7 vezes maior do que na população normal
- a principal causa de morte que acomete hemofílicos é a Hepatite C, sendo responsável por mais de 50% dos óbitos.
- os responsáveis pela progressão da doença incluem uso abusivo de álcool, uso de acetaminofeno para aliviar a dor da artropatia hemofílica, coinfeção pela hepatite B e coinfeção pelo HIV.
- no período neonatal, o principal fator de morbidade e mortalidade é a hemorragia intracraniana,
- o pior prognóstico acomete os pacientes hemofílicos com a produção de anticorpos contra o FVIII exógeno (alo anticorpos), pois leva à neutralização do fator VIII infundido no paciente, ocasionando uma diminuição na sua qualidade e expectativa de vida.

Aconselhamento genético

- As hemofilias são desordens herdadas de forma recessiva ligada ao cromossomo X, com prevalência no sexo masculino.
- O diagnóstico molecular determina se a doença é hereditária ou esporádica.
- Caso o pai seja hemofílico e a mãe seja portadora do gene de forma assintomática, a prole terá uma probabilidade de 50% de vir a ser afetada por hemofilia.
- É possível, apesar de raro, uma filha ser afetada pela doença
- Mulheres portadoras do gene da hemofilia têm probabilidade de 25% de gerar um filho hemofílico.
- Mutações “de novo” ocorre em até 30% dos casos.

Diagnóstico Diferencial

- Hemofilia adquirida inclui neoplasias ou doenças autoimunes como Artrite Reumatóide, LES e síndrome de Sjögren, uso de drogas como penicilina, mulheres no pós-parto e idosos saudáveis.
- A hemofilia A é uma doença que gera um prolongamento do TTPA, devendo ser diferenciada de outras doenças como deficiência de fator VIII, IX, XI e XII, Doença de von Willebrand, deficiência de pré-caliceína, deficiência de cininogênio de alto PM, uso de heparina, anticoagulante lúpico e inibidor adquirido do fator VIII, IX ou XI.

REFERÊNCIAS

DE ALMEIDA, Ana Luisa Santa Cruz et al. Qualidade de vida em pacientes portadores de hemofilia. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 61-76, 2011.

FERNANDES, Marta; PEREIRA, Iolanda; OLIVEIRA, Teresa. Síndrome de Ehlers-Danlos. Nascer e Crescer. **Revista de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto**, v. 23, p. 26-26, 2014.

FREIRE, Marlene et al. Acquired hemophilia associated with rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 3, p. 302-307, 2009.

GOLDMAN, L.; AUSIELLA, D. & CECIL, RL - Tratado de Medicina interna. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

GREER, John P. et al. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

HOEPERS, A.T.C. *Hemofilia no estado de Santa Catarina: estudo clínico*. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) -Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

KUMAR, V. et al. **Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças**. 8. ed. Elsevier Brasil, 2010.

LEIRIA, Leonardo Barbosa. *Estudo de duas inversões (INV1 e INV22) no gene do fator VIII e o desenvolvimento de inibidores contra o FVIII em hemofílicos A do tipo grave no Rio Grande do Sul*. 2008. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

PASQUINI, R.; ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004.

PEYVANDI, Flora; GARAGIOLA, Isabella; YOUNG, Guy. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. **The Lancet**, v. 388, n. 10040, p. 187-197, 2016.

RIZZATTI, Edgar Gil; FRANCO, Rendrik F. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 34, n. 3/4, p. 237-247, 2001.

UEDA, Denis Massatsugu; PIVETTA, Maristela; PAIVA, Eduardo Santos. Hemofilia adquirida A: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 3, p. 231-233, 2014.

VILAÇA, P. R. Hemofílios In: ZAGO, M. A. et al. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo. Editora: Atheneu, 2013.

VILAÇA, P.R. Coagulopatias. In: MARTINS, M. A. et al. Clínica Médica - Volume 2. Barueri, SP: Editora Manole, 2016.

WHITE, G. C. 2nd. et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor V III and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. **Thromb Haemost**, 2001

ZATZ, Mayana. Projeto genoma humano e ética. **São Paulo em perspectiva**, v. 14, n. 3, p. 47-52, 2000.

5.3 DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA

MARINA VERAS COELHO AGUIAR | MATHEUS ARRAIS ALVES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q.82.4

Epidemiologia

- Incidência: 1/10.000 – 1/100.000 nascidos vivos
- 90% são do sexo masculino
- mais frequente em caucasianos.

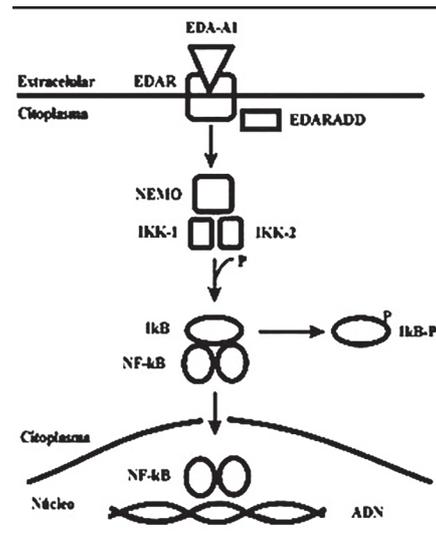
Etiologia

- A displasia ectodérmica é um grupo heterogêneo de doenças raras e hereditárias (130 formas) que envolve o ectoderma e seus derivados, apresentando duas ou mais estruturas derivadas do folheto ectodérmico displásico.
- A patogênese molecular é mal compreendida. Especificamente, essas proteínas fazem parte de uma via de sinalização que é essencial para a interação entre ectoderma e mesoderma, sendo essa interação importante para a formação de várias estruturas que surgem do ectoderma, como pele, cabelo, dentes, glândulas.

Quadro 5.3.1: Diferentes genes, manifestações, localização e herança relacionados a displasia ectodérmica hipohidrótica

GENE	LOCALIZAÇÃO	MANIFESTAÇÃO	HERANÇA
EDA (95%)	Xq13.1	produção não funcional da ectodisplasina-a	recessiva ligada ao X
EDAR	2q13	altera bloco protéico na proteína receptora, podendo ocorrer também deleções do material genético do gene	autossômica dominante
EDARADD	1q42-q43	substituição de glutamina por lisina na posição 142, impedindo uma interação eficaz com o receptor da ectodisplasina-a.	autossômica recessiva

Figura 5.3.1: Genes associados a displasia ectodérmica hipohidrótica



Fonte: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0370-41062005000200007&psig=AOv-Vaw2D6GbAldxellSvs7shmb0&ust=1587591922085000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxxqFwoTCMiYz40_-ugCFQAAAAAAdAAAAABAP

Características Clínicas

O reconhecimento precoce é importante na prevenção e no controle da hipertermia, que é gerada pela diminuição da capacidade de transpiração.

O diagnóstico é clínico a partir da tríade:

- hipohidrose
- hipotricose
- hipodontia.

Quadro 5.3.2: Manifestações clínicas na displasia ectodérmica hipohidrótica segundo sistemas afetados

Sistemas afetados	Manifestações clínicas
Dermatológicas	cabelos escassos, finos e secos hiperqueratose palmo plantar pele seca e com aspecto brilhante redução pelos nas sobrancelhas e cílios unhas distróficas intolerância ao calor rugas finas periorbital
Facial	região frontal proeminente nariz em sela orelhas grandes lábios evertidos
Odontológicas	hipodontia ou anodontia língua atrófica dentes anteriores conoides axerostomia molares com diâmetro reduzidos diastemas hipoplasia do esmalte dentário atraso na erupção dos dentes permanentes

Oftalmológicas	redução da vascularização superficial e profunda da córnea triquiase disfunção das glândulas lacrimais problemas na conjuntiva cataratas congênicas
Otorrinolaringológico	disfagia rinite atrófica problemas de ouvido médio hipoacusia sensorial infecções respiratórias frequentes
Sinais pouco comuns	fenda palatina, suscetibilidade à dermatite atópica, anormalidades no esqueleto e gônadas, ausência ou hipoplasia de glândulas mamárias e deficiência intelectual

Figura 5.3.2: Face do paciente (à esquerda) e anomalias dentárias (à direita) em displasia ectodérmica hipohidrótica



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico Laboratorial

Quadro 5.3.3: Exames indicados nos casos de displasia ectodérmica hipohidrótica e seus objetivos

Exame	Objetivo
Genotipagem de EDA, EDAR, EDARADD	Detectar mutações, inclusive no pré-natal
Biópsia de pele	Identificar distribuição anormal ou ausência total de glândulas sudoríparas, de folículos capilares e uma fibrose dérmica densa
Radiografias dentárias	Avaliar a extensão da hipodontia

Tratamento

Quadro 5.3.4: Manejo dos casos de displasia ectodérmica hipohidrótica e suas características

Manejo	Características
hipotricose	Uso de perucas ou fórmulas químicas especiais de cuidado capilar e produtos cosméticos para cabelos secos
hipohidrose	ter preferência por lugares com ar condicionado, usar camisas úmidas (“refrigerar vestes”), ter sempre consigo sprays de água, tomar banho de água gelada, evitar atividade física, uso de colírio, irrigação nasal compensa a diminuição da secreção das glândulas envolvidas, produtos de cuidados da pele em eczema e erupções cutâneas e para a pele seca associada

hipodontia	movimentações ortodônticas, confecção de facetas estéticas, próteses parciais ou totais, reconstrução estética com implantes ósseos integrados.
nutricional	minimizar a dificuldade para mastigar e engolir
reabilitação dentária	melhorar as funções mastigatórias e fonéticas, resgata a autoestima e possibilita melhor integração social
equipe multidisciplinar	manejar problemas psicológicos, otológicos, conjuntivais, hipofisários, respiratórios e gastrointestinais

Prognóstico

- bom, com sobrevida até a idade adulta, desde que seja realizado o tratamento adequado.
- 30% dos meninos morrem até os dois anos de idade devido à infecções respiratórias.

Aconselhamento Genético

- em 95% dos casos o padrão de herança é recessivo ligado ao cromossomo X, e assim, os homens apresentam expressão completa da síndrome. A transmissão ocorre por meio de mulheres portadoras do alelo recessivo, sendo clinicamente assintomáticas ou com leves anomalias.
- 5% apresentam etiologia autossômica dominante ou autossômica recessiva.
- a identificação da herança genética é importante para que possa ser feito o aconselhamento genético à família.

Diagnóstico Diferencial

- deve ser feito com doenças que levam a distúrbios envolvendo, principalmente, o ectoderma.
- a Síndrome Tricorínofalangeana tem um aspecto facial semelhante a displasia ectodérmica hipohidrótica, porém difere pela presença de falanges distais curtas nas mãos, deformidades das articulações interfalangeanas e epífises com forma cônica.

Quadro 5.3.5: Características das diversas displasias ectodérmicas

Características	Hidrótica	Hipohidrótica	Síndrome EEC 1
Herança	autossômica dominante	recessiva ligado ao X	autossômica dominante, com penetrância incompleta, expressividade variável

Tríade clássica	hipotricose, unhas distróficas, hipodontia	hipohidrose, hipotricose, hipodontia	displasia ectodérmica, ectrodactilia, fissura lábio-palatatal
Dentes	hipodontia ou anodontia	hipodontia ou anodontia	normal
Lábios	normais	espessos e evertidos	normal
Glândulas sudoríparas	ativa	escassa ou ausente	normal
Ponte nasal	normal	achatada	normal
Unhas	distróficas	normais	normal
Sobrancelhas	frequentemente ausente	ausente	normal
Cílios, pelos pubianos e pelos axilares	escasso/ausente	variável	normal
Olhos	normal	normal	ausência ou oclusão do ponto lacrimal, ceratopatias, fotofobia, conjuntivites, triquíase e anoftalmia

REFERÊNCIAS

ADAM, M. P. et al. Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia--GeneReviews®.

ALMEIDA, Sandra Flávia Fiorentini de; SOLARI, Helena Parente. Displasia ectodérmica, ectrodactilia e fissura lábio-palatatal: manifestações oculares da síndrome em relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n. 1, p. 125-128, 2007.

ALVES, Mônica; MALKI, Leonardo Tannus; ROCHA, Eduardo Melani. Buphthalmos development in adult: case report. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 75, n. 5, p. 361-362, 2012.

ARAÚJO, Breno F. de et al. Síndrome da displasia ectodérmica anidrótica no período neonatal-relato de caso. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 1, p. 55-58, 2001.

CHELO, David et al. La dysplasie ectodermique anhydrotique: à propos d'un cas au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya, Youndé, Cameroun. **Pan African Medical Journal**, v. 4, n. 1, 2010.

FERREIRA, Christiane Santos et al. Displasia Ectodérmica: relato de caso. **Arquivos em Odontologia**, v. 48, n. 1, 2012.

KUMAR, Kiran et al. An insight into the genesis of hypohidrotic ectodermal dysplasia in a case report. **Case reports in dentistry**, v. 2012, 2012.

LAUGEL-HAUSHALTER, V. et al. From the transcription of genes involved in ectodermal dysplasias to the understanding of associated dental anomalies. **Molecular syndromology**, v. 3, n. 4, p. 158-168, 2012.

LIND, Lisbet K. et al. EDAR mutation in autosomal dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia in two Swedish families. **BMC medical genetics**, v. 7, n. 1, p. 80, 2006.

MACÊDO, Thiago Felipe Oliveira et al. Características clínicas e diagnóstico

da displasia ectodérmica: relato de caso. **Rev. Odontol. Araçatuba (Online)**, p. 27-31, 2013.

MOORE, K.; PERSAUD, T.V.N.; TORCHIA, M.G. **Embrriologia Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

NEVES, Frederico Sampaio et al. Displasia ectodérmica: relato de dois casos clínicos. **Rev. odontol. Univ. Cid. São Paulo (Online)**, 2011.

PRIES, Constance et al. The EEC syndrome. **American Journal of Diseases of Children**, v. 127, n. 6, p. 840-844, 1974.

SARMENTO, Viviane Almeida et al. Displasia ectodérmica: revisão da literatura e relato de casos clínicos. **Sitientibus**, v. 34, p. 87-100, 2006.

SUPRABHA, B. S. Hereditary ectodermal dysplasia: a case report. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 20, n. 1, p. 37, 2002.

VARGHESE, Geetha; SATHYAN, Pradeesh. Hypohidrotic ectodermal dysplasia—a case study. **Oral & Maxillofacial Pathology Journal**, v. 2, n. 1, 2011.

VIEIRA, Evanice Menezes Marçal et al. Tratamento protético de paciente com displasia ectodérmica hipohidrotica. **Archives of Oral Research**, v. 4, n. 2, 2008.

5.4. DOENÇA DE FABRY

CARLOS ALEXANDRE MENEZES GOMES | WILLIAM ARRUDA TAVARES |
ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E75.2– Distúrbios do metabolismo de esfingolípidos e outros distúrbios de depósito de lípidos.

Epidemiologia

- Prevalência: 1/100.000 indivíduos.
- Incidência: 1 em 117.000 - 476.000 nascidos vivos.

Etiologia

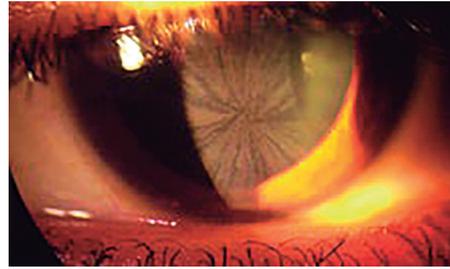
- Doença recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene GLA (Xq21.3-q22) que codifica a enzima alfa-galactosidase A, tornando sua atividade lisossomal deficiente ou ausente e com consequente acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) dentro dos lisossomos, desencadeando uma cascata de eventos celulares, inclusive inflamatórios e imunológicos.

Características clínicas

Quadro 5.4.1: Características clínicas da D. Fabry segundo os sistemas/órgãos afetados

Sistema/ órgãos	Características clínicas
Nervoso	Acroparestesias, surdez, intolerância ao calor/frio, perda auditiva, zumbido, crises febris, muitas vezes, precipitadas por febre, exercício, fadiga, estresse e mudanças rápidas de temperatura, dor que pode ser crises episódicas (“crises de Fabry”) caracterizadas por dor agnizante de origem nas extremidades e irradiando para os membros e outras partes do corpo, e dor crônica caracterizada por parestesias de queimação e formigamento, fadiga, AVC, AIT (ataque isquêmico transitório)
Cardíaco	Hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, arritmias, angina, insuficiência valvar leve, hipertensão arterial
Respiratório	Tosse, dispnéia aos esforços, sibilos, intolerância ao exercício
Olhos	Opacidades da córnea e lenticular, vasculopatia (retina, conjuntiva), córnea verticilata
Trato gastrointestinal	Náusea, vômito, diarreia, inchaço pós-prandial e dor, saciedade precoce, dificuldade em ganhar peso
Rins	Microalbuminúria, proteinúria, capacidade de concentração prejudicada, aumento da excreção urinária de Gb3

Figura 5.4.1: Córnea verticilata na doença de Fabry



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FFabry_disease&psig=AOvVaw1BGumvxCIYB_kGswv20Xsl&ust=1587594540904000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxxqFwoTCljFyenl-ugCFQAAAAAdAAAAABAc

Figura 5.4.2: Angioqueratoma em pacientes com D. Fabry



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbindevvssykdommer.no%2Fen%2Ffabrys-sykdom%2F&psig=AOvVaw1BGumvxCIYB_kGswv20Xsl&ust=1587594540904000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxxqFwoTCljFyenl-ugCFQAAAAAdAAAAABai

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico etiológico

- Homens
 - redução da dosagem sérica da enzima alfa-galactosidase A (GLA)
 - aumento de globotriaosilceramida (Gb3)
 - identificação de variante patogênica no sequenciamento do gene GLA em homens
- Mulheres
 - identificação de variante patogênica no sequenciamento do gene GLA em mulheres

O diagnóstico de co-morbidades

- Os exames serão solicitados por especialistas para avaliar as alterações descritas no quadro 5.4.1.

Tratamento

- tratamento para doença de base
 - terapia de reposição enzimática (TRE) com agalsidase alfa (Replagal®), EV
 - terapia de reposição enzimática (TRE) com agalsidase beta (Fabrazyme®), EV.
 - chaperona com migalastat (Galafold®), VO.

- tratamento convencional
- alívio da dor com analgésicos
- nefroproteção (inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina),
- sintomáticos indicados pelos profissionais da equipe multidisciplinar

Prognóstico

- Depende da gravidade das co-morbidades
- Doença renal terminal e complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares fatais limitam a expectativa de vida dos homens não tratados e mulheres para cerca de 50-70 anos, representando reduções de 20-10 anos, respectivamente, em comparação com a população em geral.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A doença de Fabry tem herança recessiva ligada ao X. Não há transmissão entre homens. Pais afetados passam o gene defeituoso para todas as suas filhas, enquanto as mulheres heterozigotas terão um risco de 50% em cada concepção de transmissão do gene. Os filhos que herdarem o gene mutante da mãe terão a doença, enquanto as filhas serão heterozigotas, que podem ou não desenvolver manifestações da doença.
- Deve ser oferecido aconselhamento genético a todas as famílias que têm algum membro com D. Fabry
- A triagem familiar a partir da genealogia identifica indivíduos em risco que devem fazer exames para estabelecer um diagnóstico de D. Fabry.

Diagnóstico diferencial

- Na infância o diagnóstico diferencial pode ser feito com outras doenças que causam dor como artrite reumatóide, febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Raynaud, dor de crescimento.
- Em adultos pode -se fazer diagnóstico diferencial com esclerose múltipla, doença celíaca.

REFERÊNCIAS

BRANTON, Mary H. et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. **Medicine**, v. 81, n. 2, p. 122-138, 2002.

DAS, A. M.; NAIM, H. Y. Biochemical basis of Fabry disease with emphasis on mitochondrial function and protein trafficking. **Advances in clinical chemistry**, v. 49, p. 57-71, 2009.

DESNICK, R. J.; IOANNOU, Y. A.; ENG, C. M. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**, p. 3733-3774, 2001.

DESNICK, Robert J.; BRADY, Roscoe O. Fabry disease in childhood. **The Journal of pediatrics**, v. 144, n. 5, p. S20-S26, 2004.

GERMAIN, Dominique P. Fabry disease. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 5, n. 1, p. 30, 2010.

HOFFMANN, Bjoern et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 12, p. 1447-1453, 2007.

HOPKIN, Robert J. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. **Pediatric research**, v. 64, n. 5, p. 550-555, 2008.

HWU, Wuh-Liang et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+919G>A (IVS4+ 919G>A). **Human mutation**, v. 30, n. 10, p. 1397-1405, 2009.

LIN, Hsiang-Yu et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 2, n. 5, p. 450-456, 2009.

LÜCKE, Thomas et al. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. **Molecular genetics and metabolism**, v. 82, n. 1, p. 93-97, 2004.

MACDERMOT, K. D.; HOLMES, A.; MINERS, A. H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. **Journal of medical genetics**, v. 38, n. 11, p. 769-775, 2001.

MAIER, Esther M. et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. **Acta Paediatrica**, v. 95, p. 30-38, 2006.

MOON, James C. et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, v. 8, n. 3, p. 479-482, 2006.

NALESCHINSKI, Dennis; ARNING, Kathrin; BARON, Ralf. Fabry disease—Pain doctors have to find the missing ones. **Pain**, v. 145, n. 1, p. 10-11, 2009.

PALECEK, Tomas et al. Association between cardiac energy metabolism and gain of left ventricular mass in Fabry disease. **International journal of cardiology**, v. 144, n. 2, p. 337-339, 2010.

RAMASWAMI, Uma et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. **Acta paediatrica**, v. 95, n. 1, p. 86-92, 2006.

SCHIFFMANN, Raphael et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 7, p. 2102-2111, 2009.

SPADA, Marco et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. **The American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 1, p. 31-40, 2006.

VEDDER, A. C. et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 106-111, 2006.

WILCOX, William R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. **Molecular genetics and metabolism**, v. 93, n. 2, p. 112-128, 2008.

5.5. RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO

LARISSA OLIVEIRA RIBEIRO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: E83.3

Epidemiologia

- causa mais comum de raquitismo hereditário que causam perda renal de fósforo.
- prevalência desconhecida

Etiologia

- causada por mutações no gene PHEX, localizado em Xp22.1.

Características clínicas

- Os sinais típicos de raquitismo em geral são:
- retardo de crescimento
- atraso no fechamento das fontanelas
- craniotabes
- craniosinostose
- rosário raquítico (aumento das articulações costovertebrais)
- aumento do punho
- curvatura distal no rádio e ulna
- escoliose
- curvatura progressiva do fêmur e da tíbia.
- genu valgo/geno varo
- osteopenia
- dor óssea

Figura 5.5.1: Meninas com raquitismo hipofosfatêmico



Fonte: arquivo próprio com permissão

Diagnóstico Laboratorial

- dosagem sérica da fosfatase alcalina aumentada
- hipofosfatemia
- nível sérico de cálcio normal
- níveis séricos do PTH normal
- cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP):

$$(1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = (1 - \text{Pu} \times \text{Creatp} / \text{Pp} \times \text{Creatu}) \times 100$$

Pu= concentração de fósforo urinário

Creatp= concentração de creatinina plasmática

Pp= concentração de fósforo plasmática

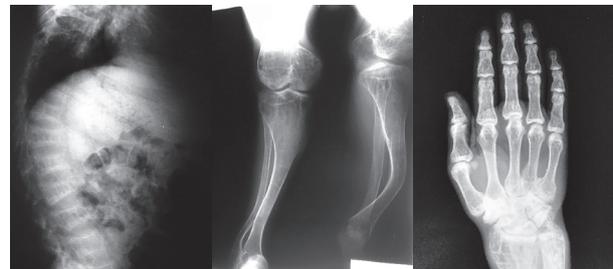
Creatu= concentração de creatinina urinária.

O diagnóstico de Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X baseia-se em fundamentos clínicos, radiológicos e bioquímicos e pode ser confirmado pela demonstração de uma mutação *PHEX*.

Quadro 5.5.1: Achados radiológicos do raquitismo ligado ao X

Achados radiológicos
Alargamento das epífises ósseas
Perda da definição da zona entre a epífise e a metafise
Escavações, cisto e desorganização da placa de crescimento
Diminuição do padrão trabecular
Osteopenia
Pseudofraturas de Looser

Figura 5.5.2: Alterações ósseas no raquitismo hipofosfatêmico



Fonte: arquivo próprio com permissão

Tratamento

- Suplementos orais de fosfato
- análogos ativos de vitamina
- Terapia de reposição enzimática

Prognóstico

- Bom se for realizado tratamento precoce e adequado
- A doença não confere déficit intelectual para os afetados

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

O raquitismo hipofosfatêmico é ligado ao X dominante. Na presença de 1 cromossomo X com a mutação, a doença se manifesta, portanto homens

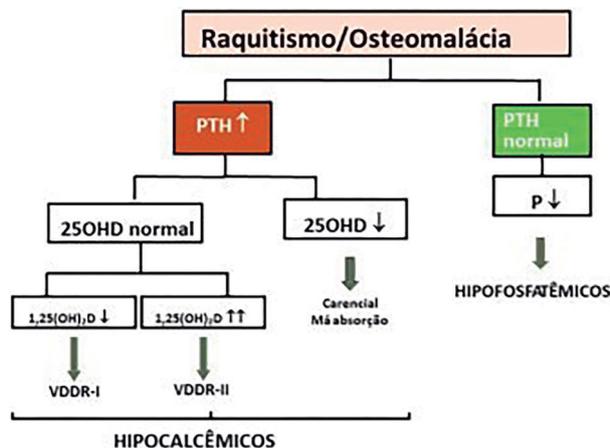
afetados terão todas as filhas afetadas e filhos normais e as mulheres com 1 cromossomo X apresentam a doença e tem risco de 50% de ter filhos afetados, de ambos os sexos.

Diagnóstico diferencial

Quadro 5.5.2: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com raquitismo hipofosfatêmico segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Raquitismo Carencial	hipofosfatemia	Elevada taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRTP), hipocalcemia, deficiência de vitamina D
Síndromes com perda renal isolada de fosfato	hipofosfatemia normocalcemia raquitismo primário.	
Síndrome de Fanconi		Associada à acidose metabólica; Distúrbios hidroeletrolíticos, como proteinúria, aminoacidúria

Figura 5.5.3: Algoritmo de diagnóstico diferencial de raquitismo hipocalcêmico e hipofosfatêmico



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fdrasuzanaveira.med.br%2F2019%2F04%2F30%2Fraquitismo-e-osteomalacia%2F&psig=AOvVaw0a4sqv3SsTbXHXPly-QDfkU&ust=1587596197214000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPjcvPP-ugCFQAAAAAdAAAAABAU>

REFERÊNCIAS

FUKUMOTO, Seiji et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—Proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. **Endocrine Journal**, p. EJ15-0289, 2015.

LAMBERT, A. S.; LINGLART, A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 32, n. 4, p. 455-476, 2018.

MAIA, Marta Liliane de Almeida et al. Hypophosphatemic rickets: case report. **Revista paulista de pediatria**, v. 36, n. 2, p. 242-247, 2018.

MECHICA, José B. Raquitismo e osteomalacia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 457-466, 1999.

MENEZES, C.; CORREA, PHS. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes, mai. 2004.

5.6. SÍNDROME DE RETT

LARISSA PONTES CORREIA | GUILHERME PINHO MORORÓ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: F842

Epidemiologia

- Prevalência = 0,88 / 10.000 meninas.
- É a segunda maior causa de deficiência mental em mulheres (a primeira é Síndrome de Down).

Etiologia

- 70-80% é decorrente de uma doença dominante ligada ao X
- 95-97% das meninas tem a forma típica da doença relacionada a mutação no gene MeCP2 localizado em Xq28 que codifica a proteína 2 de ligação metil-CpG2 que atua no silenciamento de outros genes relacionados com fases específicas do desenvolvimento neuronal.
- outros genes relacionados com a doença são: CDKL5, FOGX1, HCN1, GRIN2B, SLC6A1 e SCN1A.
 - As mutações mais comuns no gene MeCP2 são missense (quadros mais leves) e nonsense (quadros mais graves)

Características clínicas

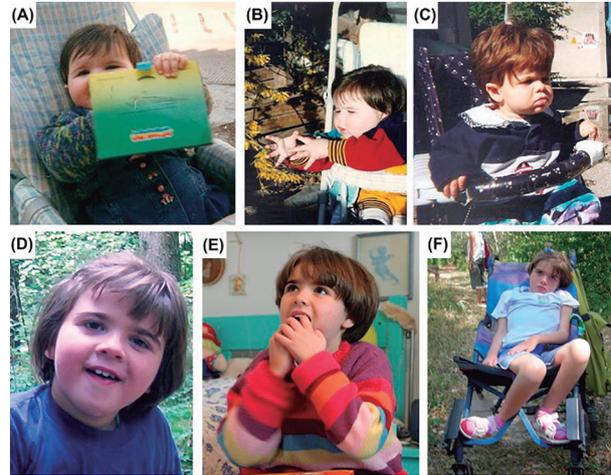
A Síndrome de Rett é uma encefalopatia progressiva, em que algumas manifestações clínicas identificam quatro diferentes estágios clínicos na sua forma clássica (68% dos casos).

Quadro 5.6.1: Estágios da S. Rett segundo o período da vida e suas características clínicas

Estágio	Período da vida	Características
Estagnação Precoce (1)	5-24 meses	alterações na personalidade, atraso no desenvolvimento motor, pouca interação social e desaceleração do crescimento craniano
Rapidamente Destrutivo (2)	1-3 anos	Autismo-like, demência, perda da linguagem, estereotipias manuais, apraxia manual, hiperpneia, choro sem motivos aparentes, irritabilidade crescente, perda da fala adquirida, epilepsias, distúrbios do sono, perda de fôlego, aerofagia, sialorréia
pseudo-estacionário (3)	3-10 anos	progressão lenta, crises epilépticas, bruxismo, apraxia ou ataxia da marcha, melhora de sinais e sintomas

Deterioração motora tarda (4)	>10 anos	perda da deambulação, movimentos involuntários atetóicos e coreicos, deficiência mental grave, distúrbios vasomotores, espasticidade progressiva e atrofia muscular
-------------------------------	----------	---

Figura 5.6.1: Fotos de pacientes do S. Rett



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09780123982704000070&psig=AOvVaw0r5RNNc6EXuXfIXRexZsf6&ust=1587596857264000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCKjnnLPR-ugCFQAAAAAAdAAAAABAZ>

Critérios de inclusão para S. Rett

- desenvolvimento pré-natal e perinatal aparentemente normal
- perímetro cefálico normal ao nascer
- desenvolvimento psicomotor normal nos primeiros 6 meses
- estereotipias manuais
- apraxia da marcha

Critérios que dão suporte ao diagnóstico de S. Rett

- Hiperventilação
- Apneias
- crises epilépticas
- escoliose
- retardo do crescimento
- espasticidade
- distonia
- distúrbios vasomotores
- anormalidades ao eletroencefalograma de sono
- ranger de dentes em vigília
- padrões de sono anormais (despertar noturno, sonolência diurna)
- constipação ou prisão de ventre crônica
- distensão do abdome por ingestão de ar (aerofagia)

Figura 5.6.2: Características clínicas da S. Rett



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpt.slideshare.net%2FRafaellaUvini%2Fsndrome-de-rett-27795132&sig=AOvVaw0r5RNNc6EXuXfIXRexZsf6&ust=1587596857264000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCKjnnLPR-ugCFQAAAAAdAAAAABAJ>

Anomalias Associadas

- epilepsia infantil precoce relacionada a mutações nos genes HCN1 e GRIN2B
- epilepsia e convulsões mioclônico/atônicos e a Síndrome de Pitt-Hopkings associadas a alterações no gene SLC6A1
- Síndrome de Dravet (mutações no gene SCN1A).
- Síndrome das Pernas Inquietas
- Colestase Familiar.
- broncoaspiração.
- refluxo gastroesofágico
- constipação
- osteopenia.

Vale ressaltar que, apesar da existência de poucos casos, ainda assim são relatados meninos com S. Rett, em geral, associados a um quadro encefalopático distinto do quadro clássico da doença.

Crê-se que um dos motivos dessa baixa incidência nos homens, além do fato da doença ser dominante ligada ao Cromossomo X, seja o alto índice de letalidade em meninos com a mutação

Apesar da maioria dos casos ter a forma típica, há formas atípicas:

- variante congênita com disfunção grave no desenvolvimento neuronal desde o nascimento
- variante com a fala preservada
- variante com convulsões precoces e outros sinais e sintomas.

Exames laboratoriais

Quadro 5.6.2: Exames laboratoriais para S. Rett dependendo do tipo de diagnóstico e resultado esperado

Tipo de diagnóstico	Exame	Resultado esperado
etiológico	Sequenciamento do gene por PCR, NGS, exoma	Identificação de variante patogênica sugestiva da doença
acompanhamento	EEG	Descargas epileptiformes durante o sono

Além dos exames citados no quadro o paciente poderá realizar exames de acompanhamento sugeridos pela equipe multidisciplinar a depender da co-morbidade que apresentar.

Tratamento

- Sintomático e de suporte baseado no atendimento de uma equipe multidisciplinar.

Prognóstico

- Não é bom devido a alterações neurológicas graves.
- Quando há mutações pontuais geralmente a forma da doença é clássica, com distúrbios respiratórios relacionados com prognósticos ruins, enquanto a forma sem mutações pontuais tendem a expressar os sintomas mais precocemente.
- A escoliose pode agravar ou ocasionar problemas respiratórios crônicos que comprometem a expansão dos pulmões.
- 70% dos pacientes podem atingir 35 anos de idade, podendo ir até a quinta ou sexta década de vida, mas com graves deficiências.
- A morte desses indivíduos, em geral, está associada a uma causa secundária, como um quadro infeccioso, ou pode ser morte súbita.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Por ser uma enfermidade associada ao cromossomo X e ser dominante ela atinge em uma escala maior meninas.
- A maioria dos casos é esporádica, por mutação nova mas pode ser familiar, herdada do pai na maioria dos casos, podendo se tratar de um mosaicismismo germinativo

Diagnóstico diferencial

Quadro 5.6.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Rett segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
Paralisia cerebral	Alterações neurológicas	S. Rett é progressiva
S. Angelman	Alterações neurológicas	
Autismo	Alterações neurológicas	Tendência a melhorar com a terapia enquanto na S. Rett o quadro neurológico é progressivo
Lipofuscinose neuronal	Algumas alterações neurológicas	Marcha, alteração bioquímica ou molecular característica de lipofuscinose

Deficiência intelectual	Alterações neurológicas	Identificação da causa que levou a deficiência neurológica, não há regressão neurológica como na S. Rett
Hemorragia craniana	Alterações neurológicas	Neuroimagem mostra lesão sugestiva de sangramento
meningite	Alterações neurológicas	Identificação do agente infeccioso, o quadro clínico não tem as fases da S. Rett

REFERÊNCIAS

CHAHROUR, Maria; ZOGHBI, Huda Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. **Neuron**, v. 56, n. 3, p. 422-437, 2007.

LIMA, Fernanda T. de et al. Genotype-phenotype correlation in Brazilian Rett syndrome patients. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 3A, p. 577-584, 2009.

LUCARIELLO, Mario et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. **Human genetics**, v. 135, n. 12, p. 1343-1354, 2016.

MONTEIRO, Carlos Bandeira de Mello et al. Caracterização das habilidades funcionais na síndrome de Rett. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 16, n. 4, p. 341-345, 2009.

NEUL, Jeffrey L. et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. **Annals of neurology**, v. 68, n. 6, p. 944-950, 2010.

NUSSBAUM, R.L. et. al. **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2008.

PAZETO, Talita de Cassia Batista et al. Síndrome de Rett: artigo de revisão. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, v. 13, n. 2, p. 22-34, 2013.

SCHWARTZMAN, JOSÉ SALOMÃO et al. Fenótipo Rett em paciente com cariótipo XXY: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. 4, p. 824-828, 1998.

SCHWARTZMAN, José Salomão et al. The eye-tracking of social stimuli in patients with Rett syndrome and autism spectrum disorders: a pilot study. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 5, p. 402-407, 2015.

SCHWARTZMAN, JOSÉ SALOMÃO. Síndrome de Rett. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 2, p.110-113, jun. 2003.

SIDOLI, Cleverson Tadeu et al. Artrodese de coluna: avaliação da satisfação dos cuidadores de pacientes com Síndrome de Rett. **Coluna/Columna**, v. 9, n. 4, p. 430-434, 2010.

SILVA, Natália Lorena Sousa; PASSOS, Xisto Sena; PARREIRA, Samara Lamounier Santana. Síndrome de Rett: uma revisão da literatura. **J. Health Sci. Inst**, p. 53-57, 2016.

VEIGA, Marielza Fernández; TORALLES, Maria Betânia Pereira. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil. **J. Pediatria (Rio J.)**, p. S55-S62, 2002.

CAPÍTULO 6 HERANÇA MITOCONDRIAL

COORDENADORA: LETÍCIA CHAVES MACEDO

6.1 SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

GABRIEL MELO FERRAZ PESSOA | ISABELE MORENO DE ALENCAR | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: H49.8

Prevalência= 1 - 9: 100.000

Etiologia

- deleções esporádicas (1.3-8.8kb) no DNA mitocondrial (mtDNA).
- duplicação do mtDNA
- As mutações em mtDNA causam alterações na cadeia respiratória, alterando a geração de energia e o acúmulo de metabólitos.
- As proporções relativas de mitocôndrias com mutação podem determinar a idade de início e a intensidade da manifestação clínicas.

Características clínicas

Critérios maiores:

- oftalmoplegia externa progressiva
- retinopatia pigmentar
- bloqueio de condução cardíaca

História natural da doença:

- Os pacientes com Síndrome de Kearns-Sayre são normais ao nascimento e, em geral, têm um desenvolvimento neurológico adequado durante a infância, mas podem existir déficits neuropsicológicos focais específicos, sugerindo comprometimento da percepção visoespacial e déficits executivos associada aos lobos parieto-occipitais e ao córtex pré-frontal, respectivamente.
- Ainda na infância, muitas crianças são acometidas por endocrinopatias múltiplas. Ao longo do desenvolvimento, alterações neuromusculares, como ataxia, espasticidade e hipotonia muscular, são observadas, causando intolerância ao exercício físico.
- A oftalmoplegia externa crônica progressiva e a retinopatia pigmentar, apesar de aparecem

antes dos vinte anos, de progressão lenta. No início, os pacientes podem se queixar de ptose bilateral e simétrica, diplopia e diminuição da acuidade visual. A oftalmoplegia geralmente precede o desenvolvimento de defeitos de condução cardíaca.

- Os pacientes podem desenvolver disfagia por acalasia e acidose metabólica secundária acidose tubular renal, que pode evoluir para falência renal.
- A perda auditiva neurosensorial bilateral, em geral, ocorre nos pacientes que sobrevivem até a quarta década de vida e pode não ser corrigida completamente mesmo com aparelhos auditivos.

Quadro 6.1.1: Características clínicas da Síndrome de Kearns-Sayre segundo os sistemas afetados

Sistemas	Características
neurológico	ataxia cerebelar, déficit cognitivo, aumento de proteínas no líquido cerebroespinal (>100mg/dL), miopatia proximal, disfagia, perda auditiva neurosensorial bilateral, espasticidade, hipotonia muscular
oftalmológico	ptose palpebral, fraqueza dos músculos extraoculares, destruição de bastonetes e atrofia do tecido retiniano, retinose pigmentar, oftalmoplegia externa
cardiológico	bloqueio atrioventricular total, bloqueio de ramo, tempo de condução intraventricular prolongado
endocrinológico	baixa estatura, infertilidade e disfunção gonadal, com atraso da puberdade, diabetes mellitus e alterações tireoideanas
nefrológico	síndrome de De Toni-Debré-Fanconi, nefrite tubulo-intersticial crônica, doenças renais císticas, doença glomerular, falência renal, acidose metabólica



Figura 6.1: Paciente do sexo feminino com Síndrome de Kearns-Sayre



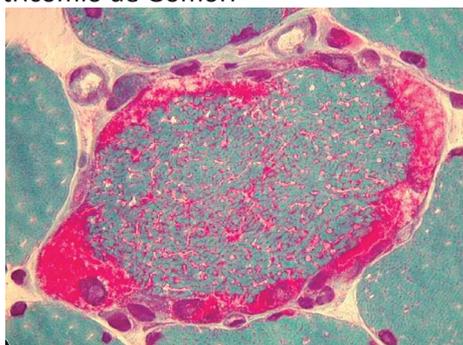
Fonte: Nario et al, 2013

Diagnóstico laboratorial

Quadro 6.1.2: Tipos de exames na Síndrome de Kearns-Sayre e suas características

Tipo	Características
Biopsia muscular	coloração de Gomori demonstra fibras vermelhas anfractuadas (defeitos da citocromo oxidase)
Teste genético	PCR Identifica deleção no mtDNA
Microscopia eletrônica	Identificação de um número aumentado de mitocôndrias apresentam inclusões paracristalinas

Figura 6.2: Biopsia muscular com material corado pelo tricômio de Gomori



*As fibras com borda vermelha de espessura irregular são denominadas "ragged red fibers" que representa o acúmulo de mitocôndrias.
Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/Dscn3443+.jpg>

Tratamento

- sintomático e de suporte.

Quadro 6.1.3: Tipos de tratamento na Síndrome de Kearns-Sayre e suas características

Tipo	Características
Cardiológico	marcapasso cardíaco, ECG e ecocardiograma a cada 6-12m
Audiológico	implantes cocleares e próteses auditivas
Endocrinológico	reposição hormonal quando necessário
Suplementação bioquímica	ácido fólico, antioxidantes, coenzima Q10, L-carnitina
Psiquiátrica	tratamento da depressão
Medidas preventivas	gastrostomia para casos de disfagia grave

Prognóstico

- Depende dos sistemas acometidos
- O bloqueio cardíaco é responsável por 20% da morte dos pacientes

Aconselhamento genético

- Nas doenças mitocôndrias o homem afetado não transmite a seus descendentes pois suas mitocôndrias não participam da fecundação, quando o espermatozóide perde sua cauda.
- Já as mulheres passam suas mitocôndrias com a variante patogênica para seus filhos sejam do sexo masculino ou feminino, porém não se sabe quantas mitocôndrias alteradas serão passadas e isso pode resultar em quadros clínicos mais leves e mais graves na mesma família.

Diagnóstico diferencial

Quadro 6.1.4: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Kearns-Sayre segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Pearson	desenvolvem, posteriormente, a síndrome de Kearns-Sayre	anemia sideroblástica, leucopenia, trombocitopenia e insuficiência pancreática exócrina.
Oftalmoplegia Crônica Externa Progressiva (OCEP)	oftalmoplegia, ptose e discreta fraqueza proximal	Teste molecular
Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios similares a acidentes vasculares cerebrais (MELAS)	Miopatias, envolvimento multissistêmico, cardiomiopatia, diabetes mellitus, ataxia, retinite pigmentosa, defeitos no túbulo renal proximal e acidose láctica	Teste molecular
Miastenia Gravis	Ptose, diplopia devido ao acometimento dos músculos da pálpebra e extra-oculares, inicialmente, clínica semelhante a SKS	autoimune que causa a redução do número de receptores de acetilcolina disponíveis na membrana muscular pós-sináptica

REFERÊNCIAS

1. ZAGO FILHO, Luiz Alberto; SHIOKAWA, Naoye. Síndrome de Kearns-Sayre: relato de dois casos. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 72, n. 1, p. 95-98, fev. 2009. FapUNIFESP (SciELO)

2. DAROFF, Robert B; JANKOVIC, Joseph; MAZZIOTTA, John C.; POMEROY, Scott L. *Bradley's Neurology in clinical practice*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. v. 1.

3. LEAL, Mayela; DHOBLE, Chetan; LEE, Julie; LOPEZ, Deinymar; MENÉNDEZ, Laura Simonne. A rare case of Kearns-Sayre syndrome in a 17-year-old Venezuelan male with bilateral ptosis as the initial presentation. **Oxford medical case reports**, v. 2016, n. 3, p. 34-36, 2016. Doi: 10.1093/omcr/omw007

4. TAYAH, David; ANGELUCCI, Rodrigo I., SAMPAIO, Paulo; REHDER, José Ricardo Carvalho de Lima. Retinose pigmentar. **Arquivos Médico ABC**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 82-86, jul.-dez. 2004.

5. BOSBACH, Simone; KORNBLUM, Cornelia; SCHRÖDER, Rolf; WAGNER, Michael. Executive and visuospatial deficits in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. **Brain**, v. 126, n. 5, p. 1231-1240, 2003. doi: 10.1093/brain/awg101

6. LONG, Dan L. et al. *Medicina interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre: AMGH Ed., 2013. V. 2, p. 3480 – 3486.

7. JUNIOR, de Castro Hélio; PENA, Felipe Montes; RIBEIRO, Mário Luiz; MARTINS, Wolney de Andrade Martins. Síndrome de Kearns-Sayre: Relato de caso. **Insuficiência cardíaca**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, vol. 6, n. 2 p. 92-95, jun. 2011.

8. BRUST, John C. M. *Current Neurologia: diagnóstico e tratamento*. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. p. 574.

9. EMMA, Francesco; BERTINI, Enrico; SALVIATI, Leonardo; MONTINI, Giovanni. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. **Pediatric nephrology**, v. 27, n. 4, p. 539-550, 2012

10. DIMAURO, Salvatore; HIRANO, Michio. Mitochondrial DNA deletion syndromes. **GeneReviews**, Seattle, 2011.

11. GUPTA, Y; SAMBHAV, K.; PHOUGAT, A.; VARSHNEY, A. A report on a rare case of Kearns Sayre-like syndrome. **Nepalese Journal of Ophthalmology**, v. 2, n. 2, p. 160-163, 2010.

12. GREBOS, Sara Patrícia; ALMEIDA, Tatiana de; BARBOSA, Karina Horta; BUQUERA, Michele Agostini; MOREIRA, Ana Tereza Ramos. Miopatia mitocondrial: relato de dois casos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 68, n. 5, p. 675-678, Oct. 2005

13. NASSEH, Ibrahim E.; TENGAN, Célia H.; KIYOMOTO, Beatriz H.; GABBAL, Alberto Alain. Doenças mitocondriais. **Revista Neurociências**, v. 9, n. 2, p. 60-69, 2001.

14. YANOFF, Myron; DUKER, Jay S. *Oftalmologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

6.2. SÍNDROME PEARSON

MATEUS FROTA | STÉPHANIE MAGALHÃES DE CARVALHO PEREIRA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: D64.0

Epidemiologia:

- frequência de 1:1.000.000 de recém-nascidos vivos

Etiologia

- É uma doença genética de herança mitocondrial que afeta diretamente a cadeia respiratória, decorrente de:
 - grandes deleções e rearranjos do DNA mitocondrial (DNAm_t) com defeito na fosforilação oxidativa
 - mutações somáticas esporádicas (5% dos casos)
- Mais de 50% dos pacientes morre antes de 4 anos de idade devido a acidose metabólica, infecções severas, desidratação e falência renal, e os que sobrevivem, geralmente desenvolvem síndrome de Kearns-Sayre, uma outra síndrome de deleção do DNAm_t, por volta dos 20 anos de idade.

Características clínicas

A clínica é bastante heterogênea, com alterações principalmente na medula óssea e no pâncreas exócrino.

Quadro 6.2.1: Características clínicas da S. Pearson segundo sistema afetado

Sistemas	Características
nervoso	acidose láctica, ataxia, convulsões, desordens do movimento, miopatia proximal
hematológico	anemia sideroblástica macrocítica, trombocitopenia, neutropenia, susceptibilidade a infecções
endocrinológico	diabetes mellitus insulino-dependente, diabetes Mellitus neonatal
gastrointestinal	disfunção do pâncreas exócrino
genitourinário	disfunção tubular renal, acidose metabólica

Figura 6.2.1: Menino com S. Pearson



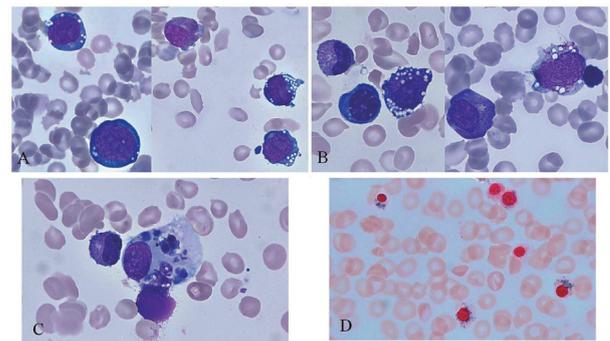
Fonte: my.clevelandclinic.org/-/scassets/images/org/patient-experience/patient-stories/272-3-year-old-champ-and-family-are-champions-for-rare-disease-research/272-3-year-old-champ-and-family-are-champions-for-rare-disease-research-5.ashx?la=en

Diagnóstico Laboratoriais

Quadro 6.2.2: Exames indicados nos casos de S. Pearson segundo as características do exame e o tipo de diagnóstico

Exame	Resultado esperado
genotipagem	Variação patogênica na biópsia muscular, medula óssea ou sangue periférico determinada por deleção de grande tamanho em 66-90% dos casos em DNA mitocondrial ou duplicação do DNA
mielograma	Pancitopenia, presença de sideroblastos, eritropoetina
hemograma completo	Anemia sideroblástica
testes bioquímicos	Alanina, lactato sérico, acidúria orgânica: ácido fumárico e ácido málico aumentado, acidose metabólica, glicemia, dosagem sérica das enzimas pancreáticas e hepáticas sugestiva de disfunção

Figura 6.2.2: Esfregaço de medula óssea mostrando vacúolos (A,B,C) e sideroblastos (D)



Fonte: Park J et al, 2015.

Tratamento

- Sintomático com o objetivo de diminuir a gravidade dos sintomas.

Prognóstico

- Ruim devido a reduzida expectativa de vida e alterações neurológicas.

Aconselhamento genético

- Nas doenças mitocôndrias o homem afetado não transmite a seus descendentes pois suas mitocôndrias não participam da fecundação, quando o espermatozóide perde sua cauda.
- Já as mulheres passam suas mitocôndrias com a variante patogênica para seus filhos sejam do sexo masculino ou feminino, porém não se sabe quantas mitocôndrias alteradas serão passadas e isso pode resultar em quadros clínicos mais leves e mais graves na mesma família.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 6.2.3: Diagnóstico diferencial da síndrome de Pearson segundo sintomas apresentados

Sintomas	Doenças prováveis
insuficiência pancreática exócrina	
comprometimento da medula óssea	aplasia medular, disfunção do sistema hematopoiético, anemia macrocítica
diabetes mellitus	diabetes mellitus neonatal

REFERÊNCIAS

1. CHEN, Xin-Yu; ZHAO, Si-Yu; WANG, Dong; DONG, Chang-Hu; YING, Yang. A novel mitochondrial DNA deletion in a patient with Pearson syndrome and neonatal diabetes mellitus provides insight into disease etiology, severity and progression. **Mitochondrial DNA Part A**, p. 2492-2495, 2014.
2. CRIPPA, Beatrice Letizia; LEON, Eyby; CALHOUN, Amy; LOWICHIK, Amy; PASQUALI, Marzia; LONGO, Nicola. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. **Am J Med Genet A**, p. 621–628, 2015.
3. SATO, Takeshi; MUROYA, Koji; HANAKAWA, Jun-ko; IWANO, Reiko; ASAKURA, Yumi; TANAKA, Yuki-chi; MURAYAMA, Kei; OHTAKE, Akire; HASEGAWA, Tomonobu; ADACHI, Masanori. Clinical manifestations and enzymatic activities of mitochondrial respiratory chain complexes in Pearson marrow-pancreas syndrome with 3-methylglutaconic aciduria: a case report and literature review. **European Journal of Pediatrics**, vol. 174, p. 1593-1602, 2015.
4. WILLIAMS, T. B.; DANIELS, M.; PUTHENVEETIL, G.; CHANG, R.; WANG, R. Y.; ABDENUR, J. E. Pearson syndrome: Unique endocrine manifestations including Neonatal Diabetes and adrenal insufficiency. **Molecular Genetics and Metabolism**, vol. 106, p. 104-107, 2012.
5. FARRUGGIA, Piero; et al. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). **JIMD reports**, vol. 26, p. 37-43, 2016.
6. ALMEIDA, Ester; LOUREIRO, Helena; ALMEIDA, Helena; MACHADO, Maria do Céu; CABRAL, Aguialdo; VITARINHO, Laura. Síndrome de Pearson. Caso clínico. **Acta Pediátrica Portuguesa Sociedade Portuguesa de Pediatria**, vol. 38, n. 2, p. 79-81, 2007.
7. SCHAEFER, G. Bradley; THOMPSON, Júnior James N. Genética médica: uma abordagem integrada. Porto Alegre: **MCGraw-Hill/Artmed**, p. 374, 2015.
8. MANCUSO, Michelangelo; et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. **Journal of Neurology**, vol. 262, p. 1301-1309, 2015.
9. ROGERS, Zora R.; YAISH, Hassan M. Pearson Syndrome. 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/957186-overview#a4>
10. FERNÁNDEZ, José Martínez de Zabarte; ITURRATE, Carmen Rodríguez-Vigil; FACI, Cristina Martín; JIMÉNEZ, Inmaculada García; SANJUAN, Laura Murillo; MELLADO, Ascensión Munoz. Anemia arregenertiva en el lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. **Arch. argent. Pediatr**, vol. 115, 2017.

6.3. DEFICIÊNCIA DE COENZIMA Q10 (COQ10)

JOSEVALDO MONTEIRO MAIA FILHO | LUANA DE OLIVEIRA MEDEIROS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: G71.3 (miopatia mitocondrial)

Epidemiologia

- Dados epidemiológicos escassos
- Incidência < 1:100.000.

Etiologia

- A coenzima Q10 (CoQ10) é um componente lipídico da cadeia respiratória mitocondrial.
- A deficiência de CoQ10 é causada por distúrbio autossômico recessivo ligado ao DNA mitocondrial (mtDNA).
- Os genes que podem ser envolvidos são: APTX, COQ2, COQ4, COQ6, COQ8A, COQ9, PDSS1 e PDSS2.

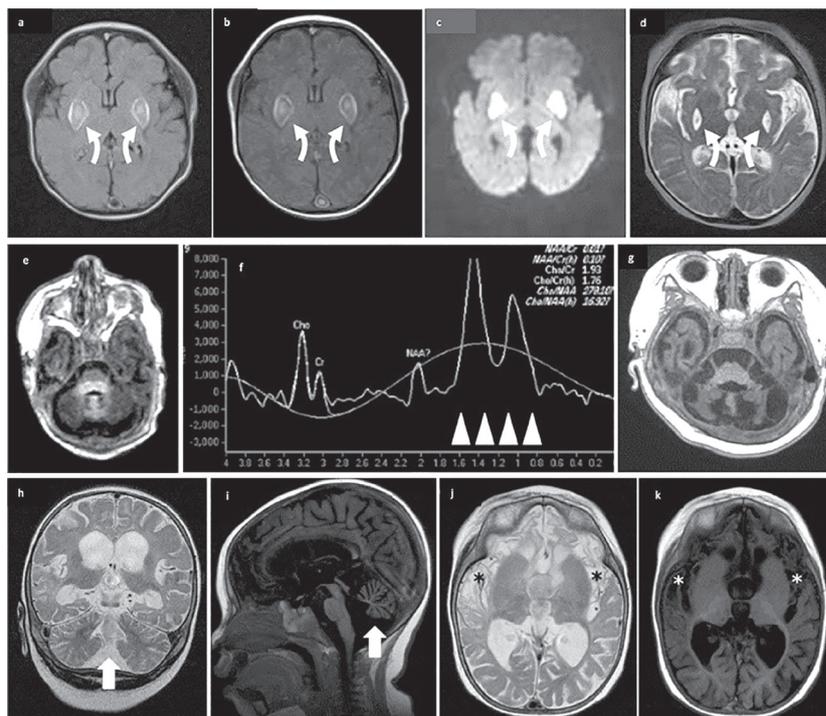
Características clínicas

Esta patologia pode manifestar-se em qualquer idade.

Quadro 6.3.1. Características clínicas da Deficiência de CoQ10 segundo sistemas afetados

Sistemas	Características
Neurológico	Encefalopatia neonatal fatal com hipotonia; Ataxia cerebelar; Disfunção piramidal; Neurodegeneração com falha autonômica; Deficiência Intelectual; Convulsões; Espasticidade; Distonia; Neuropatia periférica; Síndrome de Leigh.
Audiológico	Perda auditiva neurosensorial.
Oftalmológico	Retinopatia; Atrofia Óptica.
Cardiológico	Cardiomiopatia Hipertrófica; Insuficiência Cardíaca;
Nefrológico	Tubulopatias; Síndrome Nefrótica Resistente a Esteróides (SRNS); Progressão para Doença Renal em estado Terminal (DRT).
Locomotor	Miopatia; Fraqueza Muscular; Intolerância ao Exercício.

Figura 6.3.1: RNM crânio de paciente com deficiência primária de CoQ10



Fonte: Yu MH et al, 2019

Diagnóstico laboratorial

Quadro 6.3. 2 – Exames indicados na Deficiência de CoQ10 e suas características.

Exames	Características
Dosagem de lactato	Níveis séricos/plasmáticos: podem ser altos nos pacientes com início neonatal grave. Níveis normais não excluem Deficiência de CoQ10. Dosagem no LCR: mais sensível do que os níveis séricos, mas pode ser normal.
Testes Genéticos	Pode-se realizar exoma, painel multigênico ou teste de um único gene. Espera-se identificar variantes patogênicas bialélicas em um dos genes responsáveis pela codificação de proteínas envolvidas na síntese direta de CoQ10.
Biópsia muscular	Níveis reduzidos de CoQ10 no músculo esquelético; Atividade reduzida dos complexos I+III e II+III da cadeia respiratória mitocondrial; Acúmulo de lipídeos e proliferação mitocondrial.

Tratamento

Quanto mais cedo o tratamento for instituído, melhor o resultado, contudo, vale salientar que se o tratamento já for iniciado com danos neurológicos e renais graves, estas patologias tendem a não responder às medidas.

O tratamento farmacológico consiste em:

- Suplementação da Coenzima Q10;
Dose: 5- 50 mg/Kg/dia;
As formulações solúveis podem ser mais disponíveis.
- Uso de inibidores da ECA
Podem ser usados, concomitantemente à suplementação de CoQ10, nos pacientes com proteinúria.

O transplante renal é uma opção naqueles pacientes que evoluíram com Doença Renal Terminal (DRT).

As demais disfunções (Cardiomiopatia Hipertrófica, Perda Auditiva Neurosensorial e Retinopatia) seguem os seus respectivos tratamentos de rotina.

Prognóstico

- Consiste em um distúrbio progressivo e a progressão depende do gene mutado e do nível de deficiência da CoQ10.
- Crianças com deficiência severa podem chegar ao óbito ainda no período neonatal ou nos primeiros anos de vida.

Aconselhamento Genético

- Forma de herança: autossômica recessiva;
- Pode acontecer mutação *de novo*;
- Como a mutação *de novo* é uma minoria dos casos relatados, há uma grande probabilidade de os pais do paciente serem heterozigotos para a mutação causadora de deficiência de coenzima Q10. Contudo, as pessoas heterozigóticas para esta mutação são assintomáticas.
- Os irmãos de um paciente têm 25% de serem heterozigotos (portadores) para a mutação causadora de deficiência de CoQ10, 50% de serem portadores assintomáticos e 25% de ter a mutação.
- O melhor momento para se discutir os riscos acima mencionados é no planejamento familiar e no planejamento de gestação.
- É importante também, para o devido aconselhamento e investigação diagnóstica, que se conheça a variante genética da família do paciente, identificando qual dos genes citados na **Etiologia** estão mutados. Desta forma, pode-se realizar o teste pré-natal e diagnóstico genético pré-implantação.
- O teste pré-natal deve ser realizado como forma de diagnóstico precoce e preparação para o nascimento de um possível portador da deficiência primária de deficiência de CoQ10.

Diagnóstico Diferencial

- Devido ao quadro sistêmico da doença e sua semelhança com as demais mitocondriopatias, o diagnóstico da Deficiência de CoQ10 é dependente de testes laboratoriais.
- Entre as doenças que devem ser diferenciadas citam-se as Encefalopatias mitocondriais, Síndrome Nefrótica Resistente a Esteroides resultante da mutação de outros genes (genes relacionados à função dos podócitos), Doenças musculares e da Deficiência Secundária de CoQ10.

REFERÊNCIAS

KORNBLUM, Cornelia; DIENER, Hans-christoph; WEIMAR, Christian. Degenerative Erkrankungen. **Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie**, p. 01-19, 2012 Disponível em: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-049l_S1_Mitochondriale_Erkrankungen_2012_abgelaufen.pdf. Acesso em: 30 mar. 2020.

MONTERO, Raquel et al. Analysis of Coenzyme Q10 in muscle and fibroblasts for the diagnosis of CoQ10 deficiency syndromes. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 9, p. 697-700, 2008.

ORPHANET: Deficiência de coenzima Q10 (CoQ10). Deficiência de coenzima Q10 (CoQ10). 2020. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=10380&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=coenzima-Q10--CoQ10-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doenças%20relacionadas=Deficiencia-de-coenzima-Q10--CoQ10-&title=Deficiencia%20de%20coenzima%20Q10%20CoQ10&search=Disease_Search_Simple. Acesso em: 30 mar. 2020.

SALVIATI, Leonardo; TREVISSON, Eva; DOIMO, Mara; NAVAS, Placido. Deficiência de coenzima primária Q10. **GeneReviews**, Seattle, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/>

YU, Mullin Ho-chung; TSANG, Mandy Ho-yin; LAI, Sophie; HO, Matthew Sai-pong; TSE, Donald M. L.; WILLIS, Brooke; KWONG, Anna Ka-yee; CHOU, Yen-yin; LIN, Shuan-pei; QUINZII, Catarina M. Primary coenzyme Q10 deficiency-7: expanded phenotypic spectrum and a founder mutation in southern chinese. **NPJ Genomic Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2019. <http://dx.doi.org/10.1038/s41525-019-0091-x>.

6.4. SÍNDROME DE LEIGH

AMANDA GALDINO CARNEIRO | MARINA VASCONCELOS SAMPAIO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID – 10: G31.8

Epidemiologia

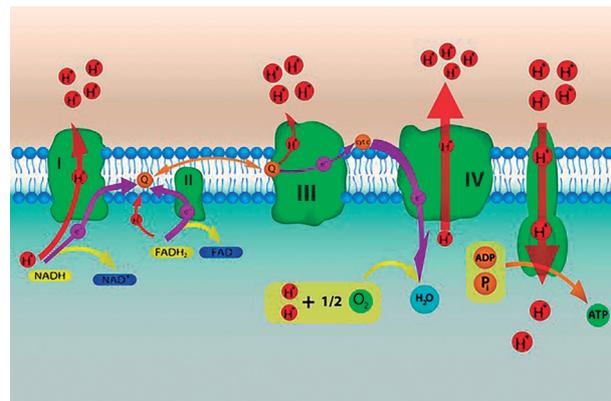
- Doença genética neurometabólica rara, que afeta cerca de 1: 30.000-40.000 indivíduos, embora seja mais frequente em algumas populações.
- A síndrome associada ao DNA mitocondrial é mais rara do que a codificada por genes nucleares, sendo 1: 100.000-140.000 nascimentos.
- Não há prevalência de gênero ou raça.

Etiologia

- A síndrome de Leigh (SL) é considerada uma das formas mais comuns de deficiência do complexo IV (COX), podendo ser originada de mutações no DNA mitocondrial (DNAMt) ou no DNA nuclear (DNAn).
- 70% dos casos de SL surgem devido a mutações que ocorrem no DNAn. Os genes acometidos nesse processo seriam responsáveis pelo controle da função mitocondrial.
- 30% dos casos de SL surge como resultado de uma mutação em qualquer um dos 10 genes do DNAMt. Desses, 15% estão associados à mutação no gene ATP6 MT, responsável pela codificação de uma proteína do complexo V (ATP sintase 6).
- Mutações de ponto podem ocorrer nos genes MT-ND1 e MT CO3

- Para que a doença ocorra, faz-se necessário que pelo menos 95% do DNAMt esteja comprometido.
- Devido aos defeitos na tradução do DNAMt, há a redução das proteínas codificadas por esse DNA e das atividades dos complexos I, III e IV, os quais apresentam subunidades codificadas pelo DNAMt, tornando a doença multissistêmica.
- A SL pode ter uma herança mitocondrial, autossômica recessiva ou ligada ao X.
- Devido à ineficiente produção de energia pelas mitocôndrias do indivíduo afetado associada à elevação do nível sérico de lactato, causando uma acidose láctica, muitas células são afetadas, principalmente as que estão localizadas nas áreas centrais do cérebro, causando necrose celular e alterações nos gânglios basais e em certas partes do tronco cerebral. Há desmielinização do nervo óptico, causando os sinais e sintomas associados à visão.

Figura 6.4.1: Complexo de enzimas na cadeia de transporte de elétrons envolvido em mitocondrioptias



Fonte: <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/oxidative-phosphorylation-electron-transport-chain.jpeg>

Quadro 6.4.1: Exemplos de genes no DNAn que, quando mutados, afetam a função mitocondrial, propiciando a Síndrome de Leigh

Complexo de enzimas na cadeia de transporte de elétrons afetada	Genes
I (NADH-coenzima Q redutase)	<i>NDUFV1, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA10, NDUFA9, NDUFA12, NDUF2, NDUF5, NDUF6, NDUF7, NDUF8, NDUF9, NDUF10, NDUF11, NDUF12, NDUF13, NDUF14, NDUF15, NDUF16, NDUF17, NDUF18, NDUF19, NDUF20, NDUF21, NDUF22, NDUF23, NDUF24, NDUF25, NDUF26, NDUF27, NDUF28, NDUF29, NDUF30, NDUF31, NDUF32, NDUF33, NDUF34, NDUF35, NDUF36, NDUF37, NDUF38, NDUF39, NDUF40, NDUF41, NDUF42, NDUF43, NDUF44, NDUF45, NDUF46, NDUF47, NDUF48, NDUF49, NDUF50, NDUF51, NDUF52, NDUF53, NDUF54, NDUF55, NDUF56, NDUF57, NDUF58, NDUF59, NDUF60, NDUF61, NDUF62, NDUF63, NDUF64, NDUF65, NDUF66, NDUF67, NDUF68, NDUF69, NDUF70, NDUF71, NDUF72, NDUF73, NDUF74, NDUF75, NDUF76, NDUF77, NDUF78, NDUF79, NDUF80, NDUF81, NDUF82, NDUF83, NDUF84, NDUF85, NDUF86, NDUF87, NDUF88, NDUF89, NDUF90, NDUF91, NDUF92, NDUF93, NDUF94, NDUF95, NDUF96, NDUF97, NDUF98, NDUF99, NDUF100</i>
II (ubiquinonredutase succinato)	<i>SdhA, SDHAF1</i>
III (ubiquinone-citocromredutase)	<i>BCS1L, UQCRCQ, TTC19</i>
IV (C citocromo oxidase)	<i>SURF1, COX10, COX15, SCO 2, NDUFA4, PET10, LRPPRC</i>
II + III	<i>PDSS2</i>
I + III + IV	<i>Polg, SUCLG1, SUCLA2, C12orf65, GFM1, TACO1, MTFMT, FARS2, EARS2</i>

Características clínicas

- Os sintomas geralmente aparecem entre 3-12 meses de idade. Após esse período, a doença terá uma deterioração progressiva.
- É raro iniciar em adultos jovens.
- O aparecimento insidioso e progressivo da doença, na maioria dos casos, constitui um fator de alerta, uma vez que, frequentemente, é necessária uma avaliação mais cuidadosa da história do paciente, analisando, episódios febris e submissão a processos cirúrgicos antes das manifestações clínicas, pois o surgimento subagudo e abrupto da Síndrome de Leigh é, muitas vezes, precedido por essas intercorrências.

Quadro 6.4.2: Quadro clínico de deficiência de CoQ10 a depender da faixa etária do paciente

Idade > 1 ano	Idade < 1 ano
choro contínuo	dificuldade na marcha
perda do controle cervical	ataxia
episódios convulsivos	disartria
irritabilidade	regressão intelectual
vômitos	distúrbios da respiração (hiperventilação ou apnéia),
anorexia	oftalmoplegia
hipotonia	nistagmo,
dificuldade ao sugar e deglutir	atrofia óptica
	estrabismo

A doença pode evoluir em apenas um ano nas crianças ou perdurar por muitos anos nos casos mais tardios.

Além das características clínicas principais, é possível destacar outros sinais e sintomas como no quadro 6.4.3.

Quadro 6.4.3: Características clínicas da deficiência de Coq10 segundo sistema afetado

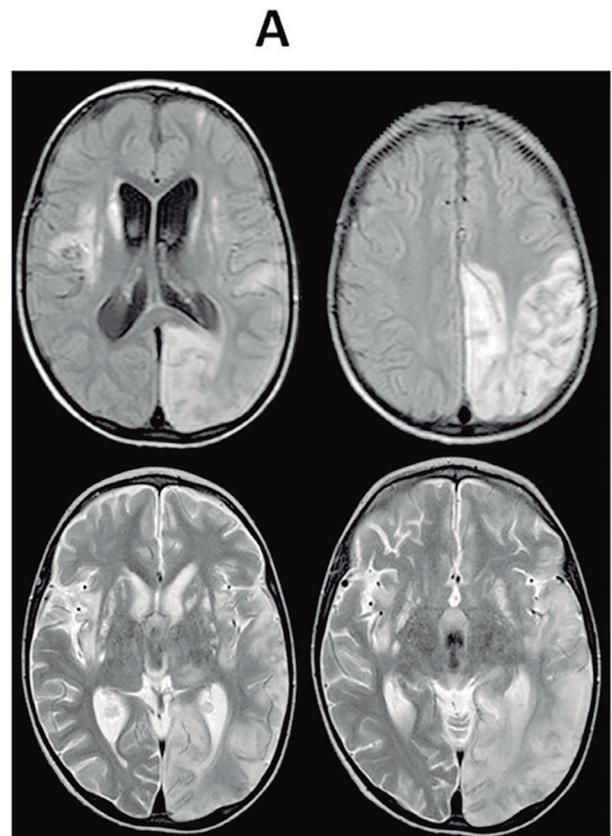
Sistemas/órgãos	Características clínicas
Nervos periféricos	Neuropatia periférica
Muscular	Fraqueza/intolerância ao exercício; oftalmoplegia; ptose palpebral
Oftalmológico	Retinopatia pigmentar, atrofia óptica; catarata
Hematopoético	Anemia sideroblástica
Endocrinologia	Diabetes melitus; Baixa estatura; Hipoparatiroidismo
Cardíaco	Bloqueio de condução; cardiomiopatia
Gastrointestinal	Disfunção pancreática exócrina; Pseudo-obstrução intestinal

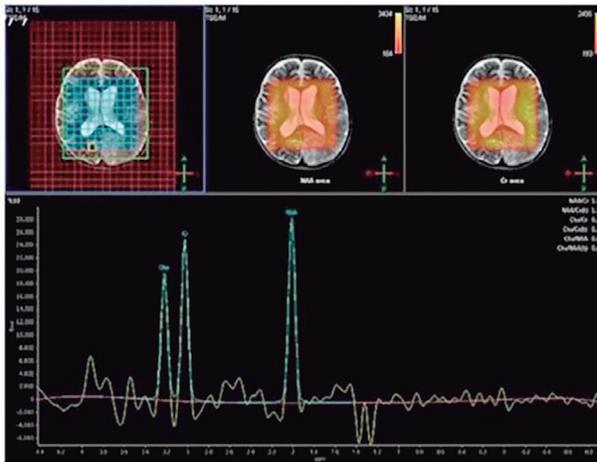
Diagnóstico laboratorial

Quadro 6.4.4: Achados laboratoriais dos exames indicados no diagnóstico da deficiência de CoQ10

Exames	Achados laboratoriais
Ressonância magnética de crânio	lesões focais bilaterais nos gânglios basais e/ou no tronco cerebral (desmielinização)
Tomografia Computadorizada de crânio	imagens hipodensas nos núcleos da base
Bioquímica	níveis elevados de lactato no sangue, razão lactato/piruvato no sangue e no líquor elevada e a hiperlactacidemia provocada por sobrecarga glicídica
Teste de genética molecular (sequenciamento)	Variante patogênica no no DNAmT
Análise das enzimas de cadeias respiratórias por meio de uma biópsia muscular	Alteração sugestiva de mitocondriopatia
Exames de acompanhamento clínico das co-morbidades	Sugestivos das alterações do quadro 6.4.3

Figura 6.4.2: RNM de crânio na D. Leigh (A) e pico de lactato invertido na espectroscopia (B)



B

Fonte: Pereira et al, 2019

Tratamento

- Sintomático, de acordo com as co-morbidades
- Farmacológico
- Objetiva atenuar a sintomatologia da doença
- suplementação com vitamina B1
- uso de conticonvulsivantes para epilepsia, evitando os medicamentos à base de propofol, ácido valpróico, tetraciclina ou barbitúricos, que podem agravar o quadro clínico.
- dieta rica em carboidratos deve ser evitada, pois a metabolização hepática da glicose será prejudicada pelos defeitos na fosforilação oxidativa e na cadeia respiratória.

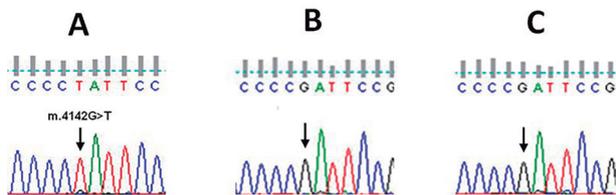
Prognóstico

- Indivíduos que carecem de atividade IV mitocondrial complexa e aqueles com deficiência de piruvato desidrogenase tendem a ter o pior prognóstico e morrem dentro de alguns anos.
- Em crianças, a morte ocorre de 3 a 10 anos após o início dos sintomas da doença.
- Aqueles com deficiências parciais têm um prognóstico melhor e podem viver até os 6-7 anos de idade.
- Alguns sobreviveram até a metade da adolescência.
- A forma da doença de Leigh responsiva a tiamina pode ter maior sobrevida.
- A maioria dos pacientes desenvolve convulsões e disfagia e tornam-se cadeirantes.
- A morte geralmente ocorre como resultado de pneumonia ou infecção grave no primeiro ano de vida.

Aconselhamento genético

- Para realização do aconselhamento genético adequado é importante ter o exame molecular do afetado e as vezes dos pais. Há casos herdados, com maior risco de recorrência e casos “de novo”, em que a alteração não existe nos pais.
- No caso da mutação estar presente no DNA mitocondrial, apenas a mãe pode transmitir a seus filhos, mas algumas mutações estão no DNA nuclear, afetando as mitocôndrias, com risco de recorrência de 25% para os pais se forem portadores assintomático de uma mutação.

Figura 6.4.3 Análise molecular da mutação através do sequenciamento em técnica de Sanger para o afetado (A), mãe do afetado (B) e irmão do afetado (B)



Fonte: Pereira e al, 2019

Diagnóstico diferencial

- Existem várias doenças que parecem com a Síndrome de Leigh como doença de Alpers, Síndrome de Kearns-Sayres (KSS) e síndrome de Pearson, neuropatia de Leber óptica hereditária (LHON), NARP, MELAS, MERRF e oftalmoplegia externa progressiva (PEO). Contudo, o diagnóstico das doenças mitocondriais é possível a partir dos testes moleculares.
- Na doença de início neonatal, um importante diagnóstico diferencial é a asfixia pré-natal/perinatal e kernicterus.
- A Encefalopatia de Wernicke é uma condição geralmente subdiagnosticada causada por deficiência de tiamina, que geralmente afeta crianças e adultos. Nas crianças, as causas são desnutrição, doenças sistêmicas, tais como leucemia aguda, e gastroplastias. Adultos com Síndrome de Wernicke causada pelo alcoolismo tem ataxia, confusão global e oftalmoplegia.
- Outras desordens metabólicas, especialmente acidúrias tem alteração simétrica dos gânglios basais como acidemia metilmalônica, acidemia propiônica e acidúria glutárica tipo I. As doenças cerebrais de armazenamento de ferro ou cobre, doença de Wilson ou mutações nos genes PANK2 e PKAN também podem ser confundidas com a Síndrome de Leigh.

- A deficiência de Biotina é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene SLC19A3 que codifica um transportador de tiamina. Na ressonância magnética incluem lesões bilaterais simétricas no núcleo caudado e putâmen, bem como regiões do córtex e do tronco cerebral, podendo mimetizar a Síndrome de Leigh.

REFERÊNCIAS

- BAERTLING, F.; RODENBURG, R. J.; SCHAPER, J.; SMEITINK, S. I.; KOOPMAN, W.; MAYATEPEK, E. Um Guia para Diagnóstico e Tratamento da Síndrome de Leigh. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, vol. 85, p. 257-265, 2014.
- BRUNONI, Decio; perez, Ana Beatriz Alvarez. Genética Médica: Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. 1. ed. São Paulo: Manole, 2013. 1113 p.
- DIMAURO, Salvatore, SCHON, Eric A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. **The New Journal of Medicine**, vol. 348, n. 26, p. 2656-2668, 2003.
- DIMAURO, Salvatore; MANCUSO, Michelangelo; NAINI, Ali. Mitochondrial encephalomyopathies: therapeutic approach. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 232-245, 2004.
- ELE, J.; LEE, Y.; KIM, S.; ELE, S.; LEE, J.; HAN, S. Manifestações oftalmológicas em paciente com síndrome de Leigh. **British Journal of Ophthalmology**, vol. 99, p. 528-535, 2015
- FINSTERER, Josef. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. **Pediatric Neurology**, vol. 39, p. 223-235, 2008.
- Leigh syndrome. *Genetics Home Reference*. 2016. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/leigh-syndrome>.
- ROMA, Adriano de Carvalho; PEREIRA, Paula Resende Aquino de Assis; DANTAS, Adalmir Morterá. Síndrome de Leigh: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, vol. 71, n. 1, p. 118-121, 2008.
- RAHMAN, Shamima; THORBURN, David. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Overview. **GeneReviews**, 2015.
- SCHMULTZLER, K.; PEREIRA, A.; VILANOVA, L.; GABBAI A.; LIMA J. Encefalopatias crônicas progressivas. Terapêutica e prática pediátrica. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 1690-1699 p.
- FRIEDMAN, S. D.; SHAW, D. W. W.; ISHAK, G.; GROPMAN, A. L.; SANETO, R. P. The use of neuroimaging in the mitochondrial disease. **Dev. Disabil. Res. Rev.**, vol. 16, p. 129-135, 2010.
- NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. Thompson & Thompson – Genética Médica. 7. ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2008. 525 p.
- BAERLING, Fabian; RODENBURG, Richard; SCHAPER, Jörg; SMEITINK, Jan. A guide to diagnosis and treatment of syndrome. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, vol. 85, n. 3, p. 1-9, 2013. doi:10.1136/jnnp-2012-304426
- RAHMAN, S.; BLOK, R.; DAHL, H. Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. **Ann Neurol.**, vol. 39, p. 343–345, 1996.

6.5. MERFF (MYOCLONIC EPILEPSY WITH RAGGED RED FIBERS)

CARLOS OTÁVIO DE ARRUDA BEZERRA FILHO | PIETRO SOLDATELLI DAMO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G71.3

Prevalencia

- 0,9/100.000 (Europa)
- 1/ 100.000 (mundial).

Etiologia

Quadro 6.5.1: Característica das mutações da MERRF segundo a localização, tipo de mutação e suas consequências

Localização da mutação	Tipo de mutação	Consequência da mutação
DNAmt	substituição de A (adenina) por G (guanina) na posição 8344 do gene <i>MK-TK</i> 80-90% dos casos	parada prematura da tradução em cada códon de lisina, levando a um defeito na síntese proteica mitocondrial em mioblastos e fibroblastos do músculo estriado esquelético
DNAmt	substituição de T (timina) para C (citocina) na região 8356 do gene <i>MK-TK</i> (<i>codificação da lisina</i>)	
gene RNAt leucina	transição de adenina para guanina na região 3243 do gene <i>MT-TL1</i>	

Características clínicas

Critérios maiores:

- mioclonia
- crises convulsivas generalizadas
- ataxia
- fibras vermelhas rotas na biópsia de músculo

Os órgãos com elevada demanda basal de energia como cérebro, músculo, nervo, retina, pâncreas, fígado e rim, podem ser mais vulneráveis, sendo seu funcionamento comprometido quando o fornecimento de ATP está diminuído.

Quadro 6.5.2: Manifestações clínicas de acordo com a frequência na MERRF

Manifestações clínicas	Afetados (%)
surdez neurossensorial, miopatia, neuropatia periférica, demência, baixa estatura, intolerância à atividade física, atrofia óptica, cardiomiopatia com síndrome de Wolff-Parkinson-White	>50%

cardiomiopatia, retinopatia pigmentar, sinais piramidais, oftalmoplegia, múltiplos lipomas.	<50%
síndrome da morte súbita do lactente, disfonía espasmódica, dor muscular ao relaxamento, mioclonia, epilepsia e ataxia sem fibras rotas vermelhas, parkinsonismo, ataxia de início infantil, necrose putaminal bilateral na RNM cerebral, insuficiência respiratória súbita em adultos, doença desmielinizante do sistema nervoso central e periférico aguda, episódios AVC-like, fraqueza da musculatura proximal	raro

Figura 6.5.1: Paciente adulta do sexo feminino com MERRF



Fonte: arquivo próprio cm permissão

Quadro 6.5.3: Manifestações clínicas da MERRF segundo o sistema acometido

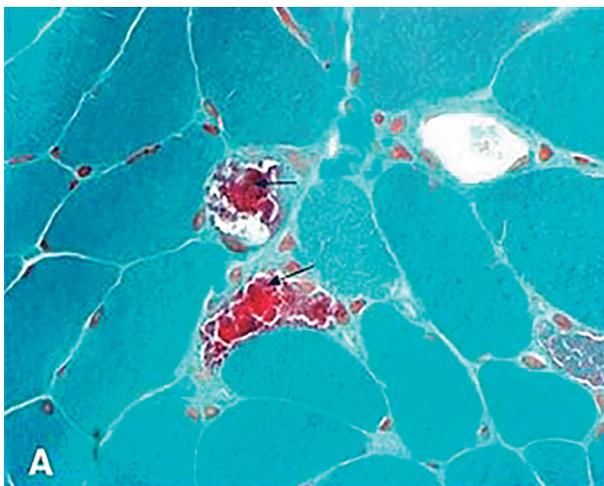
Sistemas	Manifestação clínica
nervoso	enxaqueca atípica, demência, convulsões, ataxia e distúrbios do movimento.
muscular	miopatia de desenvolvimento simétrico e bilateral, podendo envolver a pálpebra e músculos extraoculares, aumento de CPK, cólicas, dores abdominais, câibras, anorexia, perda de peso e baixa motilidade do estômago/esôfago
ocular	retinite pigmentosa e atrofia óptica
cardíaco	miocardiopatia
hepático	alteração da gliconeogênese e oxidação dos ácidos graxos
renal	incapacidade de reabsorver aminoácidos e eletrólitos após a filtração, especialmente em bebês
endocrinológico	hipermetabolismo, diabetes mellitus, insuficiência adrenal, hipoparatiroidismo, hipo/hipertireoidismo, insuficiência ovariana primária, amenorréia primária e secundária, insuficiência testicular primária, baixa libido, disfunção erétil, espermatozoides imaturos e baixa estatura

Exames laboratoriais

Quadro 6.5.4: Exames indicados nos casos de MERRF segundo seu objetivo

Exame	Objetivo
RNM de crânio	Mostrar alteração de substância cinzenta no início e de substância branca nos estágios mais avançados, atrofia cerebral, de cerebelo e tronco cerebral em estágios avançados
Estudos bioquímicos	Identificar ácido láctico elevado no sangue e líquido cefalorraquidiano, aumento de CPK, alterações endocrinológicas
Eletroencefalograma	Reconhecer atividade epiléptica
Eletroneuromiografia	Avaliar alterações em fibras musculares
Estudos de condução nervosa	Mostrar presença de neuropatia axonal motora e sensorial
Biópsia muscular	Detectar a presença de fibras rotas vermelhas (92%)
Estudo genético	Detectar a mutação específica para a doença

Figura 6.5.2: Biópsia muscular mostrando fibras vermelhas rotas em MERRF



Fonte: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/df/Ragged_red_fibers_in_MELAS.jpg/450px-Ragged_red_fibers_in_MELAS.jpg

Tratamento

- Não há tratamento específico, o tratamento é sintomático
- As intervenções terapêuticas disponíveis não são capazes de afetar a progressão da doença.
- Medicamentos com potencial para aumentar a toxicidade mitocondrial devem ser reconhecidos e evitados

- Fármacos como ubidecarenona, vitaminas do complexo B e L-carnitina destinam-se a melhorar o funcionamento da cadeia respiratória ou a reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio resultantes do metabolismo mitocondrial interrompido.
- A mioclonia é frequentemente refratária ao tratamento convencional, mas o clonazepam e a zonisamida podem ser utilizados
- O manejo da epilepsia inclui drogas antiepilépticas, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, benzodiazepínicos e zonisamida. O valproato é o fármaco anti-epiléptico de primeira linha para convulsões generalizadas e anomalias mioclônicas epileptiformes. O ácido valproico é considerado um dos fármacos de primeira escolha na epilepsia mioclônica progressiva, mas inibe a captação de carnitina e deve ser usado com cautela ao tratar pacientes com MERRF. Sempre que possível, deve ser combinado com L-carnitina para prevenir o agravamento da disfunção mitocondrial.

Prognóstico

- depende das manifestações clínicas secundárias à cada paciente afetado.
- pacientes com miopatia e neuropatia apresentam um prognóstico pior.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Cerca de 80% dos casos possui história familiar compatível com herança materna, mas nem todos os parentes maternos são portadores da doença.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da MERRF se baseia nas doenças que envolvem o gene POLG e em doenças que mimetizam alguns dos seus sintomas.

Quadro 6.5.5: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com MERRF segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhanças	Diferenças
<i>Myoclonic Epilepsy Myopathy Sensory Ataxia (MEMSA)</i>	epilepsia, miopatia, ataxia Polineuropatia sensorial subclínica que resulta em ataxia é o primeiro sinal da doença; convulsões mioclônicas são muitas vezes focais se tornam generalizadas ao longo do tempo, pode haver encefalopatia progressiva	sem oftalmoplegia; ensaios histoquímicos do músculo sem fibras rotas vermelhas
<i>Ataxia Neuropathy Spectrum</i>	apresenta-se desde o início da adolescência até o final da terceira década, e pode ser o mais difícil de diagnosticar; pode haver oftalmoplegia externa progressiva, comprometimento cognitivo leve, movimentos involuntários, sintomas psiquiátricos, mioclonia, cegueira, perda auditiva e comprometimento hepático	sem miopatia
MELAS (Mitochondrial-Encephalopathy-Lactic Acidosis-Stroke)	distúrbio multissistêmico com início na infância, desenvolvimento psicomotor precoce normal, baixa estatura, perda auditiva neurossensorial, convulsões tônico-clônicas generalizadas, cefaléia recorrente, anorexia, vômitos recorrentes, intolerância ao exercício ou a fraqueza do membro proximal pode ser a manifestação inicial.	convulsões episódios semelhantes a AVC, hemiparesia transitória ou cegueira cortical
Distrofia miotônica	afeta o músculo esquelético e liso comprometendo olhos, coração, sistema endócrino e sistema nervoso central.	teste molecular para distrofia miotônica (PCR)
Distrofia muscular oculofaríngea	fraqueza muscular	envolvimento tardio de pequenos músculos distintos da pálpebra causando ptose (bilateral) e da faringe causando disfagia geralmente na quinta década
Miastenia gravis	fraqueza muscular flutuante, ptose palpebral, alteração de fala e deglutição, diplopia, fraqueza nos membros e fraqueza respiratória	exames laboratoriais típicos de miastenia gravis

REFERÊNCIAS

ARRUDA, Walter O.; et al. Mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 48, n. 1, p.32-43, 1990.

CANAFOLIA, L.; FRANCESCHETTI, S.; ANTOZZI, C.; CARRACA, F.; FARINA, L.; GRANATA, T.; LAMANTEA, E.; SAVOJARDO, M.; UZIEL, G.; VILLANI, F.; ZEVIANI, M.; AVANZINI, G. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. **Neurology**, vol. 56, n. 10, p.1340-1346, 2001.

CHANDRA, S.; ISSAC, T.; GAYATHRI N.; GUPTA, N.; ABBAS M. A typical case of myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) and the lessons learned. **J Postgrad Med**, vol. 61, n. 3, p. 200-202, 2015.

COHEN, Bruce H.; et al. Neuromuscular and Systemic Presentations in Adults: diagnoses beyond MERRF and MELAS. **Neurotherapeutics**, v. 10, n. 2, p.227-242, 2013.

DIMAURO, Salvatore; HIRANO, Michio. MERRF. **GeneReviews**, Seattle, p. 1993-2017, 2003.

LIU, Chi-hung; et al. Prognosis of symptomatic patients with the A3243G mutation of mitochondrial DNA. **Journal Of The Formosan Medical Association**, v. 111, n. 9, p.489-494, 2012.

LORENZONI, Paulo José; et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red

fibers) be the diagnosis?. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 10, p.803-811, 2014.

MANCUSO, M.; et al. A novel mitochondrial tRNAPhe mutation causes MERRF syndrome. **American academy of neurology**, v. 62, n.1, p. 2119–2121, 2004.

REMES, A. M.; et al. Epidemiology of the mitochondrial DNA 8344A>G mutation for the myoclonus epilepsy and ragged red fibres (MERRF) syndrome. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 8, p.1157-1161, 2003.

SHOFFNER, John M.; et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNALys mutation. **Cell**, v. 61, n. 6, p.931-937, 1990.

STUMPF, J. D.; et al. Clinical and Molecular Features of POLG-Related Mitochondrial Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives In Biology**, v. 5, n. 4, p.1-17, 1 abr. 2013.

WU, Shi-bei; et al. Mitochondrial DNA Mutation-Elicited Oxidative Stress, Oxidative Damage, and Altered Gene Expression in Cultured Cells of Patients with MERRF Syndrome. **Molecular Neurobiology**, v. 41, n. 2-3, p.256-266, 2010.

YU, Xue-fan; MIAO, Jing; LI, Yan; JIANG, Xin-mei; MA, Yu-gang; MENG, Hong-mei. Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers: A case report. **Experimental and Therapeutic Medicine**, vol. 9, n. 2, p. 432-434, 2015.

6.6. MELAS (MIOPATIA MITOCONDRIAL, ENCEFALOPATIA, ACIDOSE LÁTICA E EPISÓDIOS SEMELHANTES A ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL)

HERCULANO PONTES BARROS RIBEIRO | AMANDA GADELHA MONT'ALVERNE | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G71.3: Miopatia mitocondrial não classificada em outra parte

Epidemiologia

- As doenças mitocondriais têm uma prevalência aproximada de 1/ 4.000 em todo o mundo, sendo MELAS a mais frequente, no entanto não temos dados epidemiológicos no Brasil.

ETIOLOGIA

- MELAS é uma das doenças mitocondriais de herança materna mais frequentes.
- 80% dos casos decorre de uma mutação pontual em 3243A-G no mtDNA do gene MTTL1, que condiciona a disfunção da cadeia respiratória, com a consequente alteração na produção de energia.
- Há um amplo quadro de manifestações multisistêmicas e os órgãos mais afetados são aqueles com maiores exigências energéticas, como o sistema nervoso, com convulsões, epilepsia, demência, cefaleias recorrentes, perda auditiva e atraso cognitivo, cuja etiologia se pensa estar nos pseudo-infartos.
- O envolvimento muscular, cardíaco, gastrointestinal e endócrino é frequente.

Características clínicas

Quadro 6.6.1.: Critérios de diagnóstico de MELAS (Hirano, 1992)

Critérios Absolutos*	Critérios de apoio**
Encefalopatia (demência e/ou convulsões)	Desenvolvimento normal
AVC em idade jovem (<40anos)	Dor de cabeça recorrente
disfunção mitocondrial (acidose láctica ou fibras vermelhas na biópsia muscular)	Vômito recorrente

* todos os critérios absolutos e ** 2 critérios de apoio devem estar presentes.

Quadro 6.6.2: Critérios clínicos para diagnóstico de MELAS (1992)

- 1) episódios semelhantes a AVC < 40 anos de idade
 - 2) encefalopatia caracterizada por convulsões e/ou demência
 - 3) miopatia mitocondrial com acidose láctica e/ou fibras vermelhas irregulares.
- E pelo menos 2 dos seguintes critérios:
- 1) desenvolvimento psicomotor inicial normal
 - 2) cefaleias recorrentes
 - 3) episódios recorrentes de vômitos

Importante:

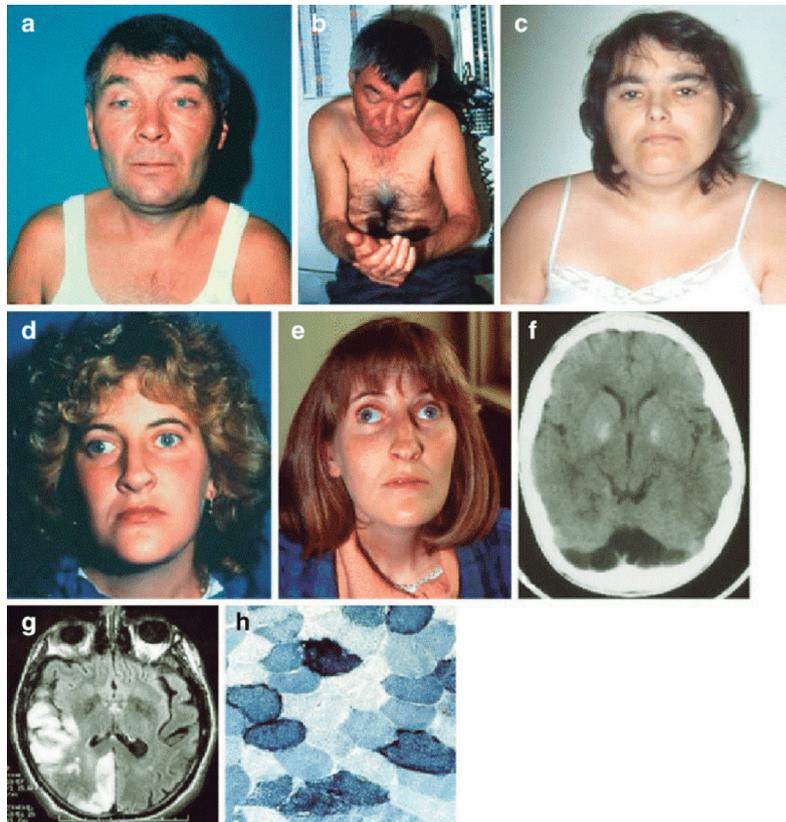
- Os sintomas clínicos são muito variáveis.
- Alguns achados clínicos podem estar ausentes no estágio inicial da doença.
- Geralmente, a doença aparece na infância e no início da vida adulta
- Cefaléia ocorre na maioria dos afetados e são graves durante a fase aguda do AVC.
- Pode haver demência progressiva associada a má perfusão cerebral com acentuada atrofia cortical na fase crônica da doença, sem necessariamente ter sinais de AVC.
- Comprometimento multissistêmico: manifestações psiquiátricas, ataxia cerebelar, mioclonia, neuropatia, anormalidades da motilidade ocular, intolerância ao exercício, retinopatia pigmentar, atrofia óptica, surdez, baixa estatura, diabetes mellitus, alteração da condução cardíaca, cardiomiopatia, vômitos cíclicos ou recorrentes, incapacidade de ganhar peso.

Quadro 6.6.3: Manifestações Clínicas em MELAS

Manifestações	Frequência
Episódios de AVC Demência Epilepsia Acidemia láctica Fibras vermelhas irregulares na biópsia muscular	≥90%
Hemiparesia Perda de visão cortical Cefaléias recorrentes Deficiência auditiva Fraqueza muscular	7-89%
Neuropatia periférica Dificuldade de aprendizagem Comprometimento da memória Vômito recorrente Baixa estatura	50-74%
Calcificação dos gânglios da base Mioclonia Ataxia Consciência alterada episódica Perturbação da marcha Depressão Ansiedade Transtornos psicóticos Diabetes mellitus (tipo 1 ou 2)	25-49%

Convulsões Cefaléias recorrentes Episódios de AVC Perda de visão cortical Fraqueza muscular Vômito recorrente Baixa estatura	≥ 25%
Atrofia óptica Retinopatia pigmentar Oftalmoplegia externa progressiva Atraso no desenvolvimento motor Cardiomiopatia Anormalidades de condução cardíaca Nefropatia Vitiligo	<25%
Consciência alterada Mentalização prejudicada Deficiência auditiva Diabetes mellitus (tipo 1 ou 2)	10-24%
Atraso de desenvolvimento Febre	<10%

Figura 6.6.1: Imagem de indivíduos com MELAS, RNM crânio e biópsia muscular sugestivas da doença



Fonte: Angelini C, 2014

Diagnóstico laboratorial

Quadro 6.6.4: Critérios diagnósticos de MELAS incluindo diagnóstico laboratorial

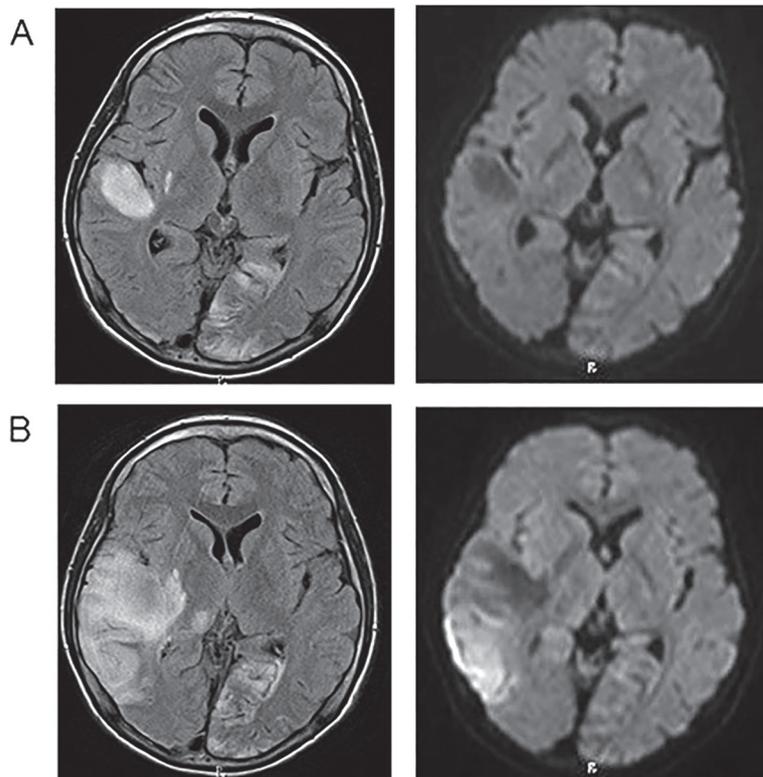
Categoria A: achados clínicos de episódios de AVC	Categoria B: disfunção mitocondrial
Dor de cabeça com vômitos	Os níveis elevados de lactato no plasma e/ou LCR
Convulsões	anormalidades mitocondriais em biópsia muscular
Hemiplegia	mutação do gene relacionadas com MELAS
Cegueira cortical ou hemianopsia	
Lesão focal aguda em neuroimagem*	

MELAS definitivo: 2 da categoria A + 2 da categoria B;

MELAS sugestivo: 1 da categoria A + 2 da categoria B

- Acompanhamento clínico: Avaliações anuais oftalmológica, audiológica, cardiológica (eletrocardiograma e ecocardiograma) e endocrinológicas (glicemia de jejum e TSH) são recomendadas.

Figura 6.6.2: Neuroimagem em MELAS



Fonte: https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2Fs41439-018-0026-6-&psig-AOVVaw3yt7dY7fzeP8WvFb5Et4qe&ust=1587602908685000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqxFwoTCODF_P7n-ugCF-QAAAAAdAAAAABAD

Tratamento

Recomendações para o manejo de episódios semelhantes ao AVC em MELAS

Durante o episódio agudo, recomenda-se para dar um bolus de arginina EV = 500 mg/kg para crianças ou 10 g/m² para adultos no prazo de três horas do início dos sintomas, seguido pela administração de um análogo dosagem de arginina EV contínuo durante 24 horas após 3-5 dias.

Uma vez que um indivíduo com MELAS tenha o primeiro episódio semelhante a um derrame, a arginina deve ser administrada profilaticamente para reduzir o risco de episódios recorrentes semelhantes ao AVC.

Quadro 6.6.5: Tratamento medicamentoso de MELAS

Medicação	Posologia
CoQ10	Crianças: 5-10 mg/kg/dia Adultos: 200-400 mg/dia em 3 doses fracionadas
L-carnitina	Crianças: 100 mg/kg/dia Adultos: 3 g/dia em 3 doses fracionadas
Creatina	Crianças: 100 mg/kg/dia Adultos: 2-5 g/dia em 3 doses fracionadas

Quadro 6.6.6: Tratamento de MELAS segundo as manifestações clínicas

Manifestação	Tratamento	Considerações
Ptose palpebral	Terapia padrão	Pálpebras “muletas”, blefaroplastia, implante de pálpebras no músculo frontal.
Perda de audição neurossensorial	Terapia padrão	Implante coclear
Cardiomiopatia	Terapia farmacológica padrão	Por cardiologista
Defeitos de condução cardíaca		
Nefropatia	Terapia padrão	Por nefrologista
Intolerância ao exercício e fraqueza	Exercício aeróbico	Por fisioterapeuta
Episódios de AVC	Terapêutica com arginina	Por fisioterapia e terapia ocupacional após a fase aguda
Convulsões	Terapia tradicional	Evite o ácido valpróico.
Enxaqueca	Analgésicos padrão	
Diabetes Mellitus	Modificação dietética	Por nutricionista
	Agentes hipoglicemiantes orais	Evite a metformina
	Terapia com insulina	Por endocrinologista

Prognóstico

- Depende do comprometimento clínico.
- O desfecho clínico dos episódios de AVC é mais benigno, com melhora dos sintomas em poucos meses
- Os sintomas relacionados à encefalopatia, como demência e convulsões, podem piorar progressivamente.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- é transmitido por herança materna, mas o probando pode ter uma variante patogênica mitocondrial somática de novo.

Risco para os familiares:

- O pai de um probando não possui a variante patogênica do mtDNA por que as mitocôndrias paternas não participam da fecundação.
- Geralmente a mãe tem a variante patogênica do DNAm, podendo ou não ter sintomas da doença; a variante patogênica pode ser indetectável no mtDNA de leucócitos e pode ser detectada em outros tecidos como a mucosa bucal, fibroblastos da pele cultivados, folículos pilosos, sedimento urinário ou músculo esquelético (mais confiável).
- O risco para os irmãos do afetado depende do status genético da mãe. Se a mãe tiver a variante patogênica do DNAm, todos os irmãos do probando herdarão a variante patogênica do DNAm e poderão ou não apresentar sintomas. Não temos como prever quantas mitocôndrias com a variante patogênica cada irmão receberá.
- Homens afetados não transmitem para seus filhos do sexo masculino a variante patogênica
- Mulheres com níveis mais altos de mtDNA mutado no sangue podem ter uma maior probabilidade de ter filhos afetados.

Diagnóstico diferencial

1. MELAS deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os AVC agudo em pessoas jovens, juntamente com doença cardíaca, carótida ou doenças vertebral, doença falciforme, vasculopatias, discrasias lipoproteína, trombose venosa, doença de Moyamoya, enxaqueca complicada (como enxaqueca hemiplérgica familiar), doença de Fabry, homocistinúria causada por deficiência de beta-sintase da cistationina.
2. episódios de AVC-like também podem ser associados a outras doenças mitocondriais, incluindo PEO, síndrome Kearns-Sayre, MERRF,

síndrome de Leigh, neuropatia óptica, diabetes mellitus herdada da mãe com ou sem surdez. Além disso, alguns pacientes apresentam MELAS com mutações nos genes do DNA nuclear, como POLG.

3. os erros inatos do metabolismo causam encefalopatias progressivas, como adrenoleucodistrofia ligada ao X, leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe, gangliosidose GM1, gangliosidose GM2, doença de Fabry, doença de Niemann Pick tipo C, aminoacidopatias, distúrbios de ácidos orgânicos.

REFERÊNCIAS

EL-HATTAB, Ayman W.; et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. **Molecular genetics and metabolism**, v. 116, n. 1-2, p. 4-12, 2015.

El-Hattab, Ayman W.; Almannai, M.; Scaglia, F. MELAS. **GeneReviews**, Seattle, p. 1993-2019, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>

HIRANO, Michio; et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. **Neuromuscular Disorders**, v. 2, n. 2, p. 125-135, 1992.

LORENZONI, Paulo José; et al. MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 3A, p. 668-676, 2009.

LORENZONI, Paulo José; et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 11, p. 959-967, 2015.

MARQUES, Miguel Barros. Melas: da queima ao laboratório. 2018.

NASSEH, Ibrahim E.; et al. Doenças mitocondriais. **Rev Neurociências**, v. 9, n. 2, p. 60-9, 2001.

ANGELINI, Corrado. MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes). **Genetic Neuromuscular Disorders**. Springer, p. 233-238, 2014.

CAPÍTULO 7 HERANÇA MULTIFATORIAL

COORDENADORA: DAVI TORQUATO DE ARAÚJO GONÇALVES

7.1. AUTISMO OU TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

JÚLIA COUTO RORIZ LOIOLA | ALINE FARIAS ALEXANDRE | VICTORIA PINHEIRO SILVEIRA PRATA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: F84.0 – Autismo Infantil;

F84.1 – Autismo Atípico

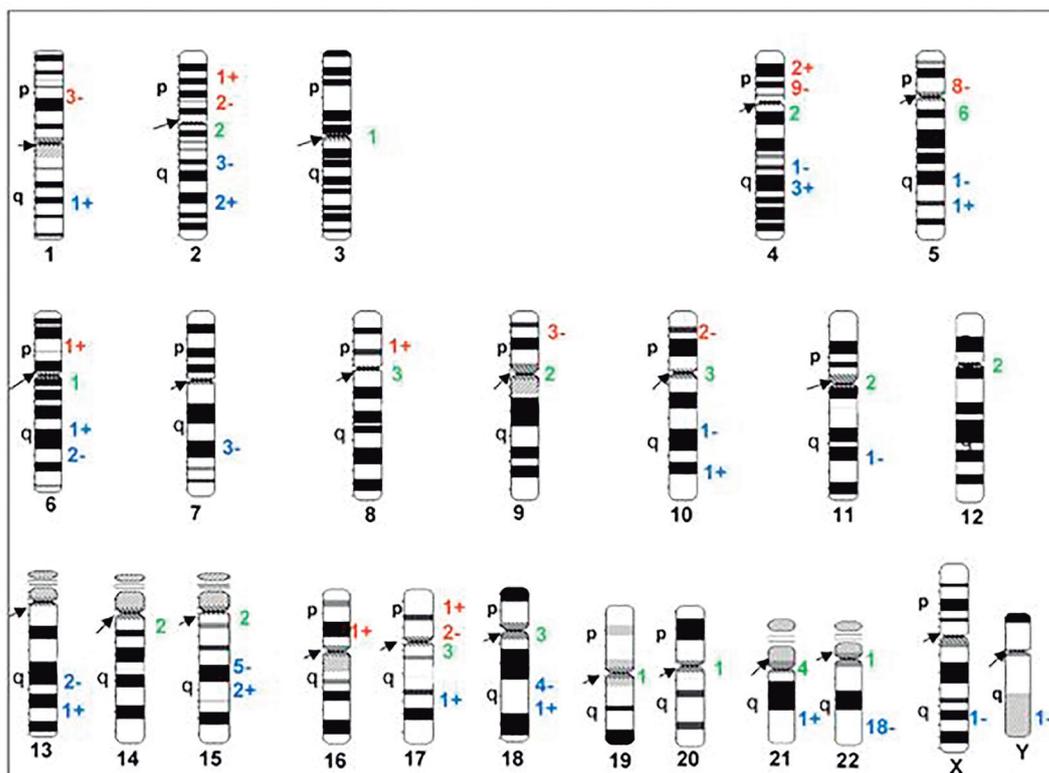
Prevalência

- 70/10.000 habitantes
- mais frequente no sexo masculino (4x)

Etiologia

- herança multifatorial
- hereditário em 50-90% dos casos
- variantes em > 400 genes e CNV (copy number variations), que correspondem a eventos de deleção e duplicação podem estar envolvidos.

Figura 7.1.1: Variantes genéticas em genes candidatos para autismo





Características clínicas

- déficit na comunicação e interação social em múltiplos contextos
- padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades.

Quadro 7.1.1: Clínica preponderante para diagnóstico de Autismo nas diversas fases da vida.

Principais	Transtorno de linguagem, ansiedade, fixações e fascinações direcionadas e intensas, rituais elaborados e rotinas.
Infância	Transtornos comportamentais, falta de interesse em interações sociais. Pode ocorrer platôs ou regressão no desenvolvimento, com uma deteriorização gradual ou relativamente rápida em comportamentos sociais ou uso da linguagem.
Adolescência	Maioria dos pacientes apresentam melhora no comportamento.
Adulto	Indivíduo com níveis de prejuízo menores podem ser capazes de funcionar com independência, podem continuar socialmente ingênuos e vulneráveis, com dificuldades para organizar as demandas práticas sem ajuda, mais propensos a ansiedade e depressão.

Quadro 7.1.2: Níveis de gravidade para Transtorno do Espectro Autista segundo a comunicação social e os comportamentos restritos e repetitivos

Nível de gravidade	Comunicação social	Comportamentos restritos e repetitivos
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Na ausência de apoio, déficits na comunicação social causam prejuízos notáveis. • Dificuldade para iniciar interações sociais e exemplos claros de respostas atípicas. • Interesse reduzido por interações sociais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflexibilidade de comportamento causa interferência significativa no funcionamento em um ou mais contextos. • Dificuldade em trocar de atividade. • Problemas para organização e planejamento são obstáculos a independência.

Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits graves nas habilidades de comunicação social verbal e não verbal • prejuízos sociais aparentes mesmo na presença de apoio • limitação em dar início a interação sociais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflexibilidade do comportamento • dificuldade de lidar com mudança ou outros comportamentos restritos/repetitivos • sofrimento e/ou dificuldade de mudar de foco ou as ações.
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits graves nas habilidades de comunicação verbal e não verbal causam prejuízos graves no funcionamento, grande limitação em dar início a interações sociais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflexibilidade de comportamento, extrema dificuldade em lidar com mudança ou outros comportamentos restritos / repetitivos interferem acentuadamente no funcionamento em todas as esferas. Grande sofrimento/dificuldade para mudar foco ou as ações.

Quadro 7.1.3: Critérios diagnósticos – DSM-V: Deve preencher os critérios A, B, C e D

- A. Déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, conforme manifestado pelo que segue, atualmente ou por história prévia:**
1. Déficits na reciprocidade socioemocional, variando, por exemplo, de abordagem social anormal e dificuldade para estabelecer uma conversa normal a compartilhamento reduzido de interesses, emoções ou afeto, a dificuldade para iniciar ou responder a interações sociais.
 2. Déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social, variando, por exemplo, de comunicação verbal pouco integrada a anormalidade no contato visual e linguagem corporal ou déficits na compreensão e uso gestos, a ausência total de expressões faciais e comunicação não verbal.
 3. Déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos, variando, por exemplo, de dificuldade em ajustar o comportamento para se adequar a contextos sociais diversos a dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos, a ausência de interesse por pares.

B. Padrões restritos e repetidos de comportamento, interesses e atividades, conforme manifestado por pelo menos dois dos seguintes:

1. Movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos.
2. Insistência nas mesmas coisas, adesão inflexível a rotinas ou padrões ritualizados de comportamento verbal ou não verbal.
3. Interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco.
4. Hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente.

C. Os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento (mas podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida)

D. Os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente.

E. Essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual (transtorno de desenvolvimento intelectual) ou por atraso global do desenvolvimento. Deficiência intelectual ou transtorno do espectro autista costumam ser comórbidos;

Quadro 7.1.4: Objetivos terapêuticos e profissionais que executam os diversos tratamentos nos casos de TEA

Tipo/profissional	Objetivo terapêutico
Estimulação essencial	Melhorar desenvolvimento neurológico global
Fonoaudiologia	Objetivos básicos: o contato visual e o relacionamento; a compreensão auditiva; a imitação não-verbal; o jogo vocal; a imitação verbal; a fala expressiva e a fala comunicativa
Psicoterapia	Ênfase no controle emocional, na modificação de comportamento e na resolução de problemas
Pediatra/Médicos generalistas	Cuidado global
Odontologia	Tratamento do bruxismo que é frequente nesses pacientes.
Aloterapia	Método novo e em evolução, que vem apresentando efeitos significativos e com visibilidade para todos que convivem com estas crianças
Musicoterapia	modalidade terapêutica que utiliza a música, enquanto som e movimento, para (re)estabelecer um canal de comunicação
Ludoterapia	Psicoterapia que se utiliza do lúdico como instrumento para a relação terapêutica. É realizada por meio de brinquedos e jogo

Terapia ocupacional	Estimulação das habilidades da criança para as atividades da vida diária, como a alimentação, o vestir-se, os hábitos de higiene e o controle esfinteriano
Equoterapia, hipoterapia ou equitação terapêutica	Utilização terapêutica do cavalo em um tratamento complementar de reabilitação física e mental. O contato cavalo-paciente permite trabalhar aspectos como a afetividade, a auto-confiança e a criatividade.

Prognóstico

- Melhores fatores prognósticos estão relacionados com a ausência de deficiência intelectual, ausência de comprometimento da linguagem e ausência de comorbidade mental.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Para um casal com um filho acometido, calcula-se que este risco seja de 3 a 10%, sendo ele mais alto quando o filho acometido é do sexo feminino (~7%) e mais baixo para o sexo masculino (~4%). Se dois ou mais filhos forem acometidos, o risco de recorrência aumenta para 33 a 50%.
- No caso de alteração de CGH array, o risco de recorrência dependerá da alteração encontrada. Se microduplicação ou microdeleção, solicitar o cariótipo dos pais. O risco de recorrência será maior nos casos de translocação balanceada de um dos pais.

Diagnóstico diferencial

Quadro 7.1.5: Diagnóstico diferencial segundo sintomas semelhantes a TEA

DOENÇAS	SEMELHANÇAS	DIFERENÇAS
S Rett	Ocorre ruptura da interação social, pode ter apresentação que preenche alguns critérios do diagnóstico do espectro autista.	A maioria melhora as habilidades de comunicação social.
Mutismo Seletivo	Comprometimento da habilidade comunicativa.	A reciprocidade social não está prejudicada.
Deficiência intelectual	Apresentam além da deficiência intelectual, comportamentos repetitivos.	Não ocorre discrepância entre o nível das habilidades de comunicação social e outras habilidades intelectuais.

Transtorno déficit de atenção/ Hiperatividade	Anormalidades de atenção (foco exagerado ou distração fácil).	A hiperatividade não excede aos encontrados com idade mental compatível.
Transtorno da linguagem e comunicação social	Problemas de comunicação e algumas dificuldades sociais secundárias.	Não costuma estar associado a comunicação não verbal anormal .
Transtorno do movimento estereotipado	Estereotípias motoras.	Presença de estereotípias que causam autolesão.
Esquizofrenia	Estado prodrômico que no qual ocorrem prejuízo social, interesses e crenças atípicas.	Presença de alucinações e delírios.

REFERÊNCIAS

- HAY, William J. et al. *Current pediatria: diagnóstico e tratamento*. McGraw Hill Brasil, 2015.
- BURNS, Dennis Alexander Rabelo et al. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 4ª ed. Barueri, SP, Manole 2017.
- GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SERTIÉ, Andréa Laurato. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein (Sao Paulo)*, v. 15, n. 2, p. 233-238, 2017.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora, 2014.
- VOLKMAR, Fred R.; MCPARTLAND, James C. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annual review of clinical psychology*, v. 10, p. 193-212, 2014.
- RONALD, Angelica; HOEKSTRA, Rosa A. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 156, n. 3, p. 255-274, 2011.
- SANDIN, Sven et al. The familial risk of autism. *Jama*, v. 311, n. 17, p. 1770-1777, 2014.
- ONZI, Franciele Zanella; DE FIGUEIREDO GOMES, Roberta. Transtorno do Espectro Autista: a importância do diagnóstico e reabilitação. *Revista Caderno Pedagógico*, v. 12, n. 3, 2015.
- LOPEZ-PISON, J. et al. Our experience with the aetiological diagnosis of global developmental delay and intellectual disability: 2006–2010. *Neurología (English Edition)*, v. 29, n. 7, p. 402-407, 2014.
- LEVENSON, D. Autism in siblings often caused by different faulty genes, study says. *American journal of medical genetics. Part A*, v. 167, n. 5, p. ix, 2015.
- Marshall, Elizabeth S.; *Increasing Prevalence of Autism: Implications for School Nursing*. *NASN School Nurse*. v. 29, n 5, p 241-243, 2014.
- BAXTER, Amanda J. et al. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, v. 45, n. 3, p. 601, 2015.
- TICK, Beata et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 57, n. 5, p. 585-595, 2016.
- ROBINSON, Elise B. et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nature genetics*, v. 48, n. 5, p. 552-555, 2016.
- LYALL, Kristen et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health*, v. 38, p. 81-102, 2017.
- GOLDSTEIN, Sam; OZONOFF, Sally (Ed.). *Assessment of autism spectrum disorder*. Guilford Publications, 2018.

7.2 FISSURAS ORAIS

SÉRGIO RUBENS LACERDA MORAIS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10

Q35 - Fenda Palatina (FP)

Q36 - Fenda Labial (FL)

Q37 - Fenda Labial Com Fenda Palatina (FLP)

Epidemiologia

- A prevalência de fendas orofaciais é 1:1.000 a 1:2.500 nascidos vivos
- No Brasil são notificados 5-20:10.000 nascidos vivos, sendo as FLP com o dobro de notificações quando comparada às outras.
- A fenda labial (FL) é duas vezes mais frequente no sexo masculino
- A fenda palatina (FP) é mais comum no sexo feminino.

Etiologia

- A formação e correta oclusão do palato podem ter etiologia genética variada, mas podem também ser influenciadas por fatores epigenéticos, principalmente ambientais.
- Quaisquer alterações no desenvolvimento do palato como o crescimento defeituoso, a elevação falha ou retardada e a fusão bloqueada das prateleiras palatinas, sejam sindrômicas ou não, podem resultar em fissuras orais com diversos graus de acometimento do palato, lábio e outras estruturas orofaciais.
- As fissuras orais ocorrem em aproximadamente 70% dos indivíduos na forma não-sindrômica, ou seja, sem associação com outras malformações e sem alterações comportamentais e/ou cognitivas. Os demais 30% estão associados a desordens mendelianas (autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X), cromossômicas, teratogênicas ou condições esporádicas que incluem múltiplos defeitos congênitos.
- Não se conhece a etiologia gênica das fissuras orais multifatoriais. As pesquisas têm avançado nessa área e atualmente vários genes foram descritos como polimorfismos que alcançam significância em todo o genoma, como RAD54B, TMEM19, KRT18, WNT9B, GSC / DICER1, PTCH1, RPS26, OFCC1 / TFAP2A, TAF1B, FGF10, MSX1, LINC00640, FGFR1 e SPRY1.

Quadro 7.2.1: Características das fendas orais segundo a etiologia

Etiologia	Características
síndrome genética	Comprometimento multisistêmico, gênese em fatores genéticos
multifatorial	Gênese em fatores do ambiente e poligênicos
ambiental	Fatores que levam a injúria do desenvolvimento intraútero como uso de medicações, drogas ilícitas, álcool, fumo, diabetes mellitus descompensado

Características Clínicas

As fendas orais podem atingir todo o palato e a base do nariz, e estabelecer uma comunicação direta entre as cavidades oro nasais. Os sinais e sintomas podem incluir dificuldade na alimentação, voz anasalada e otites crônicas.

Podem ser classificadas de acordo com a extensão e gravidade de acometimento facial em:

- unilaterais (atingem somente um lado do lábio) ou
- bilaterais (fendas dos dois lados do lábio);

Figura 7.2.1: Criança com fenda labial unilateral (à esquerda) e bilateral (à direita)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

sendo ainda

- completas (FLP - quando atingem o lábio e o palato), ou
- incompletas (FP e FL - quando atingem somente uma dessas estruturas);

Figura 7.2.2: Fissura de lábio e palato



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Além variar de formas mais leves, como cicatriz labial e úvula bífida, até formas mais graves como FLP extensas.

A classificação mais usada no Brasil é a classificação de Spina, baseada no forame incisivo do palato:

- Grupo I - fissuras pré forame (lábio e labio-gengival),
- Grupo II - fissuras transforame (labiopalatal),
- Grupo III - fissuras pós-forame (palatal)
- Grupo IV - fissuras raras da face.

No caso da etiologia multifatorial, as fissuras orais são isoladas, porém se a etiologia for sindrômica, outros órgãos podem estar afetados, configurando uma doença multisistêmica em que a fenda oral é um sintoma de uma doença estabelecida.

As complicações mais comuns são as alimentares, como sucção insuficiente, presença de leite na cavidade nasal, aspirações e ingestão de pouca quantidade de alimentos, o que prejudica o estado nutricional e resulta em baixo ganho ponderal e pode provocar infecções como otites e pneumonias. As otites podem causar prejuízos no desenvolvimento da fala e linguagem.

As anemias também são frequentes nas fissuras labiopalatais normalmente solucionáveis com uma dieta balanceada e sulfato ferroso.

Diagnóstico laboratorial

As fendas podem ser diagnosticadas ainda na fase pré-natal, por volta de 18 semanas de gravidez (entre o 4º e 5º mês de gestação), através do exame de ultrassonografia, ou à inspeção durante o exame físico do paciente.

Os testes moleculares não fazem parte do diagnóstico etiológico, sendo utilizados apenas em pesquisas para casos de herança multifatorial. Os casos em que há suspeita de uma síndrome genética, pode ser realizado cariótipo, CGH array, MLPA, exoma dependendo da suspeita clínica. Nos casos de etiologia ambiental, o diagnóstico é clínico, baseado na história clínica e exame físico.

Tratamento

O tratamento costuma ser longo, passando por várias cirurgias corretivas e estéticas, e deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar especializada, composta por assistente social, pediatras, otorrinolaringologistas, cirurgiões plásticos,

ortodontistas, fonoaudiólogos, psicólogos, geneticistas, radiologistas e protéticos, visando a uma reabilitação morfológica, funcional e psicossocial.

Figura 7.2.3: Paciente em terapia para fissura oral com tutor nasal



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Para uma boa alimentação e a criança não refluir alimento pelo nariz até a cirurgia do palato duro, são desenvolvidas técnicas de amamentação sendo a persistência da mãe fator fundamental para seu sucesso. Tutor nasal e placas palatinas pré-moldadas podem ser indicados pela equipe.

A troca de informações entre os profissionais é fundamental para o tratamento adequado. Sem o tratamento, as fissuras podem provocar sequelas graves, como a perda da audição, problemas de fala e deficit nutricional, além do sofrimento devido a própria estética da face. Transtornos psicológicos são frequentes em adultos que possuíram fissuras. É possível a total reabilitação do paciente com fissura labiopalatal, sendo que, quanto mais cedo a intervenção, melhor.

Prognóstico

As fissuras afetam os aspectos estético, funcional e emocional do paciente. Quanto ao aspecto funcional, ela acarreta dificuldades para sucção, deglutição, mastigação, respiração, fonação e audição. Emocionalmente, o ajustamento pessoal e social do indivíduo é comprometido. A criança fissurada começa a falar tarde e assim que inicia pode ter uma fala ininteligível.

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

- O exame físico detalhado a procura de anomalias maiores e menores é essencial para determina-

ção do diagnóstico etiológico e aconselhamento genético adequado

- A genealogia deve ser realizada em todos os casos
- As famílias devem ser orientadas a procurar associações de pessoas com fendas orais.

Quadro 7.2.2: Risco de recorrência das fendas orais segundo a etiologia

Etiologia	Risco de recorrência
Multifatorial	Maior quanto maior a gravidade do caso índice, quanto mais parentes forem afetados, quanto mais próximo da geração do caso índice for o parente afetado
Síndromes genéticas	Depende da síndrome em questão
Ambiental	Desprezível se afastados os fatores ambientais que causaram o fenótipo

Diagnóstico Diferencial

A hipernasalidade da voz pode estar presente em diversas malformações orais sugerindo fissuras, mas normalmente a falha é observável ao exame minucioso do palato.

REFERÊNCIAS

BURDI, Alphonse R. Sagittal growth of the nasomaxillary complex during the second trimester of human prenatal development. *Journal of Dental research*, v. 44, n. 1, p. 112-125, 1965.

SOUZA-FREITAS, J. A. et al. Tendência familiar das fissuras lábio-palatais. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*. Maringá, v. 9, n. 4, p. 74 – 78, agosto. 2004.

SANDRINI, Francisco Aurélio Lucchesi et al. Estudo familiar de pacientes com anomalias associadas às fissuras labiopalatinas no Serviço de Defeitos da Face da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*, v. 6, n. 2, p. 57-68, 2006.

BEATY, Terri H. et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. *Nature genetics*, v. 42, n. 6, p. 525-529, 2010.

AMSTALDEN-MENDES, Livia G. et al. Time of diagnosis of oral clefts: a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*, v. 87, n. 3, p. 225-30, 2011.

WATKINS, Stephanie E. et al. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clinics in plastic surgery*, v. 41, n. 2, p. 149-163, 2014.

ALMEIDA, Ana Maria Freire de Lima et al. Atenção à pessoa com fissura labiopalatina: proposta de modelização para avaliação de centros especializados, no Brasil. *Saúde em Debate*, v. 41, p. 156-166, 2017.

YU, Yanqin et al. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. *Nature communications*, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2017.

DO NASCIMENTO, Ricardo Lima et al. ICD-10 impact on ascertainment and accuracy of oral cleft cases as recorded by the Brazilian national live birth information system. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 176, n. 4, p. 907-914, 2018.

WANG, Xia et al. Extracellular Matrix Remodeling During Palate Development. *Organogenesis*, p. 1-18, 2020.

7.3. DISPLASIA CONGÊNITA DO QUADRIL (DCQ)

HUGO ALENCAR DE ANDRADE DO AMARAL | BEATRIZ HISSA PINTO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

Epidemiologia

- Incidência: 0.1-1%, acometendo mais o sexo feminino, na proporção de 8:1.
- Aproximadamente 1/1.000 recém-nascidos poderá nascer com o quadril luxado e cerca de 10/1.000 com o quadril subluxado (instável).
- O quadril esquerdo é o mais afetado, em 60% dos casos.
- Os fatores de risco para a DCQ incluem: sexo feminino, raça branca, primiparidade, mãe jovem, apresentação pélvica ao nascimento, história familiar, oligohidrânio, recém-nascido com maiores peso e altura e com deformidades nos pés ou na coluna vertebral.
- Por razões desconhecidas, a DCQ afeta em menor frequência os indivíduos da raça negra.

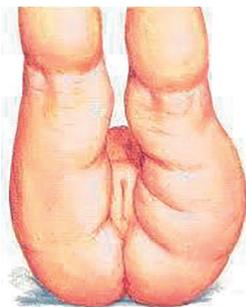
Etiologia

- As causas de DCQ são multifatoriais, podendo abranger fatores mecânicos, genéticos vasculares e hormonais, sendo as mais importantes causas a hiperfrouxidão ligamentar, anteversão excessiva e posição intra-uterina.

Diagnóstico clínico

- sinais que sugerem DCQ:
 - assimetria das pregas glúteas e poplíteas
 - encurtamento aparente do fêmur
 - assimetria das pregas inguinais.

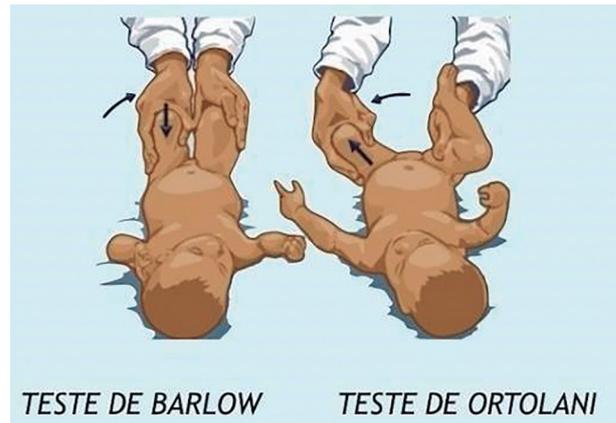
Figura: 7.3.1: Figura representando assimetria de pregas que sugerem displasia congênita do quadril



Fonte: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Firp-cdn.multiscreensite.com%2F28e05dfd%2Ffiles%2Fuploaded%2FDoencas_Quadril_Crianças_Adolecentes.pdf&psig=AOvVaw1YA5WeMa0BAKOTE6z3D3jz&ust=1587754143576000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRqxqFwo-TCKCSqLqb_gCFQAAAAAdAAAAABAP

- Manobras para diagnóstico: Ortolani e o teste de Barlow ao nascer. Um outro sinal, mais tardio, é o de Galeazzi ou de Allis em que com a criança deitada e com os joelhos fletidos, eles não estarão na mesma altura, denotando já a diferença de comprimento entre os membros inferiores.

Figura 7.3.2: Manobras para diagnóstico de luxação congênita do quadril



Fonte: <https://www.elmann.com/wp-content/uploads/2018/02/displasia-congenita-de-quadril-pediatria.jpg>

Diagnóstico laboratorial

- A ultrassonografia do quadril é o exame mais utilizado no recém-nascido e na criança até os 6 meses, pois identifica as estruturas cartilaginosas do acetábulo, do colo e da cabeça do fêmur, avaliando a instabilidade da articulação.
- A Radiografia do quadril não é indicada para recém-nascidos, pois as estruturas do seu quadril ainda não estão completamente calcificadas, sendo assim difícil de avaliá-las por este método. Este método pode ser usado após 2 meses de idade, pois é quando inicia a calcificação dos núcleos cartilagosos epifisários.
- A tomografia computadorizada é o exame mais utilizado para confirmar a manutenção de redução concêntrica durante o uso de aparelho gessado e para estudo prévio à osteotomia de correção acetabular.

Figura 7.3.3: Imagem radiológica de luxação congênita de quadril

Fonte: https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fi.ytimg.com%2Fvi%2F2zgPIgs_ywE%2Fmaxresdefault.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.youtube.com%2Fwatch%3Fv%3D2zgPIgs_ywE&tbnid=V_h9OdeV3vwiqM&vet=12ahUKEwj6qYKfm__oAhWWMLkGHevyC1MQMygAegUIARCUAQ..i&docid=2vcpdM2Ngem-5M&w=1280&h=720&q=luxa%C3%A7ao%20congenita%20do%20quadril&ved=2ahUKEwj6qYKfm__oAhWWMLkGHevyC1MQMygAegUIARCUAQ

Tratamento

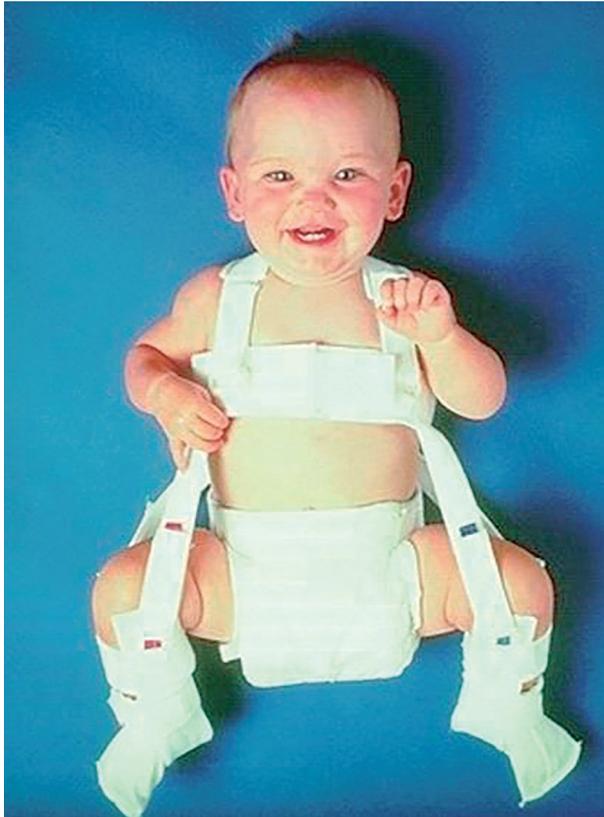
O tratamento depende do grau de deslocamento da cabeça femoral, da gravidade da displasia e da idade da criança.

O diagnóstico e tratamento precoce permite a redução da luxação, a prevenção de necrose avascular e a correção da displasia residual.

Quadro 7.3.1: Comentários e tipos de tratamento da luxação congênita do quadril segundo a idade

Idade do paciente	Tipo de terapia	Comentários
0-6 m	suspensório de Pavlik de uso contínuo, não devendo ser retirado para banho ou troca de roupa e seu manuseio deve ser supervisionado pelo médico	<ul style="list-style-type: none"> manter o quadril flexionado e abduzido, evitar extensões e adução, desenvolver o acetábulo pela presença da cabeça do fêmur e promover a redução espontânea do quadril luxado deve ser monitorado pelo exame clínico e pela ultrassonografia, devendo ser retirado quando houver a normalização da articulação. contra indicado nos casos de desequilíbrio muscular (mielomeningocele e paralisia cerebral), rigidez articular (artrogripose) e frouxidão ligamentar (S. Ehlers-Danlos)
6-18 m	tração e aparelho gessado	<ul style="list-style-type: none"> A tração é recomendada quando há obstáculos à redução com manobra de Ortolani, devendo ser instalada desde os maléolos até a raiz da coxa, com peso suficiente para elevar as nádegas do leito. O aparelho gessado é utilizado após a redução incruenta do quadril, quando a radiografia mostra nivelamento da cabeça femoral com o acetábulo.
18-30 m	cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> É feita uma redução aberta, removendo os obstáculos à redução osteotomia de Salter
30 m- 6 a		<ul style="list-style-type: none"> redução aberta e osteotomia de Salter é necessário realizar o encurtamento do fêmur para evitar condrólise e necrose avascular por pressão da cabeça do fêmur contra o acetábulo (cirurgia de Klisic)
> 7 a	não é obrigatória, especialmente quando se trata de uma condição bilateral	<ul style="list-style-type: none"> a redução associada a osteotomia também deve ser considerada, diferindo apenas na técnica cirúrgica utilizada.

Figura 7.3.4: Criança em tratamento da luxação congênita do quadril com suspensório de Pavlik



Fonte: <https://www.elmann.com/wp-content/uploads/2018/02/luxa%C3%A7%C3%A3o-cong%C3%AAnita-do-quadril.jpg>

Prognóstico

- bom, se o diagnóstico / tratamento forem precoces, havendo grandes chances de um desenvolvimento articular normal.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

Depende da etiologia da DCQ, mas no caso de herança multifatorial, o risco de recorrência aumenta quanto mais grave é a doença, quanto mais próximo na geração está o parente afetado, quando o parente afetado não é do sexo mais frequente para a doença.

Diagnóstico diferencial

- Doença de Legg-Calvé-Perthes: pode acometer indivíduos de 2 a 18 anos, ocorrendo mais em meninos de 4 a 8 anos. O sinal de Trendelenburg é positivo, há perda da rotação interna do quadril, claudicação antálgica e a abdução é limitada.
- Deslocamento epifisário da cabeça do fêmur: há perda da rotação interna do quadril e dores no joelho. Acomete crianças a partir dos 6 anos.
- Coxa vara: ocorre quando o ângulo cêrvico-dia-

fisário é menor que 110° . Pode ser congênita, quando o fêmur é curto ou há displasia óssea, ou do desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

LANGE, A. E. et al. Population-based study of the incidence of congenital hip dysplasia in preterm infants from the Survey of Neonates in Pomerania (SNiP). *BMC pediatrics*, v. 17, n. 1, p. 78, 2017.

CHURGAY, C. A.; CARUTHERS, B. S. Diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. *American family physician*, v. 45, n. 3, p. 1217, 1992.

ROPOSCH, Andreas et al. Study protocol for evaluation of aid to diagnosis for developmental dysplasia of the hip in general practice: controlled trial randomised by practice. *BMJ open*, v. 10, n. 12, p. e041837, 2020.

GRILL, Franz et al. The Pavlik harness in the treatment of congenital dislocating hip: report on a multicenter study of the European Paediatric Orthopaedic Society. 1988.

DA ROCHA, Válney Luiz et al. Avaliação clínica e radiológica em médio prazo dos pacientes portadores de displasia do desenvolvimento do quadril submetidos a redução aberta, capsuloplastia e osteotomia de Salter. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 49, n. 1, p. 51-55, 2014.

DORA, Claudio et al. Retroversion of the acetabular dome after Salter and triple pelvic osteotomy for congenital dislocation of the hip. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, v. 11, n. 1, p. 34-40, 2002.

WOOLF, Charles M. Congenital hip disease: Implications for genetic counseling. *Social biology*, v. 18, n. 1, p. 10-17, 1971.

7.4. PÉ TORTO CONGÊNITO

ABNER PEDROSA HOLANDA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: Q66

Epidemiologia

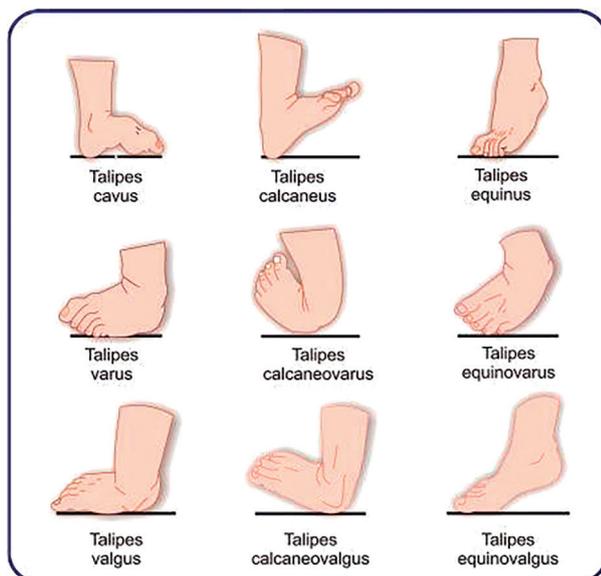
- Incidência global = 1-2/1000 recém-nascidos
- Prevalência = 0,6-6,8/1.000 nascimentos.
- Acomete mais o sexo masculino. M:F=2:1.
- 50% dos indivíduos com pé torto congênito tem acometimento bilateral e quando unilateral, é mais frequente a direita.
- Quando há parentes em primeiro grau afetados, há risco de recorrência maior em comparação com a população em geral.

Etiologia

O Pé torto congênito (PTC), também chamado de Talipes Equinovarus, é uma deformidade músculo-esquelética do pé devido ao mau alinhamento dos ossos, alteração da conformação óssea e retração das partes moles.

Essa deformidade apresenta tornozelo equino, varo do retropé, cavo do mediopé e adução do pé anterior, sendo mais graves as alterações na parte posterior do pé. O tálus é a estrutura que geralmente está deformada.

Figura 7.4.1: Tipos de pé torto congênito

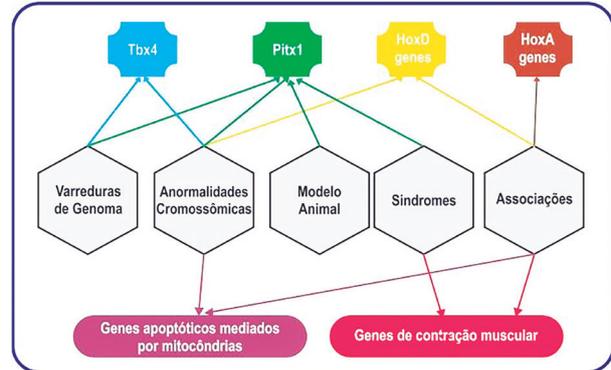


Fonte: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedical-dictionary.thefreedictionary.com%2Ftalipes&psig=AOvVaw3lx=-iz24MVfOoRq97URvVc&ust=1587754715258000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJDR-bOd_gCFQAAAAAdAAAAABAO

É a anomalia do desenvolvimento (após o primeiro trimestre da gravidez) mais prevalente nos membros inferiores.

Sua etiologia é multifatorial, em que há combinação de fatores genéticos e ambientais associadas.

Figura 7.4.2: Diferentes genes e etiologias para determinação genética em casos de pé torto congênito



Fonte: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmusculoskeletalkey.com%2Finsights-into-the-genetics-of-clubfoot%2F&psig=AOvVaw1x2nsAVMI1AeeC7LJ1Bxc8&ust=1587757333710000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLjf65Kn_gCFQAAAAAdAAAAABAM

Dentre as teorias propostas, há deficiências vasculares e efeitos da posição intrauterina do feto.

Os fatores de risco comumente associados são história familiar, amniocentese, tabagismo, obesidade materna e diabetes gestacional.

Características Clínicas

Dentre as manifestações clínicas, pode-se observar equino do retropé, varo (ou inversão) da articulação subtalar, cavo (flexão plantar do antepé em relação ao retropé) e aduto (do antepé em relação ao mediopé), os quais não se corrigem de forma passiva e geralmente causam problemas na marcha como progressão do pé e falta de equilíbrio e tropeço. Ainda, há 1-2 pregas cutâneas posteriores e uma prega longitudinal no mediopé; o calcâneo não pode ser palpado no seu coxim plantar. A cabeça do tálus pode ser palpada anteriormente à articulação do tornozelo e na região dorsolateral.

Quando o acometimento é unilateral, o pé é menor, a perna é levemente mais curta e tem menor diâmetro que a contralateral, pela diminuição da tíbia (89% dos casos) e do fêmur (43% dos casos). A torção tibial interna é perceptível com o crescimento da criança, podendo estar associada a hipoplasia ou terminação precoce da artéria tibial anterior.

O problema na marcha mais comum é a progressão interna do pé (80% dos casos). Fraqueza e/ou contração dos flexores plantares e dorsiflexores resultam em dorsiflexão do tornozelo e diminuição do tornozelo.

As alterações presentes podem ser unilaterais ou bilaterais, sendo as bilaterais com quadro inicial mais grave (2,6 vezes maior). A forma do pé após tratamento está correlacionada com a dor, logo pés mais deformados causam mais dor. Adultos que foram tratados como bebês relatam dor crônica no tornozelo, ao longo da fásia plantar, sob a cabeça do metatarso ou na inserção do tendão de Aquiles.

Figura 7.4.3: Pacientes com pé torto congênito



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico

No pré-natal o diagnóstico pode ser feito por meio da ultra-sonografia, mas apenas ao nascer pode-se diagnosticar pelo exame físico.

Raramente se consegue radiografias com adequado posicionamento dos pés. Há grande dificuldade em avaliar e reproduzir as medições radiográficas, em que os núcleos de ossificação são arredondados e excêntricos em seus moldes car-

tilaginosos, impossibilitando, o traçado correto de seus eixos.

As técnicas de análise de movimento permitem avaliar as alterações mecânicas da marcha.

Tratamento

O tratamento objetiva fazer com que o pé seja livre de dor, se torne funcional e com boa mobilidade. Existem dois tipos de tratamentos, o conservador e o cirúrgico.

O tratamento não cirúrgico deve ser a primeira escolha e deve ser realizado preferencialmente no início período neonatal, tão cedo quanto um ou dois dias após o nascimento.

No método Ponseti, a deformidade é reduzida por gesso e manipulações semanais, as quais são feitas com uma sequência específica: primeiro o cavus, o varo e a adução do antepé, e finalmente o equino.

Geralmente são necessárias cinco semanas em média para ocorrer a correção dos componentes da deformidade, exceto pelo equinismo, o qual exige a tenotomia do tendão calcâneo.

O tratamento cirúrgico também evoluiu ao longo do tempo. Atualmente há uma abordagem que utiliza de tratamento pré-operatório para diminuir a necessidade de cirurgia extensiva, devido à alta recorrência (87%) e, além disso, normalmente requer intervenção cirúrgica ortopédica adicional.

Prognóstico

Quando não tratado, o PTC pode causar graves deformidades do membro inferior, com distúrbios da dor e da marcha, o que resulta em perda da qualidade de vida e da capacidade de trabalhar

Aconselhamento genético/risco de recorrência

O aconselhamento genético inclui informações para a prevenção como evitar tabagismo, ingestão de álcool, controle de peso e diabetes gestacional, para diminuir a incidência do PTC.

O risco de recorrência se baseia nas regras definidas para doenças multifatoriais, pois o risco é maior, quanto mais grave é o caso índice, quanto mais afetados tem na família e quanto mais próximo da geração do caso índice está o outro afetado da família.

Nos casos em que há PTC e outras anomalias congênitas convém determinar o diagnóstico síndrômico pois o PTC seria o sintoma de uma doença multisistêmica, sendo o geneticista clínico o profissional indicado para essa investigação médica.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com o pé torto postural, no qual a deformidade é flexível e a manipulação passiva é suficiente para a correção.

O PTC pode ser confundido com

- Talipes calcaneovalgo (pé chato ou convexo e dorsofletido com o calcanhar voltado para fora),
- Metatarso em adução (desvio em direção medial de todos os metatarsos e artelhos),
- Metatarso varo (superfície plantar do pé é voltada para dentro)

REFERÊNCIAS

KOLB, Alexander et al. The impact of different types of talus deformation after treatment of clubfoot. *International orthopaedics*, v. 41, n. 1, p. 93-99, 2017.

CHEN, Cynthia et al. Clubfoot etiology: a meta-analysis and systematic review of observational and randomized trials. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 38, n. 8, p. e462-e469, 2018.

GRAF, Adam N. et al. A long-term follow-up of young adults with idiopathic clubfoot: does foot morphology relate to pain?. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, v. 39, n. 10, p. 527-533, 2019.

PIERZ, Kristan A. et al. Lower extremity characteristics in recurrent clubfoot: Clinical and gait analysis findings that may influence decisions for additional surgery. *Gait & Posture*, v. 75, p. 85-92, 2020.

MARANHO, Daniel Augusto Carvalho; VOLPON, José Batista. Pé torto congênito. *Acta Ortopédica Brasileira*, v. 19, n. 3, p. 163-169, 2011.

MERLLOTTI, Maria Henriqueta Rennó; BRAGA, Susana dos Reis; SANTILI, Cláudio. Pé torto congênito. *Rev. bras. ortop*, p. 137-144, 2006.

7.5. CARDIOPATIA CONGÊNITA

REBECA PEDROSA HOLANDA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10= Q20

Epidemiologia

- Incidência geral= 8: 1.000 recém nascidos vivos.

Quadro 7.5.1: Epidemiologia das cardiopatias congênitas

Tipo	Frequência	Prevalência	Predomínio de sexo
CIA	8-13%	1:50.000 nascimentos	Feminino
CIV	15-20%	2:1.000 nascimentos	Feminino
Estenose aórtica	3-6%	-	Masculino
Coarctação da aorta	5-10%	3:10.000 nascimentos	Masculino
Estenose pulmonar	10%	0,6-, 8:1.000 nascimentos	Feminino
Tetralogia de Fallot	7-10% *mais comum >1º mês de vida	3-5:10.000 nascimentos	Sem predomínio
Transposição de grandes artérias	3% *20% das cardiopatias cianóticas	4,7:10.000 nascimentos	Masculino

Etiologia

Cardiopatias congênitas são anomalias na estrutura física ou funcional do coração, resultantes da embriogênese patológica do sistema cardiovascular.

São causas de cardiopatias congênitas:

- alterações cromossômicas
- síndromes genéticas
- teratógenos como doenças maternas (lupus eritematoso sistêmico, diabetes, fenilcetonúria), infecções (como rubéola) e uso de drogas
- herança multifatorial.

Essa patologia pode causar desde simples alterações fisiopatológicas e hemodinâmicas até situações graves e complexas, sendo essencial o seu diagnóstico precoce.

Na **Tetralogia de Fallot** há associações com doenças genéticas e síndromes, como Alagille e Síndrome de Down.

Transposição das grandes artérias é uma cardiopatia congênita frequente no período neonatal e de alta mortalidade, comum em filhos de mães diabéticas e raramente está associado a anomalias extra-cardíacas e síndromes genéticas.

São classificadas em cardiopatias congênitas acianogênicas (CA) e cianogênicas (CC).

Quadro 7.5.2: Tipos de cardiopatia congênita segundo sua anatomia, patologia e classificação

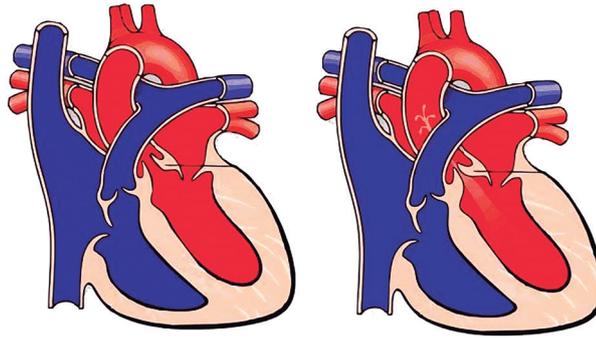
Tipos	Anatomia	Patologia	Classificação
CIA (CA)	abertura no septo atrial	comunicação direta entre os átrios, permitindo a passagem de sangue entre eles	ostium primum ostium secundum seio venoso seio coronário
CIV (CA)	abertura no septo interventricular	interrupção na formação do septo durante a morfogênese cardíaca fetal.	único ou múltiplo, tamanho e formas variáveis
Estenose aórtica (CA)	progressiva obstrução da saída do VE	progressiva obstrução da saída do VE causando insuficiência cardíaca	nos níveis: subvalvar, valvar e supravalvar; monovalvular, bivalvular e tri-valvular funcional, estenose leve (gradiente <40 mmHg), moderada (gradiente de 40-70 mmHg) e acentuada (gradiente >70 mmHg)
Coarctação da aorta (CA)	estreitamento na aorta, comum entre a origem da a. subclávia E. e o ducto arterioso; pode ocorrer em vários locais do arco aórtico ou mesmo na aorta torácica ou abdominal	estreitamento da aorta aumenta a pressão sanguínea da parte superior do corpo, provocando hipertensão nas extremidades superiores.	-
Estenose pulmonar (CA)	obstrução da via de saída do VD	aumento da obstrução valvar pulmonar causa dispneia, fadiga, precordialgia, síncope aos esforços físicos, disritmias e cianose periférica	-

Tetralogia de Fallot (CC)	<ul style="list-style-type: none"> • comunicação interventricular • dextrocardia • estenose pulmonar • hipertrofia do VD 	Depende da gravidade da obstrução da via de saída do ventrículo direito.	-
Transposição de grandes artérias (CC)	aorta tem origem no ventrículo direito e a artéria pulmonar no ventrículo esquerdo; a aorta encontra-se posicionada anterior e à direita; septo interventricular íntegro ou comunicação interventricular com ou sem estenose pulmonar	insuficiência cardíaca	situs solitus ou inversus; conexão AV concordante e ventrículo arterial discordante

Características clínicas

Quadro 7.5.3: Tipos de cardiopatia congênita segundo suas características clínicas e ausculta cardíaca

Tipos	Características clínicas	Ausculta cardíaca
CIA (CA)	<p>início da vida: assintomáticos</p> <p>infância: fadiga, dispneia aos esforços, infecções respiratórias.</p> <p>jovens: aumento discreto da pressão arterial pulmonar</p> <p>adultos: arritmias atriais, hipertensão arterial pulmonar, obstrução vascular pulmonar, insuficiência cardíaca, cansaço aos esforços, palpitações, tromboembolismo</p> <p>idosos: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca.</p>	2ª bulha com desdobramento amplo e fixo pelo aumento do volume ejetado pelo VD
CIV (CA)	<p>pequeno: sopro cardíaco sistólico na 1ª semana de vida com criança normal.</p> <p>modera a grande: insuficiência cardíaca congestiva a partir das 1as semanas de vida, sopro, dificuldades para mamar, taquidispnéia, taquicardia, sudorese e baixo ganho ponderal. pneumonias recorrentes, doença vascular pulmonar, com aumento progressivo da resistência vascular pulmonar e redução do fluxo pela CIV.</p>	Sopro sistólico
Estenose aórtica (CA)	<p>leve: toleram bem os exercícios físicos.</p> <p>moderada: síncope, angina no peito em exercícios intensos.</p> <p>grave: insuficiência cardíaca súbita, edema pulmonar, colapso vascular periférico, morte.</p> <p>exame físico: pulso <i>parvus</i> e <i>tardus</i>, frêmito sistólico sobre a área aórtica, fúrcula e as faces laterais do pescoço, estalido protossistólico nas áreas aórtica e mitral</p>	sopro sistólico. sopro da estenose valvar rude
Coarctação da aorta (CA)	<p>recém-nascidos: insuficiência cardíaca congestiva, acidose metabólica e choque. fase adulta: hipertensão, cefaleia, epistaxe, tontura, fadiga nas pernas, angina pectoris e dispneia.</p> <p>exame físico: pulsos femorais fracos ou ausentes, discrepância nas pressões arteriais dos membros, sendo elevadas nos membros superiores e baixas ou ausentes em membros inferiores</p>	sopros sistólicos no precórdio sopros cardíacos nas regiões axilar e escapular
Estenose pulmonar (CA)	<p>crianças: assintomática. Com o aumento da obstrução valvar pulmonar há dispneia, fadiga, precordialgia e síncope aos esforços físicos, disritmias e cianose periférica.</p> <p>exame físico: impulsões sistólicas na borda esternal esquerda e no epigástrio</p>	1ª bulha é hiperfonética na área tricúspide e a 2ª bulha na área pulmonar desdobrada. em casos graves a 4ª bulha pode ser auscultada.
Tetralogia de Fallot (CC)	<p>neonatos: cianose, taquipneia, hiperpneia, síncope, convulsão, acidente vascular encefálico e coma.</p> <p>exame físico: cianose nos lábios e leito ungueal, baqueteamento digital, palpação do impulso do ventrículo direito, frêmito sistólico na borda esternal esquerda média.</p>	2ª bulha única
Transposição de grandes artérias (CC)	insuficiência cardíaca, cianose, taquipneia e sopro cardíaco se apresentarem comunicação interventricular ou estenose pulmonar.	sopro cardíaco

Figura 7.5.1: Representação do coração normal (A) e estenose aórtica (B)

Fonte: https://www.heart.org/-/media/images/health-topics/congenital-heart-defects/50_1683_49_as.jpg?h=631&w=572&la=en&hash=2582C2F017D16E6C1E93C122D58666874BC1DBEC

Diagnóstico

Quadro 7.5.4: Tipos de cardiopatia congênita segundo suas características clínicas e ausculta cardíaca

Tipos	ECG	Rx de tórax	Ecocardiograma	Cateterismo
CIA (CA)	ritmo sinusal; onda P apiculada devido ao aumento do AD	aumento das câmaras direitas, dilatação da artéria pulmonar e aumento da trama vascular pulmonar, com botão aórtico pequeno	caracteriza o tamanho, localização, grau de repercussão hemodinâmica e eventuais complicações, como hipertensão arterial pulmonar, Ecocardiograma transesofágico: Indicado para casos de fechamento percutâneo, identificando tamanho, bordas e localização do defeito, demonstrando a posição correta das próteses.	não é recomendado como método diagnóstico
CIV (CA)	aumento do AE e sobrecarga biventricular em CIV grande. Hipertrofia do VE predomina nos casos de aumento da resistência vascular.	aumento da área cardíaca, da vascularidade pulmonar e a artéria pulmonar proeminente em CIV moderada a grave.	define anatomia, avaliação do grau de repercussão hemodinâmica, número, localização e tamanho do defeito; define dimensões das cavidades cardíacas, direção do desvio de sangue, defeitos associados, estimativa das pressões pulmonares e insuficiência aórtica; define defeitos associados	Não é utilizado para o diagnóstico, sendo indicado para a avaliação da resistência vascular pulmonar quando necessário.
Estenose aórtica (CA)	ondas R altas em V5 e V6 e ondas S profundas em V1 e V2 devido à hipertrofia VE e em estenoses moderadas / acentuadas; alterações da repolarização ventricular, característica de sobrecarga sistólica do VE	normal a dilatação da aorta e contorno do VE proeminente. Se grave, pode haver cardiomegalia acentuada com congestão venosa pulmonar	define grau, localização do defeito, válvulas espessas e poucos móveis e aumento de espessura das paredes ventriculares	útil na confirmação do diagnóstico e revelar possíveis defeitos associados

Coarctação da aorta (CA)	hipertrofia e dilatação do VE e alterações isquêmicas	área cardíaca normal, nos casos assintomáticos, até o aumento do contorno VE, sugerindo sobrecarga dessa câmara ou acentuada cardiomegalia quando a manifestação é de insuficiência cardíaca. A aorta é dilatada na sua porção ascendente e croça	primeiro exame a ser feito quando há suspeita de coarctação da aorta, por sua simplicidade e fornecimento de variáveis hemodinâmicas. Ele confirma o diagnóstico clínico e fornece informações da valva aórtica, da morfologia e função das câmaras cardíacas e lesões associadas	
Estenose pulmonar (CA)	Podem ser normal ou apresentar sinais de sobrecarga ventricular direita, sobrecarga atrial direita e bloqueio de ramo direito.	área cardíaca normal com arco médio abaulado devido a dilatação pós-estenótica do tronco pulmonar e vasos hilares. Em casos graves, pode apresentar cardiomegalia.	Exame de escolha, pois é capaz de definir a anatomia da valva pulmonar, localização da estenose, tamanho e função do ventrículo direito e grau de hipertrofia	utilizado em casos de dúvida quanto ao grau de gravidade da estenose e a presença de lesões associadas.
Tetralogia de Fallot (CC)	aumento do AD e hipertrofia VD, desvio do eixo QRS para a direita, onda R ampla em V1 e S profunda em V6	silhueta cardíaca de tamanho normal ou com um discreto aumento e um segmento côncavo da artéria pulmonar principal mostram uma silhueta cardíaca de tamanho normal, com um ápice virado para cima conhecido como "coração em bota"	define a anatomia e a gravidade da obstrução da saída do ventrículo direito, a localização e o número de defeitos do septo ventricular. Avalia as anomalias associadas as artérias coronárias e ao arco aórtico	esclarecimento sobre estruturas que não foram adequadamente visualizadas em outros exames, como ramos pulmonares, anatomia das artérias coronárias, presença de colaterias e sistêmicos-pulmonares.
Transposição de grandes artérias (CC)	Normal a desvio do eixo direito e hipertrofia VD.	cardiomegalia e hiperfluxo pulmonar em CIV ampla; silhueta cardíaca característica com um pedículo estreito, devido a posição das grandes artérias, sugestiva de um "ovo deitado"	principal método diagnóstico, sendo possível definir as origens da aorta e tronco pulmonar e qualquer outro defeito intracardíaco associado	raramente é usado para o diagnóstico, sendo indicado para realizar atrioseptostomia por balão e em casos de dúvida das origens das artérias.

Angiotomografia e Ressonância magnética tem substituído o cateterismo cardíaco e permite a visualização de detalhes anatômicos, ajudando na abordagem terapêutica.

Tratamento

Quadro 7.5.5: Tratamento dos tipos de cardiopatias congênitas

Tipos	Tratamento
CIA (CA)	Geralmente o fechamento da CIA está indicado após confirmação diagnóstica e é de forma eletiva. Defeitos do tipo seio venoso, ostium primum e seio coronariano = procedimento cirúrgico. Defeitos do tipo ostium secundum = cirurgia ou cateterismo intervencionista percutâneo, por cateterismo com implante de prótese.
CIV (CA)	CIV pequeno = acompanhamento clínico em rotina de visitas ambulatoriais e profilaxia para endocardite bacteriana. CIV moderado a grande = desenvolvem sinais de ICC e devem ser tratados com medidas anticongestivas, com uso de diuréticos e inibidores da enzima conversora. Indicação de fechamento cirúrgico: (1) maiores, sendo sintomáticos ou não, com evidências de sobrecarga de volume de câmaras esquerdas, sem sinais de doença vascular pulmonar severa; (2) com endocardite infecciosa e com prolapso da valva aórtica.

Estenose aórtica (CA)	assintomáticos/leve = avaliar regularmente a evolução da doença; profilaxia da endocardite bacteriana. sintomáticos = cirurgia de substituição da válvula aórtica devido ao alto índice de mortalidade.
Coarctação da aorta (CA)	cirúrgico ou baseado no cateterismo cardíaco, sendo útil para terapia com aortoplastia pelo cateter-balão e colocação de stent. Se não for reparada, pode complicar com doença arterial coronariana prematura, disfunção ventricular, dissecação aórtica e doença vascular na 3ª ou 4ª década de vida.
Estenose pulmonar (CA)	Depende da repercussão da estenose, podendo ser feito acompanhamento clínico evolutivo, valvoplastia com cateter-balão ou intervenção cirúrgica.
Tetralogia de Fallot (CC)	A cirurgia está indicada em todos os casos. Há a cirurgia total e a paliativa, sendo cateterismo cardíaco terapêutico uma alternativa atraente à cirurgia paliativa. São duas as alternativas para o tratamento percutâneo: implante de stent no canal arterial ou implante de stent na via de saída do VD.
Transposição de grandes artérias (CC)	deve-se, inicialmente, garantir a oxigenação adequada e indica-se o uso de prostaglandina para estabilizar o paciente. É feito também uma septostomia atrial por balão. Depois do paciente estar hemodinamicamente estável, a cirurgia corretiva pode ser realizada.

Prognóstico

Depende da gravidade das lesões, co-morbidades, intercorrências, principalmente decorrente do tratamento.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

As cardiopatias com etiologia multifatorial têm o defeito isolado, portanto não há outras anomalias congênitas. O risco de recorrência decorrente de doenças multifatoriais é maior quanto mais grave é a anomalia congênita, maior número de afetados tem na família, mais perto da geração do caso índice é o outro familiar afetado e se o afetado tem o sexo de menor predisposição no tipo de patologia.

CANGUSSÚ, Luana Resende; LOPES, Matheus Rodrigues; BARBOSA, Romero Henrique de Almeida. The importance of the early diagnosis of aorta coarctation. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 65, n. 2, p. 240-245, 2019.

DIAZ-FRIAS, Josue; GUILLAUME, Melissa. Tetralogy of Fallot. StatPearls [Internet], 2020.

Szymanski, Michael W et al. Transposição Das Grandes Artérias. StatPearls [Internet], 2020.

MAGALHÃES, C. C; Tratado de Cardiologia SOCESP. 3ª edição. São Paulo, 2015.

REFERÊNCIAS

SILVEIRA, Ana Carolina et al. Comunicação interatrial. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 7-11, 2008.

REAL APARICIO, Chantal Marie; SPINZI, Lorena; ROMERO, Fátima. Characteristics of post-operated patients of interventricular communication in the Department of Pediatric Cardiology of the Hospital de Clinics. Revista del Nacional (Itauguá), v. 10, n. 1, p. 36-56, 2018.

SAWAYA, Fadi et al. Aortic stenosis: a contemporary review. The American journal of the medical sciences, v. 343, n. 6, p. 490-496, 2012.

ALKASHKARI, Wail; ALBUGAMI, Saad; HIJAZI, Ziyad M. Management of coarctation of the aorta in adult patients: state of the art. Korean circulation journal, v. 49, n. 4, p. 298-313, 2019.

7.6. DEFEITOS DO FECHAMENTO DO TUBO NEURAL (DFTN)

MARIA EDITH HOLANDA BANHOS | MARINA DE ANDRADE BARBOSA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q00 - Anencefalia

CID-10: Q01 - Encefalocele

CID-10: Q05 - Espinha bífida

Prevalência

- Varia de acordo com a região, podendo ser de 1-5:1.000 nascidos vivos
- Mais comuns no sexo feminino e de mães com 20-24 anos.
- A anencefalia é responsável por um 1/3 dos casos.

Etiologia

- Envolve fatores genéticos e ambientais e, geralmente, são multifatoriais
- Pode ocorrer como sintoma de síndromes genéticas como síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Waardenburg, trissomias dos cromossomos 13 e 18.
- Tem sido relatado uma frequência aumentada de homocigotos da mutação C677T no gene da 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase nos afetados e em suas mães.
- O ácido fólico é o fator de risco mais importante para os DFTN.
- Outros fatores de risco são diabetes mellitus materno, uso de ácido valpróico para tratamento de epilepsia durante a gestação, obesidade materna, deficiência de zinco e hipertermia.

Características clínicas

Quadro 7.6.1: Espectro clínico dos defeitos do fechamento do tubo neural e suas características

Tipo de patologia	Características
Anencefalia	Defeito na extremidade proximal do tubo neural, resultando em ausência completa ou parcial do cérebro e do crânio, incluindo a tábua óssea; pode ser acompanhado de anormalidades grosseiras de fechamento da coluna vertebral (raquisesquises) e encontrados em embriões e fetos abortados espontaneamente

Encefalocele	Falha de fechamento na extremidade proximal do tubo neural com herniação do cérebro e das meninges por defeito na calota craniana recoberta por uma bolsa herniária, podendo ser pulsátil; 80% dos casos ocorre na região occipital e geralmente está associada a hidrocefalia, distúrbios do desenvolvimento cognitivo e motor. A quantidade e a localização do tecido cerebral projetado determinam o tipo e o grau do déficit neurológico
Espinha bífida oculta	Defeito de fechamento ósseo posterior da coluna vertebral recoberto por pele normal; pode ser assintomática por toda a vida; pode ocorrer uma pequena depressão com um tufo de pelos no nível da quinta vértebra lombar ou da primeira vértebra sacral.
Espinha bífida aberta	Defeito de fechamento ósseo posterior da coluna vertebral com uma protrusão cística, contendo meninges anormais e líquido cefalorraquidiano (meningocele) ou elementos da medula espinhal e/ou nervos (mielomeningocele). Pode haver deformação ou paralisia de membros, disfunção vesical, intestinal, sexual e dificuldade de aprendizagem, com risco de desajuste psicossocial. A hidrocefalia secundária do tipo comunicante é uma complicação comum na mielomeningocele.

Figura: Anencefalia (à esquerda), Encefalocele occipital (ao centro) e mielomeningocele (à direita)



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico deve ser pré-natal

Quadro 7.6.2: Exames indicados para diagnóstico pré-natal de Defeito de Fechamento do Tubo Neural segundo o período da gestação

Período da gestação	Exames no período pré-natal
Primeiro trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • ultrassonografia pélvica ou transvaginal a partir de 12 semanas • alfa-fetoproteína aumentada no líquido amniótico colhido por amniocentese entre 14ª e 16ª semanas de gestação • translucência nucal entre a 11ª e a 14ª semanas é um teste de triagem para DFTN
Segundo e terceiro trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • US bidimensional e tridimensional para observação direta da lesão vertebral, observação da coluna fetal e reconhecimento de anomalias cranianas/cerebrais secundárias à malformação de Arnold-Chiari

Tratamento

- a suplementação periconcepcional e durante o primeiro trimestre de gravidez tem reduzido em 50-70% do número de casos de DFTN
- Cuidados pré-natais: prevenção diabetes gestacional, uso ácido valpróico para tratamento da epilepsia, prevenção obesidade materna, correção da deficiência de zinco, vitaminas do complexo B, ácido fólico.
- Cuidados via de parto: indicar cesárea eletiva.
- Estabilização do RN: cardiorrespiratória e pulmonar.
- Cuidados pré e pós-cirúrgicos, onde a medida frequente do perímetro craniano é fundamental
- Tratar as co-morbidades como atraso dos marcos de desenvolvimento neurológico com fonoaudiólogo, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, prevenir/tratar infecções urinárias e bexiga neurogênica, realizar treino de controle esfinteriano, tratar alterações esqueléticas com ortopedista.

Quadro 7.6.3: Tratamento para falha de fechamento de tubo neural segundo o tipo de patologia

Anencefalia	Se a lesão for pequena pode ser feita uma rafia e colocar a criança em cuidados paliativos.
Encefalocele	Cirurgia logo após o nascimento para extrair o saco herniário, reparar a membrana afetada, fazer o fechamento da abertura óssea e, se necessário, realizar uma cirurgia plástica no local lesionado, além de tratamentos de suporte para co-morbidades.

Espinha bífida aberta	<p>Placódio: proteger com gaze umedecida com soro fisiológico morno, coberto por curativo plástico; manter o decúbito ventral ou lateral; não expor ao látex.</p> <p>Antibiótico profilático: prevenir meningite e ventriculite (Ampicilina + Gentamicina).</p> <p>Cirurgia: fechamento do defeito no 1º dia de vida ou tão logo for possível. Derivação ventriculo-peritoneal (DVP) se houver hidrocefalia ou hipertensão intracraniana.</p> <p>Cirurgia fetal: para casos de diagnóstico precoce, baixas taxas de DVP e reversão da hérnia do metencéfalo.</p>
------------------------------	--

Prognóstico

- Os DFTN têm papel relevante na morbimortalidade infantil. A maioria dos casos tem deficiência intelectual que pode ser causada pelas complicações como infecções do sistema nervoso central.

Quadro 7.6.4: Prognóstico dos tipos de DFTN

Tipos de defeito do tubo neural	Prognóstico
Anencefalia	Incompatível com a vida
Encefalocele	Quanto maior o conteúdo craniano no saco herniário, pior o prognóstico. Pode deficiência motora e sensitiva
Espinha bífida aberta	Varia com o nível do comprometimento da medula e do número e da gravidade das anomalias associadas. É reservado para crianças com níveis medulares mais altos (torácico) ou que apresentam cifose, hidrocefalia, hidronefrose precoce e anomalias congênitas associadas. Melhor prognóstico em casos de espinha bífida abaixo da primeira vertebra lombar e não associada à cifoescoliose severa

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O risco de ocorrência depende da etiologia em questão.
- A legislação brasileira permite a interrupção da gravidez nos casos de anencefalia por se tratar de defeito muito grave e incompatível com a vida.
- Apesar de o risco de recorrência ser baixo, mesmo em gestantes não tratadas com ácido fólico, preconizam-se exames de diagnóstico pré-natal de risco para uma gestante que já teve uma criança afetada.
- A prevenção do DFTN é feita com ácido fólico via oral na posologia de 4mg/d, apesar do enriquecimento das farinhas de trigo, milho e mandioca.

Quadro 7.6.4: Incidência e riscos de recorrência para doenças de falha de fechamento do tubo neural

Situação	Risco
Incidência populacional	1:300 a 1:1.000
Incidência populacional com uso de ácido fólico	1:2.000
Um filho afetado	1:25 (ou 4%)
Um filho afetado e uso de ácido fólico	1:100 (ou 1%)
Dois descendentes afetados	1:8 a 1:10
Três descendentes afetados	1:4
Um progenitor afetado	1:25
Um parente de 2º grau afetado	1:50
Um parente de 3º grau afetado	Menos de 1:100
Vários parentes de 2º e 3º graus afetados	Até 1:25; considerar herança ligada ao X

Diagnóstico diferencial

Quadro 7.6.4: Malformações congênitas e deformidades do sistema nervoso que fazem diagnóstico diferencial com DFTN segundo a região do sistema nervoso envolvida

Cérebro	Defeito do tubo neural: anencefalia (acrania, acefalia, acalvaria, iniencefalia), Encefalocele, síndrome de Arnold-Chiari. Outros: Microcefalia, Hidrocefalia congênita, Síndrome de Dandy-Walker, Holoprosencefalia, Lisencefalia, Paquigiria, Hidranencefalia, Displasia do septo e das vias ópticas, Megaloencefalia, Porencefalia, Esquizencefalia, Polimicrogiria, Polimicrogiria frontoparietal bilateral.
Medula espinhal	Defeito do tubo neural: espinha bífida. Outros: Síndrome de Currarino, Diastomatomielia, Siringomielia.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Marcos J.B. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J. Pediatr. (Rio J.) Porto Alegre*, v. 79, n. 2, p. 129-134, 2003.

BIZZI, Jorge W. Junqueira; MACHADO, Alessandro. Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*, v. 23, n. 2, p. 138-151, 2012.

BRUNONI, Décio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. Guia de genética médica: Série Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM–UNIFESP. 2013.

HEDLUND, Gary. Congenital frontonasal masses: developmental anatomy, malformations, and MR imaging. *Pediatric radiology*, v. 36, n. 7, p. 647-662, 2006.

KINSMAN, SL; JOHNSTON, MV. Congenital anomalies of the central nervous system. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Elsevier; 2007.

LORBER, J.; WARD, A. M. Spina bifida--a vanishing nightmare?. *Archives of disease in childhood*, v. 60, n. 11, p. 1086-1091, 1985.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. *Embriologia Clínica*. 7ª ed, Elsevier, Rio de Janeiro, 2008.

NASCIMENTO, Luiz Fernando C. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 26, n. 4, p. 372-377, 2008.

NOBESCHI, L. et al. Magnetic resonance as a complementary diagnosis in anencephaly cases. *Pesquisa e Ação* v. 3 n. 2, p. 1-8, 2017

BACHESCHI, Luiz A.; NITRINI, Ricardo. A neurologia que todo médico deve saber. Parte II Capítulo, v. 14, p. 297-313, 2003.

PACHECO, Sâmia Silva et al. Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, p. 565-571, 2009.,

PENNA, Maria Lúcia Fernandes. Anencephaly and brain death. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, p. 95-106, 2005.

PINTO, Alexandra Pires et al. Encephalomeningocele: Inside the Picture. *Acta Médica Portuguesa*, v. 29, n. 2, p. 143-143, 2016.

REQUEIJO, Márcio José Rosa et al. Comparison of two-and three-dimensional ultrasonography in the evaluation of lesion level in fetuses with spina bifida. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 38, n. 3, p. 120-126, 2016.

TEIXEIRA, Eliana; CARVALHO, Rui Marques; CLODE, Nuno. Spina bifida detection in first trimester ultrasound. *Acta Obstet Ginecol Port, Coimbra*, v. 12, n. 2, p. 157-159, 2018.

VILDOSO, Maricarmen Ticona; CHACÓN, Percy Medina. ENCEFALOCELE FRONTAL: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO. *Revista Medica Basadrina*, v. 6, n. 1, p. 22-24, 2012.

WALIA, B; BHARGAVA, P; SANDHU, K. Giant occipital Encephalocele. *Med J Armed Forces India*; v. 6, n. 3, p 293-294, 2005.

7.7. DOENÇAS DE ADULTOS

GESSICA KATHELEN COELHO DOS SANTOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

O que é herança poligênica e mecanismo multifatorial?

As características com base nas quais as variações supostamente são causadas pelos efeitos combinados de vários genes são chamadas de poligênicas (“muitos genes”).

Já, o mecanismo multifatorial só pode ser entendido reconhecendo-se a complexa interação entre diferentes genes do indivíduo e, por outro lado, entre o conjunto deles e os fatores ambientais.

Vários pares de alelos, espalhados por diversos loci exercem um efeito integrado e cumulativo; e esses sistemas poligênicos combinam, em geral, seus efeitos com os de variados fatores ambientais.

Critérios para definição de uma Herança Multifatorial

- O risco de recorrência será mais alto caso mais de um membro da família seja afetado;
- Se a expressão da doença no probando for mais intensa, o risco de recorrência será mais alto;
- O risco de recorrência será mais alto se o probando for do sexo menos afetado;
- O risco de recorrência para a doença, em geral, diminui acentuadamente em parentes mais distantes;

Doenças Multifatoriais na população adulta

1. Doença arterial coronariana (DAC)

- DAC é o resultado da obstrução das artérias coronárias causada principalmente por aterosclerose (estreitamento das artérias coronárias devido à formação de lesões por depósito de lipídios), impedindo a chegada do fluxo sanguíneo ao coração e pode, por fim, resultar em infarto do miocárdio. Vários fatores de risco para DAC foram identificados, incluindo obesidade, tabagismo, hipertensão, nível elevado de colesterol e história familiar.
- Muitos genes e produtos gênicos têm sido sugeridos e, em alguns casos, implicados na causa de uma ou mais fases do desenvolvimento da doença arterial coronariana. Estes incluem genes envolvidos em:
 - Transporte dos lipídeos séricos e metabolismo - colesterol, apolipoproteína E, receptor de

lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína (a).

- Vasoatividade, como a enzima conversora de angiotensina;
- Coagulação sanguínea, adesão plaquetária e fibrinólise, como o inibidor 1 do ativador de plaminogênio, e glicoproteínas Ib e IIIa da superfície plaquetária;
- Vias inflamatórias e imunológicas;
- Componentes da parede arterial.
- Genes específicos foram identificados para alguns subgrupos de famílias com doença cardíaca, e as alterações no estilo de vida (exercícios, dieta e evitar o cigarro) podem modificar significativamente os riscos de doença.

Quadro 7.7.1.: Subtipos mendelianos de Doenças Cardíacas

Subtipo mendeliano	Proteína (Gene)	Consequência da mutação
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (LDLR) Apolipoproteína B (APOB) Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)	Nível elevado de LDL Nível elevado de LDL Mutações com ganho de função elevam LDL
Doença de Tangier	Transportador 1 de cassette de ligação de ATP (ABC1)	Nível reduzido de HDL
Cardiomiopatia dilatada familiar	Troponina T cardíaca (TNNT2) Titina (TTN)	Geração de força por sarcômeros reduzida Sarcômero desestabilizado
	Cadeia pesada da beta-miosina cardíaca (MYH7)	Sarcolema desestabilizado e transdução de sinal
	Beta-sarcoglicano (SGCB)	Sarcolema desestabilizado e transdução de sinal
	Gama-sarcoglicano (SGCD)	Sarcolema desestabilizado e transdução de sinal
	Distrofina	Sarcolema desestabilizado em miócitos cardíacos

Cardiomiopatia hipertrófica familiar	Cadeia pesada da Beta-miosina cardíaca (MYH7)	Geração de força por sarcômeros reduzida
	Troponina cardíaca T (TNNT2)	Geração de força por sarcômeros reduzida
	Proteína C de ligação à miosina (MYBPC)	Dano ao sarcômero
Síndrome do QT longo	Subunidade alfa do canal de potássio cardíaco (LQT1, KCNQ1)	Intervalo QT aumentado, arritmia
	Subunidade alfa do canal de potássio cardíaco (LQT2, KCNQ2)	Intervalo QT aumentado, arritmia
	Canal de sódio cardíaco (LQT3, SCN5A)	Intervalo QT aumentado, arritmia
	Proteína de ancoramento da ancirina B (LQT4, ANK2)	Intervalo QT aumentado, arritmia
	Subunidade beta do canal de potássio cardíaco (LQT2, KCNE1)	Intervalo QT aumentado, arritmia
	Subunidade do canal de potássio cardíaco (LQT6, KCNE2)	Intervalo QT aumentado, arritmia

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

- HAS é uma das doenças de maior prevalência no mundo moderno e é caracterizada pelo aumento da pressão arterial, tendo como causas a hereditariedade, a obesidade, o sedentarismo, o etilismo, o stress.
- A sua incidência aumenta com a idade.
- Os estudos das correlações de pressão sanguínea nas famílias resultam em estimativas de herdabilidade de aproximadamente 30% a 50% tanto para a pressão arterial sistólica como para diastólica.
- Vários genes responsáveis por síndromes raras de hipertensão já foram identificados, e investigações do genoma já indicaram regiões que podem conter genes associados à suscetibilidade à hipertensão essencial.
- Uma pequena porcentagem de casos de hipertensão resulta de doenças monogênicas raras,

como a síndrome de Liddle (baixo nível de aldosterona plasmática e hipertensão, causada por mutações que alteram o canal de sódio epitelial) e a síndrome de Gordon (hipertensão, nível elevado de potássio sérico e reabsorção renal de sal aumentada, causada por mutações nos genes WNK1 ou WNK4 de quinases).

Quadro 7.7.2: Subtipos mendelianos de Hipertensão Arterial Sistêmica

Subtipo mendeliano	Proteína (Gene)	Consequência da mutação
Síndrome de Liddle	Subunidades do canal de sódio epitelial renal (SCNN1B, SCNN1G)	Hipertensão grave, renina baixa e aldosterona suprimida
Síndrome de Gordon	Genes de quinases WNK1 ou WNK4	Nível sérico alto de potássio e reabsorção renal de sal aumentada
Aldosteronismo tratável por glicocorticóides	Fusão de genes que codificam a aldosterona sintetase e esteroide 11beta-hidroxilase	Hipertensão precoce com supressão de renina no plasma e níveis normais ou elevados de aldosterona
Síndrome de excesso aparente de mineralocorticóides	11beta-hidroxisteroide desidrogenase (11beta-HSD2)	Hipertensão precoce, níveis baixos de potássio e de renina, aldosterona baixa

Diabetes Mellitus (DM)

- O diabetes ocorre em duas formas principais: o tipo 1 (DM1), também referido como insulino-dependente (DM1D) e o tipo 2 (DM2), por vezes referido como não insulino-dependente (DM2D), que representam cerca de 10-88% de todos os casos, respectivamente.
- A agregação familiar é observada nos dois tipos, mas em qualquer família geralmente apenas DM1 ou DM2 está presente.
- O tipo 1 se apresenta em idade mais precoce, está associado ao HLA e trata-se de uma doença autoimune.
- O tipo 2 não é uma doença autoimune e tem maior probabilidade de ocorrer em pessoas obesas.
- Vários genes já identificados aumentam a suscetibilidade aos diabetes tipo 1 e tipo 2.
- A maioria dos casos de diabetes MODY de herança autossômica dominante é causada por mutações que ocorrem em seis genes específicos.

Quadro 7.7.3: Subtipos mendelianos de Diabetes Mellitus

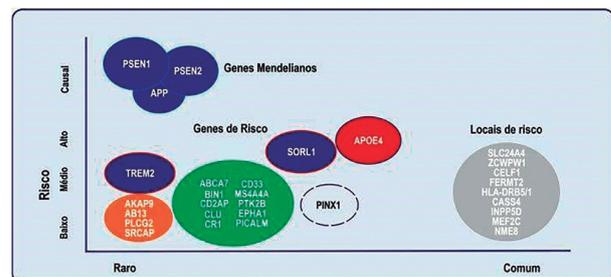
Subtipo mendeliano	Proteína (Gene)	Consequência da mutação
MODY 1	Fator nuclear 4alfa de hepatócitos (HNF4A)	Secreção reduzida de insulina
MODY 2	Glicoquinase (GCK)	Metabolismo de glicose prejudicado, levando à hiperglicemia não progressiva leve
MODY 3	Fator nuclear 1alfa de hepatócitos (HNF1A)	Secreção reduzida de insulina
MODY 4	Fator promotor de insulina 1 (IPF1)	Transcrição reduzida do gene da insulina
MODY 5	Fator nuclear 1beta de hepatócitos (HNF1B)	A disfunção das células beta leva à secreção reduzida de insulina
MODY 6	Fator de transcrição NeuroD (NEUROD1)	Secreção reduzida de insulina

Doença de Alzheimer (DA)

- Se caracteriza por um quadro progressivo de demência e perda de memória, com formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, especialmente no córtex cerebral e no hipocampo.
- As placas e os emaranhados levam à perda progressiva de neurônios.
- Além de três formas raras autossômicas dominantes da doença, nas quais o início das manifestações ocorre entre a terceira e a quinta década de vida, existe uma forma comum, com início após os 60 anos de idade (início tardio). Esta forma não tem um padrão típico de herança mendeliana, mas mostra agregação familiar e tem uma razão de risco relativo elevada, o que é típico dos distúrbios de herança complexa.
- Essa doença é geneticamente heterogênea e muitos genes de suscetibilidade à DA já foram identificados. Três deles (codificador da presenilina 1, da presenilina 2 e da proteína precursora β -amiloide) causam DA de início precoce e afetam a clivagem e o processamento da proteína precursora amiloide.
- O principal locus com alelos significativamente associados com a DA comum de início tardio é o APOE, que codifica a apolipoproteína E. O alelo E4 é claramente um fator de predisposição que aumenta o risco de desenvolvimento da doença, antecipando a idade de início.

Quadro 7.7.4: Subtipos mendelianos de Doença de Alzheimer

Subtipo mendeliano	Proteína (Gene)	Consequência da mutação
Doenças de Alzheimer familiar	Proteína precursora Beta-amiloide (APP)	Alteração dos sítios de clivagem da proteína precursora Beta-amiloide, produzindo fragmentos amiloides mais longos
	Presenilina 1 (PS1)	Clivagem alterada da proteína precursora Beta-amiloide, produzindo proporção maior de fragmentos amiloides longos
	Presenilina 2 (PS2)	Clivagem alterada da proteína precursora Beta-amiloide, produzindo proporção maior de fragmentos amiloides longos

Figura 7.7.1: Genes relacionados a doença de Alzheimer

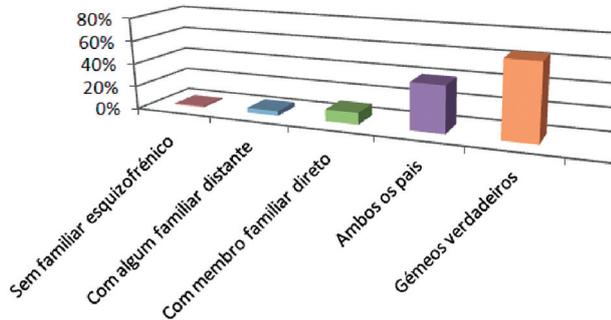
Fonte: https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.alzforum.org%2Fnews%2Fconference-coverage%2Fgeneticists-seek-out-rare-contributors-alzheimers&psig=AOvVaw3Amztk7WvXI7vVARWFITs9&ust=1587765262780000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQ-jRxoqFwoTCPC0pNfE_-gCFQAAAAAdAAAAABAD

Transtornos Psiquiátricos

- **Esquizofrenia:**
- Doença psiquiátrica devastadora, que afeta 1% da população mundial, com início no final da adolescência ou idade adulta, sendo caracterizada por anormalidades na cognição, emoção e nas relações sociais, muitas vezes associadas a pensamento delirante e distúrbios de humor.
- O risco de recorrência da doença na prole de um genitor afetado é de aproximadamente 8% a 10%, quase 10 vezes mais alto do que o risco da população em geral.
- Os riscos empíricos aumentam quando mais parentes são afetados.
- Embora existam fortes evidências da contribuição genética para a esquizofrenia, apenas

um subconjunto de genes e alelos que predis põem à doença foi identificado.

Figura 7.7.2: Probabilidade de ter esquizofrenia relacionada a existência de parentes afetados

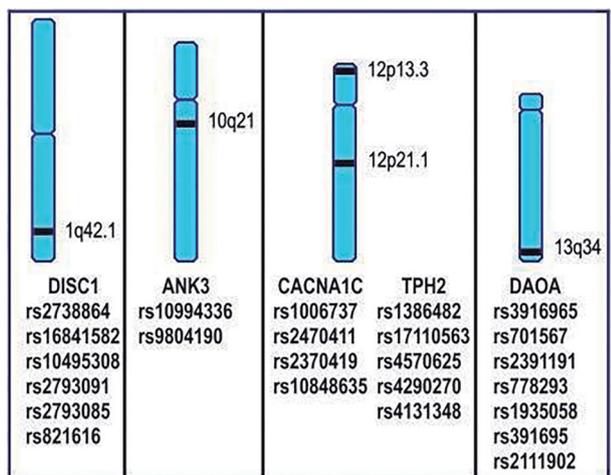


Fonte: Stefan et al, 2002

Transtorno Bipolar:

- Transtorno de humor no qual episódios humor elevado (mania) alternam com períodos de depressão.
- A prevalência do transtorno bipolar é de 0,8%, aproximadamente a mesma da esquizofrenia, com idade de início também semelhante.
- A contribuição genética para o transtorno bipolar se apoia fortemente nos estudos de gêmeos e de agregação familiar.
- A concordância em gêmeos MZ é de 40-60%; em DZ é de 4-8%.
- O risco de doença também é elevado para familiares de afetados.

Figura 7.7.3: Localização cromossômica dos 5 genes mais relacionados ao transtorno bipolar e seus polimorfismos



Fonte: Modificado de Alves VM et al. 2012.

REFERÊNCIAS

BERTRAM, Lars; LILL, Christina M.; TANZI, Rudolph E. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, v. 68, n. 2, p. 270-281, 2010.

BONNEFOND, Amélie; FROGUEL, Philippe. Rare and common genetic events in type 2 diabetes: what should biologists know?. *Cell metabolism*, v. 21, n. 3, p. 357-368, 2015.

CHAKRAVARTI, Aravinda; CLARK, Andrew G.; MOO-THA, Vamsi K. Distilling pathophysiology from complex disease genetics. *Cell*, v. 155, n. 1, p. 21-26, 2013.

CRADDOCK, Nick; SKLAR, Pamela. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, v. 381, n. 9878, p. 1654-1662, 2013.

JORDE, Lynn B.; CAREY, John C.; BAMSHAD, Michael J. *Genética Médica*. Elsevier Brasil, 5ª ed., Rio de Janeiro, 2017.

KARCH, Celeste M.; CRUCHAGA, Carlos; GOATE, Alison M. Alzheimer’s disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron*, v. 83, n. 1, p. 11-26, 2014.

MALHOTRA, Dheeraj et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*, v. 72, n. 6, p. 951-963, 2011.

MUNROE, Patricia B.; BARNES, Michael R.; CAULFIELD, Mark J. Advances in blood pressure genomics. *Circulation Research*, v. 112, n. 10, p. 1365-1379, 2013.

NUSSBAUM, Robert L.; McINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. Thompson & Thompson *genética médica*. 7. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

O’DONNELL, Christopher J.; NABEL, Elizabeth G. Genomics of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 22, p. 2098-2109, 2011.

OTTO, Paulo A.; NETTO, Regina C.M.; OTTO, Priscila G. *Genética Médica*. ROCA, 2013.

SCOTT, William K. et al. Genetic analysis of complex diseases. *Science*, v. 275, n. 5304, p. 1327-1330, 1997.

HAINES, Jonathan L.; PERICAK-VANCE, Margaret A. Genetic analysis of complex disease. John Wiley & Sons, 2007.

STANKOV, Karmen; BENC, Damir; DRASKOVIC, Dragan. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics*, v. 132, n. 6, p. 1112-1122, 2013.

TROWSDALE, John; KNIGHT, Julian C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual review of genomics and human genetics*, v. 14, p. 301-323, 2013.

VISSCHER, Peter M. et al. Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, v. 90, n. 1, p. 7-24, 2012.

ALVES, Verônica de Medeiros et al. Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 39, n. 1, p. 34-39, 2012.

CAPÍTULO 8 ONCOGENÉTICA

COORDENADORA: FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO

8.1. SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

CLARISSA GONDIM PICAÑO DE ALBUQUERQUE | ANDREZA ALVES DE SOUSA | IAGO ARAÚJO FERRER | ERLANE MARQUES RIBEIRO

Incidência

- Estima-se que 5–10 % dos casos de câncer tenham componente hereditário.

Etiologia

- As síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) são causadas por variantes (mutações) patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes relacionados ao processo de carcinogênese, levando a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida.
- Mais de 50 síndromes de predisposição hereditária ao câncer foram descritas com o envolvimento de mais de 100 genes.
- A maioria das síndromes são de herança autossômica dominante.
- Os principais grupos de genes envolvidos são oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo do DNA.

Quadro 8.1.1: Principais síndromes de predisposição hereditária ao câncer

Síndrome	Principais genes	Herança	Tumores relacionados
Síndrome de Mama e/ou ovário hereditário	BRCA1 BRCA2 PTEN CDH1 PALB2	AD	Mama Ovário Próstata Pâncreas
Síndrome de Lynch	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	AD	Colorretal Endométrio Estômago Ovário

Li-Fraumeni	TP53	AD	Mama Sarcomas Osteossarcoma Cérebro Córtex adrenal Pâncreas
Retinoblastoma	RB1	AD	Retinoblastoma
Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)	APC	AD	Colorretal Tireoide
Polipose associado a MUTYH	MUTYH	AR	Colorretal

Quando Suspeitar

- Diagnosticado de câncer em idade precoce;
- Vários casos em uma mesma família;
- Várias gerações afetadas;
- Tumores bilaterais;
- Mesmo indivíduo com mais de um tumor primário;
- Tumores raros (ex.: mama masculino, pâncreas, ovário)

Manejo

- Encaminhar para médico geneticista para adequado aconselhamento genético;
- Solicitar que leve o máximo de informação detalhada sobre história pessoal e familiar, principalmente:
 - Órgão afetado
 - Tipo histológico do câncer (anatomopatológico)
 - Imunohistoquímica (quando houver)
 - Idade ao diagnóstico
 - Idade atual

Aconselhamento genético

- O aconselhamento genético (AG) é o processo de comunicação que lida com os problemas associados à ocorrência ou à possibilidade



de ocorrência de uma condição genética em uma família;

- Etapas importantes:
 - Adequada coleta da história pessoal e familiar para confecção de um heredograma com pelo menos três gerações;
 - Definição da hipótese diagnóstica;
 - Solicitação do teste molecular mais adequado para cada caso com AG pré-teste e termo de consentimento livre e esclarecido;
 - Após o resultado do teste, realizar o AG pós-teste;
 - Estimar riscos associados ao desenvolvimento da doença, assim como os riscos de transmitir a característica genética para futuras gerações;
 - Oferecer suporte com equipe multidisciplinar, principalmente o serviço de psicologia;
 - Definir seguimento clínico.

Relevância

- Identificar os indivíduos com maior risco que a população geral para o desenvolvimento de tumores;
- Identificar os familiares que possam estar em risco;
- Realizar seguimento clínico com medidas de vigilância /ou prevenção;
- Oferecer medidas de redução de risco, quando disponíveis;
- Educação e promoção e saúde.

Teste molecular e seus possíveis resultados

- Painéis genéticos por sequenciamento de nova geração (NGS) que contemplem análise de CNVs (inserções/deleções) são os mais utilizados. Lembrando que estes testes devem ser solicitados por profissionais capazes de interpretar os possíveis achados, assim como realizar o seguimento clínico e aconselhamento familiar.

Quadro 8.1.2: Painéis genéticos por sequenciamento de nova geração, segundo seus resultados, significado e conduta.

Resultado	Significado	Conduta
Variante patogênica ou provavelmente patogênica	Diagnóstico de SPHC	Seguimento clínico e convocação de familiares para AG
Variante (s) de significado incerto (VUS)	Variante sem significado clínico até aquele momento	Retorno periódico ao geneticista
Não identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas	Avaliar limitações do teste, se necessário solicitar exame complementar	Frente a uma relevante história pessoal e familiar, recomenda-se manter o seguimento clínico.

8.2. SÍNDROME DE MAMA E/OU OVÁRIO HEREDITÁRIO

Estima-se que de 5% a 10% dos casos de cânceres de mama e ovário sejam causados por mutações germinativas em genes autossômicos dominantes de alta penetrância.

Aproximadamente 60% dessas mutações ocorrem nos genes supressores de tumor *BRCA1* e *BRCA2*. Outros genes têm sido descritos como genes de alta penetrância (*CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*) e moderada penetrância (*ATM*, *CHECK2*, *BRIP1*, *NF1*, *NBN*).

Com a evidência de novos genes o *Guideline* do NCCN versão 1.2020 já modificou a nomenclatura de Síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) relacionados a *BRCA1* e *BRCA2* para Síndrome de câncer de mama e/ou ovário hereditário. Vale ressaltar que o novo *Guideline* inclui o manejo para o câncer de pâncreas, devido a muitos genes em comum.

Quadro 8.2.1: Genes relacionados a predisposição hereditária ao câncer

Genes relacionados à predisposição hereditária ao câncer			
Gene	Risco Relativo para câncer de mama	Risco absoluto até 80 anos para câncer de mama	Outros
BRCA1	11,4	75%	Ovário
BRCA2	11,7	75%	Ovário
TP53	105	70%	Sarcoma, adrenocortical, sistema nervoso central, pulmão
CDH1	6,6 (mama lobular)	53%	Câncer gástrico difuso
PALB2	5,3	45%	Pâncreas

Quadro 8.2.2: Critérios de teste para genes de suscetibilidade a câncer de mama e/ou câncer de ovário de alta penetrância

Critérios de teste para genes de suscetibilidade a câncer de mama e/ou câncer de ovário de alta penetrância. (Adaptado do <i>Guideline</i> NCCN versão 1.2020)
1. Indivíduos com um parente de sangue com uma variante patogênica/provavelmente patogênica conhecida em um gene de suscetibilidade ao câncer.
2. Indivíduos que atendem aos critérios abaixo, mas com testes limitados anteriores (por exemplo, gene único e/ou ausência de análise de deleção e/ou duplicação) interessados em realizar testes multigênicos.

3. História pessoal de câncer

- Câncer de mama com pelo menos um dos seguintes critérios:
 - Diagnosticado com idade ≤ 45 anos; ou
 - Diagnosticado entre 46-50 anos de idade com:
 - ♦ História familiar desconhecida ou limitada; ou
 - ♦ Um segundo câncer de mama diagnosticado em qualquer idade; ou
 - ♦ ≥ 1 parente próximo de sangue com mama, ovário, pâncreas ou próstata de alto grau (Gleason ≥ 7) ou intraductal em qualquer idade.
 - Diagnosticado de câncer de mama triplo negativo com idade ≤ 60 anos;
 - Diagnosticado em qualquer idade com:
 - ♦ Descendência judaica Asquenazes (judeus provenientes da Europa Central e Europa Oriental); ou
 - ♦ ≥ 1 parente próximo com câncer de mama com idade ≤ 50 anos ou ovário, pancreático ou próstata metastático ou intraductal em qualquer idade; ou
 - ♦ ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama no pacientes e/ou parentes próximos.
- Câncer de mama masculino em qualquer idade.
- Câncer epitelial de ovário (incluindo câncer de trompa de falópio ou câncer peritoneal) em qualquer idade.
- Câncer pancreático exócrino em qualquer idade.
- Câncer de próstata metastático ao diagnóstico ou intraductal em qualquer idade.
- Câncer de próstata de alto grau (Gleason ≥ 7) com:
 - Descendência judaica Asquenazes; ou
 - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama ≤ 50 anos ou ovário, pâncreas ou próstata metastático ou intraductal em qualquer idade; ou
 - ≥ 2 parentes próximos com câncer de mama ou próstata (qualquer grau) em qualquer idade.
- Mutação identificada em teste somático do tumor que tem implicações clínicas se também identificada na linha germinativa.
- Para auxiliar na tomada de decisões em terapia sistêmica, como câncer de mama metastático HER2-negativo

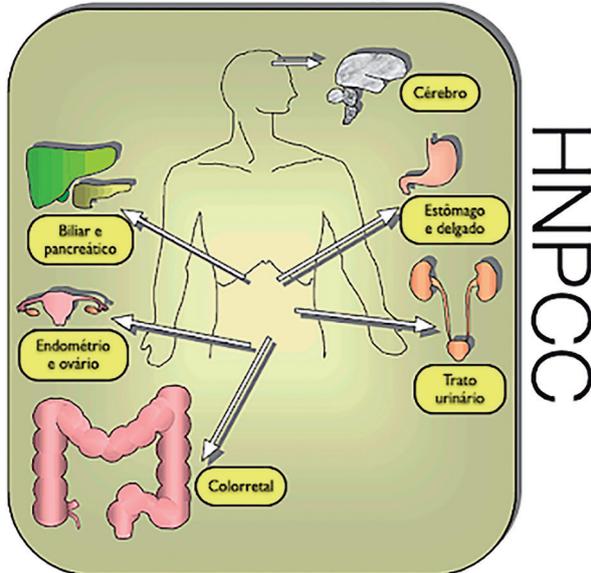
^a Definido como menos de 2 parentes do primeiro ou segundo grau do sexo feminino ou menos de 2 parentes do sexo feminino sobrevivendo além dos 45 anos de idade em qualquer linhagem (materna ou paterna).

^b Parentes próximo são parentes de primeiro (pais, irmãos, filhos), segundo (tios, avós) e terceiro grau (primos, tios avós, bisavós).

8.3. SÍNDROME DE LYNCH

CLARISSA GONDIM PICANÇO DE ALBUQUERQUE | ANDREZA ALVES DE SOUSA |
IAGO ARAÚJO FERRER | ERLANE MARQUES RIBEIRO

Síndrome de Lynch



Fonte http://4.bp.blogspot.com/_IztRwEU-cVkJ/SpxziLwtOWI/AAAAAAAAAYE/OBrONPdoQTc/s400/Imagem1.png

Definição

- A síndrome de Lynch (SL) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, de herança autossômica dominante, associado principalmente ao câncer colorretal (CCR) e endometrial.
- A SL corresponde até 5% de todos os CCR, na qual os indivíduos acometidos apresentam mutação germinativa em um dos genes de reparo de DNA, também conhecidos como *DNA mismatch repair (MMR) genes*: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Triagem

- Mais de 90% dos tumores da SL apresentam instabilidade de microssatélite (MSI-H) e/ou perda de expressão da proteína de pelo menos um dos genes MMR na imunohistoquímica (IHC). Assim, recomenda-se todo material de CCR e câncer de endométrio deve ser encaminhado para IHC e estudo de MSI.

Quando suspeitar

- Vários critérios já foram propostos e abaixo segue as tabelas com os critérios de Bethesda revisados (Quadro 8.2.1) e outra (Quadro 8.2.2) adaptada do NCCN versão 3.2019, visando à identificação de indivíduos candidatos ao aconselhamento genético e possível teste molecular.

Quadro 8.3.1 – Critérios de Bethesda revisados

CCR diagnosticado em paciente com menos de 50 anos

Presença de CCR sincrônico (2 cânceres ao mesmo tempo ou com intervalo inferior a 6 meses) e/ou metacrônico (novo CCR em um espaço superior a 6 meses ou um outro câncer associado a SL), independentemente da idade.

CCR com características histológicas de instabilidade de microssatélite (infiltrado linfocitário, reação Crohn-like, diferenciação mucinosa ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular) diagnosticado em idade inferior a 60 anos.

CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º grau, com tumor relacionado à síndrome, com um dos tumores tendo sido diagnosticado antes dos 50 anos

CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º ou 2º graus, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade.

^a tumores relacionados à síndrome: colorretal, endométrio, gástrico, pâncreas, uroteliais, ovário, sistema nervoso central, trato hepato-biliar, intestino delgado.

Quadro 8.3.2 – Critérios para avaliação molecular para Síndrome de Lynch

Indivíduo com câncer colorretal ou endometrial e qualquer um dos seguintes:

- Diagnosticado <50 anos
- Outro câncer sincrônico ou metacrônico relacionado à SL
- ≥ 1 parente de primeiro ou segundo grau com câncer relacionado à SL^a diagnosticado com menos de 50 anos
- ≥ 2 parente de primeiro ou segundo grau com câncer relacionado à SL^a, independentemente da idade

Indivíduo com câncer colorretal ou endometrial, em qualquer idade, com tumor evidenciando perda de expressão de um ou mais genes MMR por imunohistoquímica.

Indivíduo com um tumor colorretal com instabilidade de microssatélite (MSI-H) e/ou histologia com presença de infiltração linfocítica, reação linfocítica Crohn's-like, diferenciação mucina / anel de sinete ou padrão de crescimento medular.

^a câncer associado à Síndrome de Lynch: colorretal, endométrio, gástrico, pâncreas, uroteliais, ovário, sistema nervoso central, trato hepato-biliar, intestino delgado

Tumores associados

Quadro 8.3.3: Risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida por gene comparado com população geral

	População geral	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
CCR	4,5 %	46 % - 49 %	43-52%	15-44%	12-20%
Endométrio	2,7 %	43 % - 57 %	21-57%	17-46%	0-15%
Ovário	1,3 %	5 % - 20 %	10-38%	1-11%	NE
Gástrico	<1 %	5 % - 7 %	0,2-16%	0-5%	NE
Pâncreas	1,5 %	6 %	NE	NE	NE
Urotelial	<1 %	0,2 % - 5 %	2% - 18 %	0,7%-7 %	NE
Intestino delgado	<1 %	0,4 % - 11 %	1 % - 10 %	0 % - 3 %	NE
Via biliar	<1 %	2 % - 4 %	0,02 %	NE	NE

Fonte: adaptada do NCCN guidelines versão 3.2019 – Síndrome de Lynch. NE: não estabelecido

REFERÊNCIAS

ALHARTHI Fawz S. et al. Familial/inherited cancer syndrome: a focus on the highly consanguineous Arab population. **NPJ Genomic Medicine**, 03 feb 2020, v. 5, n. 1, p. 1-10

NGEOW, Joanne; ENG, Charis. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. **NPJ genomic medicine**, 13 jan 2016 v. 1, n. 1, p. 1-3

RODRIGUEZ, N., Viñal, D., Rodríguez-Cobos, J., De Castro, J. e Domínguez, G. Perfil genômico na prática clínica oncológica. **Oncologia Clínica e Translacional** .2020 (não encontrei)

SOTO, José Luis et al. Consensus document on the implementation of next generation sequencing in the genetic diagnosis of hereditary cancer. **Medicina Clínica(English Edition)** , 23 jul 2018. v. 151, n. 2, p. 80. e1-80. e10

CHAVARRI-GUERRA, Yanin et al. Genetic cancer predisposition syndromes among older adults. **Journal of Geriatric Oncology** , Sep 2020 ,vol 11, p.1054-1060

SAMADDER, N. Jewel et al. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, jun 2019. Vol 94, p. 1084-1098.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL: MANUAL OPERACIONAL**. Rio de Janeiro: ESDEVA, 2009. 231 p. v. 1. ISBN 978-85-7318-151-71.

YANG, X., Leslie, G., Doroszuk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B. Tischkowitz, M. et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. **Journal of Clinical Oncology**, dec 2019 .vol 38 ,p.674 - 685

LYNCH, Henry T. et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. **Clinical genetics**, 15 jul 2009, v. 76, n. 1, p. 1-18,

GUILLÉN-PONCE, Carmen et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). **Clinical and Translational Oncology**, 24 jan 2020 v. 22, n. 2, p. 201-212

ACHATZ, M . GUINDALINI, R .ASHTON-PROLLA ,P. **Genes relacionados à predisposição hereditária ao câncer de mama**. Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Rio de Janeiro . . Disponível em: <<http://sbmrio.org.br/noticias/mastonews/genes-relacionados-predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 21 de abril de 2020.

8.4. RETINOBLASTOMA (RB)

ARTHUR SAMPAIO FAÇANHA | JOANA CYSNE FROTA VIEIRA | RENATA GIRÃO CAVALCANTE NÁPRAVNIK

Aspectos epidemiológicos

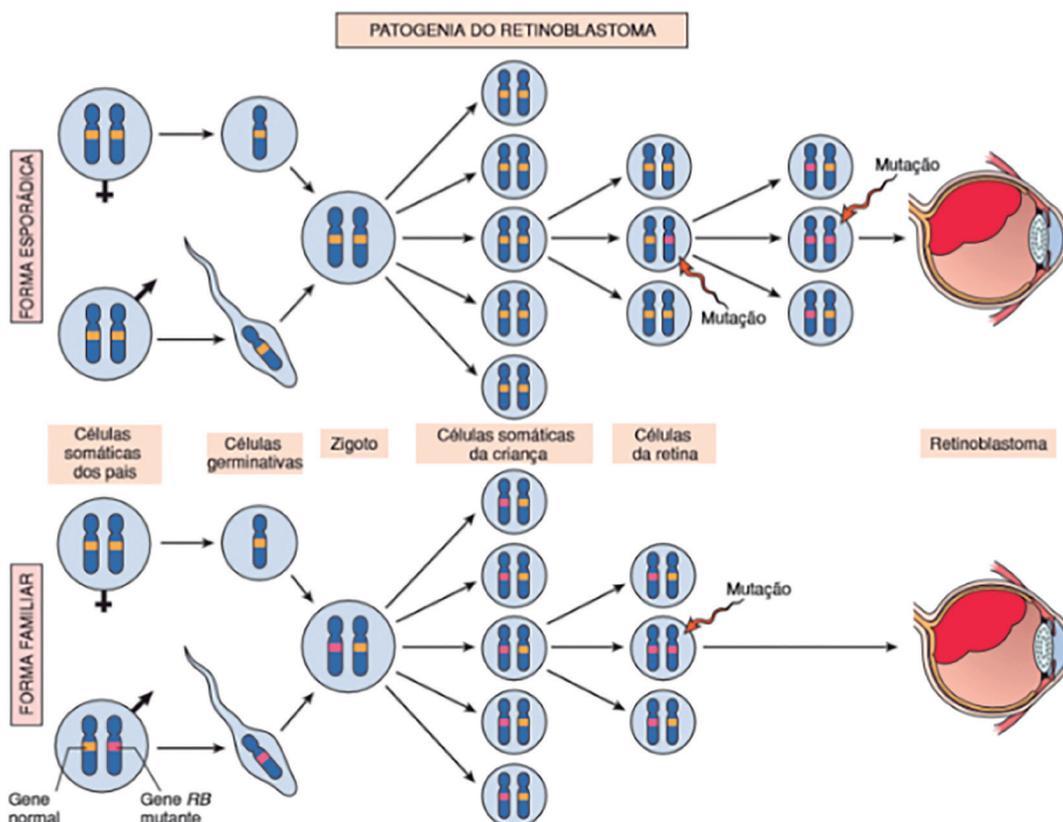
- câncer intraocular mais comum na infância
- incidência de 1/15.000-20.000 nascimentos, correspondente a 9.000 casos todo ano e representa 2,5-4% de todos os tumores da infância
- principal causa de enucleação do globo ocular em crianças.

Etiologia

Quadro 8.4.1: Diferenças entre RB1 hereditário e não-hereditário

Etiologia	Não hereditário	Hereditário
Porcentagem	60%	40%
Início	Tardio; cerca de 2 anos	Precoce; cerca de 1 ano
Quantidade	único	Bilateral; 15% unilateral
Recorrência	Único; mutação de novo	Risco de 2º tumor; predisposição genética por mutação no gene RB1
Linhagem envolvida	somática	Germinativa

Figura 8.4.1: Representação gráfica das diferenças entre RB1 hereditário e não hereditário



Fonte: <https://geneticaufc.files.wordpress.com/2016/04/retinoblastoma.png>

O gene RB1 está localizado em 13q14 e codifica a proteína RB, cuja função supressora tumoral controla uma fase de transição do ciclo celular e tem ações sobre a apoptose e diferenciação celular.

A perda da função do gene RB1 inicia o retinoma e causa instabilidade genômica, porém é insuficiente para causar RB

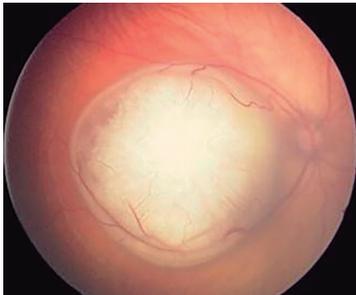
Essa instabilidade genômica provavelmente leva a alterações em outros genes.

- O mecanismo que leva a proliferação maligna após mutação do RB1 continua desconhecido.
- Apesar de ser conhecido que o gene causador da RB seja específico da retina, a perda desse gene pode levar a progressão de outros cânceres humanos pela perda do controle do ciclo celular e pela instabilidade genômica
- A mutação constitucional do gene RB1 também pode aumentar o risco de progressões malignas secundárias, principalmente, nos pulmões, na bexiga, nos ossos, tecidos moles, na pele e no cérebro, especialmente quando as crianças são tratadas com radiação.
- Uma segunda anormalidade genética causadora de RB foi descoberta recentemente: a amplificação do gene MYCN, contribuindo com uma pequena porcentagem do RB não-hereditário com o gene RB1 normal.

História da doença atual

- Os pacientes com a forma hereditária e aqueles com a forma somática não hereditária da doença nem sempre podem ser distinguidos com base na morfologia do tumor, taxa de crescimento ou extensão da doença.
- Se não diagnosticado, o RB expande localmente preenchendo o olho e estendendo-se para o nervo óptico, órbita e cérebro.

Figura 8.4.2: Expansão do RB para nervo óptico.



Fonte: https://media.springernature.com/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-3-540-75387-2_153/MediaObjects/118191_1_En_153_Fig2_HTML.jpg

- As metástases em diferentes órgãos aparecem mais comumente na medula óssea, osso e cérebro.
- O desenvolvimento de metástases é mais comumente associado com o período de tempo em que o RB ativo está presente em um olho.
- Os perfis de pacientes com alto risco de RB metastático dividem-se em dois grandes grupos:

Primeiro grupo:

Criança de 3-5 anos de idade que se apresenta com RB intra-ocular unilateral avançado e tem sintomas clinicamente aparentes durante meses a anos sem diagnóstico ou tratamento.

Figura 8.4.3: Foto de criança com RB intraocular unilateral



Fonte: <https://genotyping.com.br/wp-content/uploads/2017/09/retinoblastoma.jpg>

Segundo grupo:

- Criança com RB bilateral em que várias recorrências intra-oculares têm sido tratadas sem sucesso ao longo de vários anos em tentativas de salvar a visão em um único olho.
- Os pais que estão relutantes em concordar com enucleação de um segundo olho pode estar aumentando a chance de seu filho do desenvolvimento de doença metastática.

Figura 8.4.4: Paciente com retinoblastoma com enucleação de um olho



Fonte: https://vtb.r7.com/399563/2014/09/18/541af3e-80d9a03a6a5000ca4/ER7_RE_HD_RETINOBLASTOMA_570kbps_2014-09-18f86b7c92-7183-4453-92f-4-88b5640606a5-thumb.jpg

Prognóstico

- A taxa média de sobrevivência do paciente com RB em países desenvolvidos resulta de uma mistura de causas de morte. Nos primeiros quatro anos de vida, a maioria das mortes serão por RB metastáticos. Mortes mais tardias são mais prováveis que seja causada por predisposição genética a um segundo tumor primário, como osteossarcoma ou fibrossarcoma
- Existem alguns fatores histológicos que se correlacionam com o risco do paciente ter uma doença metastática.
- A invasão do tumor do nervo óptico posterior até a lâmina crivosa combinada com uma inva-

são massiva da coróide é uma combinação que demanda quimioterapia preventiva ou adjuvante.

- Aparentemente não há diferença inerentes no risco de desenvolver metástases em pacientes com predisposição genética a RB e em pacientes com mutação *de novo*.
- O atraso no diagnóstico é o principal fator agravante ao risco de mortalidade em ambas as formas da doença, sendo hereditária ou não-hereditária, devido a alta chance de metástase tumoral.
- O prognóstico de pacientes com RB que se espalhou para fora do olho é ruim. Episódios frequentes de recorrência da doença em um olho é um mau prognóstico para a sobrevivência do paciente.
- Esforços atuais usando quimioterapia em conjunto com terapia focal possuem o intuito de preservar a visão e evitar radiação externa e enucleação.
- Exames oftalmológicos de rotina são necessários em crianças com RB prévio até 7 anos de idade.
- RB trilateral, doença que envolve ambos os olhos e a região pineal, é quase sempre fatal.

7. LEE, T. C., Gombos, D. S., Harbour, J. W., Mansfield, N. C., & Murphree, A. L. Retinoblastoma. **Retina Fifth Edition** .2012 .Vol. 3, pp. 2104-2149

8. FINGER, PT, Harbour JW, and Karcioğlu ZA: Risk factors for metastasis in retinoblastoma. **Surv Ophthalmol** .2002; vol 47: pp. 1-16

9. ENG, Charis et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, 1993.v. 85, n. 14, p. 1121-1128,

REFERÊNCIAS

1. DIMARAS, Hellen et al. Retinoblastoma. **Lancet**, Toronto, 12 mar. 2012. p. 1436-1446.

2. KIVELA, T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. **Br J Ophthalmol** , 2009; cap. 93: p. 1129–31.

3. MURPHREE AL, Clark RD, Randolph LM, Sachdeva UM, Gombos DS, O’Brien JM. Retinoblastoma and the RB1 Cancer Syndrome. **Emery and Rimoin’s Principles and Practice of Medical Genetics**. Elsevier Ltd. 2013. p. 1-27

4. CORSON, TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. **Genes Chromosomes Cancer**. 2007; cap. 46: p. 617–34.

5. BURKHART, Deborah L.; SAGE, Julien. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. **Nature Reviews Cancer**, 24 jun. Londres 2008. v. 8, cap. 9, p. 671-682..

6. DUNKEL, IJ, Jubran RF, Gururangan S, et. al.: Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy. **Pediatric Blood Cancer** .11 nov 2010; cap. 54: p 1157-1167.-16

CAPÍTULO 9 TERATOLOGIA

COORDENADORA: LUANA DE OLIVEIRA MEDEIROS

9.1 SÍNDROME CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS

LARISSA CAVALCANTE DE SENA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: U06: Doença pelo Zika vírus.

CID-10: U06.9: Doença pelo Zika virus, não especificada.

Prevalência no Brasil

- 2015: 3,8/10.000 nascidos vivos
- 2016: 3,1/10.000 nascidos vivos

Etiologia

- Transmissão vertical
- O momento mais comum da infecção pelo vírus Zika, conforme determinado pelos sintomas maternos, é no final do primeiro trimestre e início do segundo trimestre; no entanto, a infecção no terceiro trimestre também é relatada

Características clínicas

Quadro 9.1.1: Alterações clínicas mais comuns em casos da Síndrome de Zika Congênita

Alterações neurológicas em exame de imagem	Dismorfias faciais	Músculo-articulares	Outros
Microcefalia	Desproporção craniofacial com predomínio de face	Artrogripose	Polidrâmnio
Microencefalia	Face plana		Crises epilépticas
Alterações de fossa posterior: dimorfismo de vermis cerebelar	Microftalmia	Hipertonia	Exagero dos reflexos primitivos

Ventriculomegalia (leve, moderado e grave – ex vacum)	Retrognatia		Hiperexcitabilidade
Hidrocefalia	Hipotelorismo		Hiperirritabilidade
Calcificações cerebrais disseminadas	Redundância de pele no couro cabeludo		
Sinéquias			
Disgenesia de corpo caloso			
Esquizencefalia / porencefalia			
Afilamento do córtex			
Occipital proeminente			

Figura 9.1.1: Crianças com microcefalia por Zika vírus



Fonte: arquivo pessoal com permissão



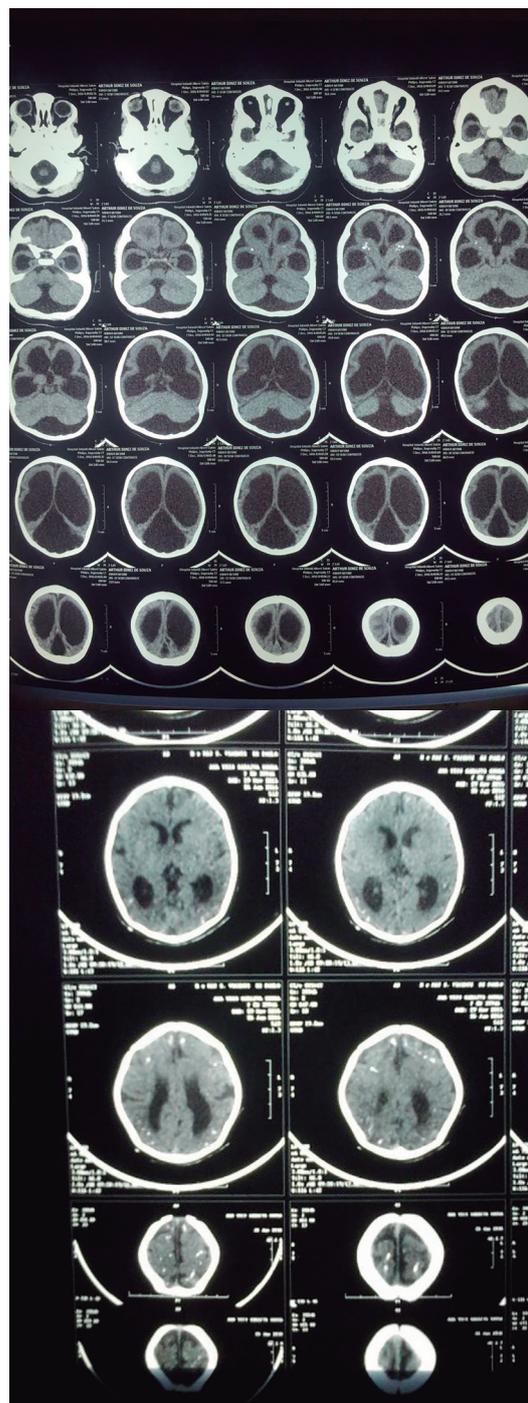
Diagnóstico laboratorial

- RN: IgM reagente ou PCR positivo para vírus Zika em sangue, líquido ou tecido corporal
- Feto:
 - De gestante com resultado reagente/positivo para o vírus Zika no teste com melhor desempenho, se cumprida as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento)
 - resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos 1 STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra da gestante
 - exame de imagem apresentando duas ou mais alterações, conforme quadro 9.1.1.

Quadro 9.1.2.: Exames utilizados nos casos de suspeita de Infecção Congênita pelo Zika Vírus

Exame	Objetivo
Ultrassonografia obstétrica	Identificação de fetos com microcefalia e outras anomalias congênicas durante a gestação
Ultrassonografia Transfontanelar	Confirmação diagnóstica.
Tomografia Computadorizada de Crânio sem contraste sem sedação	para identificação de anomalias características citadas no quadro 9.1.1
Fundoscopia	Auxiliar no diagnóstico diferencial de infecções congênicas, como sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e identificar lesão característica de infecção por Zika virus
Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-qPCR)	Confirmação diagnóstica através da detecção da partícula viral
Sorologia IgM/IgG	Confirmação diagnóstica através da detecção da reação antígeno-anticorpo

Figura 9.1.2: Tomografia de crânio de pacientes com Síndrome da Zika Congênita



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

- Não há tratamento específico para Síndrome da Zika Congênita. Existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento neurológico, acuidade visual, melhora da qualidade de vida.

Quadro 9.1.3 Profissionais equipe multidisciplinar e objetivo terapêutico em Síndrome de Zika Congênita

Tipo / profissional	Objetivo terapêutico
Neurologista	Identificar problemas de desenvolvimento ou alterações neurológicas e determinar o tratamento apropriado para condições relacionadas como convulsões.
Oftalmologista	Verificar/tratar problemas que possam afetar a visão.
Geneticista clínico	Cofirmar os defeitos congênitos e problemas médicos causados pela infecção pelo zika vírus e orientar as famílias incluindo o risco de recorrência.
Fonoaudiólogo	Identificar e tratar problemas disfagia, deficiência auditiva, problemas de linguagem
Ortopedista	Identificar alterações osteoarticulares e indicar cirurgia, uso de botox para melhorar a condição motora
Fisioterapeuta	Realizar estimulação precoce e reabilitação

Prognóstico

- Pobre devido a obito precoce por insuficiência respiratória nos casos graves com artrogripose, pneumonia aspirativa nos casos de disfagia, alterações neurológicas graves
- Desconhecemos a frequência de abortos e morte fetal ou neonatal, assim como todo o espectro de comprometimento das crianças afetadas.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Várias mulheres engravidaram após ter um filho com microcefalia por zika vírus e não houve recorrência.
- A prevenção deve ser feita com o combate ao vetor (mosquito *Aedes aegypti*), prevenção à picada de mosquitos e medidas de proteção individual: utilização de telas em janelas e portas, uso de roupas compridas – calças e blusas – sempre que possível e, se usar roupas que deixem áreas do corpo expostas, uso de repelente.

Diagnóstico diferencial

Quadro 9.1.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial de Síndrome da Zika Congênita segundo suas semelhanças e diferenças

Síndromes	Semelhanças	Diferenças
Citomegalovírus (CMV)	Microcefalia, deficiência auditiva, estrabismo, hipertonia	calcificações intracranianas corticais na infecção congênita pelo ZIKV e periventriculares no CMV.
Toxoplasmose	Calcificação craniana difusa, estrabismo	Hepatoesplenomegalia, icterícia, anemia, hepatite, hidrocefalia, eosinofilia, microftalmia
Rubéola	Microcefalia	hepatoesplenomegalia, miocardite, glaucoma retinite pigmentosa, microftalmia, catarat
Herpes Simples	Atrofia musculoesquelética, microcefalia, atrofia cortical	Nistagmo, Síndrome de Horner, microftalmia, coriorretinite
HIV	Microcefalia adquirida, atrofia cortical, baixo ganho ponderoestatural.	Hepatoesplenomegalia, infecções oportunistas.
Síndrome de Seckel	Malformações do SNC	Fenda palatina e agenesia dentária
Craniossinostoses	Microcefalia	Fechamento prematuro das suturas
Cromossômica	Microcefalia	Trissomia 21, 13, 18

REFERÊNCIAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Registro de Eventos de Saúde Pública: Microcefalias.** Brasília, 2015. Disponível em: <http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel>. Acesso em: 16 dez. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Protocolo de Vigilância e Resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo Vírus Zika.** Brasília, 2015. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documentos/16888/0/Microcefalia/59962497-2aa8-4327-a37c-2722762f9d66>. Acesso em: 16 dez. 2015.

PERNAMBUCO. SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO. SECRETARIA EXECUTIVA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco**. 2. ed. Pernambuco, 2015. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/protocolo_microcefalia_versao02.pdf. Acesso em: 16 dez. 2015.

CAMPOS, Gubio S.; BANDEIRA, Antonio C.; SARDI, Silvia I.. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 1885-1886, out. 2015. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847>.

ARAGAO, Maria de Fatima Vasco *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **Bmj**, [S.L.], p. 1901, 13 abr. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1901>.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber *et al.* Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, Brasil, v. 65, n. 9, p. 242-247, mar. 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Alerta epidemiológico: síndrome neurológica, malformações congênitas e infecção pelo zika vírus: implicações para a saúde pública nas Américas**. 1 dez. 2015. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=32405&lang=en. Publicado a 1 de dezembro de 2015. Acesso em: 7 jul. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório de situação sobre zika: Zika vírus, microcefalia e síndrome de Guillain-Barré**. 7 abr. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/7-april-2016/en/>. Acesso em: 30 set. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedi-**

mentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, 2017. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em: 30 set. 2016.

9.2. SÍNDROME DE MOEBIUS

JOÃO GABRIEL OLIVEIRA SOUSA | MARIANA ALVES DE SOUZA VASCONCELOS

Epidemiologia

- Prevalência: 1 / 250.000 nascidos vivos com igual prevalência em ambos os sexos.

Etiologia

- não é completamente compreendida
- influenciada por fatores genéticos e ambientais.
- a hipótese mais aceita para comprovar essa síndrome é a isquemia fetal com paralisia de nervos cranianos como o sexto e o sétimo par, podendo se estender a outros pares como 8,9,10, causando disfagia.
- em relação aos fatores ambientais, o mais predominante é a exposição intraútero ao misoprostol (Cytotec) no primeiro trimestre de gravidez, usada como abortivo. Outros fatores ambientais são exposição da gestante a infecção, álcool, cocaína, talidomida e benzodiazepínico.
- a apresentação clínica irá depender de diversos fatores, como consumo alcoólico ou de drogas, o período gestacional e a quantidade das substâncias que a gestante utilizou.

Características clínicas

Quadro 9.3.1: Características clínicas da Síndrome de Moebius

Principais	Paralisia congênita do VI (abducente) e do VII (facial) pares de nervos cranianos, acompanhada de malformações límbicas e das demais estruturas orofaciais, caracterizada pela ausência de expressão facial, distúrbios da fala e estrabismo convergente
Crescimento	Microcefalia, baixo peso e desnutrição.
Desenvolvimento	Dificuldade de aprendizagem, déficits cognitivo e emocional, dificuldade da linguagem, déficit comportamental, falha nas tarefas de definição e de memória imediata, distúrbio do sono e sua regulação
Face	Implantação baixa das orelhas, paralisia facial bilateral, micrognatia
Oftalmológico	Ptose palpebral, estrabismo convergente, microftalmia, miopia e hipermetropia
Neurológico	Retardo mental, distúrbio de linguagem, convulsões, hipotonia, ausência de expressão facial e alterações da língua

Musculoesquelético	Anomalias torácicas, deformidades no peito, braços e mãos, escoliose, ausência ou hipoplasia do músculo do peitoral, pé torto, hipoplasia dos dedos, adactilia.
Cavidade oral	Má sucção e deglutição neonatal devido a malformação palatina, problemas dentários.
Fala e audição	Perda de audição, déficit de fala, atraso no desenvolvimento da fala

Figura 9.2.1: Foto de criança com S. Moebius



Fonte: Arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Não há um teste específico para SM.
- O diagnóstico se baseia em critérios clínicos.

Tratamento

- Redução dos efeitos e da intensidade dos agravos por meio de tratamento cirúrgico, estimulação essencial/reabilitação com terapeutas.

Prognóstico

- Depende das anomalias apresentadas e do tratamento precoce.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A maneira mais efetiva de prevenir a SM é evitar a exposição a substância como álcool, cocaína, da talidomida, benzodiazepínico e misoprostol (Cytotec) no período pré-concepcional e durante toda a gestação.
- Não existe quantidade mínima de teratogêno para provocar uma anomalia congênita.
- O risco de recorrência é desprezível se não houver o consumo da substância teratogêna durante a gestação.

Diagnóstico diferencial

Quadro 9.3.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Moebius segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhanças	Diferenças
Trombose da artéria basilar	podem conduzir ao prejuízo neurológico que pode incluir problemas com visão, movimento danificado dos olhos e perda de movimento	perda de consciência, sonolência
Gliomas do Brainstem	distúrbios visuais e distúrbios comportamentais	disfagia, dor de cabeça, náusea e vômito
Distrofia Muscular Congênita	Alterações visuais e musculares	Fraqueza proximal, ausência de malformação da cavidade oral
Neuropatia tóxica	Exposição medicamentosa que pode ocasionar alterações visuais.	Hiperidrose, diarreia e constipação, taquicardia e disfunção sexual

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Múcio Brandão Vaz de *et al.* **Síndrome de moebius**. Disponível em: <https://rbo.org.br/detalhes/518/pt-BR/sindrome-de-moebius>. Acesso em: 23 out. 2020.

KILINC, Bekir Eray *et al.* Evaluation of Moebius syndrome with hand manifestations. **Acta Orthopædica Belgica**, Dallas/ United States, v. 84, n. 1, p. 94-98, jan. 2018.

FONTENELLE, Lucia; ARAUJO, Alexandra Pruber de Q.C.; FONTANA, Rosiane S.. Síndrome de Moebius: relato de caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 812-814, set. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2001000500031>.

PICCIOLINI, Odoardo *et al.* Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention. **Italian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 1-21, 3 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-016-0256-5>.

SHAFFER, Catherine. **Síndrome de Moebius: Diagnóstico diferencial**. [S. l.], 27 fev. 2019. Disponível em: [https://www.news-medical.net/health/Moebius-Syndrome-Differential-Diagnosis-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Moebius-Syndrome-Differential-Diagnosis-(Portuguese).aspx). Acesso em: 23 out. 2020.

9.3. SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

JESSICA MARIA TEIXEIRA RIBEIRO | JANAINA GONÇALVES CAVALCANTE | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q86.0

Epidemiologia

- Prevalência: 38,7/1.000 nascimentos no Brasil.
- Incidência: 1-2 /1.000 nascimentos.

Etiologia

- O etanol ingerido pela gestante atravessa facilmente os órgãos assim como a placenta, onde tem a capacidade de interferir no desenvolvimento fetal.
- O responsável pela síndrome alcoólica fetal é o acetaldéido, metabólico principal do etanol, e intensamente citotóxico, mutagênico e teratogênico a nível sanguíneo, sendo um aditivo tóxico que causa tanto dependência quanto efeitos teratogênicos.

A apresentação clínica irá depender de diversos fatores, como:

- consumo alcoólico na gestação
- quantidade de álcool que foi ingerida pela mãe
- período gestacional em que a ingestão do álcool foi realizada
- capacidade da mãe e do feto em metabolizar o etanol.

Características clínicas

Quadro 9.3.1: Características clínicas da Síndrome alcoólica fetal

Principais	Microcefalia, face peculiar, alterações cognitivas e comportamentais
Crescimento	Microcefalia, baixo peso e desnutrição.
Desenvolvimento	Retardo mental, dificuldade de aprendizagem, déficits cognitivos da linguagem, falha nas tarefas de definição e de memória imediata.
Face	Fissuras palpebrais pequenas, nariz curto e antevertido, lábio superior delgado, filtro labial apagado, achatamento maxilar, fenda labial ou do palato, ausência da orelha.
Oftalmológico	ptose palpebral, estrabismo, microftalmia, miopia e hipermetropia
Neurológico	Diminuição do metabolismo da glicose do cérebro fetal, diminuição da densidade neural, comportamento sexual inadequado, problemas de conduta, problemas de atenção ou hiperatividade e dependência de álcool e outras drogas. Alteração da coordenação motora

Cardiovascular	Estenose aórtica subvalvular, estenose pulmonar, comunicação interventricular, comunicação interatrial, tetralogia de Fallot, tronco arterioso, ducto arterioso persistente.
Musculoesquelético	Tórax escavado ou carinado, escoliose, sinostose rádio-ulnar, defeitos vertebrais, dedos pequenos, clinodactilia e camptodactilia.
Renal	Aplasia, hipoplasia e/ou displasias renais, rins em ferradura e duplicação uretral.

Quadro 9.3.2: Critérios diagnósticos da Síndrome Alcoólica Fetal

01. Retardo de crescimento pré-natal e/ou pós-natal: peso, comprimento e/ou circunferência da cabeça abaixo do percentil dez quando corrigido para a idade gestacional.
02. Comprometimento do SNC: sinais de anomalias neurológicas e atraso no desenvolvimento ou no comprometimento intelectual.
03. Características faciais dismórficas com pelo menos dois desses sinais:
a. Microcefalia
b. Microftalmia e/ou fissura palpebral curta.
Simplificação do filtro nasal
Lábio superior fino
Achatamento maxilar

Figura 9.3.1: Pacientes com Síndrome alcoólica fetal (close de face)



Fonte: Arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Não há exame para diagnóstico etiológico, sendo o diagnóstico clínico.
- Os exames indicados avaliam a presença de anomalias congênitas.

Tratamento

- Sintomático, a partir do trabalho de uma equipe multidisciplinar.

Prognóstico

- Depende das co-morbidades apresentadas e do tratamento precoce.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A maneira mais efetiva de prevenir a SAF é evitar o consumo de álcool e de outras drogas no período pré-concepcional e durante toda a gestação.
- O risco de ocorrência é desprezível se a gestante não consumir álcool na gravidez.
- Não existe quantidade mínima segura de álcool.

Diagnóstico diferencial

- O diagnóstico diferencial se faz com doenças que tem características faciais, déficit de crescimento e alterações neurológicas semelhantes a SAF.
- Algumas dessas síndromes são: S. Williams, S. Cornelia de Lange, S. Aarskog, S. Noonan, S. Dubowitz, S. Bloom, S. Turner, S. Opitz.

REFERÊNCIAS

ALDANA, Beatriz Zozaya; RODRÍGUEZ, Isabel Medina. Alteraciones oculares en el síndrome alcohólico fetal. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, Ciudad de La Habana, v. 37, n. 1, p. 100-109, jan-mar. 2011.

ANDRADE, André Luiz Monezi; FISBERG, Mauro; MICHELI, Denise de. Cognitive Aspects of Fetal Alcohol Syndrome in Young Adults: Two Case Studies. **Interação em Psicologia**, Curitiba, p. 217-223, jul-set. 2013.

British Medical Association (BMA). **Alcohol and Pregnancy Preventing and managing fetal alcohol spectrum disorders**. fev. 2016.

FERREIRA, Vanessa Karam de Lima, et al. Desempenho intelectual na exposição alcoólica fetal: relato de série de 10 casos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 62, n. 3, p.234-239, ago. 2013.

KEATING, Frank. Fetal Alcohol Syndrome: Implications for the Irish Care System. **Irish Journal of Applied Social Studies**, v. 3, n. 1, p. 69-83, 2002.

KUMAR, Savitri P. Fetal Alcohol Syndrome Mechanisms of Teratogenesis. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v.12, n.4, p.254-257, 1982.

MARDONES, Francisco; LACASSIE, Yves. Fetal Alcohol Syndrome: Subestimacion de um problema pediátrico de primera magnitude?. **Revista chilena de pediatría**, v. 53 (1-6), p. 463-467, 1982.

MENA, María R. et al. Malformaciones cardiacas congénitas en el síndrome alcohólico fetal. **Revista chilena de pediatría**, v. 57, n.5, p. 398-400, 1986.

MESQUITA, Maria dos Anjos; SEGRE, Conceição Aparecida de Matos. Frequência dos efeitos do álcool no feto e padrão de consumo de bebidas alcoólicas pelas gestantes de maternidade pública da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Crescimento de Desenvolvimento Humano**, v. 19, n. 1, p. 63-77, 2009.

MESQUITA, Maria dos Anjos. Efeitos do álcool no recém-nascido. **Einstein**, v. 8, n. 3, p. 368-375, 2010.

PINHO, Paula João; PINTO, Ana Luísa; MONTEIRO, Virgínia. SÍNDROME FETAL-ALCOÓLICO: A PERSPECTIVA DO PSICÓLOGO. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 7, n. 2, p.271-285, set. 2006.

Société canadienne de pédiatrie (SCP). Le syndrome d'alcoolisation Foetale. Société canadienne de pédiatrie, Comité de la santé des Premières nations, des Inuits et des Métis. **Paediatr Child Health**, v.7, n.3, p.181-196, 2016.

STRID, Nuria; LITTEN, Raye Z. Biomarkers of Heavy Drinking. **Assessing alcohol problems: a guide for clinicians and researchers**, n.3, p.37, 2003.

9.4. SÍNDROME DO FILHO DE MÃE DIABÉTICA

STÉPHANIE HÁILA BEZERRA CASTRO SÁ PINHEIRO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: P-701 – Síndrome do Filho de Mãe Diabética.

Epidemiologia

- A prevalência de anomalias congênitas em filhos de mãe diabéticas é cerca de 3 vezes maior do que na população geral e depende do controle glicêmico da gestante no início da gestação, variando a depender da população estudada.

Etiologia

- Mau controle glicêmico no período crítico da organogênese (primeiras 6 a 8 semanas de gestação) levando a teratogênese.
- Incidência de malformações fortemente associadas aos níveis de HbA1c no 1º trimestre de gestação que devem ser < 6,5%.

Características clínicas

- Dentre os recém-nascidos, 30% são classificados como grandes para a idade gestacional e 60% necessitam de cesárea.

Quadro 9.4.1: Características clínicas na Síndrome do Filho de Mãe Diabética

Principais	Macrossomia, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia e síndrome de desconforto respiratório.
Crescimento	Crescimento intrauterino excessivo e crescimento adiposo desproporcional da circunferência abdominal, ombros e tórax em relação ao pólo cefálico. Polidrâmnio.
Peso	Macrossomia fetal (peso > 4.000g) ou grande para idade gestacional (peso > percentil 90).
Malformações congênitas	Fenda palatina posterior, mielomeningocele, hidrocefalia, defeito átrio-ventricular total, atresia mitral, hipoplasia de câmaras esquerdas e de aorta descendente.
Respiratórias	Síndrome de Desconforto Respiratório no RN, imaturidade pulmonar, hipóxia e asfixia perinatal
Hematológicas	Policitemia/hiperviscosidade, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia neonatal.

Cardiovasculares	Hipertrofia cardíaca, insuficiência miocárdica e hipertensão arterial ao longo da vida
Endocrinológicas	Hipoglicemia neonatal, hiperglicemia/hiperinsulinemia fetal, obesidade infantil, Diabetes Mellitus e Síndrome Metabólica ao longo da vida

Quadro 9.4.2: Características clínicas com etiologia e complicações na Síndrome do Filho da Mãe Diabética

Característica clínica	Etiologia	Complicação
Malformação congênita	Mau controle glicêmico na organogênese	Óbito
Macrossomia fetal	Hiperglicemia/hiperinsulinemia	Tocotraumatismos, distocia bisacromial, lesão de plexo braquial e fratura de clavícula.
Síndrome da Angústia Respiratória	Imaturidade pulmonar por hiperglicemia/hiperinsulinemia	Hipóxia e asfixia
Policitemia/hiperviscosidade	Aumento da eritropoetina por diminuição das trocas de oxigênio	Obstrução vascular, isquemia e infarto de órgãos vitais
Hipoglicemia neonatal	Hiperinsulinemia	Convulsão e seqüela neurológica
Hipocalcemia e hiperbilirrubinemia	Prematuridade e policitemia	Kernicterus, convulsão e lesão neurológica

Quadro 9.4.3: Acompanhamento pré-natal para diagnóstico de Síndrome do Filho da Mãe Diabética

Semana Gestacional	Exame	Objetivo
18 - 20	Ecocardiografia fetal	Rastreamento de anomalia congênita
20 - 24	US morfológica	Rastreamento de anomalias congênitas
> 26	Doppler umbilical	Rastreamento viabilidade fetal
> 28	Circunferência abdominal e índice do líquido amniótico 4/4 semanas	Rastreamento crescimento fetal
> 38	Cardiotocografia e perfil biofísico fetal (PBF)	Rastreamento viabilidade fetal

Diagnóstico laboratorial

Quadro 9.4.4: Exames para rastreamento de Síndrome do Filho de Mãe Diabética e justificativa para sua realização

Exame laboratorial	Objetivo
Durante Gestação	
Glicemia materna capilar jejum e pós-prandial 2h	Mensurar controle glicêmico
Hemoglobina glicada	Avaliar controle do diabetes materno
Ultrassonografia	Avaliar idade gestacional, detectar anomalias congênitas e monitorar bem estar fetal. Diagnosticar macrosomia e crescimento intrauterino desproporcional
Perfil biofísico fetal, índice do líquido amniótico e dopplervelocimetria da artéria umbilical e da artéria cerebral média	Avaliar vitalidade fetal
Após nascimento	
Hemograma, cálcio e magnésio séricos	Diagnosticar policitemia, hipocalcemia e hipomagnesemia
Bilirrubina sérica	Diagnosticar hiperbilirrubinemia
Eletrocardiograma e ecocardiografia com Doppler	Avaliar função cardiovascular e cardiomiopatia/cardiomegalia
Diagnóstico por imagem	Avalia presença de anomalias congênitas
Avaliação auditiva	Detectar surdez precoce

Tratamento

- Tratar as anomalias congêntas e alterações bioquímicas.

Prognóstico

- Bom nos casos de controle pré-natal adequado, diagnóstico precoce e tratamento adequado.
- Aumento progressivo na dose de insulina na segunda metade da gestação relacionado com melhor prognóstico perinatal.
- Malformações congêntas são a principal causa de mortalidade perinatal
- Aumento da mortalidade cardiovascular nessa população.
- Principal complicação neonatal é a icterícia.
- Risco aumentado de abortamento, parto pré-termo e morte fetal.

Aconselhamento genético/avaliação pré-concepcional/ recorrência

- Os níveis de HbA1c devem ser < 6,5% no período pré-concepcional e na gestação. Aquelas com HbA1c > 10% devem ser desencorajadas a engravidar.
- Diabéticas que planejam gravidez devem ser aconselhadas a utilizar suplementação com ácido fólico (4 a 5g/dia) 03 meses antes da concepção para evitar defeitos do tubo neural.
- Mulheres com diabetes tipo 1 que pretendem engravidar devem passar por avaliação da tireoide (TSH e anticorpo antitireoperoxidase – anti TPO).
- O risco de ocorrência e recorrência depende do controle glicêmico materno.

Diagnóstico diferencial

- Dependendo da anomalia congênita da criança o diagnóstico diferencial se fará com as doenças que acometem aquela região e que possuem outras etiologias diferente do diabetes materno.

REFERÊNCIAS

GROUP, Hapo Study Cooperative Research. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 69-77, 17 maio 2002. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00092-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00092-9).

Rudge MVC, Calderon IMP, Kerche LTRL. Diabete na gravidez. In: Ramos JG, Urbanetz AA, editores. Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia (PROAGRO). Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2004. p. 9-47.

Rudge MVC, Vasconcellos MJA, editores. Diabete e hipertensão na gravidez: manual de orientação FEBRASGO. São Paulo: Ponto; 2004.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 62-69, 30 dez. 2009. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-s062>.

RUDGE, Marilza Vieira Cunha *et al.* Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**,

[S.L.], v. 27, n. 11, p. 691-697, nov. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032005001100010>.

MACINTOSH, Mary C M *et al.* Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. **Bmj**, [S.L.], v. 333, n. 7560, p. 177-182, 16 jun. 2006. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.ae>.

MIGIOLARO, Humberto. O Comportamento da Necessidade de Insulina em Gestantes Diabéticas: influência no controle da glicemia materna e no resultado perinatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 191-191, abr. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032001000300011>.

RUDGE, Marilza Vieira Cunha *et al.* Perinatal Outcome of Pregnancies Complicated by Diabetes and by Maternal Daily Hyperglycemia Not Related to Diabetes. **Gynecologic And Obstetric Investigation**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 108-112, 2000. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000010293>.

CETIN, Irene; RADAELLI, Tatjana. Normal and Abnormal Fetal Growth. **Frontiers In Diabetes**, 2005, [S.L.], p. 72-82, 2005. KARGER. <http://dx.doi.org/10.1159/000087404>.

MCFARLAND, Melinda B. *et al.* Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. **The Journal Of Maternal-Fetal Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 292-295, nov. 1998. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)-1520-6661\(199811/12\)7:63.0.co;2-a](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)-1520-6661(199811/12)7:63.0.co;2-a).

O'Sullivan JB. The Boston gestational diabetes studies: review and perspectives. In: Sutherland HW, Stowers JM, editors. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Berlin: Springer; 1989. p. 287-94.

SATTAR, N.. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?. **Bmj**, [S.L.], v. 325, n. 7356, p. 157-160, 20 jul. 2002. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7356.157>.

LAUENBORG, Jeannet; MATHIESEN, Elisabeth R.; DAMM, Peter. Long-Term Consequences of Gestational Diabetes mellitus. **Frontiers In Diabetes**, 2005, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 310-319, 2005. KARGER. <http://dx.doi.org/10.1159/000087431>.

CALDERON, Iracema de Mattos Paranhos; RUDGE, Marilza Vieira Cunha. Macrosomia fetal: um desafio obstétrico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 211-213, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032006000400001>.

BOO, Hendrina A. de; HARDING, Jane E.. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. **The Australian And New Zealand Journal Of Obstetrics And Gynaecology**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 4-14, fev. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.2006.00506.x>.

Chervenack FA, McCullough LB. Ethical issues in management of pregnancy complicated by diabetes. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo, Leiva A, Langer O. Text book of diabetes and pregnancy. London: Martin Dunitz; 2003. p. 554-77.

NOMURA, Roseli Mieko Yamamoto *et al.* Vitalidade Fetal em Gestações Complicadas com Diabetes Mellito Pré-Gestacional: Um Estudo Longitudinal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 113-120, 2002.

Montenegro, Carlos Antonio Barbosa; Filho, Jorge de Rezende. Diabetes Mellito. In: Montenegro, Carlos Antonio Barbosa; Filho, Jorge de Rezende. Rezende: Obstetrícia. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, cap.43.

SACKS, David B. *et al.* Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, p. 61-99, jun. 2011.

National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). **Factors that interfere with HbA1c Test Results**. 2019. Disponível em: <http://www.ngsp.org/prog/factors.htm>. Acesso em: 21 de nov. de 2008.

SUMITA, Nairo Massakazu; ANDRIOLO, Adagmar. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 169-174, jun. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442008000300003>.

9.5. SÍNDROME DECORRENTE DO USO DA TALIDOMIDA NO PRÉ-NATAL

LARISSA PONTES CORREIA | THAINÁ POMPEU DE ALMEIDA

CID 10 - Q86.8

- Outras síndromes com malformações congênitas devidas a causas exógenas conhecidas.

Prevalência

- Entre 10-50% das mulheres que ingerem talidomida durante o período pré-natal têm seus filhos afetados pela embriopatia¹

Etiologia

- A talidomida afeta a via do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e o fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2) que são responsáveis pela angiogênese no broto do membro em desenvolvimento, interferindo no crescimento do broto.
- A janela teratogênica foi estabelecida entre 20-36 dias após a fertilização.

Características Clínicas

Figura 9.5.1: Foto de criança com síndrome de talidomida



Fonte: http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/files/_imagens/bebe.jpg

Tabela 9.5.1: Características clínicas da síndrome decorrente do uso da Talidomida no pré-natal

Principais	Malformações de membros, alterações oftálmicas e auditivas
Membros Superiores	Focomelia, displasia radial e polidactilia
Membros Inferiores	Focomelia, amelia, polidactilia. (menos comum)
Oftálmicas	microftalmia, anoftalmia, deficiência visual, coloboma e estrabismo.
Auditivas	Defeitos auriculares são geralmente simétricos, variando desde anotia até microtia, também são observados surdez e paralisia de nervos cranianos.

Ombro e do quadril	Articulação acromioclavicular mais proeminente e afiada. A articulação do quadril pode ser hipoplásica ou ausente.
Facial	Nevo aumentado ou hemangioma ao nascer, paralisia facial, assimetria facial, alterações odontológicas, micrognatia, fenda palatina e lábio leporino.
Coluna vertebral	Espaçamento vertebral irregular, fusão de vértebras e cifose progressiva
Trato urinário	Rim em ferradura, hipoplasia, rotação e ectopia.
Genital	Criptorquidia, anormalidades testiculares e hipospádia em meninos, e em meninas malformações do útero e defeitos do trato reprodutivo.
Gastrointestinal	Estenose anorretal, atresia intestinal, estenose pilórica e hérnia inguinal
Neurológico	Paralisias faciais e um aumento da incidência de autismo e epilepsia

Diagnóstico laboratorial

- A ultrassonografia pode detectar anomalias externas no pré-natal
- Não há exames para determinação do diagnóstico etiológico.
- Pode ser realizado algum exame para determinar as características clínicas citadas na tabela 9.5.1

Tratamento

Quadro 9.5.1: Objetivos terapêuticos na síndrome da Talidomida segundo os profissionais indicados para sua realização

Tipo/profissional	Objetivo terapêutico
Médico generalista	Avaliação de complicações decorrente da síndrome
Ortopedista	Indicação de próteses, cirurgia para membros gravemente deformados ou amputação
Fonoaudiólogo	Melhorar audição, linguagem oral e articulação da fala
Psicólogo	Apoio psicológico
Oftalmologista	Prevenção de possíveis complicações
Geneticista	Aconselhamento genético

Prognóstico

- Devido a deteriorização prematura de estruturas musculoesqueléticas e danos nas articulações e redução da função órgão / tecido o prognóstico é ruim.
- Em alguns pacientes foi relatado deteriorização da visão, desencadeadas por miopia, falta de visão, cansaço visual e visão turva.
- Estima-se que a mortalidade infantil associada à embriopatia da talidomida seja 40%.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Não há risco de recorrência se a medicação não for utilizada durante a gestação.
- É indicado o uso de preservativos e métodos anticoncepcionais no período de 30 dias após a interrupção do medicamento Talidomida, devido o risco de malformações fetais na gestação.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 9.5.2: Doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial da Síndrome da Talidomida segundo suas semelhanças e diferenças.

Doença	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Roberts	deformidades de redução de membros, fissura de palato, orelhas mal formadas com lóbulos hipoplásicos, vários graus de redução de membros, redução no número ou comprimento dos dedos e / ou dos dedos dos pés.	Doença autossômica recessiva
Síndrome de Holt-Oram	Associado a doença cardíaca congênita, focomelia	Doença autossômica dominante, afeta as mãos e os antebraços simetricamente
Síndrome TAR (trombocitopenia e ausência de rádio)	Anomalia de membros superiores	doença autossômica recessiva trombocitopenia tende a melhorar e pode não ser evidente após o período neonatal
Síndrome da Cornelia de Lange	defeitos dos membros superiores assimétricos	Facies característica
Anemia de Fanconi	Defeito de membros superiores com aplasia radial	Anemia com mielopatia
Síndrome de LADD ou síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital	defeitos na orelha externa e radial, surdez, encurtamento do rádio e da ulna, defeito de dedos	Anomalia do canal lacrimal
S Poland	defeito da mão	agenesia de parte do músculo peitoral maior, da mama, mamilo ou costelas
Síndrome de Goldenhar (displasia óculo-aurículo-vertebral)	Microtia, anomalia na orelha média com surdez	microsomia hemifacial, dermóides epibulbares, anormalidades da coluna vertebral, lábio leporino e fenda palatina

REFERÊNCIAS

LENZ, W *et al.* THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. **The Lancet**, [S.L.], v. 279, n. 7219, p. 45-46, jan. 1962. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)92665-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(62)92665-x).

SMITHELLS, Dick. Does Thalidomide Cause Second Generation Birth Defects? **Drug-Safety**, Brasil, v. 19, p. 339-341, 26 nov. 2012.

STEPHENS, Trent D; BUNDE, Carolyn J.W; FILLMORE, Bradley J. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 59, n. 12, p. 1489-1499, jun. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00388-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00388-3).

LENZ, W. *et al.* Die Thalidomid-Embryopathie*. **Dmw - Deutsche Medizinische Wochenschrift**, [S.L.], v. 87, n. 24, p. 1232-1242, jun. 1962. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1111892>.

VARGESSON, Neil. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today**, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 140-156, jun. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.21096>.

VIANNA, Fernanda Sales Luiz. Uso atual de talidomida e defeitos congênitos no Brasil. 2008.

GOLLOP, T. R.; EIGIER, A.; GUIDUGLI NETO, J.. Prenatal diagnosis of thalidomide syndrome. **Prenatal Diagnosis**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 295-298, maio 1987. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1970070411>.

SMITHELLS, R W; NEWMAN, C G. Recognition of thalidomide defects. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 716-723, 1 out. 1992. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.29.10.716>.

SMITHELLS, Dick. Does Thalidomide Cause Second Generation Birth Defects? **Drug Safety**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 339-341, 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199819050-00001>.

9.6. SÍNDROME DE FENILCETONÚRIA MATERNA

RAISSA FERREIRA FACUNDO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E70.1

Prevalência:

- Desconhecida
- Em geral incide em 1:1.000 nascidos vivos.

Etiologia:

- Os níveis aumentados de Fenilalanina materna atravessam a barreira placentária, atingindo níveis fetais de 1,2 a 1,9 vezes mais elevados que no sangue materno.
- O sistema hepático fetal apresenta dificuldade em metabolizar a Fenilalanina, causando hiperfenilalaninemia, o que leva à ação lesivo sobre o feto, principalmente em seu cérebro, apresentando alterações na mielinização, na síntese protéica cerebral e na produção de neurotransmissores.

Características clínicas

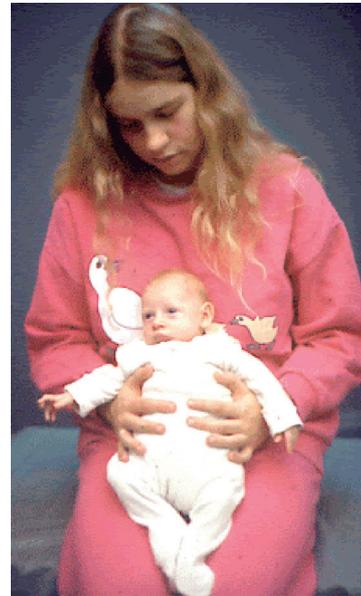
- 92% dos filhos de gestantes com Fenilcetonúria não tratada apresentam retardo mental, 73% demonstram microcefalia, 12% malformações cardíacas congênicas e 40% baixo peso ao nascer (<2500 g).
- Em 24% das gestações, ocorrem abortos espontâneos.
- As malformações cardíacas ocorrem em 15% dos casos.

Tabela 9.6.1: Características clínicas na Síndrome de Fenilcetonúria Materna segundo o sistema afetado

Sistemas	Características clínicas
Crescimento	Restrição do crescimento intrauterino (RCIU).
Face	Face arredondada, microftalmia, fissuras palpebrais amplas, glabella proeminente, hipertelorismo ocular, epicanto, Fissura labial e palatina, palato em ogiva e estrabismo.
Nervoso	Microcefalia, atraso de desenvolvimento neurológico, retardo mental, hipoplasia de corpo caloso.
Cardiovascular	Malformações cardíacas congênicas (principalmente Tetralogia de Fallot, Coarctação da Aorta, Persistência do Canal Arterioso, Defeitos do Septo Atrial e Hipoplasia do Ventrículo Esquerdo).

Musculoesquelético	Anomalias de coluna vertebral (cervical e sacra).
Outros	Atresia de esôfago

Figura 9.6.1: Foto de mãe com fenilcetonúria e seu filho com teratogênese por aumento de fenilalanina sérica na gestação



Fonte: http://drugline.org/img/term/phenylketonuria-maternal-11567_3_thumbnail.jpg

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico é feito por meio da associação entre achados clínicos, que levarão à suspeita da doença, e aumento do nível sérico de fenilalanina materna durante a gravidez.

Tratamento

- Sintomático

Prognóstico

- Comprometido, pelo grau de deficiência intelectual e dos sintomas como cardiopatia

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A orientação de mulheres com fenilcetonúria em idade fértil para manter o controle adequado dos níveis de fenilalanina séricos pré-concepcionais e durante a gestação faz parte da prevenção da Síndrome de Fenilcetonúria Materna.

Diagnóstico diferencial

Tabela 9.6.2: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Fenilcetonúria Materna segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Rubéola congênita	Microcefalia, anomalias cardíacas e retardo mental.	surdez, catarata, glaucoma e distúrbios motores.
Toxoplasmose Congênita	Restrição do crescimento intrauterino e microcefalia.	coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas.
Citomegalovirose Congênita	Restrição do crescimento intrauterino e microcefalia.	icterícia colestática, hepato-esplenomegalia, púrpura, plaquetopenia, pneumonite intersticial, calcificações intracranianas, crises convulsivas no período neonatal, coriorretinite e deficiência de acuidade visual e auditiva.
Sífilis Congênita	Restrição do crescimento intrauterino.	hepatomegalia com ou sem esplenomegalia, lesões cutâneas (como pênfigo palmo-plantar, condiloma plano), periostite ou osteíte ou osteocondrite, pseudoparalisia dos membros, sofrimento respiratório com ou sem pneumonia, rinite sero-sanguinolenta, icterícia, anemia e linfadenopatia generalizada.
Síndrome alcoólica fetal (SAF)	Restrição do crescimento intrauterino e pós-natal, disfunções do sistema nervoso central e microcefalia.	alterações faciais características, como fissuras palpebrais pequenas, fábias plana, hipoplasia maxilar, nariz curto, filtro nasal longo e hipoplásico e lábio superior fino, alterações na visão e na audição.
Exposição à radiação durante a gestação	Aborto espontâneo, baixo peso ao nascer, retardo mental e microcefalia.	Anomalias congênitas

REFERÊNCIAS

BOLOGNANI, C. V.; SOUZA, S. S.; CALDERON, I. M. P. Diabetes mellitus gestacional – enfoque nos novos critérios diagnósticos. **Com. Ciências Saúde**. Brasília, 2011, v. 22, n. 1, pp. 31-42. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/artigos/diabetes_mellitus_gestacional.pdf>. Acesso em: 25 de junho de 2019.

FIGUEIRÓ-FILHO, Ernesto Antonio *et al.* Fenilcetonúria materna: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 813-817, dez. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72032004001000009>.

MENDES, Isadora Cristina *et al.* Congenital anomalies and its main avoidable causes: a review. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 28, p. 1-6, 2018. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180011>.

ÖZ, Sibel *et al.* P433 An interesting case diagnosed as both phenylketonuria and maternal phenylketonuria. **Abstracts**, [S.L.], v. 104, n. 3, p. 325, jun. 2019. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.769>.

PINTO, A. *et al.* Dietary management of maternal phenylketonuria with glycomacropeptide and amino acids supplements: a case report. **Molecular Genetics And Metabolism Reports**, [S.L.], v. 13, p. 105-110, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.10.004>.

REGIER D. S.; GREENE C. L. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>>. Acesso em: 25 de junho de 2019.

ROSA, Ruy Roberto Porto Ascenso; SILVA, Francisco Clenildo Lisboa da; BRANCO, Alessandra Camillo da Silveira Castello. FENILCETONÚRIA: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 27-47, 31 dez. 2014. Universidade Federal de Goiás. <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v11i4.31258>.

SANTOS, Mikaelly Pereira dos; HAACK, Adriana. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. **Comun. Ciênc. Saúde**, Seattle, v. 23, n. 4, p. 263-270, out. 2012.

VAN SPRONSEN, Francjan J *et al.* Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 5, n. 9, p. 743-756, set. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30320-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30320-5).

ZEILE, William L *et al.* Maternal phenylketonuria syndrome: studies in mice suggest a potential approach to a continuing problem. **Pediatric Research**, [S.L.], v. 83, n. 4, p. 889-896, 31 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.323>.

CAPÍTULO 10 DISMORFOLOGIA

COORDENADORA: CLÁRISSA OLIVEIRA LOPES

10.1. SÍNDROME DE GOLDENHAR

DAVI SOÉJIMA CORREIA RAMALHO HUMBERTO MACIEL GONDIM GONÇALVES
FILHO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q87.0

Epidemiologia

- prevalência estimada é 1:26.000 nascidos vivos
- predomina no sexo masculino (3:2).

Etiologia

- A síndrome é resultado de um defeito na blastogênese, envolvendo as estruturas que darão origem aos primeiros arcos branquiais, o que promove características faciais com assimetria de face.

Características Clínicas

Quadro 10.1.1: Características clínicas de Síndrome Goldenhar segundo sistemas e órgãos.

Sistemas/órgãos	Características clínicas
Craniofacial	Microcefalia Assimetria facial Fenda palatina Microretrognatia Hipoplasia de língua Macrostomia
Oftalmológico	Microftalmia/anoftalmia Dermoide epibulbar Nistagmo Coloboma de pálpebra superior
Auricular	Fosseta pré-auricular Apêndices pré-auriculares Microtia
Esqueléticas	Anormalidades faciais, de MMSS Anormalidades vertebrais, hemivertebral Pé torto congênito Alterações de costelas
Abdominal	Estenose hipertrófica de piloro Hérnia umbilical / inguinal Anormalidades genitais
Neurológica	Anormalidades do SNC Hipotonia

Figura 10.1.1: Pacientes com facies típico de Síndrome Goldenhar



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico Laboratorial

- O diagnóstico do EOAV se baseia na anamnese, no exame físico e no resultado de exames complementares, sendo, portanto, essencialmente clínico.
- Durante a gravidez, pode ser realizado mediante ecografia fetal e estudo genético com cariótipo, cujo resultado não se espera alteração cromossômica.
- Após esse período, utiliza-se exames de imagem a procura de alteração em órgãos e sistemas (quadro 10.1.1)

Tratamento

- O tratamento é sintomático.
- Os métodos de reconstrução são feitos com a



utilização de enxertos ósseos, por exemplo, em paciente com mandíbula hipoplásica.

- A distração óssea e a osteogênese são úteis para alongamento da maxila.
- Caso o paciente apresente fissura lábio-palatina, poderão ser realizados queiloplastia, palatoplastia e procedimentos corretivos ortodônticos.
- Quanto às deformidades da orelha externa, as cirurgias são mais indicadas após 10 anos de idade.
- Os cistos dermóides epibulbares são excisados cirurgicamente pelo oftalmologista.

Prognóstico

- Geralmente é bom, mas varia de acordo com os sintomas/complicações.

Aconselhamento genético

- O EAOV é uma condição genética heterogênea, com a maioria dos casos ocorrendo de forma esporádica.
- Os casos familiares sugerem um padrão de transmissão autossômico dominante, podendo vir a ser também autossômico recessivo em alguns casos.
- É indicado cariótipo em todos os casos seguido de CGH array para afastar cromossomopatias, que se for detectado deleção ou duplicação, os pais devem realizar cariótipo para que seja feito um aconselhamento genético adequado.
- Não há identificação de um gene responsável pela síndrome de Goldenhar no momento.

Diagnóstico diferencial

- Deve-se descartar como hipótese diagnóstica outras síndromes que tenha semelhanças com **Síndrome Goldenhar**.
- As síndromes mais importantes para o diagnóstico diferencial são a síndrome de Treacher Collins, síndrome CHARGE, associação VACTERL, síndrome brônquio-otorrenal e microssomia

hemifacial. Deve ser considerado também outras doenças genéticas como Síndrome de Williams, Síndrome de Ehlers-Danlos e Doença de Fabry.

REFERÊNCIAS

ARAGÓN, MAA.; ANGEL GAA.; TORRES, ACL., *et al.* Síndrome de Goldenhar: reporte de un caso. **Revista Colombiana Salud Libre**, Popayán, v. 10, n. 2, p.128-132, 2015. Disponível em: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/1442>. Acesso em: 18 out. 2020.

ACHALLI, S.; BABU S.G.; PATLA, M., *et al.* Goldenhar syndrome: a case report and review. **Chrimed Journal of Health and Research**, Mangalore, v. 4, n.2, p. 150-154, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/315003759_Goldenhar_syndrome_A_case_report_and_review. Acesso em: 18 out. 2020.

BARISIC, I.; ODAK L.; LOANE M., *et al.* Prevalence prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe. **European Journal of Human Genetics**, Zagreb, v. 22, n. 8, p.1026-33, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398798/>. Acesso em: 18 out. 2020.

CASTORI, M.; BRANCATI, F.; RINALDI R., *et al.* Antenatal Presentation of the Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum (OAVS). **American Journal of Medical Genetics**, Roma, v. 140A, n.14, p. 1573-1579, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.31290>. Acesso em: 18 out. 2020.

FERREIRA, J.M.; GONZAGA, J. Síndrome de Goldenhar. **Rev. bras. Oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 5, p. 401-404, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003472802016000500401&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 18 out. 2020.

PALHETA NETO, F.X.; SILVA, D.L.; FRANCO, K.M.S., *et al.* Síndrome de Goldenhar: um alerta para o Otorrinolaringologista. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 11, n. 2, p.196-201, 2007. Disponível em: https://www.arquivos-deorl.org.br/additional/acervo_port.asp?id=425. Acesso em: 18 out. 2020.

RIBEIRO, F.A.V.; TOLEDO, B.C.; SANTAMARIA JUNIOR, M., *et al.* Tratamento não-cirúrgico de microsomia hemifacial por meio da ortopedia funcional dos maxilares. **Rev. Gaúch Odontol.**, Porto Alegre, v. 59, n. 1, p.131-134, 2011. Disponível em: https://www.revodontobvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198186372011000100019. Acesso em: 18 out. 2020.

ROSA, R.F.M.; DALL'AGNOL, L.; ZEN, P.R.G., *et al.* Espectro óculo-aurículo-vertebral e malformações cardíacas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 1, p.62-66, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n1/18.pdf>. Acesso em: 18 out. 2020.

10.2. ASSOCIAÇÃO MURCS

SABRINA SOARES TIMBÓ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q87.8

Sinônimos

- Aplasia mulleriana - aplasia renal - displasia dos sómitos cervico-torácicos
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, tipo 2 (MRKH tipo 2)

Incidência

- 1:4.000-5.000 nascidas vivas.

Etiologia

- Desconhecida

Características clínicas

- A hipoplasia de Müller, a agenesia renal, a displasia do cólon somático cervicotorácico (MURCS) é a forma mais grave de MRKH II.
- Genitália externa, caracteres sexuais secundários e função ovariana são normais.
- Amenorréia é frequente

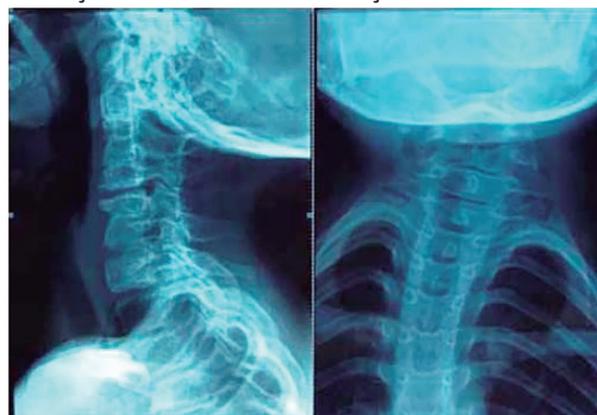
Quadro 10.2.1: Anomalias dos sistemas afetados e sua frequência na Associação MURCS.

SISTEMAS	ANOMALIAS	FREQUÊNCIA (%)
Crescimento	Baixa estatura (< 152cm)	60
Audição	Surdez	10-25
Cardíaco	Defeitos cardíacos inespecíficos	raros
Esquelético	Fusão vertebral, hipoplasia de vértebras ou vértebras de borboleta e coluna cervical (86%)	30-40
Urinário	Agenesia renal unilateral, ectopia de um ou de ambos os rins, hipoplasia renal, rins em ferradura e hidronefrose	88
genital	Aplasia/hipoplasia uterina	96

Diagnóstico

- Cariotipo: deve ter resultado 46 XX
- US transabdominal: avalia ausência congênita do útero e dos dois terços superiores da vagina
- Radiografia de coluna: para casos de anomalia de coluna vertebral
- US de vias urinárias: avalia casos de ectopia renal ou agenesia unilateral

Figura 10.2.1: Radiografia de coluna cervical com alteração vertebral em associação MURCS



Fonte: Saldarriaga et al, 2015

Tratamento

- Cirúrgico: vaginoplastia para casos de agenesia vaginal

Prognóstico

- É variável, dependendo da extensão e da gravidade das alterações renais e do envolvimento multissistêmico.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- São casos esporádicos, com risco de recorrência desprezível.

Diagnóstico diferencial

Quadro 10.2.2: Doenças que constituem o diagnóstico diferencial na associação MURCS de acordo com suas semelhanças e diferenças

DOENÇAS	SEMELHANÇAS	DIFERENÇAS
Atresia isolada de vagina	Presente em MURCS	Em MURCS não ocorre de modo isolado
Síndrome de insensibilidade androgênica	Genitália externa feminina sem anormalidades	Sem alteração de vagina, mutação no gene do receptor de androgênio em indivíduos XY
Associação VATER	Genitália externa feminina sem anormalidades	Estenose de esôfago, Fístula traqueoesofágica
Síndrome de Turner	Amenorreia, baixa estatura	Atraso no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, cariótipo com alteração no cromossomo X

REFERÊNCIAS

LEDIG, S.; WIEACKER, P. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. **Medizinische Genetik**, v. 30, n. 1, p. 3-11, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838123/>. Acesso em: 19 out. 2020.

MAHAJAN, P.; KHER A.; KHUNGAR A., et al. Associação MURCS - revisão de 7 casos. **J Postgrad Med.**, v. 38, p. 109-11, 1992. Disponível em: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1992;volume=38;issue=3;spage=109;epage=11;aulast=Mahajan;type=0>. Acesso em: 19 out. 2020.

OGATA, K.K.; CASARSA, L.F.; KONIGSBERGER, A.G., et al. Associação MURCS—relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. Supl, 2014. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/21060>. Acesso em: 19 out. 2020.

REZENDE, D.F.; REZENDE FILHO, A.V.; OLIVEIRA, G., et al. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser: uma revisão da literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 2, n. 2, 2013. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/4089>. Acesso em: 19 out. 2020.

SABATUCCI, I.; PALAIA I.; MARCHESE C., et al. Treatment of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser with autologous in vitro cultured vaginal tissue: descriptive study of long-term results and patients. **BJOG: Revista Internacional de Obstetrícia e Ginecologia**, v. 126, n. 1, p. 123-127, 2019. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15477>. Acesso em: 21 out. 2020.

10.3 SEQUÊNCIA DE PIERRE ROBIN (SPR)

JOSÉ LEONARDO GOMES ROCHA JÚNIOR | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10=Q87.0

Epidemiologia

- A prevalência é igual em ambos os sexos
- Geralmente 1/ 8.500, variando de 1/ 2.000-30.000.

Etiologia

- Herança autossômica dominante com penetração reduzida e expressividade variável.
- Não existe uma relação causal clássica entre a SPR e uma única mutação genética, mas sim uma ampla faixa de erros genéticos que foram associados a uma variedade de apresentações fenotípicas.
- Genes de interesse incluem SOX9, implicado na diferenciação genética de cartilagem e colágeno tipo XI.
- Diversas aberrações cromossômicas foram encontradas, incluindo duplicação de 2q, deleção de 11q, deleção de 14q, deleção de 17q e deleção de 18q.
- Exposições teratogênicas como álcool, metotrexato, ácido valpróico e tamoxifeno também foram relatadas em associação com a SPR.
- Nos casos de oligodrâmnio, ocorre compressão mecânica do embrião em desenvolvimento intrauterino podendo desenvolver a SPR.

Características Clínicas

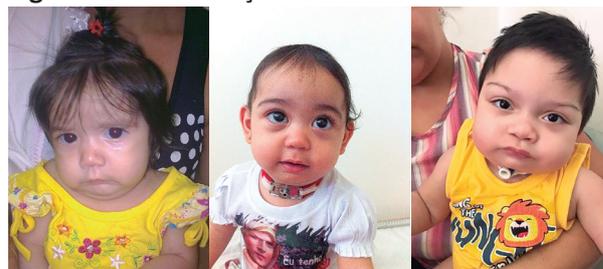
- Complexo sintomático sequencial, podendo ser de caráter isolado ou como componente de uma síndrome.

Tabela 10.3.1: Características clínicas nos casos de Sequência de Pierre Robin segundo os sistemas afetados

Sistemas afetados	Características clínicas
Principais	Micrognatia, glossoptose e fissura palatina.
Facial	Micrognatia.
Trato respiratório	Obstrução das vias aéreas, apneia do sono, tosse e asfixia. Alterações na anatomia nasal e orofaríngea. Broncopneumonia.
Cavidade Oral	Glossoptose e fissura palatina.
Sistema auditivo	Anormalidades na anatomia auricular, atresia do conduto auditivo, aplasia dos canais laterais semicirculares.

Musculoesquelética	Malformação do osso hioide, retroposição da mandíbula e reduzida eficiência do genioglossos em exercer uma tração anterior na língua
Digestiva	Disfagia, refluxo gastroesofágico, engasgos, regurgitações, recusa alimentar e desnutrição.
Crescimento	Insuficiente, devido a dificuldade na alimentação.

Figura 10.3.1: Crianças com S. Pierre Robin



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- No pré-natal pode ser realizado o diagnóstico de micrognatia pela ultrassonografia
- Após o nascimento o diagnóstico é clínico, pela presença de pelo menos duas características da tríade (micrognatia, glossoptose e fissura palatina).

Quadro 10.3.1: Exames utilizados nos casos de S. de Pierre Robin e seus objetivos

Exame laboratorial	Objetivo
Ultrassonografia	Avaliação das alterações anatômicas características em período pré-natal.
Nasofaringoscopia	Diagnóstico do tipo de obstrução respiratória e direcionamento do tratamento que deva ser tomado (mandatório).
Polissonografia	Avaliação de quadros de apneia.

Tratamento

Quadro 10.3.2: Tipos de tratamento nos casos de Síndrome de Pierre Robin e objetivos terapêuticos

Tipo	Objetivo terapêutico
Tratamento postural	Medida inicial é a posição prona, ao qual a criança é colocada em decúbito ventral, objetivando reduzir o desconforto respiratório nos casos leves.
Intubação Nasofaríngea (INF)	Indicada após nasofibrosopia para casos de obstrução respiratória que apresenta crise de cianose, apneia, palidez, importante esforço respiratório e/ou queda da saturação de O ₂ (SatO ₂), medida por oximetria contínua de pulso para valores menores ou iguais a 90%.

Traqueostomia	Para todos os casos com obstrução respiratória grave, indicada na nasofaringoscopia
Palatoplastia	A partir dos 12 meses de idade, após avaliação do cirurgião. Nos casos dos traqueostomizados, a palatoplastia deve ser realizada antes da descanalização.
Dieta especial	Após avaliação do nutricionista, pode ser necessária dieta hipercalórica ou específica por sonda enteral ou gastrostomia (GTM).
Placas Ortodônticas	Promover o aumento da permeabilidade das vias aéreas através da mudança do posicionamento da língua e da posição sagital da mandíbula, além de impedir a passagem de alimentos pela fenda palatina.
Psicoterapia	Apoio emocional à família.
Fonoterapia	Identificar e tratar problemas de fala e dificuldades de deglutição.
Gastrostomia	Para casos mais graves em que a alimentação oral não foi possível para nutrir o paciente por um longo período
Sonda enteral	Indicado para casos leves a moderados em que a alimentação oral não é suficiente para nutrir o paciente, enquanto o tratamento fonoaudiológico recupera as funções de sucção-deglutição

Prognóstico

- Na forma isolada, há um bom prognóstico, dependendo dos episódios de asfixia.
- Nos casos com outras anomalias associadas, depende da complicação das anomalias.
- Os casos submetidos a traqueostomia são mais graves.

Aconselhamento genético / risco de recorrência

- A maioria dos casos é esporádico, com risco de recorrência desprezível
- Há raros casos de história familiar compatível com uma distribuição autossômica dominante com penetração reduzida e expressividade variável.

Diagnóstico diferencial

Quadro 10.3.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Pierre Robin segundo suas semelhanças e diferenças.

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Stickler ou artho-oftalmopatia hereditária	Sinais da tríade característica da Sequência de Robin.	Alterações visuais, como miopia intensa e glaucoma, alterações esqueléticas.

Síndrome de Treacher Collins	Micrognatia, fenda palatina.	Inclinação anti-mongolóide das fissuras palpebrais, coloboma da pálpebra inferior, hipoplasia das arcadas zigomáticas e microtia.
------------------------------	------------------------------	---

REFERÊNCIAS

BEZERRA, S.M.P.; ORTEGA, A.O.L.; GUARÉ, R.O., *et al.* Síndrome de Treacher Collins: características clínicas e relato de caso. **RPG rev Pos Grad.**, v.12, n. 4, p. 499-505, 2005. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-556108>. Acesso em: 20 out. 2020.

BREUGEM, C.C.; MOLEN, A.B.M.V. What is 'pierre robin sequence'? **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery**, v. 62, n. 12, p. 1555-1558, 2009. Disponível em: [https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815\(08\)00803-6/fulltext](https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815(08)00803-6/fulltext). Acesso em: 20 out. 2020.

BREWER, F.R.; HARPER, LM. Pierre Robin Sequence. In: (INCOMPLETO, sem autores do capítulo). **Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care**. Cidade: Elsevier, e1, p. 570-572, 2018.

BUSH, P.G.; WILLIAMS, A.J. Incidence of the Robin anomalad (Pierre Robin syndrome). **British Journal of Plastic Surgery**, v. 36, n. 4, p. 434-437, 1983. Disponível em: [https://www.jprasurg.com/article/0007-1226\(83\)90123-6/pdf](https://www.jprasurg.com/article/0007-1226(83)90123-6/pdf). Acesso em: 20 out. 2020.

CARROLL, D.B.; PETERSON, R.A.; WORTON, E.W., *et al.* Hereditary factor in the Pierre Robin syndrome. **Br J Plast Surg.**, v.24, p. 434-437, 1983. Disponível em: [https://www.jprasurg.com/article/S0007-1226\(71\)80008-5/pdf](https://www.jprasurg.com/article/S0007-1226(71)80008-5/pdf). Acesso em: 20 out. 2020

GIUDICE, A.; BARONE, S.; BELHOUS, K. *et al.* Pierre Robin Sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, v. 119, n. 5, p. 419-428, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468785518301186?via%3Dihub>. Acesso em: 21 out. 2020.

INSALACO, L.F.; SCOTT, A.R. Peripartum Management of Neonatal Pierre Robin Sequence. **Clinics in Perinatology.**, v. 45, n. 4, p. 717-735, 2018. Dispo-

nível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510818313952?via%3Dihub>. Acesso em: 21 out. 2020.

MACHACÁS, R.L.F. **Sequência de Pierre Robin**. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina Dentária. Universidade de Lisboa. Lisboa, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/25829>. Acesso em: 21 out. 2020.

MARQUES, I.L.; BARBIERI, M.A.; BETTIOL, H. Etiopathogenesis of isolated Robin sequence. **Cleft Palate Craniofac J**. v. 35, p.517-25, 1998. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1597/1545-1569_1998_035_0517_eoirs_2.3.co_2. Acesso em: 21 out. 2020.

MARQUES, I.L. Sequência de Pierre Robin: diagnóstico e abordagens terapêuticas. In: 44º CURSO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS LABIOPALATINAS HRAC – USP. **Anais...**, São Paulo, Jun, 2011.

MARQUES, I.L.; SOUSA, T.V.; CARNEIRO, A.F. *et al.* Sequência de Robin: protocolo único de tratamento. **J Pediatr**. v. 81, n. 1, p. 14-22, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v81n1/v81n1a05.pdf>. Acesso em: 21 out. 2020.

NUNES, C.R.M. **Avaliação de pacientes com sequência de Robin no pós-operatório imediato após palatoplastia primário**. Dissertação (Mestrado Profissional em Enfermagem). Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu-SP, 2009. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/96421>. Acesso em: 21 out. 2020.

SATO, F.R.L.; SETTEN, K.C.; SVERZUT, A.T. *et al.* Sequência de Pierre Robin–etiopatogenia, características clínicas e formas de tratamento. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 48, n. 3, p. 161-166, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646289007701358?via%3Dihub>. Acesso em: 21 out. 2020.

ZHANG, L.; FEI J.; J.I.A J. *et al.* Case report of neonate Pierre Robin sequence with severe upper airway obstruction who was rescued by finger guide intubation. **BMC anesthesiology**, v. 19, n. 1, p. 84, 2019. Disponível em: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0754-2>. Acesso em: 21 out. 2020.

10.4. ASSOCIAÇÃO VACTERL

LUANA DE OLIVEIRA MEDEIROS | ERLANE MARQUES RIBEIRO | WILLIAM ARRUDA TAVARES | CARLOS ALEXANDRE MENEZES GOMES

CID-10: Q87.2 Síndromes com malformações congênitas afetando predominantemente os membros

Epidemiologia

- Frequência: 1:10.000-40.000 nascidos vivos.

Etiologia

Quando uma condição é definida como sendo uma “associação”, significa que é composta de uma série de anomalias específicas que foram encontradas juntas em uma frequência maior do que aconteceriam apenas por acaso, mas, sem uma etiologia definida.

As anormalidades do desenvolvimento características da associação VACTERL se desenvolvem antes do nascimento. A alteração no desenvolvimento fetal que causa a associação VACTERL provavelmente ocorre no início do desenvolvimento, resultando em defeitos congênitos que afetam múltiplos órgãos e sistemas. Não está claro por que os recursos característicos do grupo de associação VACTERL estão juntos em indivíduos acometidos.

Poucos casos esporádicos de associação VACTERL foram associados a mutações nos genes FGF8, HOXD13, ZIC3, PTEN, FANCB, FOXF1 e TRAP1 e DNA mitocondrial.

Características clínicas

1. Anomalias Vertebrais (V):
 - Hemivértebra
 - Vértebras supranumerárias ou ausentes
 - Escoliose congênita
 - Regressão caudal
 - Espinha bífida
2. Anomalias Anais (A):
 - Ânus imperfurado
 - Malformações anorretais
 - Atresia anal
3. Malformações cardíacas (C):
 - Defeito do septo ventricular
 - Persistência do canal arterial
 - Defeito do septo atrial
 - Arco aórtico à direita
4. Fístula traqueoesofágica (T) / Atresia de Esôfago (E)
5. Anomalias Renais (R)
6. Anomalias nos Membros (L)
 - Polidactilia
 - Oligodactilia

Não é obrigatório que todos os pacientes tenham todas as características clínicas.

Figura 10.4.1: Paciente com Sequência de VACTERL



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Quadro 10.4.1: Anomalias dos sistemas afetados e sua frequência na Associação VACTERL.

SISTEMAS	ANOMALIAS	FREQUÊNCIA (%)
Esquelético	Anomalias vertebrais (pode ser acompanhado por anomalias nas costelas)	60-80%
Digestório	Atresia anal (ânus imperfurado)	55-90%
Cardiovascular	Malformações cardíacas	40-80%
Respiratório	Fístula traqueoesofágica (com ou sem atresia de esôfago)	50-80%
Excretor	Anomalias renais (incluindo agenesia renal, rim em ferradura, e rins císticos e/ou displásicos)	50-80%
Músculo-esquelético	Anomalias nos membros (anomalias radiais, incluindo aplasia/hipoplasia do polegar)	40-50%

Diagnóstico

Não existe teste laboratorial disponível para a associação VACTERL. O diagnóstico é baseado em ter pelo menos três das seguintes características (que compõem a sigla VACTERL):

- (V) defeitos vertebrais, comumente acompanhados de anomalias nas costelas;
 (A) atresia anal ou ânus imperfurado;
 (C) defeitos cardíacos (cardíacos);
 (T) Fístula traqueoesofágica;
 (E) atresia esofágica;
 (R) anomalias renais (rins), incluindo agenesia renal, rim em ferradura e rins císticos e/ou displásicos;
 (L) Anormalidades nos membros.

Para fazer um diagnóstico, realiza-se o exame físico detalhado, histórico familiar e investiga a presença de malformações internas.

Avaliações de apoio, como testes genéticos para descartar outras síndromes semelhantes, também podem ser necessárias.

O diagnóstico é de exclusão, o que significa que outras condições precisam ser descartadas antes do diagnóstico de VACTERL.

Podem ser usados métodos diagnósticos iniciais para cada característica clínica.

Quadro 10.4.2: Exames indicados para identificar defeitos congênitos na sequência de VACTERL

Defeitos congênitos	Exames indicados
Cardíacos	Ecocardiograma
Esqueléticos	Raio X; TC, US, RNM da coluna vertebral
Fístula traqueoesofágica	Raio X contrastado
Renais	US, TC, RNM renal
Ano-retal	Raio X contrastado

Tratamento

- Sintomático.

Prognóstico

- Depende das anomalias congênitas

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Aproximadamente 90% dos casos de associação VACTERL parecem ser esporádicos, com risco de recorrência desprezível.

Diagnóstico diferencial

Quadro 10.4.3: Síndromes que constituem o diagnóstico diferencial na Associação VACTERL de acordo com suas semelhanças e diferenças.

SÍNDROMES	SEMELHANÇAS	DIFERENÇAS
Alagille	Anomalias vertebrais, cardíacas, renais	Facies característica, escassez de ducto biliar e colestase, anomalias oftalmológicas, neurológicas,
Baller Gerold	Anomalias radiais	Craniossinostose, anomalias de pele
CHARGE	Anomalias cardíacas, traqueoesofágicas genitourinárias	Coloboma, atresia coanal, neurocognitivo e crescimento comprometido, anomalias do ouvido, disfunção nervosa craniana, fâcies características
Currarino	Anomalias sacrais, anorretais	Massa pré-sacral
deleção 22q11.2	Anomalias cardíacas, renais	Hipocalcemia, anomalias palatais, dificuldades de aprendizagem, disfunções imunes, distúrbios neuropsiquiátricos, fâcies típicas
Anemia de Fanconi	Anomalias radiais e outras características de VACTERL	Anomalias hematológicas, de pigmentação da pele

Feingold	Atresia gastrointestinal, anomalias cardíacas, renais	Braquimesofalangia, sindactilia do dedo do pé, microcefalia, comprometimento cognitivo, fâcies características
Fryns	Anomalias cardíacas gastrointestinais, genito-urinárias	Defeitos diafragmáticos, comprometimento neurocognitivo, fâcies características
Holt-Oram	Malformações cardíacas, malformações dos membros	Doença de condução cardíaca
Associação MURCS	Anomalias vertebrais, renais, anomalias genito-urinárias, anorretais; pode também ter anomalias cardíacas e dos membros	Sindactilia e perda auditiva
Goldenhar	Anomalias cardíacas, vertebrais, dos membros, urogenitais	Anomalias do ouvido, microsomia hemifacial, comprometimento neurocognitivo, fendas faciais
Opitz G/BBB	Anomalias cardíacas, anais, fístula traqueoesofágica, hipospádia	Hipertelorismo, sindactilia
Pallister-Hall	Anomalias dos membros, renais, ânus imperfurado	Hamartoma hipotalâmico, epiglote bífida
Townes-Brocks	Anomalias do polegar, cardíacas, renais, ânus imperfurado	Orelhas displásicas, perda auditiva

REFERÊNCIAS

SCHAEFER, G.B. *et al.* A organização do desenvolvimento. In: SCHAEFER, GB.; THOMPSON JUNIOR, JN. **Genética Médica: uma abordagem integrada.** Porto Alegre: Artmed, p. 67-68, 2015.

SOLOMON, B.D. VACTERL/VATER Association. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 1, p. 56, 2011. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-56>. Acesso em: 21 out. 2020.

SOLOMON, B.D. The etiology of VACTERL association: current knowledge and hypotheses. **American Journal of Medical Genetics Part C**, v. 178, n. 4, p. 440-446, 2018.

CAPÍTULO 11 GENODERMATOSE

COORDENADORA: ANA LAURA ELOJA LIMÃO

11.1. SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER (SKTW)

LUCAS ELIEL BESERRA MOURA | SÉRGIO FILIZOLA QUEIROZ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q87.2

Epidemiologia

- prevalência é desconhecida
- foram descritos cerca de 1.000 casos na literatura até 2008.
- a incidência é de 1:27.500 recém-nascidos.
- Não há predisposição em raças nem regiões geográficas.

Etiologia

- anomalia vascular congênita rara.
- doença genética de transmissão paradominante (mutação pós-zigótica ocorrendo num estágio inicial de desenvolvimento e resultando em perda de heterozigose somática) que acomete o organismo de forma assimétrica (normalmente respeita a linha média).
- muitas teorias que tentam explicar a origem da SKTW, mas a etiologia é obscura.
- Uma hipótese é que o edema e a hipertrofia de membro sejam decorrentes de uma atresia ou obstrução das veias profundas.

Características clínicas

- Para o estabelecimento do diagnóstico, o indivíduo deve ter, pelo menos, dois dos três seguintes sintomas:
- hemangioma plano (manchas de vinho do porto),
- varizes/calibrosas unilaterais
- hipertrofia do tecido mole e/ou do osso.

Associada a tríade ocorre malformação arteriovenosa da extremidade afetada. A maioria dos indivíduos (63%) apresenta os três sinais clínicos da

doença, sendo o hemangioma o que tem maior tendência a ser a primeira manifestação, onde 75% dos casos tem seu início antes dos 10 anos de idade.

Figura 11.1.1: Aspecto clínico de pacientes com SKTW



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 11.1.1: Sinais clínicos principais na SKTW segundo sua frequência e características

Sinais clínicos	Frequência	Características
Hemangiomas planos	98%	comum face e região cervical; coloração vinho do porto tende a ser rosa na infância e adquirir um tom vinho com o tempo a superfície pode ser lisa/pouco elevada/áspera e pode sangrar a distribuição das manchas é aleatória ou respeita os dermatomos, acometendo derme/epiderme frequentes no membro hipertrofico
Hipertrofia óssea/tecido mole	67%	a diferença de comprimento entre os membros inferiores varia de 1-12 cm e se agrava com a idade, levando a graves alterações na marcha e escoliose; o fluxo aumentado de sangue arterial na epífise devido às fístulas arteriovenosas ou capilares pode causar hipertrofia



Varizes	72%	ocorre hipoplasia venosa, ausência de válvulas e aplasia do sistema venoso profundo tornam-se proeminentes após a adolescência, podendo surgir na infância; podem ser assintomáticas ou provocar dor, edema, tromboflebite e úlceras
Angiodisplasias arteriais ou venosas	freqüente	podem afetar qualquer região do corpo, da pele a órgãos viscerais pode haver hemoperitônio, hemotórax, hematúria ou enterorragia a quantidade de capilares pode ser normal ou aumentada o fluxo sanguíneo aumentado causa alteração na tonalidade da pele ao nascer
Hemorragia digestiva baixa	1-12%	malformações arteriovenosas nas veias poplíteas e femoral superficial com drenagens anômalas e dilatação da veia íliaca interna ocorre devido a hipertensão venosa do reto e fragilidade nos capilares venosos com facilidade de sangramento fezes endurecidas provocam lesões nas veias dilatadas hematúria decorre das alterações nos plexos venosos vesicais.

Exames laboratoriais

Quadro 11.1.2: Exames laboratoriais em Síndrome de KlippelTrenaunay WeberO

Exames	Características
ultrasom	A partir da 14ª semana de gestação é possível perceber a associação de lesões cutâneas ou subcutâneas císticas e aumento acentuado dos tecidos moles de um membro/outra parte do corpo fetal

angiografia	permite a visualização das lesões de artérias/tecidos alargados/localização exata da fístula.
Rx, TC, RNM	indicados dependendo da localização das malformações e da indicação de intervenção cirúrgica

Tratamento

É fundamental que obstetras, neonatologistas e pediatras estejam conscientes da existência dessa patologia, tendo em vista que seu diagnóstico precoce é essencial no tratamento.

Quadro 11.1.3: Manejo dos sintomas nos casos de Síndrome de KlippelTrenaunay Weber

Sintomas	Manejo
sangramento intestinal	deve ser descoberto o foco. Casos simples: dieta rica em fibras, ingestão de bastante água e reposição de ferro. Hemorragias profundas e recorrentes com repercussão hemodinâmica, fazer cirurgia.
hemangiomas	pulso de laser, o mais cedo possível. Outras opções terapêuticas são escleroterapia com microespuma, ressecções escalonadas de veias ectasiadas e até exérese mais amplas
escoliose	assintomático ou com radiculopatia, comprometimento pulmonar e gastrointestinal; casos simples: observação e condutas de reeducação postural. Casos mais graves: uso de coletes Se curvatura > 45 graus: cirurgia.
alargamento do membro inferior	cirurgia se dor.
hemorragias, infecções, tromboembolismo, úlceras refratárias, dor, limitação funcional e estética.	intervenção cirúrgica

Prognóstico

- A doença tem um bom prognóstico, sendo indicado apenas tratamento conservador na maioria dos casos.
- Úlceras e infecções de pele são as complicações mais comuns, causadas pelas alterações vasculares e linfáticas e o alargamento do membro inferior.
- Apesar do prognóstico ser favorável na maioria dos casos, podem ocorrer diversas complicações associadas a síndrome, como embolia pulmonar, trombose, hemotórax e insuficiência cardíaca, podendo causar até mesmo o óbito.

Aconselhamento genético

- Embora a maioria dos casos seja esporádica, acredita-se que exista uma herança familiar de caráter dominante e penetrância incompleta.
- Nos casos esporádicos, os indivíduos heterozigóticos são normais e transmitem seus genes para seus filhos, que por sua vez, só manifestarão a doença caso apresentem uma mutação durante a embriogênese, formando um mosaico, misturando células normais com células mutadas viabilizando um embrião viável, já que a homozigose é letal.

Diagnóstico diferencial

Quadro 11.1.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Síndrome de Klippel-Trenaunay Weber de acordo com suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Proteus	rara síndrome hamartomatosa congênita, crescimento excessivo e multifocal dos tecidos que gera malformações, como gigantismo parcial dos membros, macrocefalia, visceromegalias e tumores subcutâneos	mutação somática no oncogene AKT1, alargamento dos ossos e tecidos moles mais intenso
Síndrome de Servelle-Martorell	angiodisplasia caracterizada por malformações venosas ou, algumas vezes, arteriais, que podem resultar em hipertrofia dos membros e hipoplasia óssea, podendo haver desmineralização, hipoplasia ou alterações líticas nos ossos subjacentes em até 71% dos casos.	comprometimento dos membros superiores é normalmente mínimo

Síndrome de Sturge-Weber	facomatose rara e congênita caracterizada pela tríade: hemangioma cutâneos, meníngeos e oculares.	Hemangioma de predomínio cranial
--------------------------	---	----------------------------------

REFERÊNCIAS

AFONSO, Andrezza R. et al. Síndrome de Klippel-Trenaunay: Um relato de caso. **Revista Residência Pediátrica**, v. 6, n. 2, p. 91-93, 2016.

CAMARGO JR, Otacílio et al. Tratamento cirúrgico de varizes nas síndrome de Klippel-Trenaunay. **Revista de Ciências Médicas**, v. 11, n. 2, 2002.

FERREIRA, M. et al. Síndrome de Klippel-trenaunay: relato de um caso com envolvimento digestivo e revisão da literatura. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 16, n. 4, p. 163-167, 2009.

FIGUEIREDO, Louise Rodrigues Candido; SILVA FILHO, Fernando José da; REHDER, José Ricardo Carvalho Lima. Síndrome de Sturge-Weber e suas repercussões oculares: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 70, n. 3, p. 194-199, 2011.

FLUMIGNAN, Ronald Luiz Gomes et al. Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber: associação do tratamento operatório à escleroterapia por espuma. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 1, p. 77-80, 2011.

KARUPPAL, Raju et al. Servelle-Martorell syndrome with extensive upper limb involvement: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 2, n. 1, p.1-4, 2008.

KOTZE, P. G. et al. Síndrome de Klippel-Trenaunay: Uma causa rara de hemorragia digestiva baixa. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 22, n. 2, p. 109-112, 2002.

LEON, Cristiano D. A. D. et al. Síndrome de Klippel-Trenaunay: relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 1, p. 93-96, 2010.

MATTASSI, R. **Angioosteohypertrophic syndrome**. Disponível em: <[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=523&Disease_Search_diseaseGroup=klippel&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Klippel-Trenaunay-syndrome&title=Kli](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=523&Disease_Search_diseaseGroup=klippel&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Klippel-Trenaunay-syndrome&title=Kli)

ppel-Trenaunay-syndrome&search=Disease_Search_Simple>. Acesso em: 3 abr. 2017.

MYERS, Brent M. Treatment of colonic bleeding in Klippel-Trenaunay syndrome with combined partial colectomy and endoscopic laser. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 7, p. 1351-1353, 1993.

NF, Liu; Q, Lu; ZX, Yan. Lymphatic malformação é um componente comum da síndrome de Klippel-Trenaunay. **Journal of Vascular Surgery**, v. 52, p. 1.557-1.563, 2010.

RAJAONARIVONY, T. et al. Un cas de syndrome de Klippel-Trenaunay-Weber de la main : description et revue de la littérature. **Annales de Cardiologie Et D'angéiologie**, v. 54, n. 5, p. 289-291, 2005.

SENE, Letícia Silva; SALES, Polyane de Oliveira; CHOJNIK, Rubens. Síndrome de Proteus: relato de caso. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 4, p. 318-320, 2013.

SKINNER, H.B.; MCMAHON, P.J. **Current: Diagnóstico e Tratamento em ortopedia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SUNG, Hyung M. et al. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. **Archives of Plastic Surgery**, v. 42, n. 5, p. 552, 2015.

TALANS, Aleylove et al. Gestação em pacientes com síndrome de Klippel-Trenaunay: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 2, p. 93-100, 2010.

TANAKA, Kei et al. Prenatal diagnosis of Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with Kasabach-Merritt syndrome in utero. **Journal Of Medical Ultrasonics**, v. 42, n. 1, p.109-112, 2014.

VILLELA, André Luis Costa et al. Perfil epidemiológico de 58 portadores de síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber acompanhados no Ambulatório da Santa Casa de São Paulo. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 8, n. 3, p. 219-224, 2009.

11.2. HIPOMELANOSE DE ITO

EVISACHRISTAL OLIVEIRA DE PAULA | LÍLIA TORQUILHO ALMEIDA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q87.8

Epidemiologia

- As doenças neurocutâneas mais freqüentes são Neurofibromatose tipo 1, Esclerose tuberosa e Síndrome de Sturge-Weber.
- Inicialmente foi descrita como mais prevalente em mulheres e não-caucasianos, porém estudos posteriores demonstraram não haver predileção por determinado sexo ou etnia.

Etiologia

- A hipomelanose de Ito (HI) é uma manifestação de um grupo heterogêneo de distúrbios, sendo o fator comum a presença de 2 linhas celulares geneticamente distintas.
- A maioria dos pacientes são mosaicos para aneuploidia ou translocações não balanceadas.
- Alterações genéticas incluem cromossomo 22 em anel, trissomia do 18 com mosaico e translocação 18/X, mosaicismo em aneuploidias de cromossomos sexuais e herança ligada ao cromossomo Xp11.

Características Clínicas

Tabela 11.2.1: Características clínicas da Hipomelanose de Ito segundo o sistema acometido

Sistemas	Características clínicas
Face	Rosto grosseiro e assimétrico; lábios grossos; orelhas dismórficas; epicanto
Oftalmológicas	Nistagmo, estrabismo, atrofia óptica, heterocromia de íris, opacidade corneana
Odontológicas	dentes cônicos ou hipoplásicos, fissura labial e palatina
Dermatológicas	lesões maculares hiper e hipopigmentadas no tronco e nas extremidades, com um padrão linear ou enrugado distintivo distribuído ao longo das linhas de Blaschko, manchas café com leite, tricorrexis, hipertricose local e distrofia ungueal
Neurológicas	Déficit intelectual, convulsões, hemimegalencefalia, hipotonia muscular
Esqueléticas	Escoliose, cifose, clinodactilia, polidactilia e sinodactilia
Endócrino	Ginecomastia, puberdade precoce
Geniturinário	Micropênis, criptoquidismo

Figura 11.2.1: Lesões maculares hiper e hipopigmentadas nas extremidades, com um padrão linear ou enrugado distribuído ao longo das linhas de Blaschko em paciente com Hipomelanose de Ito



Fonte: arquivo próprio com permissão

Diagnóstico Laboratorial

- O diagnóstico na HI é clínico, mas pode-se investigar o mosaicismo cromossômico com determinação do cariótipo do sangue, dos fibroblastos e dos bulbos capilares.
- Exames histológicos de biópsia de pele mostram anormalidades pilossebáceas e disqueratose.

Tratamento

- Sintomático, a partir da indicação terapêutica realizada por uma equipe multidisciplinar, visando a melhor qualidade de vida do paciente.

Prognóstico

- Geralmente é bom e na maior parte do afetados.
- A sobrevivência não é afetada.
- A qualidade de vida depende da maior gravidade dos sintomas.
- O comprometimento neurológico é comum.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O risco de recorrência de HI é desprezível, exceto se um dos pais apresentar anormalidades cromossômicas no sangue periférico.
- É importante avaliar o mosaicismo ou alterações cromossômicas bem como uma biópsia da pele afetada e não afetada quando um dos pais ou uma criança é afetada na família.

Diagnóstico Diferencial

Tabela 11.2.2: Doenças que fazem diagnóstico diferencial da hipomelanose de Ito

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Incontinência Pigmentar	Alteração pigmentar que segue as linhas de Baschko	Modo de herança; letalidade em fetos masculinos e hiperpigmentação (no quarto estágio)
Hipomelanosefilóide	Padrão de Hipopigmentação e envolvimento sistêmico	Lesões cutâneas em forma de folhas ou retângulos
Esclerose Tuberosa	Hipomelanoses em áreas extensas	Lesões não seguem as linhas de Baschko
Nevusdespigmentoso	Acometimento acrômico cutâneo	Lesões não lineares raramente associadas a outros acometimentos sistêmicos.

REFERÊNCIAS

- BARBEL, Paula; BROWN, Stephanie; PETERSON, Kathleen. Identification of Hypomelanosis of Ito in Pediatric Primary Care. **Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners**, v. 29, n. 6, p. 551-554, 2015.
- CALONJE, Eduardo et al. Disorders of pigmentation . In: CALONJE, Eduardo et al. **McKee's Pathology of the Skin**. 4. ed. Pensilvania: Elsevier, 2012. Cap. 20. p. 912-934.
- CARDEAL, Marina; RODRIGUES, Marcelo M.; VILANOVA, Luiz C. P. Síndromes Neurocutâneas. In: BERTOLUCCI, Paulo H. F. et al. **Neurologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP**. Barueri: Manole, 2011. Cap. 84. p. 1134-1135.
- CUNHA, Karina Soares. **Investigação citogenética em indivíduos com mosaico pigmentar do tipo Ito**. 2010. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Médicas, Unicamp, Campinas.
- GALBRAITH, Sheila S. Hypopigmented Lesions. In: KLIEGMAN, Robert M. **Nelson Textbook of Pediatrics**. 12. ed. Filadelfia: Elsevier, 2016. Cap. 653. p. 3137-3140.
- GOLD, Arnold P.; PATTERSON, Marc C. Incontinência Pigmentar. In: ROWLAND, Lewis P.; PEDLEY, Timothy A. **Merritt - Tratado de Neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2011. Cap. 111. p. 715-716.
- HAMOSH, Ada. HYPOMELANOSIS OF ITO; HMI. **Online Mendelian Inheritance in Man**. 2001. Disponível em: <[https://omim.org/entry/300337?search=Hipomelanose de Ito&highlight=ito de hipomelanose](https://omim.org/entry/300337?search=Hipomelanose+de+Ito&highlight=ito+de+hipomelanose)>. Acesso em: 06 nov. 2017.
- ISLAM, Monica P.; ROACH, E. Steve. Neurocutaneous Syndromes. In: MD, Robert B. Daroff et al. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. 7. ed. Pensilvania: Elsevier, 2016. Cap. 100. p. 1538-1562.
- JAMES, William D.; BERGER, Timothy G.; ELSTON, Dirk M. Genodermatoses and Congenital Anomalies. In: JAMES, William D.; BERGER, Timothy G.; ELSTON, Dirk M. **Andrews' Diseases of the Skin**. 20. ed. Filadelfia: Elsevier, 2016. Cap. 27. p. 542-578.
- JONES, Kenneth L.; JONES, Marilyn C.; CAMPO, Miguel del C. Hamartoses. In: JONES, Kenneth.; JONES, Marilyn.; CAMPO, Miguel del C. **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation**. 7. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. Cap. 16. p. 646-703.
- MARTIN, Kari L. Cutaneous Nevi. In: KLIEGMAN, Robert M. et al. **Nelson Text book of Pediatrics**. 12. ed. Filadelfia: Elsevier, 2016. Cap. 651. p. 3129-3133.
- MAVROPOULOS, John C.; COHEN, Bernard A. Disorders of Pigmentation. In: COHEN, Bernard A. **Pediatric Dermatology**. 4. ed. Filadelfia: Elsevier, 2013. Cap. 6. p. 148-168.
- MCKUSICK, Victor A. INCONTINENTIA PIGMENTI; IP. **Online Mendelian Inheritance in Man**. 2015. Disponível em: <<https://omim.org/entry/308300>>. Acesso em: 06 nov. 2017.
- MOSS, Celia. Mosaicism and Linear Lesions. In: BOLOGNIA, Jean L.; JORIZZO, Joseph L.; SCHAFFER, Julie V. **Dermatology**. 3. ed. Filadelfia: Elsevier, 2012. Cap. 62. p. 943-962.
- PETTERSON, James W. Disorders of pigmentation. In: PETTERSON, James W. **Weedon's Skin Pathology**. 4. ed. Pensilvania: Elsevier, 2016. Cap. 10. p. 321-343.
- PINÃ-GARZA, J. Eric. Disorders of Cranial Volume and Shape. In: PINÃ-GARZA, J. Eric. **Fenichel's Clinical Pediatric Neurology**. 7. ed. New York: Elsevier, 2013. Cap. 18. p. 348-365.
- Ruggieri, Martino. Familial hypomelanosis of Ito: implications for genetic counseling. **American journal of medical genetics**, v. 95, n. 1, p. 82-84, 2000.
- THIELE, Elizabeth A.; KORF, Bruce R. Phakomatoses and Allied Conditions. In: SWAIMAN, Kenneth F. et al. **Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice**. 5. ed. Filadelfia: Elsevier, 2012. Cap. 40. p. 497-517.

11.3. INCONTINÊNCIA PIGMENTAR

CAMILO DE SOUZA BESSA | MATHEUS CARVALHO VASCONCELOS | JOÃO PAULO CARVALHO VASCONCELOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q82.3

Epidemiologia

- Incidência: 1/40.000 nascidos vivos
- Predominância de 98% do sexo feminino e da raça branca.
- Os homens afetados geralmente morrem *in utero*.

Etiologia

- A Incontinência pigmentar (IP) é uma síndrome neurocutânea de penetrância completa, ligada ao cromossomo X cujo gene NEMO ou IKBKG foi mapeado em Xp28.

- O gene codifica o fator de transcrição nuclear NF-κB, que é responsável pela regulação da expressão de vários genes que tem função inume e/ou inflamatória.
- A mutação no gene, com a deleção dos éxons 4-10, ocasiona a não ativação do fator de transcrição nuclear NF-κB, resultando em apoptose e hiperproliferação celular. Dessa maneira, os queratinócitos mutados são eliminados, provocando lesões cutâneas.

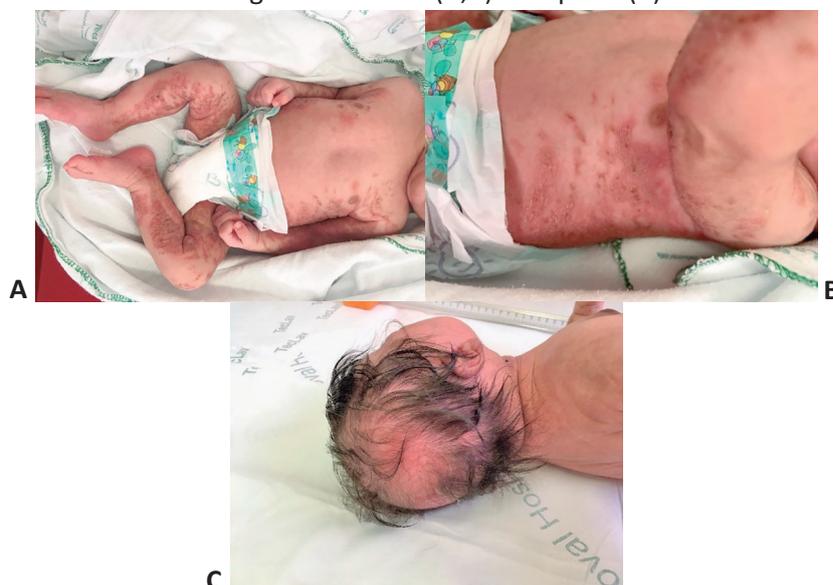
Quadro 11.3.1 Critérios diagnósticos de Incontinência Pigmentar

Critérios diagnósticos	Características clínicas
maiores	rash neonatal típico hiperpigmentação típica lesões lineares e atróficas
menores	alterações dentárias alterações oculares alterações capilares recorrência na família

Quadro 11.3.2. Manifestações cutâneas da Incontinência Pigmentar

Tipo	Vesico-bolhosa	Papulo-verrugosa	Hiperpigmentação	Hipocrômica-Atrófica
Fases	I	II	III	IV
Frequência	90-95%	70%	98%	14-28%
Características	vesículas, pústulas, bolhas com base eritematosa, de forma linear, em membros, tronco, ao longo das linhas de Blaschko desde o nascimento	pápulas queratóticas, placas verrucosas lineares nas extremidades-seguindo as linhas de Blaschko	máculas hiperpigmentadas, espiraladas, onduladas e assimétricas de coloração castanha ou cinza-azulada, com distribuição em linhas de Blaschko ou em "figura chinesa", podendo ser lineares ou amontoadas	máculas hipocrômicas, discreta atrofia folicular em linhas de Blaschko, ausência de apêndices cutâneos em tronco e membros, acometendo principalmente membros inferiores
Duração	desaparece em algumas semanas	2-6 semanas; até 6 meses de vida	desaparece por volta dos 20 anos de idade	não desaparece

Figura 11.3: Criança com Incontinência Pigmentar fase II (A;B) e alopecia (C)



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 11.3.3: Características clínicas da Incontinência pigmentar segundo sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Dermatológico (96%)	Lesão em estágios: 1) vesicobolhosa 2) papuloverruçosa 3) hiperpigmentação 4) hipocrômica/atrófica, podendo existir recorrência, ausência ou até sobreposição de alguma delas; cabelos finos e escassos, alopecia cicatricial do vértice (28-38%); hipo/aplasia de sobrancelhas e cílios; oncodistrofia (7-40%), tumores hiperkeratósicos subungueais, onicolise e depressões puntiformes
Odontológico (70%)	anodontia total ou parcial, microdontia, hipodontia, erupção retardada dentes cônicos
Oftalmológico	alterações na retina, atrofia óptica, hipoplasia foveal, microftalmia, catarata, estrabismo, glaucoma, hipoplasia de íris, deficiência visual
Neurológico (10-30%)	convulsões, diplegia e tetraplegia espástica, hidrocefalia, retardo mental ou motor, microcefalia e hemiparesias
Esquelético (14%)	espinha bífida, escoliose, baixa estatura, sindactilia, costelas extranumerárias, deformidades no crânio

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico é clínico.
- Podem ser indicados exames de neuroimagem para avaliar alterações de sistema nervoso central.
- O estudo molecular não é acessível para maioria dos casos no nosso meio.

Tratamento

- Sintomático, baseado na avaliação de uma equipe multidisciplinar, objetivando melhorar a qualidade de vida dos afetados.
- O tratamento dermatológico busca evitar infecções secundárias.
- Na fase vesiculosa, recomenda-se antibióticos tópicos para prevenir infecção secundária e, na fase verrucosa, são indicados cremes emolientes associados a ureia.
- Cuidados básicos de higiene são extremamente necessários.
- Nos dois primeiros anos de vida é recomendado acompanhamento oftalmológico mensal e, após esse período, anualmente.
- Exames neurológicos e odontológicos devem ser realizados regularmente.

Prognóstico

- O prognóstico depende da presença e da gravidade das manifestações extra-cutâneas associadas, principalmente no caso de envolvimento neurológico e oftalmológico.

- Convulsões durante a primeira semana de vida são indicadoras de um pior prognóstico ao longo do desenvolvimento.

Diagnóstico diferencial

As doenças que fazem diagnóstico diferencial com Incontinência pigmentar são epidermólise bolhosa, impetigo, herpes simples, hiperqueratose epidermolítica, sífilis congênita, hipomelanose de Ito, disqueratose congênita, hipoplasia dérmica focal, síndrome de MIDAS, síndrome de Naegeli.

REFERÊNCIAS

ABULAFIA, Luna Azulay et al. **Atlas de dermatologia da semiologia ao diagnóstico**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2013. 920 p.

ARNOLD, Harry L.; ODOM, Richard B.; JAMES, William D. **Doenças da pele de Andrews: Dermatologia Clínica**. 8. ed. São Paulo: Manole, 1994.

AZULAY, Rubem David; AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

GARCIA, Emerson Wacholz; SILVA, Adriana Prazeres da. Relato de caso: Incontinência pigmentar. **Revista Residência Pediátrica**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 33-35, 2015.

KATAGUIRI, Paula et al. Manifestações clínicas e desafios diagnósticos na Síndrome de incontinência pigmentar. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 6, p. 395-399, 2010.

MUSTACCHI, Dr Zan; PERES, Dr Sérgio. **Genética Baseada em Evidências Síndromes e Heranças**. São Paulo: Cid Editora, 2000.

OTTO, Paulo Alberto; NETTO, Regina Célia Mingroni; OTTO, Priscila Guimarães. **Genética Médica**. São Paulo: Roca, 2013.

PEREIRA, Marcela A. C. et al. Incontinência pigmentar ligada ao X ou síndrome de Bloch-Sulzberger: relato de um caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 372-375, 2010.

RAMOS-E-SILVA, Márcia; CASTRO, Maria Cristina Ribeiro de. **Fundamentos de Dermatologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

SUCCI, Isabella Brasil; ROSMAN, Fernando Colonna; OLIVEIRA, Elisa Fontenelle de. Você conhece esta síndrome?. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 608-610, 2011.

TOMOTAKI, Seiichi et al. Effectiveness of Corticosteroid Therapy for Acute Neurological Symptoms in Incontinência Pigmenti. **Journal of Pediatric Neurology**, v. 56, p. 55-58, 2016.

11.4. EPIDERMÓLISE BOLHOSA

EMÍLIO ABRAÃO NUNES LIMA | MATHEUS BARREIRA MONTE | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID10 - Q81

CID 10 - Q810: EB simples.

CID10 - Q812 = EB juncional e EB distrófica.

Epidemiologia

- No Brasil não há dados epidemiológicos.
- Quanto à herança, são 2:1.000 para EB Distrófica Dominante e 3:1.000 para EB Distrófica Recessiva.
- A Associação de Pesquisa Americana sobre Epidermólise Bolhosa Distrófica (2007 a 2011) registrou uma prevalência de 3.6:1.000 nascidos vivos para EB Juncional.

Quadro 11.4.1: Prevalência dos tipos de epidermólise bolhosa no reino Unido e nos Estados Unidos

Prevalência*	Geral	Simple	Diastrófica	Juncional
Reino Unido	1: 17.000	70%	25%	5%
Estados Unidos	11:1.000	8:1.000	3:1.000	3:1.000

*Em nascidos vivos

Etiologia

A Epidermólise Bolhosa é um grupo de desordens bolhosas hereditárias não inflamatórias caracterizadas pela formação de bolhas ocasionadas pelo trauma mecânico, devido à fragilidade da pele.

Mais de 600 mutações diferentes já foram identificadas nos vários genes envolvidos nesta condição. A epidermólise bolhosa tem a sua etiologia variando de acordo com o subtipo no qual está classificada.

Quadro 11.4.2: Classificação da epidermólise bolhosa

Tipo	simple	juncional	distrófica
herança	AD	AR	AD ou AR
gene	KRT5 e KRT14	genes que codificam as subunidades da laminina 5, a integrina α 6 e a integrina β 4, e o antígeno I do penfigoide bolhoso	COL7A1

Características clínicas

Dentre as outras anomalias da Epidermólise Bolhosa, pode ocorrer distrofia de dentes e unhas, queratoderma palmoplantar, comprometimento de mucosas (principalmente da laringe e dos olhos), anomalias dentárias, hipoacusia, distrofias musculares, erosões de córnea, queratose pilar, retardo físico e mental.

Quadro 11.4.3: Características dermatológicas das Epidermólises bolhosas segundo cada tipo

Tipo	Simple	Juncional	Distrófica Dominante	Distrófica Recessiva
Início	Primeira Infância	Ao nascer	Ao nascer	Ao nascer
Bolhas	4+	4+	3+	4+
Milias	Raras	2+	3+	4+
Cicatrização Atrófica	Rara	3+	3+	4+
Granulação Tecidual	Ausente	4+	Ausente	Comum
Lesão em Couro Cabeludo	Ausente	2+	Ausente	3+
Evolução	Piora com trauma mecânico	pode envolver mucosas da laringe e dos olhos	lesões em tronco, membros, mucosas, unhas, dentes	lesões em tronco, membros, mucosas, unhas, dentes

Fonte: FINE, Jo-David et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 70, n. 6, p. 1103-1126, 2014.

Figura 11.4.1: Crianças com epidermólise bolhosa



Fonte: arquivopróprio com permissão

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico laboratorial é feito pela análise molecular para identificar o tipo da Epidermólise Bolhosa.
- O Microscópio Eletrônico, associado a anticorpos monoclonais específicos, proporcionam uma visão acerca do tipo de EB por determinação da proteína estrutural mais provável de ter sofrido mutação.
- O Mapeamento por Imunofluorescência baseia-se no estudo a nível intradérmico ou intralaminar com o intuito de visualizar e avaliar estruturas específicas, tais como filamentos de queratina, desmossomos e hemidesmossomos, que podem sofrer alteração numérica e quanto à aparência.

Tratamento

- terapia gênica e uso de medula óssea transplantada estão em estudo
- evitar traumas com roupas acolchoadas
- intervir nas bolhas e feridas formadas a fim de evitar possíveis infecções
- antibióticos tópicos como a Sulfadiazina de Prata
- apoio nutricional
- reposição medicamentosa caso haja anemia ferropriva
- tratar anormalidades gastrointestinais.

Prognóstico

- A possibilidade de ser realizado o diagnóstico na fase pré-natal e um aconselhamento genético adequado influenciam totalmente no prognóstico do paciente.
- No geral, a EB simples é mais leve que a EB junctional ou EB distrófica. A EB distrófica é o tipo que mais causa cicatrizes extensas e proeminentes.
- Se a doença não for devidamente diagnosticada e tratada logo no início da manifestação dos sintomas, algumas complicações podem surgir, tais como sepse; deformidades, desnutrição e anemia, desidratação, distúrbios oculares, câncer de pele e morte.

Aconselhamento genético

- Nos casos de herança autossômica dominante o risco de recorrência é 50% para irmãos do afetado quando um dos pais é afetado.
- Se os pais não são afetados, a doença ocorreu por mutação nova e o risco de recorrência é desprezível.
- No caso da herança ser autossômica recessiva,

os pais são portadores de 1 alelo com mutação e o afetado teria 2 alelos com mutação, podendo ser a mesma mutação ou mutações diferentes para a mesma doença e o risco de recorrência seria 25%. É comum encontrar casais consanguíneos nesses casos.

Diagnóstico Diferencial

Pode ser feito com disidrose, picada de insetos, bolhas de fricção, queimaduras térmicas, impetigo bolhoso, eritrodermiaictiosiforme congênita bolhosa (neonatal), aplasia de pele (neonatal), Síndrome de Kindler, doença bolhosa crônica da infância (doença por imunoglobulina A linear), penfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida (CID10 - L123), lúpus eritematoso sistêmico bolhoso, penfigoide cicatricial e pênfigo vulgar.

REFERÊNCIAS

BELLO, Ysabel M.; FALABELLA, Anna F.; SCHACHNER, Lawrence A. Epidermolysis bullosa and its treatment. **Wounds**, v. 13, n. 3, p. 113-118, 2001

CESTARI, Tania Ferreira; AZULAY, David R. Mecanobuloses. In: AZULAY, Rubem David; AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 20. p. 258-261.

FINE, Jo-David. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. **JAMA dermatology**, v. 152, n. 11, p. 1231-1238, 2016.

FINE, Jo-David et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 6, p. 1103-1126, 2014.

FINE, Jo-David et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 931-950, 2008.

KASPERKIEWICZ, Michael et al. Epidermolysis bullosa acquisita: From pathophysiology to novel therapeutic options. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 1, p. 24-33, 2016.

KAVAMURA, Maria Inês; RIO, Marli de Castro Pereira; RUANO, Simone Hernandez. Genodermato-

ses. In: BRUNONI, Decio.; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. **Genética Médica**. Barueri: Manole, 2013. Cap. 13. p. 309-337.

KORMAN, Neil J. Macular, Papular, Vesiculobullous, and Pustular Diseases. In: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. **Goldman-Cecil: Medicine**. 25. ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. Cap. 439. p. 2671-2682.

MARINKOVICH, M. Peter; BAUER, Eugene A. Epidermólise Bolhosa Hereditária. In: WOLFF, Klaus et al. **Tratado de Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011. Cap. 60. p. 505-516.

UITTO, Jouni; RICHARD, Gabriele. Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification. **Clinics in Dermatology**, v. 23, n. 1, p. 33-40, 2005.

WAGNER, John E. et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 7, p. 629-639, 2010.

WATKINS, Jean. Diagnosis, treatment and management of epidermolysis bullosa. **British Journal of Nursing**, v. 25, n. 8, p. 428-431, 2016.

11.5 ICTIOSE TIPO FETO ARLEQUIN E OUTRAS ICTIOSES

MARINA VERAS COELHO AGUIAR | MATHEUS ARRAIS ALVES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q.80.4

Epidemiologia

- A ictiose arlequin é uma forma extremamente grave de ictiose congênita com uma prevalência de 1:1.000.000 nascidos vivos.
- Não sabemos a incidência da doença.
- Não há dados epidemiológicos no Brasil.

Etiologia

- Ictiose é um termo utilizado para descrever distúrbios dermatológicos, hereditários ou adquiridos, que produzem em algumas doenças do grupo, escamas semelhantes às dos peixes.

Na pele normal, a ABCA12 é expressa em toda a epiderme, com expressão abundante nas camadas espinhosa e granulosa. A função da ABCA12 é transportar glucosilceramida para o espaço extracelular via grânulos lamelares. Em seguida, no espaço extracelular, ocorre a hidrólise da glicosilceramida em hidroxiceramidas, sendo, então, ligadas covalentemente por ligações éster ao envelope cornificado. Tal processo é importante para formar a membrana lamelar extracelular, que circunda o estrato córneo, o que é importante para manter a permeabilidade da barreira da pele.

Na pele acometida pela ictiose arlequin, o transporte de lipídeos é defeituoso devido às mutações funcionais no gene ABCA12 (2q25). Esse gene é responsável por codificar a proteína ABCA12, que é uma proteína reguladora transmembrana envolvida no transporte lipídico e isso resulta em problemas com a permeabilidade da barreira cutânea, causando várias complicações clínicas, devido a anormalidade da queratinização.

A doença se manifesta por uma camada grossa de hiperqueratose com fissuras que dividem áreas de pele amareladas em formas poligonais que simulam o tradicional traje do Arlequin. Essas mudanças na pele contribuem para um desequilíbrio na função de barreira da pele, resultando em alterações na regulação térmica, no equilíbrio hídrico, e na proteção contra infecção.

Características clínicas

- Geralmente, os bebês nascem prematuros. Ao nascimento há sinais característicos da doença.
- A contração da pele em torno dos olhos e lábios em razão da espessa camada queratinizada, leva à formação de ectrópio e eclábio, respectivamente.
- A pele se apresenta como grossas escamas em forma de placa sobre todo o corpo (aspecto de armadura), resultando em uma superfície de pele endurecida, com rachaduras e fissuras.
- Outras alterações comumente observadas são: alopecia, edema conjuntival, nariz e orelhas rudimentares, unhas hipoplásicas e deformidades de flexão das articulações e dos membros.
- As mãos e os pés podem estar cobertos por escamas, configurando o ceratodermapalmo-plantar.
- A rigidez da pele pode ocasionar insuficiência respiratória, decorrente da restrição à expansibilidade torácica. Dificuldades na amamentação podem provocar hipoglicemia, desidratação e insuficiência renal aguda.
- Devido à perda da função de barreira da pele, os recém-nascidos acometidos pela doença são mais propensos a infecções, destacando-se o *Staphylococcus aureus*.
- Complicações como conjuntivite, ceratite de exposição e estrabismo podem ocorrer devido ao ectrópio.

Figura 11.5.1: Crianças com ictiose tipo Feto Arlequin



Fonte: Arquivopessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Quadro 11.5.1: Características dos exames sugeridos para casos de Feto Harlequin

Exames	características
DNA fetal	análise de amniócitos ou vilosidades coriônicas
Avaliação ultrassonográfica	detecta sinais sugestivos de ictiose arlequin como ectrópio, massas císticas na região da órbita, hipoplasia nasal, eclábio, abertura fixa da cavidade oral do feto, orelhas rudimentares, mãos fixas ou em garras, placas soltas a partir da pele do feto, restrição de movimentos respiratórios do feto, contraturas e partículas densas do fluido amniótico ("sinal de floco de neve").
biópsia cutânea fetal	Em desuso
biópsia da pele pós-natal	confirma o diagnóstico de ictiose arlequin partir da presença de gotículas de gordura e vacúolos anormais no citoplasma de células queratinizadas na camada córnea; ausência dos grânulos lamelares habitualmente presentes no citoplasma dos queratinócitos da camada granular e ausência de estrutura lamelar no espaço extracelular
análise do RNA mensageiro de uma amostra de cabelo	Apesar do alto custo, é a forma mais fácil e menos invasiva mutações no ABCA12

Tratamento

Manejo	Características
Ao nascer	admitir em UTI neonatal para suporte multidisciplinar com controle da temperatura, da nutrição, do equilíbrio eletrolítico, do desconforto respiratório e a prevenção de infecções
Cuidados com a pele	hidratação uma a duas vezes por dia, manter RN em incubadora com umidade de 50-70%, com o objetivo de diminuir a perda de água pela epiderme e o consumo de energia associada a esse processo.
Nutrição	eclábio e a constrição da mandíbula interferem na alimentação oral e assim há necessidade de alimentar por sonda orogástrica e nutrição parenteral, corrigir carência de vitamina D
Controle da dor	Uso de anti-álgicos
Terapêutica oftalmológica	ectrópio aumenta o risco de conjuntivite, estrabismo e ceratite de exposição e a prevenção deve ser feita com pomada oftálmica lubrificante a cada 6-12 horas, para tratamento, é indicada a intervenção cirúrgica
Infecção	manter um alto grau de suspeição da sepse para não retardar a terapia antimicrobiana frente à suspeita de infecção
Terapia com retinoides	etretinato, isotretionina e acitretina (0,5-1mg/kg/dia) via oral desde 7 dias de vida. Descontinuar até os 6 meses de idade; melhora o ectrópio e o eclábio; promove a descamação acelerada das placas de hiperqueratose

Prognóstico

- Morrem com frequência nos primeiros dias de vida, devido a quadros de sepse, insuficiência respiratória, infecções, desnutrição e distúrbios eletrolíticos. Porém, nos últimos 20 anos, com os cuidados intensivos e a terapia oral com retinoides, alguns conseguem sobreviver.
- No estudo de RAJPOPAT (2011) com 45 casos, os dados mostraram uma taxa de sobrevivência de 56% (25 casos), com idades entre 10 meses e 25 anos, e uma taxa de mortalidade de 44%, com a idade de morte variando entre 1 e 52 dias.

Aconselhamento genético

- Trata-se de uma doença de herança autossômica recessiva, portanto o risco de recorrência é 25% para os irmãos do afetado, em igual prevalência para sexo masculino e feminino.

Diagnóstico Diferencial

Doenças caracterizadas por hiperqueratinização e cuja principal característica cutânea é a descamação.

As ictioses adquiridas podem ter diferentes etiologias, que incluem infecções, neoplasias, medicamentos, doenças endócrinas, metabólicas e autoimunes.

Quadro 11.5.2: Outros tipos de ictioses de origem genética

Tipos	Lamelar	Vulgar	Ligada ao X	Hiperqueratose epidermolítica
Herança	AR	AD	RLX	AD
Incidência	1: 200.000-300.000 nascimentos	1:250	de 1:6.000 casos	1: 300.000 indivíduos
Início	Ao nascer	> 3 meses de vida	Ao nascer	Ao nascer

Evolução	eritema difuso que evolui para escamas espessas, às vezes escuras, com padrão em mosaico com predomínio em áreas flexoras	escamas brandas, proeminentes em superfícies extensoras, mais graves em climas frios e secos; as áreas flexoras são poupadas	escamas no corpo inteiro, como pescoço, abdome, costas, frente das pernas e pés, sem gerar ectrópio	bolhas superficiais na 1ª semana de vida, escamas verruciformes, proeminentes em superfícies flexurais
Outras repercussões	ectrópio, eclábio, orelhas rudimentares e coladas, cabelos escassos, secos, anelados e quebradiços, hipoidrose, queratodermiapalmo-plantar, com microdactilia	queratose pilar, escamas finas em braços e pernas, que se acentuam em sulcos palmares	hipogonadismo ou criptoquirdia em meninos.	As bolhas quando são rompidas deixam áreas erodadas e liberam um líquido claro. Pode ocorrer infecções secundárias, por <i>S. aureus</i>

Figura 11.5.2: Paciente com ictiose lamelar



Fonte: arquivo pessoal com permissão

REFERÊNCIAS

- AHMED, Hera; O'TOOLE, Edel A. Recent advances in the genetics and management of harlequin ichthyosis. **Pediatric Dermatology**, v. 31, n. 5, p. 539-546, jun. 2014.
- AIGNER, Cleomar Orlando et al. Relato de caso: bebê arlequin - ictiose congênita. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 4, p. 53-56, 2008.
- CRISÓSTOMO, Paula Lemos et al. Ictiose Lamelar. **Revista de Pediatria Soperj**, v. 16, n. 2, p. 31-35, jun. 2016.
- GEORGETTI, Flávia Carolina D.; DE REZENDE EUGÊNIO, Gisela; VOLPE, Helaine Toledo. Ictiose arlequin: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 24, n. 1, p. 90-93, mar. 2006.
- GIACOMIN, Maria F.A. et al. Morfeia generalizada em uma criança com ictiose arlequin, uma associação rara. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 1, p. 82-85, 2016.
- GLICK, Jaimie B. et al. Improved Management of Harlequin Ichthyosis With Advances in Neonatal Intensive Care. **Pediatrics**, v. 139, n. 1, p. 1-9, dez. 2016.
- HARVEY, H. B.; SHAW, M. G.; MORRELL, D. S. Perinatal management of harlequin ichthyosis: a case report and literature review. **Journal Of Perinatology**, v. 30, n. 1, p. 66-72, jan. 2010.
- JILUMUDI, Uday Bhaskar Reddy. Harlequin ichthyosis: A medico legal case report & review of literature with peculiar findings in autopsy. **Journal Of Forensic And Legal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 352-354, ago. 2012.
- LAI-CHEONG, Joey e; MCGRATH, John A. Avanços no entendimento da base genética de doenças hereditárias monogênicas da barreira epidérmica: novas pistas para os principais genes que podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 567-571, 2006.
- MARTOS, Soraia et al. ICTIOSE NEONATAL: APRESENTAÇÃO, ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA. **Brazilian Journal Of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, v. 12, n. 3, p. 30-34, 2015.
- MATSUNO, Carolina Ando et al. ICTIOSE LAMELAR: UM RELATO DE CASO. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 16, n. 3, p.146-148, 2014.
- NASSIF, Priscila Wolf et al. Hiperkeratose epidermolítica: um seguimento de 23 anos de uso de retinóides orais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 72-75, ago. 2011.
- RAJPOPAT, Shefali et al. Harlequin Ichthyosis. **Archives Of Dermatology**, v. 147, n. 6, p. 681-686, jun. 2011.
- SCOTT, Claire A.; RAJPOPAT, Shefali; DI, Wei-li. Harlequin ichthyosis: ABCA12 mutations underlie defective lipid transport, reduced protease regulation and skin-barrier dysfunction. **Cell and Tissue Research**, v. 351, n. 2, p. 281-288, ago. 2012.
- SHIBATA, Akitaka; AKIYAMA, Masashi. Epidemiology, medical genetics, diagnosis and treatment of harlequin ichthyosis in Japan. **Pediatrics International**, v. 57, n. 4, p. 516-522, jul. 2015.
- SUGIURA, Kazumitsu; AKIYAMA, Masashi. Update on autosomal recessive congenital ichthyosis: mRNA analysis using hair samples is a powerful tool for genetic diagnosis. **Journal Of Dermatological Science**, v. 79, n. 1, p. 4-9, jul. 2015.
- YANAGI, Teruki et al. DNA-based prenatal exclusion of harlequin ichthyosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 4, p. 653-656, abr. 2008.

11.6. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 (NF1) OU DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN

MATHEUS CARVALHO VASCONCELOS | PAULO HENRIQUE CARVALHO VASCONCELOS
| JOÃO PAULO CARVALHO VASCONCELOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10:Q85.0

Epidemiologia

- doença rara que afeta cerca de 1/4000 a 1/2600 nascidos vivos, independente do sexo e da raça.
- representa 90% dos casos entre vários tipos de neurofibromatose.

Etiologia

- Doença autossômica dominante com a penetração completa.
- O gene da NF1, denominado de NF1, foi mapeado e clonado na região pericentromérica do braço longo cromossomo 17 em 17q11.2
- O gene NF1 é responsável pela codificação da proteína neurofibromina. A alteração desse gene causa a incapacidade da síntese dessa proteína, a qual tem a função de atuar como reguladora da atividade de crescimento e diferenciação das células desde a vida uterina.

Características clínicas

Critérios Diagnósticos:

É necessário dois ou mais dos seguintes sintomas:

1. seis ou mais manchas café com leite > 5 mm em pacientes pré-púberes ou > 15 mm em pacientes pós-púberes
2. >2 neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme;
3. efélides nas regiões axilares e inguinais;
4. glioma óptico;
5. >2 nódulos de Lisch;
6. lesão óssea característica: displasia da asa do esfenoide, afilamento da cortical dos ossos longos, pseudoartrose;
7. quadro clínico incompleto, porém com um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaz os critérios de NF1.

Figura 16.1: Adolescente com neurofibroma plexiforme na região superior do dorso e neurofibromas na região inferior do dorso (à esquerda) e criança com manchas café com leite (à direita)



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 11.6. Características clínicas

Sistemas afetados	Características clínicas
crescimento	Macrocefalia Baixa estatura Puberdade precoce pode ocorrer
neurológico	A maioria dos indivíduos possui inteligência normal, mas 50-75% tem dificuldade de aprendizagem; A deficiência intelectual é 2x mais comum TEA(30%); Polineuropatia difusa, o que aumenta para tumores malignos da bainha do nervo periférico; Convulsões; Distúrbios do sono; Enxaqueca Neurofibromas plexiformes Déficits de desempenho visual-espacial, competência social e atenção problemas com função motora, função executiva, memória e linguagem. Neurofibrossarcoma Schwannoma maligno
oftalmológico	Glioma óptico, que antes dos seis anos de idade, pode gerar perda da acuidade visual e proptose, porém, sem características sintomáticas até estágios mais tardios da infância. Os nódulos de Lish, que são elevações arredondadas na íris, com coloração entre amarelo e marrom, assintomáticos e aumentam a prevalência com o aumento da idade. Tumores vasoproliferativos e glaucoma neovascular são manifestações menos comuns.

dermatológico	Manchas café-com-leite(máculas acastanhadas) localizadas em qualquer parte do corpo, exceto couro cabeludo, sobrancelhas, palmas das mãos, planta dos pés e face (11-25%) Neurofibromas: tumores benignos displásicos com textura amolecida, podendo ser múltiplos, localizados nos tecidos cutâneos e subcutâneos do corpo, indolores. Caso eles se estendam ao longo do trajeto de um nervo, são denominados neurofibromas plexiformes. Sua ressecção cirúrgica geralmente causa recidiva por conta do processo complexo da natureza difusa das lesões
cardíaco	Estenose pulmonar valvar é a mais comum; Defeitos cardíacos congênitos Cardiomiopatia hipertrófica; Adultos com NF1 podem desenvolver hipertensão pulmonar; Neurofibromas intracardíacos.
musculoesquelético	Erosão da parede posterior e anterior dos corpos vertebrais, escoliose (50%), cifoescoliose, anomalias da coluna cervical, alargamento de forames intervertebrais, distúrbios do crescimento, pseudoartrose (50%), afilamento da cortical dos ossos longos, lesões ósseas císticas, erosão de arcos costais, afilamento de pedículos, displasia da asa do esfenoide, lesões osteolíticas no crânio, deformidade facial/mandibular, proliferação óssea subperiosteal, compressão óssea causada por tumores de partes moles, sendo que as deformidades da coluna ocorrem com maior frequência.

Diagnóstico laboratorial

- RM cerebral para exclusão de glioma da via óptica
- Radiografia dos joelhos na adolescência para o rastreio de fibromas nos ossos longos.
- Exame de fundo de olho com lâmpada de fenda para a detecção de nódulos de Lisch.
- RNM nos casos de neurofibromas nodulares e plexiformes para identificação e localização acurada.

Tratamento

- o tratamento é sintomático
- Nos casos das manchas café com leite e de algumas neurofibromas, pode-se realizar técnicas a laser e dermoabrasão para a remoção
- quimioterapia e radioterapia nos gliomas ópticos
- ressecção cirúrgica para neurofibromas nodulares e plexiformes

Prognóstico

- expectativa de vida normal
- a sobrevida depende das manifestações e de tumores.

Aconselhamento genético

- A NFB1 é uma doença de herança autossômica dominante de penetrância completa e expressividade variável, ou seja, todo indivíduo que tiver uma mutação no gene de NFB1 irá manifestar as características clínicas, mas essas características são variáveis.
- O risco de recorrência é desprezível se um dos pais não tem NFB1 e no caso de um dos pais ter a mesma doença o risco de recorrência é 50%.

Diagnóstico Diferencial

Já foram descritas mais de 100 doenças com a presença das manchas café com leite, a qual é uma das principais características da NF1, no entanto, apenas algumas são confundidas com a NF1, como:

- A Síndrome de Legius, uma condição predominantemente hereditária que inclui várias manchas café-com-leite, sardas axilares e macrocefalia
- A deficiência de reparo de incompatibilidade constitutiva associada a homozigose ou heterozigose composta para uma variante patogênica em um dos genes que causam a síndrome de Lynch
- Neurofibromatose 2
- Múltiplas manchas café com leite característica autossômica dominante sem outras características de neurofibromatose;
- Síndrome LEOPARD;
- Síndrome de McCune-Albright;
- Síndrome de Noonan
- Miofibrose infecciosa
- síndrome de Proteus
- Múltiplos neurofibromas orbitários, tumores dolorosos do nervo periférico, face distinta e habitus marfanoide
- síndrome de Albright
- Lipomatose múltipla
- Esclerose tuberosa.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Marcos Antonio de. **Neurofibromatose: avaliação do perfil epidemiológico dos portadores e o impacto da doença nos programas de governo para a Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE-DF) em 2013**. 2015. 16 f. Monografia (Bacharelado em Gestão em Saúde Coletiva) — Universidade de Brasília, Brasília.

ANTONIO, Joao Roberto; GOLONI-BERTOLLO, Eny Maria; TRIDICO, Livia Arroyo. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 3, p. 329-343, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO).

COUTO, Cristiana et al. Neurofibromatose tipo 1: diagnóstico e seguimento em idade pediátrica. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 43, n. 2, p. 75-83, fev. 2012.

DARRIGO JUNIOR, Luiz Guilherme et al. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 26, n. 2, p. 176-182, jun. 2008.

Goldman L, Ausiello D. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MARQUES, Mayara Silva et al. Desmistificando a neurofibromatose tipo 1 na infância: Artigo de revisão. **Revista Médica da Ufpr**, v. 2, n. 2, p. 79-84, abr. 2015.

MORAES, Flávia Souza; SANTOS, Weika Eulálio de Moura; SALOMAO, Gustavo Henrique. Neurofibromatose tipo I. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 2, p. 128-131, abr. 2013 .

MUNIZ, Marcos Pontes et al. Neurofibromatose tipo 1: aspectos radiológicos do tórax. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 167-170, jun. 2010 .

NUSSBAUM, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

PRATTE-SANTOS, Rodrigo et al. Evolução sintomatológica de uma paciente portadora de neurofibromatose tipo 1: relato de caso. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 15, p. 122-126, dez. 2015.

11.7. XERODERMA PIGMENTOSO

HUMBERTO MACIEL GONDIM GONÇALVES FILHO | ANA LUIZA MAPURUNGA GONÇALVES
| HUMBERTO MACIEL GONDIM GONÇALVES FILHO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q82.1

Epidemiologia

- A prevalência é estimada em 1:250.000 nos Estados Unidos, 1:20.000 no Japão, 2,3:1.000.000 na Europa Oriental.
- Na cidade de Araras em Goiás apresenta um alto índice de prevalência com 20/1000 pessoas, mas não há dados epidemiológicos dessa doença no Brasil.

Etiologia

- XP consiste em uma genodermatose que tem como principal característica a sensibilidade extrema à radiação ultravioleta (UV) acarretando maior suscetibilidade de áreas fotoexpostas, especialmente cutânea e ocular. Tal vulnerabilidade está pautada na incapacidade de reparo ao dano provocado pelo sol ao DNA devido às mutações que conferem defeito na via de reparo de excisão de nucleotídeos (NER) ou da DNA polimerase a depender da alteração genética apresentada.
- Essa genodermatose é resultado de mutações homozigotas com perda de função.
- XP também é conhecida como uma anormalidade neurocutânea com cerca de 24% dos pacientes apresentando quadro neurológico. O mecanismo da neurodegeneração destes pacientes ainda não foi elucidado, todavia propõe-se que seja por falha no reparo de dano oxidativo pois não há exposição direta a radiação UV.
- São conhecidos pelo menos 8 genes associados à XP que conferem grande multiplicidade de manifestações clínicas
- Mutação nos genes XPA a XPG afetam a via NER e a mutação da forma variante (XPV) é a única que envolve alteração na DNA polimerase.

Quadro 11.7.1: Tipos de xerodermapigmentoso segundo número de exon e localização cromossômica

Grupo de Complementação	Número de Exon	Cromossomo
XP tipo A, I (XPA; forma clássica)	6	9p22.33
XP tipo B, II (XPB)	15	2q14.3
XP tipo C, III (XPC)	16	3p25.1
XP tipo D IV (XPD)	23	19q13.32
XP tipo E V (XPE)	10	11p11.2

XP tipo F VI (XPF)	11	16p13.12
XP tipo G VII (XPG)	15	13q33.1
XP tipo	11	6p21.1

Human DNA repair genes. [http://sciencepark.mdanderson.org/labs/wood/DNA_Repair_Genes.html].

Características clínicas

A evolução do paciente com XP é bastante variável e depende do grupo de complementação apresentado, do tipo de mutação e da que exposição UV acumulada.

XP é dividida em duas formas:

- A forma clássica apresenta apenas com anormalidades cutâneas
- A Síndrome de DeSanctis-Cacchione consiste em alterações de pele associado a degeneração neurológica grave.

O diagnóstico é feito pelos achados clínicos e história familiar consistente com herança autossômica recessiva. Os primeiros sintomas são observados geralmente durante a infância, mas podem se manifestar dos 2-40 anos de idade. Nos indivíduos com XP há marcada tendência a queimadura solar e ao aparecimento de efélides e lentigos em áreas fotoexpostas desde uma idade precoce. Estas máculas vão aumentando em número e tornando-se progressivamente mais escuras e espessas. O paciente apresenta xerose cutânea e alteração da pigmentação da pele como sugerido pelo o nome da doença. Na ausência de fotoproteção a pele do paciente com XP torna-se áspera/seca e adquire um aspecto atrófico, discrômico com telangectasias chamado poiquilodermia. Ocorre também o aparecimento precoce de ceratose sebóricas, queratose actínicas e de neoplasias cutâneas.

Quadro 11.7.1: Características clínicas

Sistemas afetados	Características clínicas
Oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Fotofobia • Atrofia de pálpebras, blefarite, corneaisicca, ceratite • Ceratite severa com opacificação da cornea e vascularização • Pigmentação das pálpebras e perda dos cílios • Entropio, ectrópio e perda total das pálpebras em casos severos devido à atrofia da cutânea nesta área

Cutâneos	<ul style="list-style-type: none"> • Intensa fotossensibilidade ao sol • Queilite • Fotodano precoce com diversas efélides e lentigos em face antes dos 2 anos de idade • Câncer de pele na primeira década de vida • Telangectasias (tardia) • Fotoenvelhecimento precoce com progressiva atrofia • Xerose • Discromia
Neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração da fala • Arreflexia • Ataxia • Neuropatia periférica • Diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos profundos • Perda auditiva progressiva neurosensorial • Microcefalia adquirida • Prejuízo cognitivo progressivo • Neurodegeneração é encontrada comumente associada aos grupos de complementação XPA, XPB, XPD, XPF e XPG.

Figura 11.7.1: Menino com alterações de pele características de xerodermapigmentoso e tumor de pele na região inferior da pálpebra direita



Fonte: arquivo próprio com permissão

Os grupos de complementação XPC, XPE e XPV representam um subgrupo de pacientes que apresentam queimadura solar menos intensa podendo inclusive bronzear, apesar de desenvolverem discromia. Entretanto estes pacientes apresentam maior probabilidade de serem diagnosticados com câncer de pele mais cedo possivelmente por adotarem menos métodos de fotoproteção.

A idade média para aparecimento de câncer de pele não melanoma é 9-22 anos para melanoma. Pacientes com XP apresentam risco para câncer de pele, melanoma e não melanoma, 1000 x maior do que a população geral.

Ceratite severa, opacificação e vascularização corneanas e neoplasias oculares como epite-lioma, CEC e melanoma são conseqüências tardias da exposição prolongada ao sol.

Pacientes com XP tem risco aumentado em 20-50 x para desenvolver neoplasias internas quando comparado com o risco da população geral. Outros cânceres comuns no XP desenvolvem-se nos lábios e na porção anterior da língua são as principais áreas afetadas da cavidade oral.

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico clínico pode ser confirmado por meio da análise funcional do reparo do DNA e sensibilidade a UV que, geralmente, é realizada em fibroblastos obtidos por biópsia e análises gênicas por sequenciamento do DNA em linfócitos periféricos.
- Testes que identificam o gene defeituoso associado com XP por genotipagem estão disponíveis para a prática clínica.

Tratamento

- Atualmente, não existe cura para XP, entretanto, com a devida proteção solar, os problemas de pele podem ser amenizados, já que essas comorbidades são oriundas de lesões causadas pela radiação ultravioleta, dentre elas, cânceres de pele e mudanças na pigmentação.
- Idealmente, o paciente deve evitar ao máximo exposição solar, adaptando seus horários para tal. Caso seja necessário se expor ao sol, o paciente deve utilizar protetor solar com alto fator de proteção, bonés, óculos de sol, roupas com proteção UV, protetor bucal e, além disso, controlar a incidência UV dos ambientes, como o uso de películas de proteção em janelas, por exemplo.
- Os pacientes devem ser acompanhados por um dermatologista com consultas a cada três meses, para que seja possível identificar qualquer lesão pré cancerígena e remove-laprecocemente e, anualmente, devem ser realizados testes oftalmológicos, neurológicos e audiometrias.
- Dentre os cuidados necessários para com o paciente com XP está a suplementação com Vitamina D. A isotretinoína ou acitretina podem ser utilizadas para prevenção de novas neoplasias cutâneas.

Prognóstico

- A principal causa de mortalidade consiste no câncer de pele e muitos pacientes podem ir à óbito em idade jovem
- se não houver acometimento neurológico grave, receber um diagnóstico precoce e seguir as recomendações sobre cuidados preventivos, pode

sobreviver até, aproximadamente, a quinta década.

- Em relação às comorbidades neurológicas, tendem a possuir um curso progressivo, no qual implicam incapacidades que vão ser variáveis em cada paciente, acarretando diminuição na expectativa de vida.

Aconselhamento genético

- A herança é autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% para outros irmãos do afetado ter a mesma doença. O pai e a mãe têm 1 gene afetado, cada. A maioria dos casos acontece na família em que há consanguinidade.

Diagnóstico diferencial

- Síndrome de Cockayne (SC) consiste em baixa estatura, microcefalia, degeneração de retina, cifoescoliose, problemas de marcha, surdez neurosensorial além de olhos fundos, orelhas proeminentes e aparência envelhecida. A SC é resultado de uma mutação dos genes CSA ou CSB que também desempenham um papel na via NER e parecem atuar nos processos de transcrição e na manutenção das mitocôndrias. A doença é dividida em tipo I, II e III classificadas de acordo com a intensidade dos sintomas. A neurodegeneração apresentada nesta síndrome é secundária à desmielinização e pode ser diferenciada da XP por apresentar aumento dos reflexos tendinosos profundos.
- A Tricotiodistrofia (TTD) possui características variáveis, onde o quadro clínico pode consistir de um único acometimento no cabelo até um profundo desenvolvimento de defeitos, dentre eles, recorrentes infecções, atraso no desenvolvimento intelectual, baixa estatura, fotosensibilidade, acometimentos oculares, defeitos no reparo do DNA e complicações na maternidade. TTD é uma doença autossômica recessiva, acarretada por mutações em um dos genes reparadores de DNA (TTDA, XPB ou XPD) ou em um gene de função ainda desconhecida (TTDN1). A diferença entre TTD e XP está na maior frequência de complicações na gravidez e nas anormalidades neonatais apresentadas.
- A Síndrome cérebro-óculo-fásio-esquelética (COFS) consiste em uma rápida e letal síndrome neonatal ou pré-natal cujos indivíduos são afetados por mutações no gene CSB, XPD ou XPG. Os pacientes apresentam microcefalia, distúrbios de crescimento, fotosensibilidade e achados

oftalmológicos, dentre eles, atrofia ótica, microcórnea e catarata.

- Síndrome de Rothmund-Thomson é uma síndrome rara autossômica recessiva que representa mutações no gene RECQL4, e é caracterizada por *rash* facial (*poikiloderma*), baixa estatura, anormalidades esqueléticas, características juvenis e predisposição a cânceres específicos. Pode ser diferenciada da XP pelo fato de seu *rash* cutâneo não apresentar mudança na pigmentação quando exposta aos raios solares.

Referências

ANDREWS, Alan D.; BARRETT, Susanna F.; ROBBINS, Jay H. Xeroderma pigmentosum neurological abnormalities correlate with colony-forming ability after ultraviolet radiation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 75, p. 1984-1988, 1978.

ANTTINEN, Anu et al. Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. **Brain**, v. 131, p. 1979-89, 2008.

BRADFORD, Porcia T. et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. **Journal of Medical Genetics**, v. 48, n. 3, p. 168-176, 2011.

BROOKS, B.P. et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. **Ophthalmology**, v. 120, n. 7, p. 1324-1336, 2013.

BROUGHTON, Bernard C. et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase beta in xeroderma pigmentosum-variant patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 2, p. 815-820, 2002.

CHAIBUB, Sulamita C. W. Alta incidência de Xeroderma Pigmentosum em comunidade no interior de Goiás. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 3, n. 1, 2011.

CHAUDHARY, M.; JAJOO, S.N.; AGARWAL, R. Xeroderma Pigmentosum: a case report of two siblings. **Journal of Immunodeficiency Disorders**, v. 1, p. 2, 2012.

CLEAVER, J.E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. **Nature**, v. 218, n. 5142, p. 652-656, 1968.

- DIGIOVANNA, John J.; KRAEMER, Kenneth H. Shining a light on xeroderma pigmentosum. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 3, p. 785–796, 2012.
- EL-HEFNAWI, H.; MORTADA, A. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum. **British Journal of Dermatology**, v. 77, n. 5, p. 261-276, 1965.
- FAGHRI, Salma et al. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations. **Journal of medical genetics**, v. 45, n. 10, p. 609-621, 2008.
- FASSIHI, Hiva. Spotlight on “xeroderma pigmentosum”. **Photochemical & photobiological Sciences**, v. 12, n. 1, p. 78–84, 2013.
- GOYAL, J.L. et al. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. **British Journal of Ophthalmology**, v. 78, n. 4, p. 295–297, 1994.
- GUPTA, Arun K. et al. Anaesthetic Implications in a Case of Indian Patient of Xeroderma Pigmentosum. **Anestesia Pediatrica e Neonatale**, v. 9, n. 1, 2011
- HASHIMOTO, Satoru; EGLY, Jean M. Trichothiodystrophy view from the molecular basis of DNA repair/transcription factor TFIIH. **Human Molecular Genetics**, v. 18, n. 2, p. 224-230, 2009.
- HEBRA F, K. M. On Diseases of the Skin Including Exanthemata, volume III. **The New Sydenham Society**, v. 61, p. 252-258, 1874
- KARASS, Michael et al. Xeroderma pigmentosa: three new cases with an in depth review of the genetic and clinical characteristics of the disease. **Fetal and Pediatric Pathology**, v. 34, n. 2, p. 120–127, 2015.
- KLEIJER, Wim J. et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. **DNA Repair**. v. 7, n. 5, p. 744–750, 2008.
- KRAEMER, Kenneth H.; LEE, Myung M.; SCOTTO, Joseph. Xeroderma Pigmentosum: Cutaneous, Ocular, and Neurologic Abnormalities in 830 Published Cases. **Archives of dermatology**, v. 123, n. 2, p. 241–50, 1987.
- KRAEMER, K.H.; DIGIOVANNA, J.J. Xeroderma Pigmentosum. **GeneReviews**®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>
- LAMBERT, W.C.; KUO, H-R; LAMBERT, M.W. Xeroderma pigmentosum. In: Chu AC, Edelson R.L. **Malignant Tumors of the Skin**. New York, NY: Oxford University Press, p. 119-137, 1999.
- LEHMANN, Alan R.; MCGIBBON, David.; STEFANNI, Miria. Xeroderma pigmentosum. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 70, p. 1–6, 2011.
- LICHON, Vanessa; KHACHEMOUNE, Amor. Xeroderma pigmentosum: beyond skin cancer. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 281–8, 2007.
- MAGNALDO, Thierry. Xeroderma pigmentosum: from genetics to hopes and realities of cutaneous gene therapy. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 4, n. 2, p. 169–79, 2004.
- MAHINDRA, Priya et al. Skin cancers, blindness, and anterior tongue mass in African brothers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 59, n. 5, p. 881–886, 2008.
- MAREDDY, Subhash et al. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. **The Scientific World Journal**, 2013.
- MASAKI, Taro et al. High frequency of PTEN mutations in nevi and melanomas from xeroderma pigmentosum patients. **Pigment Cell and Melanoma Research**, v. 27, n. 3, p. 454–464, 2014.
- MASUTANI, Chikahide et al. The XPV (xeroderma pigmentosum variant) gene encodes human DNA polymerase. **Nature**, v. 399, n. 6737, p. 700–704, 1999.
- RAMKUMAR. Hema L. et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a Review of the Literature. **Survey of Ophthalmology**, v. 56, n. 4, p. 348-361, 2011.
- RAPIN, Isabelle. Disorders of nucleotide excision repair. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 113, p. 1637–1650, 2013.
- ROBBINS, Jay H. et al. Xeroderma pigmentosum: an inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair. **Annals of Internal Medicine**, v. 80, n. 2, p. 221–248, 1974.
- SCHUBERT, Steffen et al. Clinical utility gene card for: Xeroderma pigmentosum. **European Journal of Human Genetics**, v. 22, n. 7, p. 953-953, 2014.

SEEBODE, Christina; LEHMANN, Janin; EMMERT, Steffen. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. **Anticancer Research**, v. 36, n. 3, p. 1371-1378, 2016.

STEFANINI, Miria; KRAEMER, Kenneth H.K. Xeroderma pigmentosum. **Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes**. Springer, Vienna, p. 771-792, 2008.

SUZUMURA, Hiroshi; ARISAKA, Osamu. Cerebro-oculo-fascio-skeletal syndrome. **Diseases of DNA Repair**. Springer, New York, NY, n. 685, p. 210-214, 2010.

TAKEBE, Hiraku et al. DNA repair characteristics and skin cancers of xeroderma pigmentosum patients in Japan. **Cancer Research**, v. 37, n. 2, p. 490–495, 1977.

TAMURA, Deborah et al. Living with xeroderma pigmentosum: Comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients. **Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine**, v. 30, n. 2–3, p. 146–152, 2014.

TOTONCHY; Mariam B. et al. Auditory analysis of xeroderma pigmentosum 1971-2012: hearing function, sun sensitivity and DNA repair predict neurological degeneration. **Brain**, v. 136, p. 194–208, 2013.

TSILOU, Ekaterini et al. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Infantile Nephropathic Cystinosis: Report of a Case and Review of the Literature. **Survey of Ophthalmology**, v. 52, p. 97-105, 2007.

WANG, Lisa L. et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. **American Journal of Medical Genetics**, v. 102, n. 1, p. 11–17, 2001.

11.8. PORFIRIA CUTÂNEA

BIANCA LOPES DE MIRANDA | LEILA NASCIMENTO DA ROCHA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: E80

Epidemiologia

Quadro 11.8.1: Dados epidemiológicos das porfirias cutâneas

Tipo	Prevalência	Idade	Sexo
Porfiria Cutânea Tarda (PCT)	1/10.000	5ª-6ª décadas de vida	leve predomínio de homens afetados.
Protoporfiria Eritropoiética (PPE)	1/50.000-75.000	forma mais comum em crianças e caucasianos	sem predomínio
Porfiria Eritropoiética Congênita (PEC)	1/10.000.000		
Porfiria Hepatoeritropoiética (PHE)	40 casos no mundo		sem predomínio

Etiologia

As Porfirias podem ser agudas (sintomas neuropsiquiátricos) e crônicas (acometem mais expressivamente a pele, sendo, conhecidas como Porfirias Cutâneas).

Quadro 11.8.2: Tipos de porfiria de acordo com a enzima deficiente, sua função, subtipo, localização do gene mutado e herança em questão

Tipo	PCT	PHE	PPE	PEC/ doença de Günther
Enzima deficiente	Uroporfirinogênio Descarboxilase nos eritrócitos (5ª enzima na via de metabolização do grupamento HEME)	Uroporfirinogênio Descarboxilase nos eritrócitos (5ª enzima na via de metabolização do grupamento HEME)	Ferroquelatase (enzima final na via biossintética do grupamento HEME)	uroporfirinogênio III sintase (4ª enzima da via de metabolização do grupo HEME)
Função da enzima	catalisa a conversão de Uroporfirinogênio III em Coproporfirinogênio III	catalisa a conversão de Uroporfirinogênio III em Coproporfirinogênio III	catalisa a inserção de ferro ferroso (Fe ²⁺) na protoporfirina IX	catalisa a conversão de hidroximetilbilano em uroporfirinogênio III
subtipo	tipo I=adquirida com atividade enzimática normal nos eritrócitos tipo II=congénita com deficiência enzimática eritrocitária tipo III=casos familiares com enzimática eritrocitária preservada.			
Gene/ Localização	1p34	1p34	18q 21.3	UROS; 10q 25.2
Atividade enzimática e Tecido afetado	Atividade diminuída 50% em todos os tecidos Acúmulo de porfirinas no fígado e na pele (fotosensitizantes)	Atividade geralmente abaixo de 10% do normal nos eritrócitos; Síntese anormal de porfirinas em fígado e eritrócitos	Atividade reduzida ou ausente em muitos tecidos. Acúmulo anormal de protoporfirina	Acúmulo dos isômeros uroporfirina I e coproporfirina I
Herança	Autossômica Dominante, com uma penetrância de 20% Fatores ambientais predisponentes: ingestão de álcool, infecção por vírus HIV, Hepatite C, exposição prévia a estrogênios, aumento da concentração de ferro no organismo, realização de hemodiálise; a deficiência de ferro é um fator protetor	Autossômica Recessiva; não há fatores de risco bem estabelecidos	Autossômica dominante com penetrância incompleta	Autossômica recessiva. A mutação Cys73Arg apresenta associação ao início precoce da doença e à anemia hemolítica grave.

- A enzima UroporfirinogênioDescarboxilase catalisa a conversão de Uroporfirinogênio III, que tem 8 grupos carboxil como cadeias laterais, em Coproporfirinogênio III. Dos 8 grupos carboxil, 4 são acetatos e 4 propionatos.

- Os 4 grupos acetato são descarboxilados, gerando grupamentos metil, característicos de Coproporfirinogênio III.
- A deficiência da enzima Uroporfirinogênio Descarboxilase, portanto, impede que haja essa descarboxilação, havendo acúmulo de 8-carboxil-URO (Uroporfirinogênio III), mas também de porfirinas com grupamentos 7-, 6- e 5-carboxil.
- A presença de isocoproporfirinogênio nas fezes advém da metabolização de 5-carboxilporfirinogênio III acumulado em dehidroisocoproporfirinogênio por ação da enzima Coproporfirinogênio Oxidase que é oxidado a isocoproporfirinogênio.
- A Coproporfirinogênio Oxidase é uma enzima que atua, fisiologicamente, na conversão de Coproporfirinogênio III – substrato não presente devido à deficiência enzimática de URO descarboxilase – em Protoporfirinogênio, e está mais a frente na via de metabolização do grupo HEME.

Diagnóstico Clínico

Os quadros a seguir sumarizam a sintomatologia das doenças abordadas:

Quadro 11.8.3: Características clínicas e sistemas afetados na porfiria cutânea tarda (PTC)

Sistema/órgão acometido	Características clínicas
Pele	Lesões bolhosas, principalmente em áreas fotoexpostas, que evoluem para erosões, crostas e cicatrizes atróficas ou pseudoesclerodermia Hipertricose Fragilidade da pele em dorso das mãos Áreas de hipopigmentação e hiperpigmentação Heliotropo Infecções secundárias com mutilações Fibromatose palmar
Oftalmologia	Conjuntivite
Fígado	Carcinoma hepatocelular (5-16%) Cirrose
Sistema Nervoso	Neuropatia periférica Surdez Insônia Alterações de Personalidade
Trato Gastrointestinal	Náusea Anorexia Diarreia Obstipação intestinal
Endocrinológico	Intolerância à glicose
Doenças associadas	dermatomiosite, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso discóide, lúpus eritematoso sistêmico distúrbios hematológicos, talassemia, anemia sideroblástica, e infecção por citomegalovírus

Quadro 11.8.4: Características clínicas e sistemas afetados na porfiria hepatoeritropoiética (PHE)

Sistema/órgão acometido	Características clínicas
Pele	Lesões bolhosas, principalmente em áreas fotoexpostas, que evoluem para cicatrizes atróficas Hipertricose Infecções secundárias Hiperpigmentação e lesões esclerodermóides com a idade
Dentição	Eritrodontia
Sistema Nervoso	Convulsão Déficit de desenvolvimento Atrofia do córtex cerebral
Sistema musculoesquelético	Fotomutilação, com esclerodactilia, osteólise, encurtamento de falanges e erosões em articulações
Sistema hematopoiético	Anemia hemolítica Esplenomegalia Urina avermelhada

Figura 11.8.1: Menino com face peculiar com hipertricose e dentes escurificados decorrente da porfiria



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 11.8.5: Características clínicas e sistemas afetados na protoporfiria eritropoiética (PPE)

Sistema/órgão acometido	Características clínicas
Pele	Dor, ardência, eritema e edema em áreas expostas ao sol Prurido Purpura Bolhas e vesículas não são comuns Resolução da lesão com cicatrizes atróficas superficiais e enrugamento Pele das articulações enrugada Aspecto de envelhecimento precoce
Sistema hematopoiético	Anemia ferropriva (11% dos casos) e não hemolítica
Fígado	colelitíase em idade precoce icterícia e falência hepática (5%)

Figura 11.8.2: Aspecto enrugado da mão de um paciente com porfiria aos 15 anos de idade



Fonte: arquivo próprio com permissão

Quadro 11.8.6: Características clínicas e sistemas afetados na porfiria eritropoiética congênita (PEC)

Sistema/órgão acometido	Características clínicas
Pele	Mais grave Áreas principais: mão e face Queimaduras de segundo e terceiro graus Lesões bolhosas e vesiculares com conteúdo cor de rosa Úlceras Infecções secundárias Hipertricose Cicatrização lenta e exacerbada
Couro cabeludo	Alopecia irreversível
Dentes	Eritrodontia
Face	Mutilação Perda de tecido nasal Hipertricose
Extremidades	Perda de tecido acral (ponta dos dedos)
Sistema urinário	Urina de coloração avermelhada ou cor-de-rosa quando expostos à radiação de 400 nm
Sistema hematopoiético	Anemia hemolítica Esplenomegalia
Sistema esquelético	Fragilidade óssea Osteólise grave na idade adulta
Outros	Alterações oftalmológicas Deficiência de vitamina D por falta de exposição solar

Quadro 11.8.7: Diagnóstico Laboratorial nos tipos de porfitias

Tipo	PTC	PHE	PPE	PEC
Excreção urinária	uroporfirinogênio (90%) e heptacarboxil porfirina aumentados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	uroporfirinogênio I e III, heptacarboxil porfirina, coproporfirinogênio e isocoproporfirinogênio elevados	protoporfirinas normais	protoporfirinas aumentadas
Excreção fecal	isocoproporfirinogênio	uroporfirinogênio I e III e heptacarboxil porfirina elevados	protoporfirinas aumentadas, podendo ser normal se o dano hepático for grave	protoporfirinas aumentadas; coproporfirina e uroporfirina I muito aumentada
Pesquisa em eritrócitos		protoporfirinogênio quelado por zinco elevado	protoporfirinas aumentadas	protoporfirinas aumentadas
Biopsia hepática	aumento de ferro hepatocelular		ferroquelase reduzida; leve fibrose portal e deposição de pigmentos acastanhados	
Biopsia de pele			protoporfirinas aumentadas; degranulação de mastócitos e células endoteliais danificadas, homogeneização eosinofílica e espessamento das paredes dos vasos da camada papilar por acúmulo de material fibrilar	protoporfirinas aumentadas
Medula óssea			Ferroquelase reduzida	
Ferro sérico	aumentado	normal		
Hemograma			anemia normocítica e normocrômica.	anemia hemolítica
Outros	saturação de ferro e ferritina aumentadas		protoporfirinas muito aumentadas no plasma; O esfregaço sanguíneo, avaliado com uso de microscópio sob a luz de 400 nm e em ambiente escuro, evidencia precursores eritróides com fluorescência vermelha transitória (fluorócitos); Provas de função hepática estão indicadas para avaliar se há dano à função do fígado	protoporfirinas aumentadas no plasma; vitamina D pode estar baixa. Acompanhamento oftalmológico periódico

Quadro 11.8.8: Tratamento nos tipos de porfiria

PTC	PHE	PPE	PEC
usar filtro solar	usar filtro solar	usar filtro solar	usar filtro solar
evitar exposição ao sol e trauma	evitar exposição ao sol e trauma	roupas com proteção UV	roupas com proteção UV
Flebotomia de 400-500ml de sangue a cada 2 semanas de 3-6 meses		beta-caroteno VO 60-180 mg/dia	controle da anemia e de infecções cutâneas secundárias
Cloroquina 125mg 2x/sem de 6-12 m			transplante de medula óssea
Evitar álcool e estrógenos			

Prognóstico

- Apesar das limitações terapêuticas, a maioria dos pacientes atinge a idade adulta.
- acometimento neuropsiquiátrico pode afetar a inserção social, causando prejuízos, principalmente, no contexto profissional. Todavia, esse padrão de acometimento é mais prevalente nas Porfirias Agudas.

Aconselhamento Genético/risco de recorrência

- estudo molecular pode determinar a mutação que determina a doença ou estado de portador, lembrando que a penetrância é incompleta para alguns tipos de porfiria.
- A herança é importante para determinar o risco de recorrência. Ela pode ser reconhecida pela genealogia ou pela determinação laboratorial do tipo de porfiria

Diagnóstico Diferencial

Quadro 11.8.9: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com porfirias

Tipo de porfiria	Doenças
PCT	Porfiria Hepatoeritropoiética, Porfiria Eritropoiética Congênita, Coproporfiria Hereditária, Porfiria Variável, Pseudoporfiria, Epidermólise Bolhosa Adquirida e Esclerose Sistêmica
PHE	Porfiria Eritropoiética Congênita, Porfiria Cutânea Tardia e Protoporfiria Eritropoiética.
PPE	Fotodermatoses Congênitas, Epidermólise Bolhosa e Penfigóide Bolhoso, outros tipos de Porfiria, Urticária, Erupção Polimorfa Solar e Dermatite de Contato.

Na Porfiria Eritropoiética Congênita, ao invés de protoporfirinogênio quelado por zinco, uroporfirinogênio está elevado nos eritrócitos. O padrão de porfirinas urinárias da PHE é similar ao da PCT, mas o achado de protoporfirinogênio quelado por zinco nos eritrócitos é característico somente da PHE. A pesquisa de porfirinas na urina tem resultado normal na Protoporfiria Eritropoiética.

A Erupção Polimorfa Solar é uma das causas mais comuns de fotossensibilização da pele, é mais prevalente em mulheres adultas, suas manifestações podem poupar a face e não deixa cicatrizes.

As demais Porfirias também podem ser diferenciadas com base na análise laboratorial das porfirinas.

Em doenças como Epidermólise Bolhosa e Esclerose Sistêmica, o acometimento não-cutâneo será diferente ou inexistente, além de serem encontrados resultados normais na análise das porfirinas na urina e nas fezes. Todavia, exames específicos para Esclerose Sistêmica, principalmente, podem ser realizados como para a investigação do diagnóstico diferencial.

REFERÊNCIAS

BICKERS, David; FRANK, Jorge. The Porphyrins. In: FREEDBERG, Irwin M. et al. **Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine**. 6. ed. Usa: Mcgraw-hill Professional, 2003. Cap. 149. p. 1597-1627.

DINARDO, Carla Luana; FONSECA, Guilherme Henrique Hencklain; SUGANUMA, Liliane Mitie; GUALANDRO, Sandra Fátima Menosi; CHAMONE, Dalton de Alencar Fischer. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 2, p. 106-114, abr. 2010.

HABIF, Thomas P. **Clinical Dermatology: a color guide to diagnosis and therapy**. 6 ed. Usa: Elsevier, 2016.

MORAES, Sandra Mara Caetano; CARVALHO, Maitê Peres de; TEIXEIRA, Renato de Freitas; PERES, William; GARCIAS, Gilberto de Lima. Aspectos patognomônicos da doença de Günther. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 71, n. 3, p. 72-75, 2012.

NAOUM, Paulo Cesar. **Porfirias: classificação, fisiopatologia, genética e diagnóstico laboratorial**. Disponível em: <<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/porfirias/porfirias.pdf>>. Acesso em: 6 abr. 2017.

POH-FITZPATRICK, Maureen B. **Porphyria Cutanea Tarda**. 2016. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1103643-overview>>. Acesso em: 5 abr. 2017.

RAMANUJAM, Vaithamanithi-Mudumbai Sada-gopa; ANDERSON, Karl Elmo. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrins. **Current Protocols In Human Genetics**, v. 86, n. 1, p. 17-17, jul. 2015.

VIEIRA, Fátima Mendonça Jorge; MARTINS, José Eduardo Costa. Porfiria cutânea tardia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 573-584, 2006.

VIEIRA, Fátima Mendonça Jorge. **Porfiria Cutânea Tardia com mutações do gene da hemocromatose C282Y e H63D e análise retrospectiva do perfil de ferro em relação ao tratamento: estudo de 60 casos**. 2012. 198 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

WOLFF, Klaus; JOHNSON, Richard A.; SAAVEDRA, Arturo P. **Dermatologia de Fitzpatrick: Atlas e texto**. 7 ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

CAPÍTULO 12 ENDOCRINOGENÉTICA

COORDENADORA: GABRIELLA MARIA ABREU MARTINS

12.1. SÍNDROME CORNELIA DE LANGE (SCDL)

CAROLINA MOREIRA FEJÓ | GABRIEL PINHO MORORÓ | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID – 10: Q 870

Epidemiologia

- incidência de 1:10.000 - 40.000 nascimentos.
- discreto predomínio no sexo feminino (F=1,3:M=1)
- a prevalência é estimada entre 1:45.000 e 1:62.500.

Etiologia

Cerca de 65% dos casos, possui um padrão autossômico dominante, com alterações no gene NIPBL (5p13.2), responsável por codificar a proteína delangina, muito encontrada nos ossos do crânio, membros, coluna vertebral e coração durante o período fetal.

A delangina participa no controle da atividade cromossômica durante o período de divisão celular. Durante a divisão celular, as células realizam uma duplicação de seu material cromossômico. O produto oriundo desse processo é chamado de cromátides irmãs. As cromátides irmãs, então, serão abordadas por um complexo proteico denominado complexo coesina. Nesse momento, a proteína delangina realiza sua função de regulação desse complexo.

As mutações no gene NIPBL são diversas. Apesar da gama de mutações, o resultado é similar: redução da quantidade total de delangina produzida. A consequência é uma ativação insuficiente do complexo coesina, não havendo adequada regulação do material genético.

Outras mutações genéticas também já foram descritas. Aqui, destacam-se os genes SMC1A e SMC3. O primeiro produz uma proteína homônima,

a qual também participa da regulação do complexo coesina. Estima-se que essa mutação esteja presente em aproximadamente 5% dos casos da SCdL. Sua localização é o braço curto do cromossomo X na posição 11.22 (Xp11.22). Estudos evidenciaram que as alterações nesse gene tendem a causar uma clínica mais branda quando comparada as desordens decorrentes de mutações no gene NIPBL.

Já o segundo, produz uma proteína de mesmo nome, a qual faz parte do complexo coesina. Esse complexo regula e mantém unidas as cromátides irmãs. 1-2% dos casos da síndrome decorrem de tal mutação. Por afetar apenas um componente do complexo proteico, a clínica associada tende a ser leve.

Quadro 12.1.1: Genes que fazem parte da etiologia da Síndrome de Cornelia de Lange segundo sua localização, produto proteico, função da proteína e frequência da mutação

Genes	Localização	Proteína	Função	Frequência
NIPBL	5p13.2	delangina	regulação do processo coesina	65%
SMC1A	Xp11.22	homônima	regulação do complexo coesina; clínica mais branda	5%
SMC3		homônima	faz parte do complexo coesina; quadro leve	1-2%
HDAC8	Xq13.1			5%
RAD21	11q24.11			raro

Características Clínicas

Os critérios diagnósticos clínicos segundo o consenso entre a Fundação Americana de Cornelia de Lange e o Comitê Científico Mundial para a SCdL, são:



Quadro 12.1.2: Critérios diagnósticos para S. Cornelia de Lange.

1. Aparência facial típica com sinófrío (sobrancelhas delgadas, arqueadas e unidas ao centro) e três ou mais das seguintes características:	
Cílios longos	Mento curto e de formato quadrado
Nariz curto, com narinas antevertidas	Lábios finos e antevertidos
Filtro nasal longo e proeminente	Palato ogival
Ponte nasal larga e deprimida	Dentes espaçados ou em falta
2. Dois ou três critérios dentre os seis sistemas acometidos (com pelo menos um pertencente a uma das três áreas maiores: crescimento, desenvolvimento e comportamento):	
2.1 Crescimento: pelo menos 2 dos seguintes:	
Peso no percentil < 5	Perímetro cefálico < 2 desvios-padrão
Relação comprimento/estatura no percentil < 5	
2.2 Desenvolvimento: pelo menos 1 dos seguintes:	
Atraso no desenvolvimento	Dificuldade no aprendizado
2.3 Comportamento: pelo menos 2 dos seguintes:	
Hiperatividade e/ou déficit de atenção	Autoagressão
Traços obsessivo-compulsivos	Timidez acentuada
Ansiedade	Desordem do espectro autista.
Agressividade	
2.4 Musculoesquelético:	
Ausência de antebraços (micromelia, focomelia), OU	
Mãos e/ou pés pequenos (abaixo do Percentil 3) ou oligodactilia e pelo menos 2 dos seguintes, OU:	
- Clinodactilia do 5º quirodáctilo ou pododáctilo	- Prega palmar anômala
Nenhum desses, mas pelo menos 3 dos seguintes:	
- Deslocamento da cabeça do rádio (extensão anormal do cotovelo)	- Sindactilia parcial do 2º e 3º pododáctilos
- 1º metacarpo pequeno	- Pectus excavatum
- Escoliose	- Displasia ou luxação do quadril.
2.5 Neurosensorial/Pele: pelo menos 3 dos seguintes:	
Ptose palpebral	Hipoacusia, surdez
Ducto lacrimal malformado, blefarite	Cutis Marmorata
Miopia com $\geq - 6.00$ D	Hirsutismo global
Crises convulsivas	Mamilos e/ou umbigo hipoplásico.
Malformação ocular maior/ pigmentação peripapilar	
2.6 Outros sistemas maiores: pelo menos 3 dos seguintes:	
Fenda palatina	Malformação do TGU
Malformações cardíacas congênitas	Micropênis
Hérnia diafragmática	Hipospádia
Refluxo gastrointestinal	Criptorquidia
Malformação/Má-rotação do TGI	

O quadro inicia-se ainda em período intrauterino, com RCIU simétrico, principalmente, por atraso na maturação óssea. Ao nascimento, pode haver baixo peso, microcefalia e alterações nos membros, como micromelia ou focomelia, pés e mãos pequenos, clinodactilia.

Cerca de um terço das crianças com tal condição nasceram de parto prematuro e/ou apresentaram restrição do crescimento intrauterino (RCIU).

A criança apresenta-se com atraso no crescimento e no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), acompanhado por fácies típica, sinofre, cílios longos, hirsutismo, implantação baixa de orelhas e de cabelo, narinas antevertidas, lábios finos, dentes espaçados e pescoço curto. Há malformações em outros sistemas citadas no quadro 12.1.4.

Quadro 12.1.3: Classificação da S. Cornelia de Lange segundo os tipos

TIPO	DESCRIÇÃO
Tipo I ou forma clássica	RCIU e restrição de crescimento pós-natal, déficit cognitivo moderado a grave, dismorfia facial característica e malformações causadoras de disfunções graves, que sozinhas já categorizam o paciente como desse grupo. Todos os achados já são vistos ao nascimento.
Tipo II ou quadro moderado	Fácies típica, comprometimento do crescimento e cognitivo, leve a moderado, além de malformações sutis e passíveis de correção, podendo, inclusive, não existir. Surge aos 2 – 3 anos de vida.
Tipo III ou fenocópia	Quadro semelhante ao da síndrome por influência ambiental, como abuso de álcool na gestação, e/ou variações cromossômicas

Fonte: Van Allen *et al* (1993)

Figura 12.1.1: Pacientes com S. Cornelia de Lange



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Quadro 12.1.4: Características clínicas da S. Cornelia de Lange segundo o sistema afetado

Sistemas afetados	Características clínicas
Gestalt facial	Microcefalia, sinofre, cílios longos, hirsutismo, implantação baixa de orelhas e de cabelo, narinas antevertidas, lábios finos, dentes espaçados
Crescimento	Atraso pré e pós-natal
Oftalmológico	ptose palpebral (50%), miopia (60%), nistagmo (37%), blefarite, estenose do canal lacrimal, microcórnea, atrofia do nervo óptico, proptose, glaucoma, astigmatismo e estrabismo.
auditivo	estenose da orelha externa, que predispõe a sinusite e otite média aguda (OMA), e deficiência auditiva em 80%, sendo em 40% delas, um comprometimento importante
cardiovascular	anormalidades dos septos ventricular e atrial, estenose da valva pulmonar, tetralogia de Fallot, hipoplasia cardíaca esquerda, valva aórticabicuspide e coarctação aórtica
trato gastrointestinal	refluxo gastroesofágico, dificuldade para ingerir, deglutir e digerir alimentos, estenoses esofágica e pilórica, hérnia diafragmática, intolerância à lactose e maior tendência à formação de volvos
musculoesquelético	micromelia ou focomelia geralmente em membros superiores, pés e mãos pequenos, clinodactilia.
geniturinário	rim displásico e/ou dilatação dos cálices renais, refluxo vesicoureteral (40%), criptorquidia (73%), hipoplasia da genitália (hipospádia, micropênis, hipoplasia dos grandes lábios) em 57%, atraso no desenvolvimento puberal
neurológico	problemas cognitivos, comportamentais, dificuldade para aprendizagem, alegres, gentis, dóceis e brincalhões, irritados, teimosos e opositivos (temperamento ciclotímico), TEA, insônia ou hipersonia, despertares noturnos, sono interrompido e apneia do sono, disgenesia cerebral (casos mais graves), disposição rudimentar dos giros cerebrais e alterações diencefálicas e do sistema cortico-ponto-cerebelar, atrofia dos lobos frontais, dilatação ventricular; agenesia do vermis cerebelar e alargamento da cisterna magna com separação dos sulcos, crises epilépticas, termorregulação prejudicada, neuropatia periférica com um limiar maior para a dor.

Diagnóstico Laboratorial:

Quadro 12.1.5: Alteração esperada para realizar o diagnóstico etiológico de S. Cornelia de Lange segundo o método laboratorial utilizado

Método laboratorial	Alteração esperada
PCR	Mutação em NIPBL
Sequenciamento do gene	Mutação heterozigótica em NIPBL, RAD21, SMC3 ou homozigótica em HDAC8 ou SMC1A

Tratamento

- sintomático
- é necessário o acompanhamento por uma equipe multiprofissional
- se for evidenciado refluxo gastroesofágico grave pelos exames iniciais, está indicada uma abordagem agressiva, realizando-se a funduplicatura. Na avaliação de membros, deve-se observar a mobilidade.

Prognóstico

- A presença de lesões cerebrais representa um achado ocasional e de pior prognóstico. Pode-se encontrar afecções hipóxico-isquêmicas, essa mais frequente, e disgenesia cerebral congênita.
- Em relação à morbidade, verifica-se um grande impacto na vida da criança, com comprometimento da funcionalidade diária e da sua relação com a sociedade, decorrentes, principalmente, do déficit cognitivo e dos distúrbios comportamentais.
- A sobrevivência está em torno de 2 anos, sendo frequente o óbito por pneumonia e complicações cardíacas.
- Nos pacientes com fenótipo leve é possível ter uma qualidade de vida satisfatória.

Aconselhamento Genético

- A maioria das ocorrências são esporádicas, entretanto, quando há casos familiares, o risco de recorrência em irmãos de um indivíduo afetado, filho de pais saudáveis, é 2 a 5 % e, quando um dos pais é afetado, o risco se eleva para 50%.
- Se a transmissão genética for vertical, a herança é autossômica dominante, mas, se for resultante de casamento consanguíneo, o padrão é de herança autossômica recessiva.
- Quanto à concordância entre gêmeos, os dados da literatura ainda são inconsistentes.
- O aconselhamento genético é imprescindível para os pais de crianças com a síndrome, pois

permite uma adequada orientação e diagnóstico precoce da malformação em gestações futuras.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 12.1.6: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com S. Cornélia de Lange, segundo suas semelhanças e diferenças.

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Duplicação Parcial do Cromossomo 3q	atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, olhos separados, epicanto, fissuras palpebrais inclinadas para cima e nariz alargado. em sela, narinas antevertidas, micrognatismo, linha de implantação capilar baixa, cílios proeminentes, encurtamento dos membros e hipoplasia gonadal.	Alteração de cariotipo ou CGH array
Síndrome de Fryns	hipoplasia, agenesia e hérnia diafragmática, micrognatia, hipoplasia digital, principalmente de falanges distais, hipoplasia pulmonar, malformações neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinais e renais	fácies grosseira, hipertelorismo ocular, macrostomia
Síndrome Alcoólica Fetal	retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, hirsutismo, fissuras palpebrais pequenas, narinas antevertidas, defeitos cardíacos, mental, déficits de atenção, de memória e hiperatividade	ausência de sinofre
Deleção do Cromossomo 2q31	redução dos membros, anormalidades genitourinárias	não possui alterações faciais
Síndrome CHOPS	herança autossômica dominante, comprometimento cognitivo, fácies grosseira, anomalias cardíacas, obesidade, alterações pulmonares, estatura baixa e anormalidades esqueléticas	mutações no gene AFF4, envolvimento pulmonar intenso
Síndrome de Bohring Opitz	herança autossômica dominante, microcefalia, estrabismo, hipertelorismo, narinas antevertidas, micrognatismo, implantação baixa de cabelos, retardo de crescimento intrauterino	mutação no gene ASXL1, trigonocefalia; exoftalmia, posição típica, ombros em rotação externa, com desvio ulnar e flexão dos pulsos e das articulações metacarpo-falangeanas

REFERÊNCIAS

- ANSARI, Morad et al. Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. **Journal of medical genetics**, v. 51, n. 10, p. 659-668, 2014.
- AQUA, Mfon S. et al. Duplication 3q syndrome: molecular delineation of the critical region. **American journal of medical genetics**, v. 55, n. 1, p. 33-37, 1995.
- BORCK, Guntram et al. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. **Human Mutation**, v. 28, n. 2, p. 205-206, 2007.
- BOYLE, M. I. et al. A novel RAD21 variant associated with intrafamilial phenotypic variation in Cornelia de Lange syndrome—review of the literature. **Clinical genetics**, v. 91, n. 4, p. 647-649, 2017.
- COELHO, Charlotte. A Síndrome de Cornelia de Lange. **Psicologia**, 2016.
- DEARDORFF, Matthew A. et al. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 313-317, 2012.
- DEARDORFF, Matthew A.; NOON, Sarah E.; KRANTZ, Ian D. Cornelia de Lange syndrome. In: **Gene Reviews**. University of Washington, Seattle, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1104/>
- DEARDORFF, Matthew A. et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. **The American Journal of Human Genetics**, v. 90, n. 6, p. 1014-1027, 2012.
- FERRARI, Marlinda Gomes et al. As crianças com síndrome de Cornélia de Lange na escola comum: desafios e superação a partir de relatos familiares. **Pró-discente Periódicos da UFES**, v. 18, n. 1, p. 7-17, 2012.
- GIL, M. C.; RIBATE, M. P.; RAMOS, F. J. Síndrome de Cornelia de Lange. **Protoc diagn ter pediatr**, v. 1, p. 1-12, 2010.
- GILLIS, Lynette A. et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. **The American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 4, p. 610-623, 2004.
- GUPTA, D.; GOYAL, S. Cornelia de-Lange syndrome. **Journal of the Indian Society of Pedodontics & Preventive Dentistry**, v. 23, n. 1, 2005.
- IZUMI, Kosuke et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. **Nature genetics**, v. 47, n. 4, p. 338-344, 2015.
- KAISER, Frank J. et al. Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance. **Human molecular genetics**, v. 23, n. 11, p. 2888-2900, 2014.
- LANDGRAF, Jocelene de Fátima et al. Síndrome de Cornélia de Lange: relato de dois casos com variabilidade clínica. **Pediatria Moderna**, p. 137-144, 2010.
- LEITE, Ana Luísa; REAL, Marta Vila; SANTOS, Fátima. Síndrome de Cornelia de Lange e Disgenesia Cerebral. **Nascer e Crescer**, v. 20, n. 4, p. 270-273, 2011.
- MEHTA, Diana Noshir; BHATIA, Rupinder. Cornelia De-Lange Syndrome: A Case Report. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v. 6, n. 2, p. 115, 2013.
- NOOR, Nida; KAZMI, Zehra; MEHNAZ, Ayesha. Cornelia de Lange syndrome. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 22, n. 6, p. 412-3, 2012.
- BOHRING, Axel et al. New cases of Bohring–Opitz syndrome, update, and critical review of the literature. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 140, n. 12, p. 1257-1263, 2006.
- SLAVOTINEK, Anne M. Fryns syndrome: a review of the phenotype and diagnostic guidelines. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 124, n. 4, p. 427-433, 2004.

12.2. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA (HSRC)

CAMILO DE SOUZA BESSA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E25.0 - Transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática

Epidemiologia

- A incidência varia de acordo com a deficiência enzimática, etnia e área geográfica.
- A deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2), responde por cerca de 95% dos casos e incide em ambos os sexos igualmente.
- Nos Estados Unidos, a incidência é 1:15.000 nascidos vivos/ano para forma clássica da doença
- No Brasil, a incidência é 1:7.500 - 1:10.000 nascidos vivos.

Classificação

Quadro 12.2.1: Formas de HCSR segundo a fisiopatologia e as características clínicas.

Formas	Fisiopatologia	Características clínicas
Clássica perdedora de sal	Hiperandrogenismo intra-uterino; Redução da síntese de aldosterona ou outro mineralocorticoide	Meninas: virilização da genitália externa (aumento de clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital), Meninos: genitália normal Ambos sexos: hiponatremia, hiperpotassemia, desidratação, hipovolemia, episódios de hipotensão arterial e choque
Clássica não perdedora de sal ou virilizante simples	Hiperandrogenismo; sem deficiência mineralocorticoide com repercussão clínica	virilização neonatal ausente; velocidade de crescimento aumentada, maturação óssea acelerada ou pubarca precoce;
Não clássica de início tardio	Hiperandrogenismo no final da infância	assintomática, principalmente no sexo masculino; meninas com pubarca precoce, idade óssea avançada, acne, hirsutismo, oligomenorreia ou infertilidade;

Quadro 12.2.2: Apresentação clínica da HCSR de acordo com idade.

Idade	Sexo	Apresentação
Recém Nascido	Fem	Genitália Ambígua
	Masc/Fem	Perda de sal
Início da Infância	Masc	Virilização e crescimento acelerado
Final da Infância	Fem	Pubarca precoce, crescimento acelerado
Adolescente	Fem	Atraso da menarca, menstruações irregulares, acne, hirsutismo, infertilidade
Jovem adulto	Masc	Massas Testiculares, Infertilidade

Etiologia

As diferentes apresentações da síndrome variam clínica e bioquimicamente na dependência do complexo enzimático envolvido, do grau de intensidade da deficiência e da eventual concomitância de comprometimento gonádico.

Dentre as principais, estão:

- Deficiência de 21-hidroxilase (21-OH, CYP21A2),
- deficiência de 17A-hidroxilase (17A-OH, CYP17),
- deficiência de 11B-hidroxilase (11B-OH, CYP11B1),
- deficiência de 3B-hidroxiesteroide desidrogenase (3B-ol DH, 3B-HSD2).

A forma mais comumente encontrada e discutida, deficiência de 21-hidroxilase, advém de uma mutação no gene CYP21A2, localizado em 6p21.3, que codifica a enzima controladora da síntese de glicocorticoides e mineralocorticoides, o que resulta em diminuição de retroalimentação negativa através do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

Figura 12.2.1: Paciente com HCSR apresentando genitália ambígua



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Quadro 12.2.3: Exames que definem o diagnóstico etiológico e a classificação de casos de Hiperplasia congênita de supra-renal

Classificação	17-OH-progesterona	outros
Forma clássica	15.000-80.000 ng/d 100-500 x normal Em neonatos dependem da idade gestacional ao nascimento, da idade de coleta do material para exame e do peso ao nascimento	níveis elevados de androstenediona e testosterona
Forma não - clássica	< 1.000 ng/dL	No teste de estimulação com tetracosactídeo (Hormônio adrenocorticotrófico sintético) os níveis de cortisol sérico podem ser normais, mas não respondem de maneira adequada ao estímulo do hormônio, enquanto na forma clássica, o cortisol reduzido ou indetectável.

- O uso de glicocorticoide antenatal pela mãe pode suprimir a produção de 17-OH-progesterona no neonato (devido passagem transplacentária), ocasionando resultados falso-negativos.
- O teste molecular para identificação da mutação do gene da HCSR está disponível na rotina assistencial.

Tratamento

- Deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar.

Quadro 12.2.4: Terapia de Hiperplasia congênita de supra-renal segundo seus objetivos e profissional que realiza

Profissional	Objetivo	Tratamento
Psicólogo	apoio	sessões clínicas
Endocrinologista	suprir deficiências hormonais evitar crise adrenal controlar hiperandrogenismo	reposição continuada de glicocorticoides e mineralocorticoides
Pediatra	corrigir o distúrbio hidroeletrólítico	reposição continuada de glicocorticoides e mineralocorticoides
Cirurgião infantil	correção do aparelho reprodutor	cirurgia
Geneticista	aconselhamento genético	consulta clínica

Prognóstico

- Bom, se o tratamento for adequado, não havendo redução da sobrevida.
- A HCSR não leva a comprometimento neurológico.
- É comum ocorrer distúrbios psicológicos decorrentes da HCSR.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A HCSR é uma doença cuja herança é autossômica recessiva. Nesses casos o risco de recorrência para os pais do afetado é 25%.

Diagnóstico diferencial

- O diagnóstico diferencial da hiperplasia congênita de supra-renal pode ser feito com ovários policísticos, tumor de ovários e de glândulas supra-renais.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Teresa et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica—aspectos relevantes para a prática clínica. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. 1, p. 59-64, 2014.

BACHEGA, Tânia ASS et al. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 1, p. 64-72, 2001.

BARRA, Cristina Botelho et al. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 4, p. 459-464, 2012.

BENTO, Lucas Ricci et al. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica: estudo da frequência em famílias de indivíduos afetados. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n. 3, p. 202-206, 2007.

COSTA-BARBOSA, Flávia A.; TELLES-SILVEIRA, Mariana; KATER, Claudio E. Hiperplasia adrenal congênita em mulheres adultas: manejo de antigos e novos desafios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 124-131, 2014.

EL-MAOUCHE, Diala; ARLT, Wiebke; MERKE, Deborah P. Congenital adrenal hyperplasia. **The Lancet**, v. 390, n. 10108, p. 2194-2210, 2017.

FLEMING, Louise; VAN RIPER, Marcia; KNAFL, Kathleen. Management of childhood congenital adrenal hyperplasia—an integrative review of the literature. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 31, n. 5, p. 560-577, 2017.

GATELAIS, Frédérique et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. **Pediatric research**, v. 56, n. 5, p. 701-705, 2004.

LONGO, Dan L. et al. Distúrbios do córtex da suprarrenal. **Medicina Interna de Harrison**. Ed. 19. Porto Alegre: AMGH, 2017. v. 1 e 2, n. 1, cap. 406, p. 9288-9292.

MERKE, Deborah P.; BORNSTEIN, Stefan R. Congenital adrenal hyperplasia. **The Lancet**, v. 365, n. 9477, p. 2125-2136, 2005.

SILVEIRA, E. L. et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred—an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 455-460, 2008.

SIMPSON, Helen; HUGHES, Ieuan. Congenital adrenal hyperplasia. **Medicine**, v. 45, n. 8, p. 502-505, 2017.

SPEISER, Phyllis W. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010

SPEISER, Phyllis W. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 68, n. Suppl. 5, p. 90-92, 2007.

VILAR, Lucio et al. Hiperplasia Adrenal Congênita | Como Diagnosticar e Tratar. **Endocrinologia Clínica**. Ed. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. n. 4, cap. 45, p. 939-939.

12.3. SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

ANA BEATRIZ ALMEIDA DA CUNHA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10=Q87.1.

Prevalência

- 1:30.000 – 100.000 nascidos vivos.

Etiologia

- Cerca de 60% dos pacientes clinicamente diagnosticados com a Síndrome de Silver-Russell (SSR) apresentam:
 - perda da metilação no cromossomo 11p15
 - dissomia uniparental materna do cromossomo 7.

Quadro 12.3.1: Alterações genéticas na Síndrome de Silver-Russell segundo a etiologia, frequência, quadro clínico e mecanismos.

Etiologia	Frequência	Quadro clínico	Mecanismo
Dissomia uniparental materna do cromossomo 7	5-10%	Diminuição acentuada nas curvas de peso e comprimento após o nascimento e problemas neurocognitivos mais frequentes, como transtorno do espectro autista e atraso na fala.	Ausência da expressão de genes que promovem o crescimento, ativos exclusivamente no cromossomo paterno ou expressão bialélica materna de genes que restringem crescimento.
Alterações em 11p15	45-60%	Baixo peso e comprimento ao nascer (99% tem restrição do crescimento intra uterino ou são pequenos para a idade gestacional), assimetria corporal e maior número de anomalias congênitas	Perda da metilação da região de controle de <i>imprinting</i> 1 (ICR1) (40 – 55% dos casos)
			Duplicação materna de ICR1 e ICR2
			Deleção ou duplicação incluindo ICR1 ou ICR2
			Mutação do gene CDKN1C (origem materna)
			Mutação do gene IGF2 (origem paterna)

Características clínicas

- As características não usuais na SSR são: Atraso de desenvolvimento mais grave, deficiência intelectual e/ou microcefalia relativa (perímetro cefálico abaixo do 3º percentil e é menor nas curvas de crescimento do que altura e/ou peso).
- O quadro clínico da SSR na vida adulta é menos acentuado do que na infância, pois as características faciais se tornam menos marcantes com o avançar da idade.

Tabela 12.3.1: Características clínicas na Síndrome de Silver-Russell

Principais	Retardo do crescimento intra-uterino e pós-natal, Dismorfias faciais, Macrocefalia relativa, Assimetria corporal e dificuldades alimentares
Desenvolvimento	Atraso na fala, Atraso motor, Dispraxia verbal, Atraso no desenvolvimento global e leves dificuldades de aprendizagem.
Face	Face triangular, Baixa implantação das orelhas, Rima labial inclinada para baixo, Fronte proeminente, Macrocefalia relativa (ao nascimento)
Odontológicas	Micrognatia, Palato duro ogival, Língua sulcada, Microdontia e Dentes irregulares
Neurológicas	Hipotonia
Anomalias genitais	Anormalidades genitais masculinas, como hipospádia, criptorquidia.
Musculoesqueléticas	Clinodactilia do 5º dedo, Redução da massa muscular, escoliose ou cifose, Assimetria corporal, sindactilia dos dedos dos pés, displasia de quadril
Endocrinológicas	Hipoglicemia, Pubarca e Adrenarca precoce

Quadro 12.3.2: Clínica preponderante para diagnóstico de Síndrome de Silver-Russell nas diversas fases da vida

Fases da vida	Clínica preponderante
Pré-natal	Retardo do crescimento intra-uterino
Infância	Macrocefalia relativa, Atraso do crescimento, Micrognatia, Dificuldade alimentar, Clinidactilia do 5º dedo, Fronte proeminente, Assimetria corporal, Atraso na fala, Atraso motor, Hipotonia, Face triangular, Baixa implantação das orelhas, Rima labial com inclinação para baixo, Fronte proeminente, Macrocefalia relativa (ao nascimento),
Adolescente	Puberdade e Adrenarca precoce, Baixa estatura
Adulto	Baixa estatura

Diagnóstico Clínico

- Baseado no escore de Netchiene-Harbinson.
- Um pontuação ≥ 4 representa forte suspeita de SSR e em seguida os testes moleculares devem ser realizados.
- Caso os testes moleculares sejam negativos para SSR, o diagnóstico clínico será obtido se o paciente possuir no mínimo 4 critérios, sendo dois a presença de fronte proeminente e a macrocefalia relativa ao nascimento.

Quadro 12.3.3: Sistema de Escore Clínico de Netchiene-Harbinson

Critério clínico	Definição
Pequeno para a idade gestacional	≤ -2 DP para a idade gestacional
Déficit de crescimento pós-natal	Z-escore de altura aos 24 \pm 1 meses ≤ -2 DP ou Z-escore de altura ≤ -2 DP abaixo da altura alvo
Macrocefalia relativa ao nascimento	Z-escore do perímetro cefálico ao nascimento $\geq 1,5$ DP acima do Z-escore do peso e/ou do comprimento ao nascimento
Fronte proeminente	Fronte com projeção além do plano facial numa visão lateral (1 e 3 anos)
Assimetria corporal	Discrepância do comprimento da perna (DPC) de $\geq 0,5$ cm ou assimetria de braço ou DCP $< 0,5$ cm com ao menos duas outras partes do corpo
Dificuldades alimentares e/ou baixo índice de massa corporal (IMC)	Z-escore de IMC ≤ -2 DP aos 24 meses ou uso atual de tubo de alimentação

Fonte: Primeiro consenso internacional da SSR

Figura 12.3.1: Pacientes com S. Silver Russell



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Um teste molecular normal não descarta a possibilidade do indivíduo possuir a síndrome.

Quadro 12.3.4: Exames utilizados nos casos de Síndrome de Silver-Russell e justificativa para sua realização

Exame laboratorial	Objetivo
Teste moleculares	Pesquisar perda da metilação no cromossomo 11p15 ou dissomia uniparental materna do cromossomo 7, 16 ou 20
Radiografia	Avaliar estruturas ósseas, como mãos, punhos e coluna
Outros	Monitorar níveis circulantes de IGF1, Glicemia
Função hormonal	Monitorar níveis hormonais de testosterona, estrôgeno e progesterona.

Tratamento

- Os pacientes devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar a fim de garantir uma melhor qualidade de vida.

Quadro 12.3.5: Objetivos terapêuticos e tipo de profissional envolvido no tratamento da S. Silver Russell

Tipo / profissional	Objetivo terapêutico
Estimulação essencial	Melhorar desenvolvimento neurológico global
Fonoaudiologia	Identificar e tratar problemas de fala, motricidade oral e deglutição
Psicologia	Acompanhar a evolução psicossocial do paciente
Odontologia	Correção das alterações faciais e dentárias
Endocrinologia	Correção de hipoglicemia, monitorar resistência a insulina, acompanhar desenvolvimento das características sexuais secundárias, Considerar tratamento de reposição hormonal com GH, monitorar os níveis de IGF1
Ortopedia	Acompanhar alterações musculoesqueléticas, observar presença de cifose, escoliose, displasia de quadril ou assimetrias corporais e realizar correções cirúrgicas quando necessário
Nutrição	Realizar correção nutricional e dieta adaptada para cada paciente

Prognóstico

- Maior risco de doença cardíaca coronariana, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes e obesidade.
- Bom prognóstico nos casos de diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Risco de recorrência baixo.
- As alterações moleculares que cursam com variações no número de cópias, como duplicação materna de ICR 1 e ICR 2 ou deleção ou duplicação de ICR1 ou ICR2, possuem certo grau de hereditariedade. Logo, se um paciente possui tal alteração é possível que seus irmãos ou filhos herdem a mesma alteração, favorecendo a ocorrência da síndrome.

Diagnóstico diferencial

Quadro 12.3.6: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com a S. Silver Russell segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Bloom	Baixa estatura, dificuldades alimentares, sem alterações de cognição	Telangectasias fotossensíveis na região malar, imunodeficiência, hipogonadismo
IGF1 mutação ou deleção	Baixa estatura, face triangular, micrognatia, clinodactilia do 5º dedo	Alterações cognitivas em uma parcela de casos, pectus, excavatum
Nanismo Mulibrey	Baixa estatura, face triangular, Atraso na atividade motora e na fala, resistência a insulina	Hepatomegalia, ossos longos e finos, alterações na sela turcica

REFERÊNCIAS

AZZI, Salah et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 52, n. 7, p. 446-453, 2015.

SPITERI, Sophie Bernice; STAFRACE, Yanika; CALLEJA-AGIUS, Jean. Silver-Russell Syndrome: A Review. **Neonatal Network**, v. 36, n. 4, p. 206-212, jul. 2017.

WAKELING, Emma L. et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. **Nature Reviews Endocrinology**. v. 13, n.2, p. 105, 2017.

12.4. LIPODISTROFIA CONGÊNITA DE BERARDINELLI-SEIP

MARIA EDITH HOLANDA BANHOS | MARIANA CARVALHO VASCONCELOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E88.1

Epidemiologia

- Prevalência: varia com a população estudada, sendo 1:200.000 no Líbano e 1:10.000.000 nos Estados Unidos.

Etiologia

Quadro 12.4.1: Gene responsável pela Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip de acordo com sua localização, proteína formada pelo gene, sua função e frequência.

gene	localização	proteína	função	frequência
BSCL1 ou AGPAT2	9q31	1-acilglicerol-3-fosfato-0-acil-transferase-2	biossíntese de glicerofosfolípidos e triacilglicerol; impedindo a formação de tecido adiposo normal nos adipócitos	95% 10% dos casos tem DI
BSCL2		seipina	impedindo a formação de tecido adiposo normal nos adipócitos	80% dos afetados com DI leve-moderada
CAV1	7q31	caveolina-1		
Gng3lg	11q13	proteína G	grave interrupção da proteína	

Características clínicas

O diagnóstico de BSCL é estabelecido com

- 3 critérios maiores ou
- 2 critérios maiores e 2 ou mais critérios menores ou
- identificação de bialélicos variantes patogênicos em um dos genes, geralmente pelo teste genômico.

Tabela 12.4.1: Critérios maiores e menores para Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	
CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Lipoatrofia que afeta o tronco, membros e face	Cardiomiopatia hipertrófica
Características acromegaloides	Retardo psicomotor leve a moderado QI (50-70 e 35-50)
Concentração elevada de triglicérides	Hirsutismo
Resistência à insulina	Puberdade precoce em mulheres
	Flebomegalia
	Cistos ósseos

Tabela 12.4.2: Alterações associadas a pessoas com Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip

ALTERAÇÕES NA S. BERARDINELLI	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DESENVOLVIMENTO	ACROMEGALIA FOCOS ESCLERÓTICOS DISMORFIA FACIAL
NEUROLÓGICAS	DEFICIT INTELECTUAL
METABÓLICAS	DISLIPIDEMIA HIPERTRIGLICERIDEMIA HIPERMETABOLISMO SEM HIPERTIREOIDISMO RESISTÊNCIA PERIFÉRICA PRIMÁRIA À INSULINA HIPERTROFIA DAS PARÓTIDAS
DERMATOLÓGICAS	ACANTOSE NIGRICANS AUSÊNCIA DE TECIDO ADIPOSE NO SUBCUTÂNEO CABELOS GROSSOS HIPERTROFIA HIPERIDROSE XANTOMAS FLEBOMEGALIA
CARDÍACAS	CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA (20-25%) HIPERTENSÃO ARTERIAL
MUSCULOESQUELÉTICAS	HIPERTROFIA MUSCULAR ESCLEROSE ESQUELÉTICA ORGANOMEGALIAS IDADE ÓSSEA AVANÇADA
HEPÁTICAS	HEPATOESPLENOMEGALIA ESTEATOSE HEPÁTICA
GENITOURINÁRIAS	CISTOS OVARIANOS HIPERTROFIA CLITORIANA NEFROPATIA

Fonte: Modificado de VAN MALDERGEM, 2013.

Figura 12.4.1: Paciente com S. Berardinelli Seip

Fonte: arquivo pessoal com permissão

A BSCL é caracterizada por uma quase ausência de tecido adiposo desde o nascimento ou início da infância e resistência severa à insulina.

A apresentação nos primeiros meses de vida inclui gigantismo, hepatomegalia, lipoatrofia, dismorfia facial, língua aumentada e atraso no desenvolvimento.

Todas as crianças com apresentação neonatal ou infantil apresentam lipoatrofia no primeiro ano de vida.

Os indivíduos afetados desenvolvem resistência à insulina e aproximadamente 25-35% dos indivíduos desenvolvem diabetes mellitus, mais comumente entre as idades de 15-20 anos. Ela pode ser:

- De difícil controle;
- Manifestações por perda de peso, polidipsia, poliúria ou astenia e frequentemente manifestado na segunda década;
- Algumas mulheres apresentam oligomenorreia, amenorreia ou características da síndrome do ovário policístico.

São também descritas formas parciais como variedades Dunningan, Kobberling e mandibuloacral. Formas adquiridas podem relacionar-se a distúrbios autoimunes decorrentes de processos infecciosos. As manifestações clínicas são similares às encontradas na forma congênita.

Diagnóstico laboratorial

Além do teste genético molecular, para o diagnóstico da lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip é recomendado:

- Hemograma completo;
- Concentração sérica de eletrólitos, AST, ALT, ureia, creatinina, insulina, peptídeo C, triglicérides e colesterol;
- Teste oral de tolerância à glicose; quando apro-

priado, estudo de homeostase de glicose;

- Exame oftalmológico completo, incluindo exame de lâmpada de fenda, para avaliação de complicações oftalmológicas devidas a hiperlipemia e / ou diabetes mellitus;
- Ecocardiograma para avaliação da hipertrofia cardíaca;
- Ultrassonografia de abdome para avaliar o tamanho do fígado, baço e rins;
- Estudo esquelético, especialmente dos ossos longos, para avaliar os cistos ósseos;
- Idade dos ossos e avaliação do grau de maturidade sexual / estado puberal;
- Avaliação da capacidade cognitiva com escalas adequadas à idade;

Tratamento

- Sintomático.
- Dieta com restrição de gordura
- Uso de leptina para controle de hipertrigliceridemia e diabetes mellitus

Prognóstico

- Os pacientes com essa síndrome morrem em torno da 3ª década de vida.
- O prognóstico depende da evolução da doença e da presença de complicações.
- A miocardiopatia hipertrófica é uma causa significativa de morbidade por insuficiência cardíaca.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

A BSCL é uma doença genética de herança autossômica recessiva, portanto o risco de recorrência é 25% para ambos os sexos, independente da ordem da gestação, idade dos pais e etnia.

Diagnóstico diferencial

Lipodistrofia generalizada congênita 3 (CGL3)

Indivíduos com esta condição têm concentrações séricas de creatina quinase entre 2,5-10 x o limite superior do normal, além de características semelhantes a lipodistrofia congênita clássica.

Lipodistrofia generalizada congênita 4 (CGL4)

Foram descritas lipodistrofia generalizada, miopatia distal, hipertrofia muscular, hipertrigliceridemia, resistência à insulina, concentração sérica elevada de creatina quinase e inteligência normal em cinco indivíduos japoneses com variantes patogênicas em CAVIN1 (anteriormente PTRF), codificando a polimerase I e o fator de liberação de transcrição.

Outros diagnósticos a considerar incluem o seguinte:

Quadro 12.4.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Berardinelli-Seip nas diferentes fases da vida

Fases da vida	Patologias
Na infância	Síndrome de SHORT Síndrome do progeroide neonatal Síndrome de Marfan, subtipo de progeroide, causado por variantes patogênicas no terminal C de FBN1 Doenças neurometabólicas de armazenamento lisossomal: doença de Gaucher tipo 2, doença de Krabbe Síndrome de Russell diencefálica Leprechaunismo: Síndrome de Donohue
Na adolescência	Lipodistrofia parcial familiar de Dunning-Koerberling Síndrome de Rabson-Mendenhall Diabetes mellitus insulino-dependente Lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) Displasia mandíbulo-ural (MAD) causada por variantes patogênicas LMNA / C e ZMPSTE24 Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford
Na idade adulta	A lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons) Lipodistrofia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana Lipodistrofia parcial com fator nefrítico C3 A lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)

REFERÊNCIAS

BELTRAND, Jacques et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Pediatrics**, v. 120, n. 2, p. e291-e296, 2007.

BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 14, n. 2, p. 193-204, 1954.

BRUNZELL, JOHN D.; SHANKLE, STEWART W.; BETHUNE, JOHN E. Congenital generalized lipodystrophy accompanied by cystic angiomas. **Annals of internal medicine**, v. 69, n. 3, p. 501-516, 1968.

EBIHARA, Ken et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology &**

Metabolism, v. 92, n. 2, p. 532-541, 2007.

FONTES, Dora; PEREIRA, Carla; SAMPAIO, Maria de Lurdes. Diabetes mellitus de difícil controle na lipodistrofia congênita generalizada. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. v. 7, n. 1, p. 46-51, 2012.

GARG, Abhimanyu. Acquired and inherited lipodystrophies. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 12, p. 1220-1234, 2004.

GARG, Abhimanyu et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 9, p. 3390-3394, 1999.

GARG, Abhimanyu. Lipodystrophies. **The American Journal of Medicine**. v. 108, cap. 2, p. 143-152, 2000.

HAYASHI, Yukiko K. et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. **The Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 9, p. 2623-2633, 2009.

KIM, C. Ae et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1129-1134, 2008.

MAGRÉ, Jocelyne et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. **Nature genetics**, v. 28, n. 4, p. 365-370, 2001.

CAPÍTULO 13 DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

COORDENADORA: MARIANA DE SOUZA ROCHA TEIXEIRA

13.1. DISPLASIA TANATOFÓRICA

JOSÉ IVANBERG NOBRE DE SENA FILHO | ISABELE FONTENELE DE SANTIAGO CAMPOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO | MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE

CID 10- Q77

Osteocondrodysplasia com anomalias de crescimento dos ossos longos e da coluna vertebral

Epidemiologia

- forma de condrodysplasia letal mais frequente
- incidência= 1:20.000-50.000 nascidos vivos, sem predomínio de sexo
- a displasia tanatofórica de tipo I (DT tipo I) é mais comum do que a DT tipo II.

Etiologia

- A DT é resultado de mutações no gene do receptor 3 para o fator de crescimento para fibroblasto (FGFR3) causando um distúrbio da ossificação endocondral. As mutações mais frequentes são p.R248C, p.S249C e p.Y373C.
- Os casos que apresentam a substituição Lys-650Glu do gene FGFR3 apresentam manifestações de DT tipo II. A penetrância das mutações no gene FGFR3 é de 100%.
- Não existe correlação genótipo/fenótipo para as mutações FGFR3 existentes em DT tipo I e DT tipo 2.
- A variabilidade de fenótipos de DT não é mutação dependente, com exceção das diferenças mutação-dependentes na gravidade do distúrbio endocondral nos ossos longos.
- Mutações no gene FGFR3 foram associadas a várias outras desordens, com fenótipos altamente variáveis, como a acondroplasia, a hipochondroplasia e a SADDAN.
- Especula-se que as alterações neuropatológicas se iniciem entre a 11,5ª semana de gestação (quando

há formação da fissura temporal medial fimbriodentada e do hipocampo) e a 13,5ª (fase em que há intensa migração e proliferação celular originando o giro denteado e a camada piramidal).

Características clínicas

Quadro 13.1.1: Características clínicas na Displasia tanatofórica segundo sistemas afetados.

Sistemas	Características
Crescimento	Nanismo desproporcionado
Face	Macrocrania, crânio em trevo (DTII), fontanela anterior alargada, fronte proeminente, hipoplasia de face média, hemangioma plano no nariz e nas pálpebras, ponte nasal deprimida, micrognatia
Oftalmológico	olhos proeminentes, hipertelorismo, hemangioma nas pálpebras, lesões oculares
Dermatológico	dobras cutâneas redundantes ao longo dos membros, acantose nigricans
Neurológico	megalencefalia, ventriculomegalia, hipotonia, malformações do lobo temporal, hidrocefalia, hipoplasia do tronco cerebral, alterações de migração neuronal e forame magno pequeno com consequente compressão do tronco cerebral, polimicrogiria e heterotopia em cérebro e meninges, Encefalocele (raro)
Audiológico	perda auditiva bilateral
Respiratório	hipoplasia pulmonar
Cardíaco	comunicação interatrial, defeito da válvula tricúspide, fluxo vascular estreito de compressão do tórax
Musculoesquelético	Principais: encurtamento dos membros, caixa torácica hipoplásica, macrocefalia e platispondilia Fêmur encurvado ou “em telefone” (DTI) pescoço e tórax curtos, caixa torácica hipoplásica com costelas curtas, sinostose radioulnar, fraturas, encurtamento importante de braços, antebraços, coxas e pernas, braquidactilia, dedos em tridente
Gastrointestinal	Abdome protuberante, ânus imperfurado,



Figura 13.1.1: Paciente com displasia tanatofórica



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Quadro 13.1.2: Características dos exames indicados para casos de displasia tanatofórica

Exames indicados	Características
Ultrassom pré-natal	<ul style="list-style-type: none"> 1º trimestre: encurtamento de ossos longos, aumento da translucência nucal (compressão do fluxo vascular devido ao tórax estreito). 2º-3º trimestres: polidrâmnio, deficiência de crescimento com comprimento dos membros < percentil 5, crânio em forma de folha de trevo (DTII) e/ou macrocefalia relativa (DTI), ventriculomegalia, encefalocele, cavidade torácica estreita com costelas curtas, platispondilia e fêmures encurvados (DTI).
Avaliação radiológica	crânio em folha de trevo (DTII), curvatura nos ossos longos (DTI), aumento da radiolucência e irregularidade nas metáfises dos ossos longos, hipoplasia nos ossos pélvicos e achatamento no esqueleto acetabular, hipoplasia no corpo vertebral, não há curvatura nos ossos longos em DTII, platispondilia, encurtamento rizo-mélico
Teste molecular para DTI	Identificação da variante patogênica no gene em amostra de vilosidade coriônica, líquido amniótico ou sangue periférico. Inicialmente com PCR para as mutações mais comuns. Caso seja negativo e a hipótese diagnóstica for mantida, fazer sequenciamento.
PCR para DTII	A mutação FGFR3 p.Lys650Glu foi identificada em todos os indivíduos com DT tipo II.

Neuroimagem	Megalencefalia, aumento do lobo temporal, tornando o cérebro redondo, hidrocefalia, hipoplasia do tronco cerebral, alterações de migração neuronal, forame magno pequeno com consequente compressão do tronco cerebral, malformação do hipocampo, hipoplasia no giro dentado
-------------	--

Figura 13.1.2: Diagnóstico ultrassonográfico no pré-natal de displasia tanatofórica



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 13.1.3: Rx de esqueleto mostrando fêmur curto e encurvado em displasia tanatofórica tipo I



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Quadro 13.1.3: Modelo de testagem molecular para casos de displasia tanatofórica

Gene	Método de testagem	Mutações detectadas	Frequência de detecção de mutações por método de testagem e fenótipo	
			DT tipo I	DT tipo II
FGFR3	Análise de mutações marcadas; análise sequencial de regiões selecionadas	p.Lys650Met e outros	>99%	Não aplicável
		p.Lys650Glu	Não aplicável	>99%
	Análise sequencial de toda a região codificadora	Variantes sequenciais de FGFR3	>99%	>99%

Tratamento

- Manejo na gravidez: quando a DT é diagnosticada no pré-natal, o tratamento objetiva evitar complicações potenciais na gravidez incluindo prematuri-

dade, polidrâmnio, distócia e complicações no parto decorrentes de macrocefalia e/ou um pescoço rígido e fletido. Cefalocentese e parto cesariano podem ser considerados para evitar complicações maternas.

- Manejo no período neonatal: Instituir cuidados paliativos com orientação aos pais, provendo cuidados de conforto ao recém-nascido. As condutas devem ser tomadas em acordo com a equipe respaldados pela família em termo de consentimento por escrito.

Prognóstico

A maioria das crianças afetadas morrem de insuficiência respiratória logo após o nascimento, decorrente da hipoplasia pulmonar secundária ao encurtamento do tórax.

Existem relatos de crianças que sobreviveram alguns anos, dependentes de ventilação mecânica, e apresentaram importante déficit de crescimento e atraso de desenvolvimento, não chegando a atingir a idade reprodutiva.

Aconselhamento genético

- Apesar da displasia tanatofórica ser uma doença genética de herança autossômica dominante, os casos decorrem de mutação nova.
- Os pais não têm o gene afetado, portanto, o risco de recorrência é desprezível.
- A doença é exemplo de letal genético, onde o gene alterado não é transmitido a outra geração.
- Diagnóstico diferencial

Quadro 13.1.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com displasia tanatofórica segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Acondroplasia homozigótica	apresentação clínica	pais acondroplásicos mutação (Gly380Arg) n FGFR3
Acondrogênese e seus tipos (IA, IB e II)	dedos e membros extremamente encurtados, tórax hipoplásico, abdome protuberante	corpos vertebrais com mínima ou ausência de ossificação, costelas muito encurtadas, tipo IA associado a mutação recessiva do gene TRIP11, tipo IB a mutação recessiva do gene SLC26A2 e o tipo II a mutação autossômica dominante do gene COL2A1.
SADDAN (Severe Achondroplasia with Developmental Delay and Acanthosis Nigricans)	baixíssima estatura, curvatura tibial extrema e profundo atraso no desenvolvimento mental	conseguem sobreviver após a infância, mutação no FGFR3 p.Lys650Met
Osteogênese imperfeita	Apresentação clínica semelhante a OI tipo II	Fraturas, mutações em COL1A1 e COL1A2
Síndrome de costela curta e polidactilia	encurtamento dos membros, tórax estreito e baixa estatura	herança autossômica recessiva, polidactilia e/ou sindactilia em mãos ou pés
Displasia campomélica	Letal, tórax estreito, tibia encurtada	mutação em SOX9 no cromossomo 17, ondulações na pele e escápula hipoplásica, 75% dos cariótipos 46 XY tem genitália externa feminina ou ambígua
Condrodisplasia punctata rizomélica	Rizomelia, anormalidades epifisiais e metafisiais	herança autossômica recessiva, mutações em PEX7, calcificações pontuais na cartilagem, catarata
síndrome de Jeune ou Distrofia torácica asfixiante	Condrodisplasia, tórax estreito, baixa estatura, membros curtos	Herança autossômica recessiva, sobreviventes desenvolvem insuficiência renal e doença hepática
displasia esquelética platispondílica letal (PLSD, tipos San Diego, Torrance e Luton)	Quadro clínico	Mutação do FGFR3 tem sido identificada na PLSD tipo San Diego mas não nos tipos Torrance e Luton, diferenciados histologicamente da DT por uma consistente dilatação dos retículos (laços) do retículo endoplasmático nos condrócitos
displasia dissegmental do tipo Silverman-Handmaker	baixa estatura, tórax e pescoço curtos, membros curvados e ossificação irregular dos corpos vertebrais, encefalocele	Herança autossômica recessiva, fenda palatina

REFERÊNCIAS

ARIKAWA-HIRASAWA, E.; WILCOX, W. R.; YAMADA, Y. Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type: unexpected role of perlecan in cartilage development. *Am J Med Genet*, Bethesda, USA, v. 106, p. 254-257, 2001.

BELLUS, Gary A. et al. Distinct Missense Mutations of the FGFR3 Lys650 Codon Modulate Receptor Kinase Activation and the Severity of the Skeletal Dysplasia Phenotype. *Am J Hum Genet*, [S.l.], v. 67, p. 1411-1421, dez. 2000.

- BRODIE, Steven G. *et al.* Platyspondylic lethal skeletal dysplasia, San Diego type, is caused by FGFR3 mutations. **Am J Med Genet**, [S.l.], v. 84, p. 476-480, jun. 1999.
- CAMERA, Gianni *et al.* Occurrence of thanatophoric dysplasia type I (R248C) and hypochondroplasia (N540K) mutations in two patients with achondroplasia phenotype. **Am J Med Genet**, Genoa, Italy, v. 104, p. 277-281, dez. 2001.
- CHEN, Chih-Ping. *et al.* Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. **Prenat Diagn**, Taipei, Taiwan, v. 21, p. 89-95, fev. 2001.
- DE BIASIO, Pierangela. *et al.* Sonographic and molecular diagnosis of thanatophoric dysplasia type I at 18 weeks of gestation. **Prenat Diagn**, Genova, Itália, v. 20, p. 835-837, out. 2000.
- DE BIASIO, Pierangela. *et al.* Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. **Prenat Diagn**, Genova, Italy, v. 25, p. 426-428, maio. 2005.
- FERREIRA, Anabela. *et al.* Nuchal Translucency and Ductus venosus Blood Flow as Early Sonographic Markers of Thanatophoric Dysplasia: **A Case Report. Fetal Diagn Ther**, Porto, Portugal, v. 19, p. 241-245, maio. 2004.
- GERIHÄUSER, H. *et al.* Pränatale Diagnose eines thanatophoren Zwergwuchses. **Ultraschall In Der Medizin - European Journal Of Ultrasound**, [s.l.], v. 13, n. 01, p.41-45, fev. 1992. Thieme Publishing Group.
- GIRALDO-CUARTAS, Alejandro. Displasia tanatofórica. Reporte de un caso y revisión. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**, Bogotá, v. 59, n. 4, p. 349-356, out. 2008.
- GÜLAŞđ, Selvi; ATđCđ, Aytuğ; ÇELIK, Yalçın. A Case of Thanatophoric Dysplasia Type 2: A Novel Mutation. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, Mersin University Faculty Of Medicine, Department Of Pediatrics, Mersin, Turkey, v. 7, n. 1, p.73-76, 5 mar. 2015.
- KARCZESKI, Barbara; CUTTING, Garry R. Thanatophoric Dysplasia. **University Of Washington**, Seattle, p.1993-2017, 12 set. 2013.
- KHALIL, Asma; PAJKRT, Eva; CHITTY, Lyn S. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. **Prenat Diagn**, London, UK, v. 31, p. 115-124, jan. 2011.
- LEE, Soo-Hyun. *et al.* Fetal Musculoskeletal Malformations with a Poor Outcome: Ultrasonographic, Pathologic, and Radiographic Findings. **Korean J Radiol**, Seoul, Korea, v. 3, p. 113-124, abr. 2002.
- LEMAYRE, Emmanuelle. *et al.* Bone dysplasia series. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: review and update. **Can Assoc Radiol J**, Montreal, Canada, v. 50, p. 185-197, jun. 1999.
- MANSOUR, S. *et al.* A clinical and genetic study of cam-pomelic dysplasia. **J Med Genet**, Nottingham, UK, v. 32, p. 415-420, jun. 1995.
- MARTÍNEZ, F. M. L. *et al.* Thanatophoric Dysplasia Type II With Encephalocele and Semilobar Holoprosencephaly: Insights Into Its Pathogenesis. **Am J Med Genet A**, Madrid, Spain, v. 155, p. 197-202, jan. 2011.
- NEUMANN, Luitgard *et al.* Survival to adulthood and dominant inheritance of platyspondylic skeletal dysplasia, Torrance-Luton type. **Pediatr Radiol**, Berlin, Germany, v. 33, p. 786-790, nov. 2003.
- NISHIMURA, G. *et al.* Identification of COL2A1 mutations in platyspondylic skeletal dysplasia, Torrance type. **J Med Genet**, [S.l.], v. 41, p. 75-79, jan. 2004.
- NORONHA, Lúcia *et al.* Displasia Tanatofórica: Relato de dois casos com estudo neuropatológico. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 1, p.133-137, mar. 2002.
- PASSOS-BUENO, M. R. *et al.* Clinical Spectrum of Fibroblast Growth Factor Receptor Mutations. **Hum Mutat**, São Paulo, Brasil, v. 14, p. 115-125, jul. 1999.
- THOMPSON, Douglas R. *et al.* Anesthetic management of an infant with thanatophoric dysplasia for suboccipital decompression. **Pediatric Anesthesia**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.92-94, 14 dez. 2010. Wiley-Blackwell.
- TONNI, Gabriele *et al.* Thanatophoric Dysplasia Type I Associated With Increased Nuchal Translucency In The First Trimester: Early Prenatal Diagnosis Using Combined Ultrasonography and Molecular Biology. **Fetal and Pediatric Pathology**, Guastalla, Italy, v. 29, p. 314-322, ago. 2010.
- WILCOX, William R. *et al.* Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. **Am J Med Genet**, [S.l.], v. 78, p. 274-281, jul. 1998.
- ZANKL, Andreas *et al.* Dominant negative mutations in the C-propeptide of COL2A1 cause platyspondylic lethal skeletal dysplasia, torrance type, and define a novel subfamily within the type 2 collagenopathies. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [s.l.], v. 133, n. 1, p. 61-67, jan. 2005.
- ZEN, Paulo Ricardo G. *et al.* Diagnóstico pré-natal de displasia tanatofórica: papel do ultrassom fetal. **Rev Paul Pediatr**, Porto Alegre, Rs, v. 29, n. 3, p. 461-466, 2011.

13.2. ACONDROPLASIA

HERCULANO PONTES BARROS RIBEIRO | PAULO HENRIQUE FEITOSA MASCARENHAS
| ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10 - Q77.4

Epidemiologia

- Incidência= 1: 10.000- 30.000
- Afeta mais de 250 000 indivíduos em todo o mundo, sendo 80% dos casos esporádicos
- No Brasil ainda não há estudos epidemiológicos.
- Não há predomínio racial.
- A idade paterna avançada aumenta a incidência de mutação genética de novo.

Etiologia

A acondroplasia (ACH) é uma doença genética com 100% de penetrância. O gene de ACH é o FGFR3, localizado em 4p16.3. Mutação no receptor do fator de crescimento do fibroblasto tipo 3 (FGFR3) causa a ACH.

Na maioria dos casos ocorre substituição de uma arginina por uma glicina no domínio transmembrana do receptor, que está situado nos condrócitos na placa de crescimento dos ossos. Assim, na placa de crescimento normal a ativação de FGFR3 inibe a proliferação da cartilagem e na ACH a mutação faz com que o receptor esteja em um estado de ativação constante, alterando, portanto, o crescimento dos ossos longos.

Características clínicas

Quadro 13.2.1: Características clínicas na acondroplasia segundo sistema afetado

Sistema afetado	Característica clínica
crescimento	Ao nascer a estatura pode ser normal (em torno de 47 cm) e com o tempo há baixa estatura desproporcionada (125cm para homens e 120 cm para mulheres), nanismo rizomélico (úmero<rádio e ulna), aumento de peso relativo (55kg para homens e 46 kg para mulheres)
face	Macrocefalia, desproporção entre o crescimento dos ossos da calota craniana e dos ossos da base, hipoplasia facial, nariz chato, depressão da ponte nasal, mandíbula é ressaltada e grande em relação aos ossos da face, dentes são mal alinhados
respiratório	hipertrofia das adenoides, apneia do sono, insuficiência respiratória, asma brônquica, pneumonias recorrentes, otites recorrentes, morte súbita, faringe e tuba de Eusquatáquio curtas
musculo-esquelético	Hipotonia, atraso motor, mãos pequenas, largas, dedos curtos com separação entre a terceira e quarta falanges (mão em tridente), diminuição da caixa torácica, estenose do forame magno, membros curtos, cifose torácica acentuada, lordose lombar, abdômen protuso, hérnia umbilical, cifose tóraco-lombar, exacerbação das massas musculares glúteas, limitação na movimentação dos cotovelos e subluxação congênita da cabeça do rádio, frouxidão ligamentar pés varos ou valgus.

Figura 13.2.1: Manifestações clínicas de Acondroplasia



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Pré-natal: No terceiro trimestre de gestação (após 26 semanas de idade gestacional), por meio da ultrassonografia, a suspeita de ACH pode ser realizada devido a anormalidades encontradas no desenvolvimento esquelético como o aumento do diâmetro biparietal, a redução do tamanho dos membros com metáfises largas e a baixa ponte nasal. Pode-se utilizar tomografia computadorizada tridimensional após a 30 semana de gestação.
- Pós-natal: o exame físico completo e o estudo radiológico do esqueleto agregam importantes informações sobre algumas alterações típicas da ACH.
- A confirmação do diagnóstico pode ser feita com teste molecular para detectar a mutação do FGFR3 no pré-natal ou pós-natal através de biópsia de vilosidades coriônicas (11-13 semanas de gestação), amniocentese (> 15 semanas) ou coleta de sangue do cordão umbilical ou sangue periférico.

Figura 13.2.2: Avaliação radiológica de pacientes com acondroplasia



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

Quadro 13.2.2: Manejo de especialistas nos casos de acondroplasia

Especialista	Manejo	Terapia
neurocirurgião	TC ou RNM de forame magno	Cirurgia para descompressão medular
pneumologia	Polisonografia	Cirurgia ou bipap para apnéia do sono
neurologista	Avaliação clínica semestral	Sintomáticos
otorrinolaringologista	Avaliação clínica, monitorar infecções de repetição de vias aéreas superior, hipertrofia de adenóide e amígdalas, otite de repetição	Tubo de ventilação para evitar otite de repetição
ortopedista	Avaliação clínica e radiológica	Cirurgia para correção de assimetria, alongamento ósseo
fonaudiologista	Avaliação da linguagem	Estimulação precoce
pediatra	Avaliação global, do crescimento	Avaliação clínica, prevenção de obesidade
fisioterapeuta	Avaliação do atraso motor, hipotonia	Reduzir hipotonia, estimulação precoce e reabilitação
Terapeuta ocupacional	Avaliação do atraso motor, hipotonia	Estimulação precoce, adaptação e reabilitação, visando a realização das atividades de vida diária
Geneticista clínico	Confirmação do diagnóstico, solicitação do teste molecular	Aconselhamento genético, terapia de inibição do FGFR3 ou interferência na via RAS-RAF-MAPK
Psicólogo	Identificação de problemas psicológicos como baixa auto-estima	Psicoterapia para família e/ou afetado
Ginecologista obstetra	Avaliação clínica	Prevenção de câncer, planejamento familiar, indicação de parto cesáreo devido a pelve pequena

Prognóstico

Na maioria dos casos o prognóstico é bom pois não há deficiência intelectual, porém depende das complicações, como:

Estenose espinal: Estreitamento do canal espinal, gerando forte pressão sobre a medula espinal e os nervos dentro da coluna vertebral, o que causa parestesia, fraqueza e reflexos tendinosos profundos exacerbados. Em adultos, a dor nas pernas e nas costas é relatada em 50% dos pacientes, revelando os primeiros sinais de estenose. Para evitar danos definitivos a medula, quase um terço dos pacientes são submetidos a laminectomia lombar.

Aumento de peso: É o maior problema associado a disfunções articulares e cardiovascu-

lares, o que gera uma mortalidade precoce associada a doenças cardíacas. Várias razões foram sugeridas, incluindo a falta de atividade física, a persistência de um apetite relacionado com a idade e a alteração psicológica.

Hidrocefalia: Está ligada ao aumento da pressão venosa devido ao estreitamento do forame jugular, levando ao dilatamento dos ventrículos e aumento do líquido extra-axial, causando dores de cabeça, comprometimento da visão, dificuldades cognitivas, perda de coordenação motora e incontinência.

Compressão da medula cervical: Ocorre devido à estreita junção crânio-cervical. Os sinais e sintomas mais comuns são hiperreflexia dos membros inferiores, agravamento da hipotonia, clônus e apneia central. O tratamento requer descompressão cirúrgica, intervenção realizada em aproximadamente 5-10% dos pacientes com acondroplasia.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

O aconselhamento genético é um processo em que o aconselhador ajuda o consulente a se adaptar a doença e compreender os fatos médios relacionados a nova condição clínica (ACH), incluindo diagnóstico precoce, terapia, encaminhamento a grupos de apoio, risco de recorrência.

A ACH é uma doença genética de herança autossômica dominante em que o afetado tem risco de 50% de transmitir o gene mutado a seu descendente no caso em que o conjugue não tenha a mesma doença.

No caso de risco de recorrência em que ambos os pais têm ACH é 75%, no entanto 25% dos casos são homocigotos e tem quadro mais grave com óbito nos primeiros meses de vida.

No caso em que os pais são normais, a prole que tem a mutação para ACH a recebeu por mutação nova, com risco de recorrência desprezível para futuras gerações, exceto quando há mosaicismos germinativos, que é muito raro (cerca de <1%).

Diagnóstico diferencial

Quadro 13.2.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com acondroplasia segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	semelhanças	diferenças
Nanismo diastrófico	Membros curtos, escoliose progressiva, acompanhada de cifose e pé torto bilateral	Não possui hipoplasia de face média nem mãos em tri-dente

S Quelce-Salgado	Encurtamento dos membros	deformidades graves de pés e mãos
S Ellis-van Creveld	Baixa estatura desproporcionada	Encurtamento dos antebraços e pernas, alterações de freio lingual, cardiopatia.
Hipocondroplasia	Membros curtos, baixa estatura desproporcionada	Nas formas graves apenas o teste molecular pode diferenciar

REFERÊNCIAS

- BAUJAT, G. *et al.* Achondroplasia. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 22, n. 1, p. 3-18, 2008.
- BRÜHL, K. *et al.* Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. **European journal of pediatrics**, v. 160, n. 1, p. 10-20, 2001.
- CHITTY, L. *et al.* New aids for the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia: dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 37, n. 3, p. 283-289, 2011.
- DICHTCHEKENIAN, V.; MARCONDES, E.; GONZALEZ, C. H. Achondroplasia: revisão com ênfase nos aspectos radiológicos. **Pediatria (São Paulo)**, v. 9, n. 3/4, p. 103-113, 1987.
- HECHT, J. T. *et al.* Growth of the foramen magnum in achondroplasia. **American journal of medical genetics**, v. 32, n. 4, p. 528-535, 1989.
- HECHT, J. T. *et al.* Obesity in achondroplasia. **American journal of medical genetics**, v. 31, n. 3, p. 597-602, 1988.
- HORTON, W. A. *et al.* Standard growth curves for achondroplasia. **The Journal of pediatrics**, v. 93, n. 3, p. 435-438, 1978.
- HORTON, W. A.; HALL, J. G.; HECHT, J. T. Achondroplasia. **The Lancet**, v. 370, n. 9582, p. 162-172, 2007.
- HUNTER, A. *et al.* Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. **Journal of medical genetics**, v. 35, n. 9, p. 705-712, 1998.
- JONES, K. L.; IKEDA, M. **Padrões reconhecíveis de malformações congênitas**. editora manole ltda, 1998. ISBN 8520407587.
- KE, K. *et al.* In silico prediction and in vitro and in vivo validation of acaricide fluazuron as a potential inhibitor of FGFR3 and a candidate anticancer drug for bladder carcinoma. **Chemical biology & drug design**, 2016.
- LIMA, R. *et al.* Artigo de revisão-Achondroplasia: revisão sobre as características da doença. **Arq Sanny Pesquisa Saúde**, v. 1, n. 1, p. 83-89, 2008.
- MAHOMED, N. N.; SPELLMANN, M.; GOLDBERG, M. J. Functional health status of adults with achondroplasia. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 78, n. 1, p. 30-35, 1998.
- MAROTEAUX, P.; LE MERRER, M. **Maladies Osseuses de l'Enfant**. Flammarion: Paris 2002.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. *et al.* Epidemiological aspects of Mendelian syndromes in a Spanish population sample: I. Autosomal dominant malformation syndromes. **American journal of medical genetics**, v. 38, n. 4, p. 622-625, 1991.
- ORNITZ, D. M.; LEGEAI-MALLET, L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. **Developmental Dynamics**, 2016.
- PAULI, R. M. *et al.* Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. **The Journal of pediatrics**, v. 104, n. 3, p. 342-348, 1984.
- REID, C. S. *et al.* Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. **The Journal of pediatrics**, v. 110, n. 4, p. 522-530, 1987.
- ROBINSON, W. M.; BORGES-OSÓRIO, M. R. **Genética para odontologia**. Artmed Editora, 2009. ISBN 8536312653.
- ROCHA, M. *et al.* Genes, crianças e pediatras: acondroplasia. **Nascer e Crescer**, n. 15 (3), p. 142-143, 2006.
- SCIUBBA, D. M. *et al.* Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 106, n. 5, p. 372-378, 2007.
- STOLL, C. *et al.* Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. **Clinical genetics**, v. 35, n. 2, p. 88-92, 1989.
- TASKER, R. C. *et al.* Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. **Archives of disease in childhood**, v. 79, n. 2, p. 99-108, 1998.
- TROTTER, T. L.; HALL, J. G. Health supervision for children with achondroplasia. **Pediatrics**, v. 116, n. 3, p. 771-783, 2005.
- WANG, Y. *et al.* Advances in research on and diagnosis and treatment of achondroplasia in China. **Intractable & Rare Diseases Research**, v. 2, n. 2, p. 45-50, 2013.
- WATERS, K. A. *et al.* Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: Evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. **American journal of medical genetics**, v. 59, n. 4, p. 460-466, 1995.
- WYNN, J. *et al.* Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 143, n. 21, p. 2502-2511, 2007.

13.3 PICNODISOSTOSE

FRANCISCO ANDRÉ GOMES BASTOS FILHO | ERLANE MARQUES RIBEIRO | MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE

CID 10 - Q77.5

Epidemiologia:

- Incidência= 1:2.000 nascidos vivos
- Prevalência mundial= 1,7:1.000.000
- Não há predomínio racial.
- Distribuição igual entre os sexos

Etiologia

- mutações no gene *CTSK*, localizada no cromossomo 1, que codifica a protease Catepsina K, expressa nos osteoclastos e participa ativamente no processo de remodelação e reabsorção óssea
- a baixa expressão dessa protease leva a alterações ósseas

Características clínicas

Quadro 13.3.1: Sistemas afetados e características clínicas que compõem o quadro clínico de picnodisostose

Sistemas	Característica clínica
Crescimento	baixa estatura desaceleração do crescimento linear durante os primeiros 3 anos de vida com secreção defeituosa de GH
Face	nariz em bico, proptose ocular, esclera azulada, olhos proeminentes, hipoplasia da face média, retrognatia, proeminência dos ossos cranianos frontal e parietal e hipoplasia mandibular
Respiratório	estreitamento das vias aéreas superiores, hipertrofia das adenoides e perda auditiva
Musculo-esquelético	fraturas recorrentes, ângulo mandibular obtuso, proeminência do osso frontal, braquidactilia com excesso de pregas de pele em dedos das mãos, fontanelas alargadas, proeminência parietal, fontanelas abertas, hipoplasia distal da clavícula

Figura 13.3.1: Crianças com picnodisostose



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Apesar do diagnóstico ser clínico, os achados de radiológicos mais comuns sugerem o diagnós-

tico, que pode ser confirmado com a identificação de variantes patogênicas no gene *CTSK*.

Quadro 13.3.2: Alterações radiológicas em casos de picnodisostose

Crânio	Face	Esqueleto apendicular
Ossos wormianos Fontanelas abertas Proeminência parietal Suturas do crânio alargadas Esclerose da base do crânio	Seios da face pouco pneumatizados Hipoplasia maxilar Ângulo mandibular obtuso	Aumento da densidade óssea Fraturas em ossos longos, principalmente de embros inferiores Acrosteólise das falanges das mãos e dos pés

Figura 13.3.2: Avaliação radiológica de paciente com picnodisostose



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

Quadro 13.3.3: Manejo dos casos de picnodisostose segundo especialistas

Especialista	Manejo	Terapia
otorrinolaringologista	Avaliação clínica, monitorar infecções de repetição de vias aéreas superior, hipertrofia de adenóide e amígdalas, otite de repetição	Tubo de ventilação, evitar infecções de repetição
fonoaudiólogo	Avaliação clínica e terapia	Melhora da mastigação e fala
odontologista	Avaliação clínica	Tratamento ortodôntico
pediatra	Avaliação global, do crescimento	Avaliação clínica, prevenção
fisioterapeuta	Avaliação dos riscos a fraturas	Estimulação precoce e reabilitação com intuito de minimizar as fraturas
pneumologia	Polisonografia	Bipap para apnéia do sono
endocrinologista	Testar se há deficiência de hormônio do crescimento	Tratamento com GH
geneticista clínico	Confirmação do diagnóstico, solicitação do teste molecular	Aconselhamento genético

psicólogo	Identificação de problemas psicológicos como baixa auto-estima	Psicoterapia para família e/ou afetado
ortopedista	Avaliação clínica e radiológica	Sintomáticos

Prognóstico

- semelhante a população geral
- algumas complicações que pioram o prognóstico como fraturas, obstrução de vias aéreas superiores e infecções respiratórias de repetição.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A picnodisostose é uma doença genética autossômica recessiva em que o afetado recebe um gene mutado da mãe e outro do pai para que a sua doença seja expressa.
- A chance de recorrência é 25%.
- Deve-se elucidar aos pacientes e seus responsáveis as principais complicações da picnodisostose, os fatores que melhoram ou pioram o seu prognóstico e a necessidade de um acompanhamento multiprofissional.

Diagnóstico diferencial

Quadro 13.3.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial de picnodisostose segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Osteopetrose	densidade óssea aumentada; tendência a fraturas; baixa estatura acrosteólise das falanges distais; fontanelas alargadas e de fechamento tardio	Diagnóstico molecular, fenótipo facial da picnodisostose
Disostose Cleidocraniana	atraso no fechamento das fontanelas; proeminência dos ossos frontal, parietal e occipital; hipopneumatização dos seios paranasais; palato em ogiva	Ausência ou hipoplasia de clavículas

REFERÊNCIAS

Abdalla, Ebtesam, Khaled Matrawy, and Yasser Shwel. "Pycnodysostosis: clinical and radiological features in two new Egyptian families." *Journal of pediatric sciences*, v. 4.1 (2012): 1-7.

Abdelhakim, Elyajouri, *et al.* "Pycnodysostose: à propos d'un cas." *The Pan African Medical Journal*, v. 31 (2018).

Araujo, Thaís Fenz, *et al.* "Molecular analysis of the CTSK gene in a cohort of 33 Brazilian families with pycnodysostosis from a cluster in a Brazilian

Northeast region." *European journal of medical research*, v. 21.1 (2016): 33.

Arman, Ahmet, *et al.* "Cathepsin K analysis in a pycnodysostosis cohort: demographic, genotypic and phenotypic features." *Orphanet journal of rare diseases*, v. 9.1 (2014): 60.

Baglam, Tekin, *et al.* "Pycnodysostosis at otorhinolaryngology." *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, v. 95 (2017): 91-96.

Bizaoui, Varoona, *et al.* "Pycnodysostosis: Natural history and management guidelines from 27 French cases and a literature review." *Clinical Genetics*, v. 96.4 (2019): 309-316.

Markatos, Konstantinos, *et al.* "Pycnodysostosis: the disease of Henri de Toulouse-Lautrec." *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, v.28.8 (2018): 1569-1572.

Martí, Pilar Rovira, and Rosendo Ullot Font. "Orthopaedic disorders of pycnodysostosis: a report of five clinical cases." *International orthopaedics*, v. 40.11 (2016): 2221-2231.

Otaify, G. A., *et al.* "Genetic study of eight Egyptian patients with pycnodysostosis: identification of novel CTSK mutations and founder effect." *Osteoporosis International*, v. 29.8 (2018): 1833-1841.

Rabelo, Flávio Dorcilo, *et al.* "Reconsiderations regarding time of fracture healing in pycnodysostosis." *Revista Brasileira de Ortopedia* (English Edition), v. 45.6 (2010): 606-611.

Rodrigues, Cleomar, *et al.* "Clinical and radiographic features of pycnodysostosis: a case report." *Journal of clinical and experimental dentistry*, v. 9.10 (2017): e 1276.

Soliman, Ashraf T., *et al.* "Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy." *Metabolism-Clinical and Experimental*, v. 50.8 (2001): 905-911.

Testani, Elisa, *et al.* "Upper airway surgery of obstructive sleep apnea in pycnodysostosis: case report and literature review." *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 164.8 (2014): 2029-2035.

Turan, Serap. "Current research on pycnodysostosis." *Intractable & rare diseases research*, v. 3.3 (2014): 91-93.

Xue, Yang, *et al.* "Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011." *Orphanet journal of rare diseases*, v. 6.1 (2011): 20.

13.4. SÍNDROME DE ELLIS-VAN-CREVELD

ABRAÃO PEREIRA ASSIS DE FREITAS | ERLANE MARQUES RIBEIRO | MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE

CID 10 - Q77.6

Epidemiologia

- Incidência = 1:60.000
- Há aproximadamente 150 casos publicados nos últimos 50 anos
- Em comunidades norte-americanas isoladas, sua incidência chega a 5:1000
- No Brasil ainda não há estudos epidemiológicos que permitam estimar sua incidência.

Etiologia

- A Síndrome de Ellis-Van Creveld (EVC), também denominada Displasia Condroectodérmica, é uma doença rara causada por mutações nos genes EVC1 e EVC2, localizados no braço curto do cromossomo 4 (4p16). Os genes se encontram em uma área abundante em sequências associadas a displasias esqueléticas, e são expressos em tecidos do coração, pulmão, fígado, músculo esquelético e placenta.
- As proteínas codificadas pelos genes EVC1 e EVC2 possuem porções transmembrana e são expressas em diversos tipos celulares. Sua principal função fisiológica é transmitir sinais extracelulares ao núcleo, por meio da via de sinalização intracelular Sonic Hedgehog. Esta via está envolvida no crescimento e diferenciação celular, e no desenvolvimento de vários tecidos, em especial durante o período embrionário. Anormalidades na regulação desse tipo de sinalização, portanto, desempenham papel importante na patogênese da doença. O local de ação das proteínas EVC1 e EVC2 é a zona de transição dos cílios presentes na membrana plasmática, o que permite classificar a síndrome como uma ciliopatia com predomínio de acometimento musculoesquelético.
- Os processos moleculares envolvidos no desenvolvimento do fenótipo da EVC ainda não são bem elucidados. É possível que haja heterogeneidade genética entre os casos, e que outros genes estejam envolvidos em sua etiologia, tendo em vista que as mutações nos genes EVC1 e EVC2 não foram encontradas em todos os casos documentados. Em estudos recentes, evidenciaram-se alterações dos genes GLI1, WRD35 e DYNC2LI1 em pacientes com diagnosticados com a síndrome.
- Fenotipicamente, não há diferenças entre mutações no gene EVC1 ou EVC2. A herança é autossômica recessiva, e mutações heterozigóticas nos mesmos genes estão associadas a uma condição denominada Disostose Acrofacial de Weyers, com herança autossômica dominante.

Características clínicas

Quadro 14.4.1: Características clínicas de S. Ellis Van Creveld segundo os sistemas afetados

Sistema afetado	Característica clínica
Crescimento	Ocorre baixa estatura desproporcionada, observada desde a infância, com características de nanismo acromesomélico.
Face	O lábio superior apresenta formato peculiar, frequentemente denominado “lábio leporino parcial”. Alterações dentárias são frequentes, entre elas: má oclusão dentária, hipodontia, transposição dentária, diastema, dentes em formato de cone, margem dos dentes incisivos com aspecto serrilhado e hipoplasia do esmalte dentário. Muitas vezes, a dentição já está presente ao nascimento, e sofre troca precocemente. Entre as alterações gengivais, as mais comuns são: gengiva hipertrófica, hipertrofia do frênuo lábio-gengival e aderência lábio-gengival. O perímetro cefálico é normal.
Sistema cardiorrespiratório	As malformações cardíacas afetam de 50-60% dos casos, sendo as mais comuns: defeitos septais, átrio único, defeitos das valvas mitral e tricúspide, persistência do canal arterioso e síndrome da hipoplasia do coração esquerdo. Comumente observam-se costelas curtas, tórax estreito e malformações pulmonares.
Músculo-esquelético	Tronco longo, encurtamento do segmento distal dos membros (em especial antebraços e pernas), cubito valgo, hipoplasia do cúbito, encurtamento das falanges médias e distais, polidactilia pós-axial (geralmente bilateral e mais frequente nas mãos), clinodactilia do quinto quirodáctilo e genu valgo, que ocorre por defeito da formação da parte lateral do segmento proximal da tíbia.

Figura 14.4.1: Paciente com S. Ellis Van Creveld



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- O diagnóstico geralmente é clínico, e a suspeita se dá pela junção de dados da história, características fenotípicas e achados radiológicos.
- A radiografia óssea e possibilita a detecção de anormalidades esqueléticas características, e reforça a hipótese diagnóstica. Os aspectos mais

frequentemente observáveis são: encurtamento dos ossos tubulares, epífises desgastadas, principalmente na tíbia e na ulna, epífises em formato de cone nas mãos e malformações das falanges e dos ossos metacarpais, que podem estar fundidos. Os ossos do carpo apresentam centros de ossificação em excesso e podem sofrer fusão (hamato e capitato). Pode ser observada uma espícula óssea superiormente à parte medial do acetábulo. A idade óssea costuma ser retardada.

- A confirmação diagnóstica só pode ser feita por teste molecular, quando há confirmação de mutação autossômica recessiva nos genes *EVC1* ou *EVC2*.

Figura 14.4.2: Avaliação radiológica de paciente com S. Ellis Van Creveld



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Tratamento

Quadro 14.4.2: Manejo da S. Ellis Van Creveld segundo especialistas

Especialista	Manejo	Terapia
Neurocirurgião	Avaliação regular da possibilidade de estreitamento do canal medular, em especial na vida adulta, por meio de exames de imagem (RNM e TC).	Cirurgia de descompressão medular.
Ortopedista	Avaliação regular do crescimento, maturação óssea e deformidades esqueléticas, por meio de abordagem clínica, cirúrgica e exames radiológicos.	Correção das deformidades ósseas que podem gerar fraturas e luxações. O exemplo mais frequente é o genu valgo, que pode acarretar depressão do platô tibial lateral, levando a deslocamento da patela.
Cardiologista	Avaliação das malformações cardíacas por meio de ecocardiograma.	Tratamento da insuficiência cardíaca, cirurgia de correção das malformações (se indicado).

Pneumologista	Avaliação da função respiratória.	Tratamento da insuficiência respiratória, decorrente do estreitamento do tórax e da insuficiência cardíaca.
Pediatra	Avaliação global do crescimento e desenvolvimento.	Tratamento de comorbidades, infecções, e intervenções em atrasos do desenvolvimento.
Geneticista Clínico	Diagnóstico diferencial, confirmação diagnóstica e solicitação do teste molecular.	Aconselhamento genético e orientação para terapia multidisciplinar.
Ginecologista e obstetra	Avaliação clínica.	Acompanhamento do desenvolvimento sexual, planejamento familiar e intervenções durante a gestação de risco.
Cirurgião-dentista	Avaliação das anormalidades bucais e dentárias.	Remoção dos dentes no recém-nascido, visando a facilitar a alimentação.
Fisioterapeuta	Avaliação do atraso motor.	Estimulação precoce e reabilitação.
Fonoaudiólogo	Avaliação de eventuais problemas de fala decorrentes das alterações orais.	Estimulação da fala e comunicação em sessões regulares.
Terapeuta ocupacional	Avaliação da dificuldade de realizar tarefas e da independência.	Estimulação precoce voltada à realização de tarefas do cotidiano.
Psicólogo	Avaliação de problemas psicológicos decorrentes da baixa autoestima, bullying e dificuldades de interação social.	Sessões de psicoterapia regulares para o paciente e sua família.

Prognóstico

- Apesar de não haver estudos longitudinais envolvendo casos da síndrome, o prognóstico está intimamente ligado às anormalidades cardiovasculares e respiratórias. A presença de malformações cardíacas e torácicas, levando a insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência respiratória, constituem as principais causas de mortalidade, e acometem 30% dos pacientes ainda nos primeiros meses de vida.
- O desenvolvimento neurológico e cognitivo ocorre de maneira normal, e a altura final na vida adulta varia de 119 a 161 cm.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- De maneira comum a todas as displasias esqueléticas, o aconselhamento genético da Síndrome de Ellis-Van Creveld é pautado no acolhimento do paciente e da família ou cuidadores.
- O processo visa a promover a adaptação ao novo diagnóstico, esclarecer dúvidas sobre as medidas terapêuticas necessárias e orientação quando à busca por serviços.
- Nesse caso, é de especial importância salientar que não há medicações específicas para o tratamento da doença, e que o acompanhamento se

baseia em atenção multidisciplinar e contínua, tendo em vista aumentar a sobrevivência, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida.

- A Síndrome de Ellis-Van Creveld é uma doença rara, e possui herança autossômica recessiva. Para que ocorra a doença, é preciso que cada genitor forneça um de seus alelos mutados, o que confere ao casal uma chance de 25% de ter uma segunda criança afetada. Nesse momento, cabe avaliar a presença de consanguinidade.
- O risco de transmissão para gerações futuras depende da presença ou não da mutação no cônjuge do paciente. Em casos de o outro genitor não ser portador do alelo, a chance de transmissão é desprezível, mas caso este seja heterozigoto, o risco é de 50%, e de 100% caso ambos os genitores sejam afetados. Cabe ressaltar que nem todos os casos da síndrome foram associados a mutações nos genes EVC1 e EVC2, levantando a possibilidade de heterogeneidade genética e envolvimento de outros genes. É possível, ainda, que haja penetrância incompleta, e variação do espectro clínico entre diferentes famílias.
- Os portadores heterozigóticos das mutações, em geral, não se manifestam fenotipicamente, mas já foram descritos relatos de familiares de pacientes com algumas anormalidades, em especial polidactilia e malformações dentárias.
- Todos os casos registrados até o momento possuem história familiar positiva, e não há registro de mutações *de novo*.

Diagnóstico diferencial

Quadro 14.4.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Acondroplasia	Baixa estatura desproporcionada.	Não apresenta encurtamento de antebraços e pernas, alterações do frênulo lábio-gengival e malformações cardíacas.
Distrofia de Jeune	Malformação da parede torácica, encurtamento das extremidades e displasia óssea generalizada.	Geralmente não apresenta malformações cardíacas, polidactilia e características de displasia ectodérmica.
Síndrome de McKusick-Kaufman	Polidactilia pós-axial e malformações cardíacas.	Osteocondrodysplasia e anormalidades ectodérmicas na EVC e hidrometrocolpos (acúmulo de secreções no útero e na vagina, associado a obstruções do trato genital), presente em alguns casos de MKK.
Disostose acrodental de Weyers	Compartilham os mesmos genes (ECV). Anormalidades dentárias, ósseas e nas unhas (geralmente mais leves).	Mutação autossômica dominante, não apresenta nanismo desproporcional, displasia torácica e malformações cardíacas.

REFERÊNCIAS

BAUJAT, Geneviève; MERRER, Martine Le. Ellis-Van Creveld syndrome. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.327-334, 4 jun. 2007. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-27>. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-27>. Acesso em: 13 out. 2020.

EFTEKHARIYAZDI, Mitra *et al.* Ellis-van Creveld syndrome: Report of a case and recurrent variant. **The Journal Of Gene Medicine**, [s.l.], p.327-345, 17 mar. 2020. Wiley. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jgm.3175>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jgm.3175>. Acesso em: 13 out. 2020.

LAURITANO, D. *et al.* Oral and craniofacial manifestations of Ellis-Van Creveld syndrome: a systematic review. **European Journal Of Paediatric Dentistry**, [s.l.], n. 4, p.306-310, 2019. ARIESDUE. DOI: <http://dx.doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.04.09>. Disponível em: https://ejpd.eu/EJPD_2019_20_4_9.pdf. Acesso em: 13 out. 2020.

NAQASH, Talib Amin; ALSHAHRANI, Ibrahim; SIMASETHA, Siripan. Ellis-van Creveld Syndrome: A Rare Clinical Report of Oral Rehabilitation by Interdisciplinary Approach. **Case Reports In Dentistry**, [s.l.], v. 2018, p.14-22, 2018. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8631602>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crid/2018/8631602/>. Acesso em: 13 out. 2020.

O'CONNOR, Matthew J.; TANG, Xinyu; COLLINS, R. Thomas. Cardiac diagnoses, procedures, and healthcare utilisation in inpatients with Ellis-van Creveld syndrome. **Cardiology In The Young**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 95-101, 29 out. 2013. Cambridge University Press (CUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/s1047951113001819>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/cardiology-in-the-young/article/cardiac-diagnoses-procedures-and-healthcare-utilisation-in-inpatients-with-ellisvancreveld-syndrome/36F8CE9783805C52C7A20022D6DD9EF7>. Acesso em: 14 out. 2020.

OHASHI, Ikuko *et al.* A severe form of Ellis-van Creveld syndrome caused by novel mutations in EVC2. **Human Genome Variation**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.88-101, 26 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41439-019-0071-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41439-019-0071-9>. Acesso em: 14 out. 2020.

PALENCIA-CAMPOS, Adrian *et al.* GLI1 inactivation is associated with developmental phenotypes overlapping with Ellis-van Creveld syndrome. **Human Molecular Genetics**, [s.l.], v. 26, n. 23, p.4556-4571, 26 ago. 2017. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddx335>. Disponível em: <https://academic.oup.com/hmg/article/26/23/4556/4095351>. Acesso em: 14 out. 2020.

13.5. DISPLASIA DIASTRÓFICA

ANA CAROLINA DE SOUZA E SILVA | ERLANE MARQUES RIBEIRO | MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE

CID 10- Q77.5

Epidemiologia

- Apresenta baixa frequência na maioria das populações, porém tem elevada prevalência na Finlândia, com uma frequência portadora de 1% a 2% de uma mutação no gene transportador do sulfato da displasia diastrófica (DTDST) ou SLC26A2.
- Prevalência: 1-1.3/100.000
- No Brasil ainda não há estudos epidemiológicos.
- Afeta indivíduos de ambos os sexos

Etiologia

- A Displasia diastrófica (DTD) é uma das poucas displasias esqueléticas herdadas de maneira autossômica recessiva com expressão variável e uma forma predominantemente rizomélica de micromelia.
- O termo diastrófico implica “torcido”, que retrata as inúmeras deformidades posturais, luxações, contraturas articulares e cifoscoliose presentes, que ocorrem por conta da destruição da matriz da cartilagem, formação de tecido cicatricial fibroso e subsequente ossificação.
- Resulta de uma mutação do gene DTDST (diastrophic dysplasia sulfate transporter gene) ou SLC26A2, localizado no cromossomo 5q32-q33.1, resultando, assim, na captação deficiente de enxofre pelos condrócitos e tendo como consequência sub-sulfatação de proteoglicanos, levando à formação de cartilagem anormal.

Características clínicas

As características clínicas incluem micromelia do tipo rizomélico, contraturas articulares, deformidades das mãos com uma posição abduzida dos polegares (o chamado “polegar do carona”), edema característico em orelhas, alterações da coluna (escoliose, cifose, espinha bífida oculta, estenose espinal, lordose lombar), e pés tortos equinovaros congênitos. Outras características compreendem laringotraqueomalácia, micrognatia e fenda palatina (50%). Além disso, possuem inteligência e desenvolvimento sexuais normais. As complicações ortopédicas devido a contraturas e luxações articulares podem levar a osteoartrite e incapacidade graves.

Figura 13.5.1: Manifestações clínicas de displasia diastrófica



Fonte: arquivo pessoal com permissão

DIAGNÓSTICO

- Pré-natal: Através de achados ultrassonográficos (pé boto e membros curtos) a partir do segundo trimestre de gestação. Em casos de gestações de risco nas quais as mutações familiares foram identificadas pode ser realizado por análise de DNA de células fetais obtidas por amostragem de vilosidades coriônicas ou amniocentese. Além disso, ultrassonografia 3D pode melhorar a visualização de membros e deformidades da face.
- 3Pós-natal: É realizado clinicamente através do exame físico e achados radiológico (ossos tubulares curtos e largos, metáfises largas, primeiros metacarpos curtos e com forma oval, subluxação do polegar (polegar a pedir boleia) e subluxação das vértebras cervicais), porém pode ser difícil o diagnóstico no nascimento devido à variabilidade fenotípica, e os casos mais leves são frequentemente diagnosticados tardiamente.

Figura 13.5.2: Avaliação radiológica de uma paciente adulta com displasia diastrófica.



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 13.5.3: TC de face multislice com reconstrução evidenciando alteração da orelha típica em casos de displasia diastrófica.



Fonte: arquivo pessoal com permissão

A confirmação do diagnóstico pode ser feita com teste molecular para detectar a mutação no DTDST (SLC26A2) no pré-natal ou pós-natal através de biópsia de vilosidades coriônicas (11-13 semanas de gestação), amniocentese (> 15 semanas) ou coleta de sangue do cordão umbilical ou sangue periférico. No entanto, estudos bioquímicos de fibroblastos e condrócitos estão disponíveis e podem ser úteis nos casos em que os testes genéticos moleculares falharem na identificação de mutações no SLC26A2, já que esse distúrbio tem um amplo espectro e em alguns casos podem não ser diagnosticados no útero.

Tratamento

- Tratamento sintomático
- Correção cirúrgica das malformações articulares.

Prognóstico

O prognóstico é variável. Foi evidenciado um aumento na mortalidade infantil decorrente das complicações respiratórias relacionadas à micrognatia e cifoescoliose, além de contraturas articulares e osteoartrose dolorosa estarem associadas a deficiências físicas graves que requerem cirurgia ortopédica corretiva. No entanto, a displasia diastrófica não é um distúrbio letal, com a maioria dos pacientes tendo uma vida útil normal e inteligência normal.

Aconselhamento genético/ risco de recorrência

O aconselhamento genético (AG) é um processo em que o aconselhador ajuda o consultante a se adaptar a doença e compreender os fatos médicos relacionados a nova condição clínica (DD), incluindo diagnóstico precoce, terapia, encaminhamento a grupos de apoio, risco de recorrência.

A DD é uma doença genética de herança autossômica recessiva onde faz-se necessário o AG dos casais jovens principalmente depois do primeiro filho acometido, já que apresenta um risco de recorrência de 25% para o mesmo casal de pais.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais incluem artrogripose múltipla congênita, atelosteogênese tipo II e displasia pseudodiastrófica.

A artrogripose múltipla congênita é caracterizada por contraturas não progressivas congênitas que afetam pelo menos duas áreas diferentes do corpo. Apresenta incidência de cerca de 1 em 4300 a 5100 nascidos vivos. Nesta, a deformidade pode ser restrita aos membros ou associada a anormalidades da coluna e craniofaciais. Além disso, a disfunção neurológica pode estar presente, indicando mal prognóstico.

Atelosteogênese tipo 2 (MIM 256050) é uma

condrodysplasia letal recessiva e rara. Caracterizada por membros extremamente curtos e cabeça macia. As radiografias esqueléticas mostram ossificação de ossos do crânio, corpos vertebrais, fíbulas e tornozelos fracos a ausentes. A pelve é hipoplásica e as costelas são curtas. Os fêmures são curtos e exibem uma forma trapezoidal com metáfises irregulares.

A displasia pseudodiastrófica tem uma apresentação semelhante à displasia diastrófica e é herdada em um padrão autossômico recessivo. Porém, os pacientes não apresentam defeito no gene DTDST e a captação de sulfato pelos fibroblastos da pele a sulfatação dos proteoglicanos são normais.

REFERÊNCIAS

Bonafé L, Mittaz-Crettol L, Ballhausen D, *et al.* **Diastrophic Dysplasia**. 2004 Nov 15 [Updated 2013 Jul 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editors. **GeneReviews**[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

CALDER, Alistair D.; FOLEY, Patricia. **Skeletal dysplasias: an overview**. **Paediatrics And Child Health**, [s.l.], v. 28, n. 2, p.84-92, fev. 2018. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2017.10.001>. Disponível em: [https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222\(17\)30212-3/fulltext](https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222(17)30212-3/fulltext). Acesso em: 15 out. 2020.

DEENEY, Vincent F.; ARNOLD, Jennifer. **Orthopedics**. In: ZITELLI, Basil J. **Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis**. 7. ed. Philadelphia, United States: Elsevier, 2017. Cap. 22. p. 759-844.

GLANC, Phyllis; CHITAYAT, David; UNGER, Sheila. **The Fetal Musculoskeletal System**. In: RUMACK, Carol M.; LEVINE, Deborah. **Diagnostic Ultrasound**. 5. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2017. Cap. 40. p. 1376-1411.

HECHT, Jacqueline T.; HORTON, William A.; RODRIGUEZ-BURITICA, David. **Disorders Involving Ion Transporters**. In: KLIEGMAN, Robert M.; GEME, Joseph St. **Nelson Textbook of Pediatrics**. Estados Unidos: Elsevier, 2019. Cap. 717. p. 3728-3729.

HENNINGSSEN, Charlotte G. **Fetal skeleton**. In: HAGEN-ANSERT, Sandra L. **Textbook of Diagnostic Sonography**. 8. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2017. Cap. 65. p. 1479-1494.

HERNANDEZ-ANDRADE, Edgar *et al.* **Fetal Musculoskeletal System**. In: NORTON, Mary E. *et al.* **Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology**. 6. ed. Estados Unidos: Elsevier, 2016. Cap. 11. p. 272-345.

KINDLER, Christoph H.; EVGENOV, Oleg V.; CRAWFORD, Lane C.; VAZQUEZ, Rafael; LEWIS, Jason M.; NOZARI, Ala. **Anesthesia for Orthopedic Surgery**. In: GROPPER, Michael A. **Miller's Anesthesia**. 9. ed. California, United States: Elsevier, 2019. Cap. 64. p. 2071-2101.

CAPÍTULO 14 DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

COORDENADORA: ERLANE MARQUES RIBEIRO

14.1. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

JOÃO VICTOR ARAUJO ARAGÃO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID10- Q79.6

Epidemiologia

- A forma clássica tem prevalência estimada de 1:20.000 nascimentos.
- A forma de hiper mobilidade tem prevalência estimada de 1:5.000 nascimentos.

Etiologia

- Defeitos de colágeno em matrizes extracelulares de múltiplos tecidos (pele, tendões, vasos sanguíneos e vísceras) fundamentam todas as formas da síndrome de Ehlers-Danlos (SED).
- A SED clássica (cSED) está associada, normalmente, a defeitos do colágeno tipo V, correspondendo a mutações dos genes COL5A1 e COL5A2, e raramente a defeitos no colágeno tipo I, correspondendo a mutações no gene COL1A1.
- A SED vascular (vSED) envolve uma deficiência no colágeno tipo III, e vários estudos sugerem que mutações do gene COL3A1 levam a essa deficiência.
- A SED artrocalasia resulta de um defeito no colágeno tipo I, causado por mutações nos genes COL1A1 e COL1A2
- Teste genético para a forma hiper móvel não está disponível.

Características Clínicas

Quadro 14.1.1: Características clínicas de cada tipo de S. Ehlers Danlos

Forma	Pele	Articulação	Outras manifestações
Clássica	hiperelasticidade, com cicatrizes atróficas alargadas, aveludada” ao toque, cicatrizes largas, atróficas e papiráceas (“papel de cigarro”).	hiper mobilidade	contusões com coloração de hemossiderina dos tecidos.
Hiper mobilidade		Instabilidade, hiper mobilidade luxações frequentes	dor complexa, disautonomia, fadiga crônica, ansiedade e disfunção do sono.
Vascular	translúcida principalmente na região do peito, hiperextensibilidade mínima, textura de “veludo	aumento da mobilidade com instabilidade	Pé torto congênito, luxação do quadril Fragilidade tecidual e ruptura arterial causam morbimortalidade significativas.
Cifoesciose			Hipotonia acentuada e ceratocone com fragilidade corneal. Ruptura do globo ocular. risco maior de ruptura de artérias de tamanho médio. A gravidade da cifoesciose pode levar a doença pulmonar restritiva com hipertensão pulmonar secundária e redução da expectativa de vida.
Artrocalasia	Frágil, macia e hiperextensível	luxação indolor, hiperextensibilidade	hipotonia congênita com atraso motor.



Dermatoparaxis	macia, frágil, hematomas	hipermóveis	aparência facial característica, com a pele caída no pescoço e plenitude ao redor dos olhos (“inchada”). Ruptura prematura de membranas é comum; fechamento de fontanelas atrasado, membros curtos com braquidactilia, hérnias frequentes (umbilicais, inguinais), esclera azul, ruptura da bexiga.
----------------	--------------------------	-------------	---

Figura 14.1.1: Paciente com S. Ehlers Danlos com hiperextensão articular



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 14.1.2: Paciente com S. Ehlers Danlos forma vascular



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 14.2.3: Paciente com S. Ehlers Danlos forma esquelética



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 14.2.4: Alteração de cicatrização em pacientes com S. Ehlers Danlos



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Figura 14.2.5: Hiperelasticidade da pele em pacientes com S. Ehlers Danlos



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico

Quadro 14.1.2: Diagnóstico laboratorial de cada tipo de S. Ehlers Danlos

Forma	Método diagnóstico	Teste
Clássica	<p>Presença de três critérios maiores, juntamente com qualquer critério menor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critérios maiores - Hiperextensibilidade da pele e cicatrizes papiráceas atróficas alargadas (papel do cigarro) com cicatrização deficiente, hipermobilidade comum. • Critérios menores - Pele macia e pastosa, fácil contusão, pele frágil, pseudotumor moluscoide, esferoides subcutâneos, complicações da hipermobilidade articular, pregas epicânticas, hérnias e história familiar positiva. 	sequenciação de DNA de COL5A1 e COL5A2
Hipermobilidade	<p>Os critérios diagnósticos internacionais de 2017 para o hEDS têm três critérios, todos os quais devem estar presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipermobilidade articular generalizada; • Dois ou mais de A, B ou C <p>-A. Cinco ou mais dos seguintes: Pele aveludada e macia; hiperextensibilidade da pele leve; estrias (sem ganho ou perda de peso); pápulas do calcanhar bilateral; hérnia abdominal (múltipla); cicatrização atrófica (não tão grave quanto na SEDc ou SEDv); prolapso do assoalho pélvico, reto ou útero; aglomeração dentária e palato alto; aracnodactilia (pulso positivo e / ou sinal do polegar); relação braço-span-altura > 1,05; prolapso da válvula mitral ou dilatação da raiz da aorta definida como escore z > 2 desvios-padrão acima da média</p> <p>-B. História familiar em parentes de primeiro grau diagnosticados com esses critérios</p> <p>-C. Dor musculoesquelética diária em duas ou mais extremidades (por pelo menos três meses) ou dor crônica por três meses ou mais, luxações articulares recorrentes ou instabilidade articular atraumática;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenhuma evidência de fragilidade da pele ou outros distúrbios do tecido conectivo; • Teste de diagnóstico - O teste genético não está disponível. 	O teste genético não está disponível.
Vascular	<p>Presença de dois critérios principais têm alta especificidade, e dois critérios menores sugerem necessidade de encaminhamento ao geneticista para mais testes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critérios maiores - Ruptura arterial em um indivíduo jovem, ruptura intestinal (na ausência de fatores de risco), ruptura uterina, fístula sinusal carotídeo-cavernosa e história familiar com uma mutação patogênica conhecida no COL3A1. • Critérios menores - Aumento de hematomas (atraumático, em lugares incomuns), pele fina translúcida, aparência facial característica (rosto magro, olhos grandes, lábios finos, nariz fino), acrogéria, hipermobilidade de pequenas articulações, tendão e ruptura muscular, pé torto congênito, luxação congênita do quadril, varicosidades de início precoce, pneumotórax espontâneo, recessão gengival, ceratocone. 	Uma história familiar, ruptura arterial, ruptura do cólon sigmóide ou pneumotórax espontâneo em alguém com outras características listadas acima justificariam o teste diagnóstico. Além disso, os indivíduos com as características menores também podem justificar esse teste. A sequência e o teste de deleção / duplicação do gene COL3A1 têm alta sensibilidade. Análises de procolágeno tipo III de fibroblastos também podem ser realizadas.
Cifoescoliose	<p>O diagnóstico clínico é baseado na presença de hipotonia congênita e cifoescoliose de início precoce, juntamente com a frouxidão articular e / ou três critérios menores. O teste de diagnóstico é necessário para confirmar o diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critérios maiores - Hipotonia congênita grave de início precoce; cifoescoliose progressiva, que está presente ao nascimento ou ocorre durante o primeiro ano de vida; frouxidão articular generalizada. • Critérios menores - Pele hiperextensível, fácil formação de hematoma, hábito marfanoide, ruptura de artérias de tamanho médio, osteopenia, esclera azul, hérnias, anomalia peitoral, pé torto congênito, miopia. • Testes de diagnóstico. A fragilidade ocular e cutânea é vista em PLOD1 e a perda auditiva neurosensorial é observada na FKBP14. Observe que as ligações cruzadas da urina são normais em indivíduos com kEDS devido a mutações na FKBP14. 	O diagnóstico pode ser feito medindo-se na urina a relação entre a lisil-piridinolina e a hid-. O valor médio desta razão em kEDS, causada por mutações no gene PLOD1, é de cerca de 6,0, em comparação com 0,2 em indivíduos normais. A atividade da enzima nos fibroblastos (com atividade enzimática abaixo de 25% do normal) e a análise da sequência de DNA do gene PLOD1 ou FKBP14 também podem ser realizadas roxililpiridinolina

Artrocalasia	O diagnóstico é feito clinicamente com base em uma combinação das luxações congênitas do quadril, juntamente com a hipermobilidade articular generalizada severa com luxações recorrentes e/ou pele hiperextensível e uma combinação das outras características clínicas observadas. <ul style="list-style-type: none"> Exames laboratoriais - O diagnóstico pode ser confirmado pelo sequenciamento de DNA COL1A1 e COL1A2 com a análise do éxon 6. 	
Dermatosparaxis	O diagnóstico é feito pela combinação da fragilidade severa da pele, juntamente com as características faciais típicas e outras características, e com o sequenciamento do gene ADAMTS2.	

Tratamento

Além das terapias específicas para cada sub-tipo da síndrome, estão listadas abaixo abordagens gerais para ajudar a melhorar os sintomas evitar complicações.

Quadro 14.1.3: Medidas terapêuticas segundo seus objetivos para os casos de S. Ehlers Danlos

Medida terapêutica	Objetivo terapêutico
Fisioterapia	Aumentar a força dos músculos que sustentam as articulações afetadas
Órteses	Corrigir entorses ou luxações recorrentes graves
AINE's	Amenizar dor de baixa a moderada intensidade
ISRS's e antidepressivos tricíclicos em baixas doses	Amenizar dor de alta intensidade
Terapia cognitivo comportamental, acupuntura e estimulação nervosa elétrica transepidérmica (TENS)	Amenizar a dor
Higiene do sono	Diminuir a fadiga crônica
Mudanças do estilo de vida (alimentação e exercícios físicos)	Melhora global do paciente

Prognóstico

- A expectativa de vida é geralmente normal para a maioria dos tipos. Complicações potencialmente letais ocorrem em certos tipos (p. ex., ruptura arterial no tipo vascular).

Aconselhamento Genético/Risco de Recorrência

- Os pais de um probando com uma mutação nova aparente devem ser avaliados pelo exame físico da pele, com atenção especial ao retardo na cicatrização de feridas e cicatrizes anormais, hematomas, hipermobilidade articular ou luxações recorrentes e dor articular crônica.

Estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos afetados tenham herdado o gene mutante de um dos pais afetados, e cerca de 50% dos indivíduos afetados têm uma mutação que causa uma nova doença.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 14.1.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com S. Ehlers Danlos segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhanças	Diferenças
S. Marfan	Hipermobilidade articular, escoliose e discreta dilatação da aorta	Estatura alta desproporcional, luxação do cristalino, pectus carinatum e dilatação aórtica progressiva
Osteogênese Imperfeita	Esclera azul, perda auditiva e deformidade esquelética progressiva. A frouxidão articular é comum	Fraturas recorrentes e osteopenia
Síndrome de Loeys-Dietz	Pele translúcida e cicatrizes atróficas	Fenda palatina, úvula bífida e tortuosidade arterial
Síndrome de Stickler	frouxidão articular	perda auditiva, miopia muito alta, características craniofaciais e fenda palatina

REFERÊNCIAS

- BASEL, Donald. Ehlers-Danlos Syndrome. In: KLIEGMAN, et al. **Nelson: Textbook of pediatrics**. 21. ed. Elsevier, 2020. cap 679, p. 3525-3531.e1.
- BEIGHTON, Peter et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. **American journal of medical genetics**, v. 77, n. 1, p. 31-37, 1998.
- DE PAEPE, Anne; MALFAIT, Fransiska. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. **Clinical genetics**, v. 82, n. 1, p. 1-11, 2012.
- MALFAIT, Fransiska; WENSTRUP, Richard J.; DE PAEPE, Anne. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. **Genetics in medicine**, v. 12, n. 10, p. 597, 2010.

5. PAUKER, Susan P.; STOLER, Joan M. Clinical manifestations and diagnosis of Ehlers-Danlos syndromes. 2019. UpToDate. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ehlers-danlos-syndromes?csi=440d40ba-2049-4b56-b8cd-7a8ff2b6456d&source=contentShare#H28166141>>. Acesso em: 27 jun. 2019.
6. REGINATO, Anthony M. Ehlers-Danlos Syndrome. In: Ferri, Fred F. **Ferri's: Clinical Advisor**. Elsevier, 2020. cap. 482, p. 482.e2-482.e12.
7. ROMBAUT, Lies et al. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type. **Disability and rehabilitation**, v. 32, n. 16, p. 1339-1345, 2010.
8. STEINMANN, Beat; ROYCE, Peter M.; SUPERTI-FURGA, Andrea. The Ehlers-Danlos syndrome. **Connective tissue and its heritable disorders**, v. 2, p. 431-523, 2002.
9. SYMOENS, Sofie et al. A novel splice variant in the N-propeptide of COL5A1 causes an EDS phenotype with severe kyphoscoliosis and eye involvement. **PloS one**, v. 6, n. 5, p. e20121, 2011.
10. TONG, Iris L. Ehlers-Danlos Syndrome. In: Ferri, Fred F. **Ferri's: Clinical Advisor**. Elsevier, 2019. cap. 484, p. 484.e.2-484.e.5.

14.2. DISPLASIA CLEIDOCRANIANA

SABRINA SOARES TIMBÓ | CAMILLE MOURA DE OLIVEIRA | ERLANE MARQUES RIBEIRO | ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO

CID10- Q74.0

Epidemiologia

- Incidência: 1:1.000.000 indivíduos em todo o mundo.
- Afeta todos os grupos étnicos, sem predomínio de sexo.

Etiologia

A displasia cleidocraniana (CCD) é uma displasia esquelética que representa um espectro clínico que varia da CCD clássica com:

- fechamento tardio das suturas cranianas
- clavículas hipoplásicas ou aplásticas
- anormalidades dentárias
- até CCD leve com anomalias dentárias isoladas sem as características esqueléticas.

A doença é decorrente de mutações no gene *CBFA1* ou *RUNX2* (Run-Related Transcription Factor 2), localizado na região cromossômica 6p21.

O gene age na diferenciação celular dos osteoblastos e odontoblastos, bem como na formação óssea e dental.

Características clínicas

Quadro 14.2.1: Características clínicas da displasia cleidocraniana segundo sistema afetado

Sistema afetado	Características clínicas
Desenvolvimento neuropsicomotor	leve atraso no desenvolvimento motor, inteligência normal.
Crescimento	Baixa estatura
Crânio	Crânio braquicefálico, fontanelas grandes e abertas ao nascimento que podem permanecer abertas durante toda a vida. A sutura metópica aberta resulta na separação dos ossos frontais por um sulco metópico.
Face	Face pequena e curta em relação ao crânio, fronte larga e plana, hipoplasia dos ossos da face, hipertelorismo ocular, exoftalmia, prognatismo, seios paranasais pequenos ou ausentes, bochechas proeminentes, mento pouco desenvolvido.
Boca e Dentes	Palato estreito e arqueado, fenda palatina, erupção tardia da primeira dentição, atraso na troca de dentes decíduos, dentes supranumerários.

Membros	Braquidactilia, dedos afunilados e polegares curtos e largos, joelhos valgus, pés planos.
Outros	maior risco de infecções recorrentes dos seios nasais e ouvido médio, perda auditiva condutiva e obstrução das vias aéreas superiores. baixos níveis de IGF-1 e de fosfatase alcalina (mais raro).

Figura 14.2.1: Paciente com displasia cleidocraniana



Fonte: arquivo pessoal com permissão

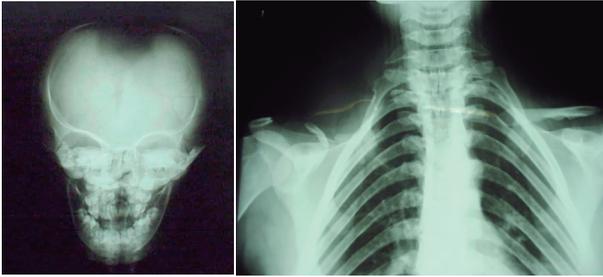
Diagnóstico laboratorial

Achados Radiológicos

Quadro 14.2.2: Características radiológicas da displasia cleidocraniana segundo as partes do esqueleto

Região do esqueleto	Características radiológicas
Crânio	Suturas abertas, fontanelas amplas, presença de ossos wormianos, ossificação tardia do crânio, pneumatização deficiente ou ausente dos seios paranasais, frontal e mastóides
Tórax	Tórax em forma de cone com diâmetro torácico superior estreito. Anormalidades claviculares que variam de ausência completa a clavículas hipoplásicas ou descontínuas, sendo as porções laterais mais afetadas que as mediais. Escápulas hipoplásicas.
Pelve	Ossificação tardia do osso púbico com sínfise púbica ampla. Hipoplasia das asas ilíacas. Alargamento das articulações sacroilíacas. Cabeça femoral alongada com colo femoral curto e epífises alongadas (aparência de “chapéu de chef”). Coxa vara.
Mãos	Pseudoepífises dos ossos metacarpo e metatarso, com alongamento característico do segundo metacarpo. Falanges distais hipoplásicas Falanges médias deformadas e curtas do terceiro, quarto e quinto dígitos com epífises em forma de cone.
Outros	Osteopenia; osteoporose; fraturas

Figura 14.2.2: Avaliação radiológica de displasia cleidocraniana



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico molecular

- identificação da variante patogênica heterozigótica no gene *RUNX2* (CBFA1) sequenciamento do gene *RUNX2*. Em caso negativo, realizar a análise de deleções/duplicações do gene.
- Nem todos os indivíduos com diagnóstico clínico de CCD apresentaram uma variante patogênica identificável no gene *RUNX2*; no entanto, existem poucas evidências adicionais para heterogeneidade de locus.
- Caso as características clínicas sejam atípicas ou haja dúvida em relação ao diagnóstico clínico, poderá ser considerada a realização inicial de um painel genético (incluindo os genes dos diagnósticos diferenciais) ou o sequenciamento completo do exoma.

Diagnóstico pré-natal e Diagnóstico genético pré-implantacional

- O diagnóstico de CCD já pode ser suspeitado pelo exame de ultrassom pré-natal após 14 semanas de gestação. As características mais consistentes são clavículas curtas (<5o percentil para a idade gestacional), parcialmente ou totalmente ausentes. Outros achados menos específicos incluem crânio braquicefálico com submineralização e ossificação imatura.
- O estudo molecular pré-natal poderá ser realizado nos casos suspeitos. Uma vez que a mutação no gene *RUNX2* foi identificada em um membro afetado da família, o diagnóstico genético pré-implantacional poderá ser realizado para o casal em risco, visando a implantação de embriões sem a mutação genética da família.

Tratamento

O tratamento é sintomático e dependente de uma equipe multidisciplinar.

Quadro 14.2.3: Manejo clínico da displasia cleidocraniana segundo seus objetivos

Manejo clínico	Objetivo
Avaliação craniofacial	As fontanelas fecham espontaneamente na maioria dos indivíduos e a remodelação craniana geralmente não é necessária. Se o defeito da calota craniana for significativo, a cabeça deve ser protegida contra trauma; capacetes podem ser aconselhados para atividades de alto risco. Nesses casos, são indicadas avaliações por um cirurgião craniofacial e serviços de reabilitação.
Acompanhamento odontológico	Tratar a retenção da dentição decídua, a presença de dentes supernumerários e a não erupção da dentição permanente. Melhorar a aparência e o processo de mastigação e realizar substituições protéticas, procedimentos cirúrgicos e ortodônticos.
Fonoterapia	Poderá ser necessária durante os períodos de tratamento odontológico.
Acompanhamento otorrinolaringológico	Tratamento agressivo das infecções do seios nasais e do ouvido médio, considerar timpanostomia quando as infecções do ouvido médio são recorrentes. Deve-se avaliar perda auditiva.
Prevenção de complicações primárias	triagem precoce para detecção de baixa densidade mineral óssea a partir da adolescência (e a cada 5-10 anos após). Suplementação preventiva com vitamina D e cálcio deverá ser considerada
Prevenção de complicações secundárias	Planejamento cuidadoso do manejo anestésico devido a anormalidades craniofaciais e dentárias. Consideração de abordagens anestésicas alternativas, incluindo bloqueio neuroaxial, levando em consideração possíveis anormalidades da coluna.
Gerenciamento de gravidez	Monitoramento de mulheres afetadas durante a gravidez por desproporção cefalopélvica.

Prognóstico

- Em geral, os pacientes apresentam um bom prognóstico. Os indivíduos levam uma vida normal, podendo apresentar algumas disfunções dentárias, auditivas e/ou esqueléticas, mas que, na maioria das vezes, podem ser corrigidas.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A DCC é herdada de maneira autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável. A proporção de casos devido a mutações de novo no gene *RUNX2* é cerca de 20-40%. Caso

os pais não forem afetados, o risco de recorrência empírico para os irmãos do paciente é de aproximadamente 1%, devido à possibilidade de mosaïcismo da linha germinativa dos pais.

- A história familiar em CCD pode parecer negativa devido à falta conhecimento do distúrbio nos membros da família. Portanto, indicamos avaliação radiológica e / ou teste genético molecular para pais do probando.
- Caso um dos pais do paciente seja afetado pela doença, o risco de recorrência é de 50% para cada filho do casal. O risco de um paciente com diagnóstico de DCC ter um filho afetado também é de 50%.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 14.2.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com displasia cleidocraniana segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Síndrome de Crane-Heise	Cabeça grande, calvário mal mineralizado, fissura palatina, orelhas displásicas e baixas, clavículas e escápulas hipoplásicas, falanges hipoplásicas/ausentes.	Herança autossômica recessiva, condição letal, restrição de crescimento intrauterino, múltiplas contraturas articulares, anomalias vertebrais e de membros graves com ausência de vértebras cervicais.
Displasia mandíbulo-acral	Baixa estatura, atraso no fechamento das suturas cranianas, hipoplasia mandibular e clavículas displásicas, cabelo escasso na terceira década, articulações progressivamente rígidas, acroosteodisplasia dos dedos das mãos e dos pés com ossificação tardia dos ossos do carpo, micrognatia, perda dentária precoce.	Herança autossômica recessiva, acroosteólise, hiperpigmentação, lipodistrofia, alopecia
Picnodisostose	Baixa estatura, fragilidade óssea, falanges terminais curtas, falha no fechamento das suturas cranianas com persistência de fontanela aberta, radio-opacidade de todos os ossos aumentadas devido ao aumento da densidade do osso trabecular	Herança autossômica recessiva, Osteopetrose, Acrosteólise

Síndrome de Yunis Varon	Fontanelas e suturas abertas, mineralização incomum do crânio, clavículas hipoplásicas.	Herança autossômica recessiva, malformações cerebrais.
Síndrome DAGS	Atraso no fechamento de fontanelas, defeitos cranianos, hipoplasia clavicular	Herança autossômica recessiva, craniossinostose, anomalias anais, lesões cutâneas (poroceratose).
Hipofosfatasia	Defeito generalizado de mineralização com ossificação retardada de múltiplos elementos esqueléticos, crianças com forma infantil podem apresentar crânio com pouca mineralização, suturas cranianas alargadas, costelas curtas e tórax estreito.	Herança autossômica recessiva, perda prematura dos dentes, clavículas menos afetadas, sem dentes supernumerários, Perda prematura de dente decíduo, alterações esqueléticas raquíticas, nefrocalcinose, hipercalcemia

Referências

CATUNDA, Ivson Souza et al . Manifestações maxilomandibulares de interesse odontológico nos pacientes portadores de displasia cleidocraniana. Relato de um caso clínico. Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac., Camaragibe , v. 13, n. 3, set. 2013 .

GUO, Ya-Wun et al. Novel mutation of RUNX2 gene in a patient with cleidocranial dysplasia. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 8, n. 1, p. 1057-1062, 2015.

KANG, et al. Correção da testa deprimida com BoneSource em displasia cleidocranial. . J Craniofac Surg, v. 20, p. 564-6, mar. 2009.

MACHADO, Cíntia de Vasconcellos; PASTOR, Iandira Maria Oliveira; ROCHA, Maria Celina Barreiros Siquara da. Características clínicas e radiográficas da displasia cleidocraniana: relato de caso. **RFO UPF**, Passo Fundo , v. 15, n. 3, dez. 2010 .

MACHOL, Keren; MENDOZA-LONDONO Roberto; LEE Brendan. Cleidocranial Dysplasia Spectrum Disorder. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/>

Mendoza-Londono R, Lee B. Displasia Cleidocranial. 2006 Jan 3 [Atualizado em 29 de agosto de 2013]. Em: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, e outros, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle

(WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/> Stewart PA, Wallerstein R, Moran E, Lee MJ. Diagnóstico pré-natal de displasia cleidocranial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15 : 154-6.

PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer et al . Disostose cleidocraniana: relato de dois casos familiares. **Radiol Bras**, São Paulo , v. 46, n. 6, p. 382-384, Dec. 2013 .

SANTOS, Thiago de Santana et al . Multiple Supernumerary Teeth in a Nonsyndromic 12-Year-Old Female Patient - A Case Report. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto , v. 25, n. 1, p. 79-82, Feb. 2014 .

SERRATINE, Ana Claudina Prudêncio. ROCHA, Roberto. Displasia cleidocraniana - apresentação de um caso clínico. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 36, n. 1, p. 109-112, 2007.

SHAKUNTALA, Bethur Siddaiah et al. Cleidocranial dysplasia presenting with retained deciduous teeth in a 15-year-old girl: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 25, n. 6, p. 1-5, jan. 2012.

STEWART, P. A. et al. Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. **Ultrasound In Obstetrics And Gynecology**, v. 15, n. 2, p.154-156, fev. 2000.

TORO, Bernardita; PÉREZ, Antonieta; FIERRO, Claudia. Disostosis cleidocraneal: Revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico.. **Journal Oral Of Research**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.22-26, 22 jul. 2012. Facultad de Odontología, Universidad de Concepcion.

VISOSKY, et al. Manifestações otorrinolaringológicas da displasia cleidocraneal, concentrando-se nos achados audiológicos. *Laringoscópio*, v. 113, p. 1508-14, 2003.

CATUNDA, Ivson Souza et al . Manifestações maxilomandibulares de interesse odontológico nos pacientes portadores de displasia cleidocraniana. Relato de um caso clínico. *Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.*, Camaragibe , v. 13, n. 3, set. 2013 .

GUO, Ya-Wun et al. Novel mutation of RUNX2 gene in a patient with cleidocranial dysplasia. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 1, p. 1057-1062, 2015.

KANG, et al. Correção da testa deprimida com BoneSource em displasia cleidocranial. *J Craniofac Surg*, v. 20, p. 564-6, mar. 2009.

MACHADO, Cíntia de Vasconcellos; PASTOR, Iandira Maria Oliveira; ROCHA, Maria Celina Barreiros Siquara da. Características clínicas e radiográficas da displasia cleidocraniana: relato de caso. **RFO UPF**, Passo Fundo , v. 15, n. 3, dez. 2010 .

Mendoza-Londono R, Lee B. Displasia Cleidocranial. 2006 Jan 3 [Atualizado em 29 de agosto de 2013]. Em: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, e outros, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/> Stewart PA, Wallerstein R, Moran E, Lee MJ. Diagnóstico pré-natal de displasia cleidocranial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15 : 154-6.

PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer et al . Disostose cleidocraniana: relato de dois casos familiares. **Radiol Bras**, São Paulo , v. 46, n. 6, p. 382-384, Dec. 2013 .

SANTOS, Thiago de Santana et al . Multiple Supernumerary Teeth in a Nonsyndromic 12-Year-Old Female Patient - A Case Report. **Braz. Dent. J.**, Ribeirão Preto , v. 25, n. 1, p. 79-82, Feb. 2014 .

SERRATINE, Ana Claudina Prudêncio. ROCHA, Roberto. Displasia cleidocraniana - apresentação de um caso clínico. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 36, n. 1, p. 109-112, 2007.

SHAKUNTALA, Bethur Siddaiah et al. Cleidocranial dysplasia presenting with retained deciduous teeth in a 15-year-old girl: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 25, n. 6, p. 1-5, jan. 2012.

STEWART, P. A. et al. Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia. **Ultrasound In Obstetrics And Gynecology**, v. 15, n. 2, p.154-156, fev. 2000.

TORO, Bernardita; PÉREZ, Antonieta; FIERRO, Claudia. Disostosis cleidocraneal: Revisión bibliográfica a propósito de un caso clínico.. **Journal Oral Of Research**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.22-26, 22 jul. 2012. Facultad de Odontología, Universidad de Concepcion.

VISOSKY, et al. Manifestações otorrinolaringológicas da displasia cleidocraneal, concentrando-se nos achados audiológicos. *Laringoscópio*, v. 113, p. 1508-14, 2003.

14.3. SÍNDROME DE MARFAN

LARISSA ALEXANDRINO DE OLIVEIRA | LARISSA OLIVEIRA RIBEIRO | VANESSA HOLANDA ARRAIS | ERLANE MARQUES RIBEIRO | ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO

CID10- Q87.4

Epidemiologia

- Prevalência máxima: 6,5/100.000.
- Incidência média anual: 0,19/100.000.
- Acomete ambos os sexos e todos os grupos étnicos de forma semelhante.

Etiologia

- Mutações no gene *FBN1* (localizado na região cromossômica 15q21.1) que codifica a proteína fibrilina-1. Essa proteína é um importante componente das microfibrilas que se ligam à fatores de crescimento para formar a matriz tecidual do tecido conjuntivo, que se distribuem por todo corpo e são particularmente abundantes na aorta, periósteo, áreas de musculatura ciliar e pele, que são as regiões de comprometimento dessa síndrome.

Características Clínicas

Quadro 14.3.1: Características clínicas na displasia cleidocraniana

Órgão ou sistema acometido	Características Clínicas
Crescimento	Alta estatura
Crânio	Dolicocefalia (crânio longo e estreito),
Face	Rosto alongado e estreito, fissuras palpebrais descendentes, hipoplasia malar, micrognatia; retrognatia.
Olhos	Ectopia lentis (subluxação do cristalino); iridodonesse; miopia; córnea plana, aumento do comprimento axial do globo ocular, íris hipoplásica e hipoplasia do músculo ciliar.
Boca e dentes	Palato estreito arqueado, apinhamento dos dentes
Cardiovascular	Aneurisma de aorta (principalmente da raiz); regurgitação e/ou dissecação de aorta; prolapso da valva mitral ou tricúspide; calcificação do anel mitral; regurgitação mitral; arritmia ventricular; fibrilação atrial; insuficiência cardíaca congestiva; cardiomiopatia dilatada; dilatação do tronco pulmonar

Pele, tegumento e músculos	Estrias atróficas; Diminuição da gordura subcutânea e da massa muscular, hérnia inguinal.
Pulmonar	Alargamento dos espaços aéreos distais com ou sem bolhas (geralmente apicais); Pneumotórax espontâneo.
Sistema esquelético	Excesso de crescimento linear dos ossos longos; aracnodactilia; deformidade do tórax (pectus carinatum, pectus excavatum ou assimetrias do tórax); frouxidão articular leve a moderada; sinais do punho e do polegar positivos (Figura 1); deformidade da coluna vertebral (escoliose e lordose torácica); pés planos e valgus; extensão reduzida dos cotovelos; protrusão acetabular;
Sistema nervoso	Ectasia dural; cistos aracnóides da coluna vertebral ou divertículos.

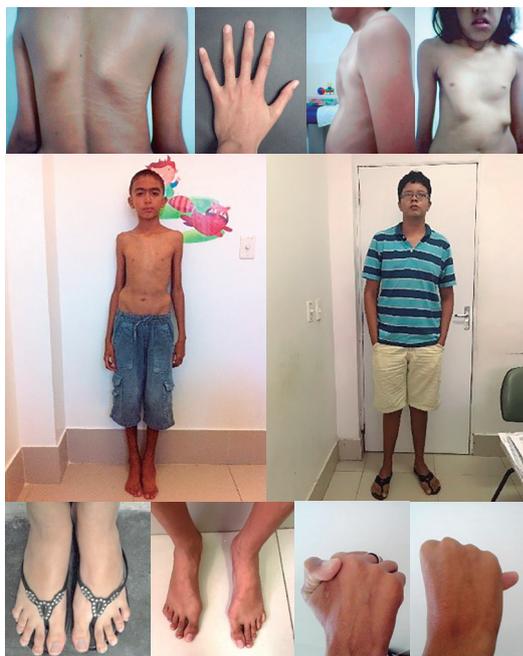
- Sinal do polegar (ou sinal de Steinberg): Solicita-se ao paciente que dobre o polegar com a mão fechada, caso a falange distal do polegar ultrapasse a região palmar do paciente, o sinal é positivo.
- Sinal do punho (ou sinal de Walker-Murdoch): Solicita-se ao paciente que segure um dos punhos com a mão oposta, caso o polegar e o quinto dedo da mão se sobrepuserem, o sinal é positivo.

Crítérios Diagnósticos

- O diagnóstico da síndrome de Marfan baseia-se em critérios clínicos definidos (a nosologia de Ghent), desenvolvido por especialistas para facilitar o reconhecimento desta síndrome, aconselhamento genético e tratamento. Em 2010, um painel internacional revisou esses critérios, sendo definidos atualmente como:
- Na ausência de histórico familiar, a presença de uma ou mais das seguintes características é suficiente para o diagnóstico de síndrome de Marfan:
 - Diâmetro da aorta $Z \geq 2$ ou dissecação da raiz da aorta E ectopia lentis*;
 - Diâmetro da aorta $Z \geq 2$ ou dissecação da raiz da aorta E uma mutação causal no gene *FBN1*;
 - Diâmetro da aorta $Z \geq 2$ ou dissecação da raiz aórtica E escore sistêmico ≥ 7 ;
 - Ectopia lentis E uma mutação causal de *FBN1* como definida acima que foi identificada em um indivíduo com aneurisma de aorta.
- Na presença de histórico familiar, a presença de uma ou mais das seguintes características é suficiente para o diagnóstico de síndrome de Marfan:
 - Ectopia lentis
 - Escore sistêmico ≥ 7 pontos*
 - Diâmetro da aorta $Z \geq 2$ acima de 20 anos, $Z \geq 3$ abaixo de 20 anos ou dissecação da raiz da aorta*

- Para os critérios com asterisco (*): o diagnóstico de síndrome de Marfan pode ser feito apenas na ausência de características discriminatórias da síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz ou síndrome de Ehlers-Danlos vascular ou após realizado o estudo dos genes *TGFBR1* e *TGFBR2*, bioquímica do colágeno ou teste do gene *COL3A1*, se indicado.
- Escore sistêmico:
 - Sinal de pulso E polegar: 3 pontos (sinal de pulso OU polegar: 1 ponto)
 - Deformidade do pectus carinatum: 2 pontos (pectus excavatum ou assimetria torácica: 1 ponto)
 - Deformidade em pé plano: 2 pontos (pes planus: 1 ponto)
 - Pneumotórax espontâneo: 2 pontos
 - Ectasia dural: 2 pontos
 - Protrusão acetabular: 2 pontos
 - Redução da relação segmento superior / segmento inferior E aumento da extensão / altura do braço E escoliose leve: 1 ponto
 - Escoliose OU cifose toracolombar: 1 ponto
 - Extensão reduzida do cotovelo (≤ 170 graus com extensão total): 1 ponto
 - Pelo menos três das cinco características a seguir: dolicocefalia (índice cefálico reduzido ou relação largura / comprimento da cabeça), enoftalmia, fissuras palpebrais descendentes, hipoplasia malar, retrognatia: 1 ponto.
 - Estrias da pele: 1 ponto
 - Miopia > 3 dioptrias: 1 ponto
 - Prolapso da válvula mitral (todos os tipos): 1 ponto

Figura 14.3.1: Características clínicas de pacientes com S. Marfan



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

- Apesar do diagnóstico ser clínico, é possível fazer testes moleculares confirmatórios para a doença, que podem ajudar no diagnóstico intra-útero nos casos em que a variante patológica é conhecida.

Exames mais importantes:

- Avaliação oftalmológica para detectar miopia e/ou ectopia do cristalino e ecocardiografia para detectar prolapso da válvula mitral e/ou dilatação da raiz da aorta.
- Os exames de imagem para detectar alterações esqueléticas devem ser solicitados pelo ortopedista.
- Para o diagnóstico de ectasia dural é recomendada a RNM de coluna total.
- O pneumotórax espontâneo pode ser diagnosticado através do Rx simples de tórax em PA/perfil.

Tratamento

O paciente deverá ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar, incluindo as especialidades de genética clínica, ortopedia, cardiologia, odontologia, profissionais relacionados à saúde mental, assistência social, dentre outros.

Quadro 14.3.2: Manejo clínico da S. Marfan segundo seus objetivos

Manejo clínico	Objetivo
Avaliação oftalmológica	Exame oftalmológico anual deve incluir uma avaliação específica para erros de refração, glaucoma e catarata.
Avaliação ortopédica	Indivíduos com escoliose grave ou progressiva devem ser seguidos por um ortopedista.
Avaliação cardiovascular	A ecocardiografia anual para monitorizar aorta ascendente é indicada quando a dimensão aórtica é relativamente pequena e a taxa de dilatação aórtica é relativamente lenta e mais frequentemente quando o diâmetro da raiz da aorta $> 4,5$ cm em adultos ou a taxa de dilatação da aorta excede $\sim 0,5$ cm por ano, ou está presente regurgitação aórtica significativa. Avaliações frequentes são indicadas com disfunção ventricular ou valvar grave ou progressiva ou com arritmia documentada ou suspeitada. Iniciar a vigilância intermitente de toda a aorta com TC ou RNM na idade de adulto jovem e anualmente se histórico de substituição ou dissecação da raiz da aorta.
Tratamento farmacológico	Medicamentos que reduzem o estresse hemodinâmico na parede aórtica, como betabloqueadores ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são rotineiramente prescritos. Geralmente é iniciado no momento do diagnóstico ou após avaliação da dilatação progressiva da raiz da aorta, mesmo na ausência de um diagnóstico definitivo com objetivo de diminuir a pressão arterial, a contratilidade, a tensão da parede aórtica e, com isso, redução dos riscos de dissecação e ruptura

Tratamento cirúrgico da raiz da aorta	A medida máxima se aproxima de 5,0 cm; taxa de aumento do diâmetro da raiz da aorta aproxima-se de 0,5-1,0 cm por ano; OU há regurgitação aórtica grave e progressiva.
Psicólogo/psiquiatra/assistente social	Melhorar qualidade de vida
Odontologia	Acompanhamento de rotina com ênfase nas alterações ortodônticas frequentemente encontradas na síndrome

Considerando os riscos cardiovasculares, é desaconselhado a prática de esportes de contato, exercícios isométricos, ou atletismos de caráter competitivo, sendo preferidas atividades aeróbicas realizadas com moderação.

Prognóstico

- Depende das complicações.
- A maior causa de morte prematura é a insuficiência cardíaca causada por regurgitação valvar ou dissecação e ruptura da aorta.
- Se o paciente apresentar acompanhamento regular e for devidamente tratado de acordo com suas necessidades, sua expectativa de vida pode ser próxima à da população geral.
- A síndrome não afeta a inteligência.
- Os problemas cardiovasculares que podem evoluir com graus variados de gravidade durante a gravidez.
- O risco de mortalidade materna na gestação decorre do comprometimento da parede da raiz da aorta, que resulte em formação de aneurisma, ruptura ou dissecação.
- A gravidez é contraindicada quando há insuficiência cardíaca prévia e dilatação da aorta com diâmetro > 40 mm, medida pela ecocardiografia, por aumentar o risco de dissecação.
- As mulheres com valva aórtica anormal ou dilatação aórtica podem apresentar até 50% de mortalidade associada à gestação. As que não apresentam essas alterações e que tenham um diâmetro da raiz aórtica < 40 mm têm uma mortalidade inferior a 5%. Entretanto, mesmo em pacientes que preenchem esses critérios ecocardiográficos, deve ser dada atenção especial aos sinais e sintomas de dissecação aórtica.
- Como recomendações para assistência pré-natal, usa-se em casos de manifestação clínica importante de doença cardiovascular e diâmetro de raiz da aorta > 40 mm indicar a interrupção da gestação.

Aconselhamento Genético

- Aproximadamente 75% dos indivíduos com síndrome de Marfan têm um dos pais afetados e

os outros 25% têm o defeito como resultado de uma nova mutação genética. Isso faz com que seja importante avaliar a mãe e o pai, a fim de buscar manifestações da síndrome através de um abrangente exame físico, uma avaliação oftalmológica e um ecocardiograma.

- Se um dos pais é afetado, o risco de nascer uma criança com a síndrome é de 50%. No entanto, se uma criança afetada nasce de pais clinicamente não afetados, provavelmente houve uma nova mutação no probando. Nessa situação, o risco de recorrência em uma nova gestação para os pais do paciente é baixo, mas acima do risco da população geral, devido a casos relatados (mas raros) de mosaicismo na linhagem germinativa de um dos pais.
- Para famílias com a mutação já identificada, existe a possibilidade de fazer o diagnóstico genético pré-natal, assim como já existe a possibilidade de fazer o Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI) que visa detectar nos embriões a mutação familiar conhecida com o objetivo de implantar apenas os embriões sem a mutação genética.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 14.3.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com S. Marfan segundo suas semelhanças e diferenças

Diagnóstico Diferencial	Semelhanças	Diferenças
Homocistinúria	Miopia severa, luxação do cristalino, glaucoma, alongamento das extremidades	Eventos aterotrombóticos, osteoporose
Fenótipo de MASS	Prolapso valvular, dilatação aórtica, anomalias esqueléticas	Estrías na pele, extremidades alongadas, deformidades torácicas
Ehler-Danlos tipo IV	Aneurisma da aorta	Distúrbios hemorrágicos, aumento de contusões, pele fina
Síndrome De Klinefelter	Magro, estatura elevada, extremidades longas	Esterilidade, ginecomastia

REFERÊNCIAS

BARRETO, Maurício Menna. **Síndrome de Marfan**. 2002. 74 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre, 2002. Cap. 74

DEAN, John C S. **Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. : clinical diagnosis and management**. European Journal Of Human Genetics, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 724-733, 9 maio 2007. Springer Science and Business Media LLC.

GROTH, Kristian A. et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. **L. Orphanet Journal Of Rare Disease**. Londres, p. 1-10. out.2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631233>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

JORDE, LYNN B. CAREY, JOHN C. et al. **Genética Médica**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier,2010. Cap.4,pag. 70-73.

KUMAR, VINAY; ABBAS, ABUL K. Doenças genéticas. In: KUMAR, VINAY et al. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**.8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier,2010. Cap.5, pag. 144-145.

LOEYS, B. L.; DIETZ, H. C.; BRAVERMAN, A. C.; CALLEWAERT, B. L.; BACKER, J. de; DEVEREUX, R. B.; HILHORST-HOFSTEE, Y.; JONDEAU, G.; FAIVRE, L.; MILEWICZ, D. M.. **The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome**. Journal Of Medical Genetics, [s.l.], v. 47, n. 7, p.476-485, 30 jun. 2010. BMJ.

MARX, Miguel et al. Síndrome de Marfan. **Id On Line Multidisciplinary And Psychology Journal**, Recife, v. 10, n. 33, p.1-19, 01 jan. 2017. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/633/890>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

PEREZ, Ana Beatriz Alvarez; CARVALHO, Antonio Carlos. **Síndrome de Marfan**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015. 236 p.

PROCKOP, J. DARWIN; BATEMAN, JOHN. Distúrbios hereditários do tecido conectivo. In: HARRISON T.R. et al. **Harrison: Medicina Interna**. 18ª ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora Limitada, 2013.Volume II.Cap. 363, pag. 3212-3213.

PyeritzRE .TheMarfan syndrome. In Royce PM, Steinmann B (eds). **Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetics and Medical Aspects**. Wiley-Liss, New York. Pag. 137.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. **Marfan Syndrome**; MFS. Entry No: 154700. Editado em 27/11/2019. Disponível em: <https://omim.org/entry/154700> Acesso em: 03 abr. 2020.

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene.**Nature** ,1991;352:337-339

JORDE, LYNN B. CAREY, JOHN C. et al. **Genética Médica**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier,2010. Cap.4,pag. 70-73.

KUMAR, VINAY; ABBAS, ABUL K. Doenças genéticas. In: KUMAR, VINAY et al. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**.8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier,2010. Cap.5, pag. 144-145.

MARX, Miguel et al. Síndrome de Marfan. **Id On Line Multidisciplinary And Psychology Journal**, Recife, v. 10, n. 33, p.1-19, 01 jan. 2017. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/633/890>>. Acesso em: 18 mar. 2017.

14.4. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

DIANA LACERDA PEREIRA | ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q78.0

Epidemiologia

- Incidência global = 1:10 000 nascimentos.

Etiologia

Mutações nos genes do colágeno do tipo 1 (*COL1A1* e *COL1A2*) são responsáveis por cerca 90% dos casos de Osteogênese Imperfeita (OI) os quais foram classificados em quatro tipos principais com base na apresentação clínica e nos achados radiográficos:

- OI clássica não deformante com esclera azul (OI tipo I)
- OI letal perinatal (OI tipo II)
- OI progressivamente deformante com esclera normal (OI tipo III)
- Variável comum da OI com esclera normal (OI tipo IV)

A penetrância da doença é de 100%, embora a expressividade do fenótipo possa variar consideravelmente, mesmo na mesma família.

A proteína do colágeno do tipo 1 corresponde ao principal componente responsável pela estabilidade da estrutura óssea. É constituída por 3 unidades e apresenta uma estrutura de tripla hélice, sendo formada a partir de um precursor proteico, o procolágeno.

Duas das três subunidades são classificadas com cadeias pro- α 1 e são codificadas pelo gene *COL1A1*, e a terceira subunidade, a cadeia pro- α 2 é codificada pelo gene *COL1A2*. Logo que a proteína é estruturada em tripla hélice, ela se move do retículo endoplasmático e para o complexo de Golgi sendo secretada pela célula.

Após, o procolágeno é clivado por proteases em suas extremidades. Essa clivagem resulta em uma proteína madura, o colágeno tipo 1, o qual se organiza em fibras, que reagem com moléculas adjacentes fora da célula para formar ligações covalentes cruzadas que formam a tensão nas fibras.

Quando o colágeno do tipo 1 é defeituoso, os ossos perdem grande parte da força e tornam-se frágeis e, conseqüentemente, facilmente fraturáveis.

Além dos tipos I a IV, já foram descritos diversos outros tipos de OI (quadro 14.4.1) causados por mutações em diversos outros genes. A grande maioria desses casos raros apresentam herança autossômica recessiva, exceto da OI do tipo V, que apresenta herança autossômica dominante.

Quadro 14.4.1: Tipos de osteogênese imperfeita

Tipo de OI	Gene	Herança	Fenótipo	Tipo de OI	Gene	Herança	Fenótipo
I	COL1A1 ou COL1A2	AD	Brando	IX	PIIB	AR	Grave/letal
II	COL1A1 ou COL1A2	AD	Grave/letal	X	SERPINH1	AR	Grave, não letal
III	COL1A1 ou COL1A2	AD	Grave, não letal	XI	FKBP10	AR	Grave, não letal
IV	COL1A1 ou COL1A2	AD	Moderado	XII	SP7	AR	Grave, não letal
V	IFITM5	AD	Moderado/ grave	XIII	BMP1	AR	Grave, não letal
VI	SERPINF1	AR	Grave, não letal	XIV	TMEM38B	AR	Grave, não letal
VII	CRTAP	AR	Grave, não letal	XV	WNT1	AR	Grave, não letal
VIII	LEPRE1 (P3H1)	AR	Grave/letal	XVI	CREB3L1	AR	Severo, não letal

Manifestações clínicas

Dentre as manifestações clínicas possíveis temos:

- Fraturas excessivas, atípicas ou espontâneas
- Deformidades ósseas
- Baixa estatura
- Escoliose
- Esclera azulada ou acinzentada
- Deformidades basilares do crânio, que podem causar compressão nervosa e, portanto, sintomas neurológicos

- Perda auditiva progressiva pós-puberal
- Dentinogênese imperfeita (dentes opalescentes que se desgastam rapidamente)
- Frouidão ligamentar outros sinais de anormalidade do tecido conjuntivo
- Presença de ossos wormianos (ossos pequenos ao longo das suturas cranianas)
- Deformidade de tórax
- Clinodactilia (curvatura anormal dos dedos)

Figura 14.4.1: Características clínicas de pacientes com osteogênese imperfeita



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Quadro 14.4.2: Fenótipo dos quadros de osteogênese imperfeita segundo a gravidade clínica

Gravidade clínica	Fenótipo
Branda	→ A quantidade de fraturas que esses indivíduos têm durante a vida é variável, mas usualmente não tem fraturas antes de começar a engatinhar ou a andar. As fraturas tendem a diminuir após a puberdade. Entretanto, as mulheres após a menopausa têm mais chance de terem osteoporose → A deformidade é mínima → A estatura é usualmente normal → Podem ter perda auditiva prematura
Moderada-grave	→ Aumento na frequência das fraturas → Podem apresentar cifoescoliose → Deformidades ósseas de grau leve a moderado → Assim como a branda, desenvolvem osteoporose e tem perda auditiva mais precocemente → A hiper mobilidade das juntas pode gerar dor Obs: Dentro do grau grave-moderado, alguns subtipos têm sintomas específicos, por exemplo, os pacientes com o tipo 3 podem ter anomalias cardiovasculares, pacientes com o tipo XV podem ter atraso no desenvolvimento e problemas de aprendizado
Letal perinatal	→ Comumente morrem ainda no útero, mas podem chegar até a primeira infância

Diagnóstico

- O diagnóstico poderá ser realizado através da história clínica, exame físico e avaliação radiológica e/ou

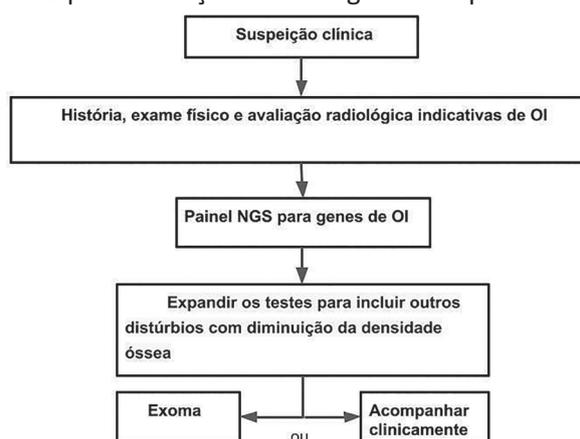
Figura 14.4.1: Achados radiológicos de pacientes com osteogênese imperfeita



Fonte: arquivo pessoal com permissão

- Através do sequenciamento genético. Devido ao melhor custo benefício, poderá ser solicitado um painel de genes que contemplem os genes de OI pela técnica de sequenciamento de nova geração.
- Caso o resultado do painel seja negativo poderá prosseguir para investigação de outros distúrbios que apresentem diminuição da densidade óssea (que poderá ser realizado através do sequenciamento do exoma, devido a um melhor custo benefício)

Fluxograma 14.4.1: Algoritmo de teste recomendado para avaliação da osteogênese imperfeita.



Fonte: Modificado de Basel & Steiner, 2009

Diagnóstico pré-natal

O exame ultrassonográfico pré-natal, realizado em um centro com experiência no diagnóstico de OI, realizado na idade gestacional adequada, pode ser uma ferramenta valiosa para suspeita diagnóstica pré-natal de OI.

Normalmente, o exame ultrassonográfico detecta apenas as formas letais e mais graves de OI antes das 20 semanas de gestação; formas mais leves podem ser detectadas mais tarde na gravidez, quando ocorrem fraturas ou deformidades,

Nas OI letais as anomalias ósseas podem ser observadas já no primeiro pelo exame ultrassonográfico na 13 a 14 semana de gestação. Às 16 semanas, o comprimento do fêmur costuma demorar duas ou mais semanas, a mineralização calvarial está praticamente ausente e as costelas geralmente identificam fraturas.

Na OI do tipo III, o comprimento do membro geralmente começa a cair abaixo da curva de crescimento entre 17 e 18 semanas de gestação; exames de ultra-som em série são necessários para confirmar a tendência.

Uma vez que a variante causadora de OI foi identificada em um membro da família afetado, são possíveis testes pré-natais para uma gravidez com risco aumentado. Caso seja o primeiro caso da família pode-se fazer um teste molecular mais abrangente como um painel genético ou sequenciamento do exoma.

Tratamento

O paciente deverá ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar, incluindo as especialidades de genética clínica, ortopedia, endocrinologista, medicina de reabilitação, odontologia, otorrinolaringologia e profissionais relacionados à saúde mental, fisioterapia, terapia ocupacional, assistência social, dentre outros.

A terapia deverá ser individualizada, dependendo da gravidade, grau de comprometimento e idade do indivíduo afetado.

Objetivos do tratamento: Reduzir a frequência das fraturas, reduzir deformidades, minimizar a dor e maximizar a mobilidade

Quadro 14.4.3: Manejo clínico na osteogênese imperfeita e seus objetivos

Manejo clínico	Objetivo
Avaliação ortopédica	Avaliar uso de órteses, manejo clínico/cirúrgico das fraturas
Fisioterapia e Terapia ocupacional	Avaliar e minimizar atrasos motores, maximizar a estabilidade óssea, melhorar a mobilidade, prevenir contraturas, auxiliar no fortalecimento muscular; avaliar necessidade de dispositivos de mobilidade e controle da dor.
Avaliação auditiva	Avaliar perda auditiva a partir dos cinco anos de idade em intervalos de três a cinco anos e, quando detectada, realizar o acompanhamento conforme indicado
TC ou RNM de Crânio	Avaliar invaginação basilar caso haja sinais ou sintomas neurológicos associados
Psicólogo/psiquiatra/assistente social	Melhorar qualidade de vida

Tratamento farmacológico com bifosfonados	Para crianças com OI grave. Inibem a reabsorção óssea, Melhora da densidade óssea e estatura.
Avaliação Odontológica	Frequência de duas vezes/ano com início já na primeira infância para aqueles com risco para dentinogênese imperfeita; manter a dentição primária e permanente comoclusão funcional, a saúde gengival ideal e a aparência geral

- Prevenção de complicações secundárias: durante a anestesia geral, o posicionamento adequado na mesa da sala de cirurgia e o uso de amortecimento, como espuma de caixa de ovo, podem ajudar a evitar fraturas.
- Agentes / circunstâncias a serem evitados: esportes de contato

Aconselhamento Genético/Risco de Recorrência

Para os pais de um probando:

- Muitos indivíduos diagnosticados com as formas mais leves de OI (tipo I e alguns do tipo IV) têm um dos pais afetados.
- As recomendações para a avaliação dos pais de um probando com uma mutação patogênica aparente *de novo* incluem o exame clínico dos pais e testes genéticos moleculares se a variante no probando tiver sido identificada.
- Praticamente 100% dos probandos com OI dos tipos II e III representam casos esporádicos e possuem uma mutação *de novo* ou, de forma mais rara, uma variante patogênica herdada de um progenitor com mosaïcismo somático e / ou germinal.
- Se a variante causal encontrada no probando não for detectada em nenhum dos progenitores, as explicações possíveis incluem uma variante *de novo* no probando ou um nível muito baixo de mosaïcismo somático que inclui a linha germinativa em um progenitor.
- Nos casos de OI que apresentem herança autossômica recessiva, os pais são muito provavelmente portadores heterozigotos para as mutações detectadas no probando. O teste genético para detecção do *status* de portador heterozigoto poderá ser realizado.

Filhos de um probando.

- Cada filho de um indivíduo com uma forma dominante de OI tem 50% de chance de herdar a mutação patogênica.
- Os filhos de um indivíduo com uma forma recessiva de OI com certeza serão portadores de uma mutação, porém para apresentar a doença deverá receber uma outra mutação oriunda do outro genitor.

Outros membros da família

- O risco para outros membros da família depende

do status dos pais do probando: se um dos pais é afetado, seus familiares estão em risco.

- No caso dos de OI de herança recessiva o risco maior será relacionado com os irmãos do propando, que também terá de 25% de apresentar a doença.

Prognóstico

O prognóstico da doença varia conforme a gravidade clínica, ou seja, depende do tipo de OI.

- **Branda:** Poucas fraturas, sem deformidades de ossos longos e expectativa de vida normal
- **Moderado-grave:** Têm um risco de mortalidade maior que a população em geral.
- **Letal/periletal:** Falece antes do nascimento ou logo após. Em geral, não chega a sobreviver na primeira infância.

Diagnósticos Diferencial

Quadro 14.4.4: Diagnóstico diferencial de osteogênese imperfeita segundo suas semelhanças e diferenças

Diagnóstico diferencial	Semelhanças	Diferenças
Abuso infantil	Elas podem sofrer traumas similares aos de uma OI moderada-severa	Sem história familiar Sem escoliose Não há perda da audição Não há retardo do crescimento
Raquitismo	Causa retardo do crescimento deformidades ósseas Formação anormal dos dentes Mineralização deficiente dos ossos	Sem anormalidade na esclera Não há anormalidades na audição Os achados radiográficos são muito característicos no raquitismo (sinal da bola na xícara)
Osteomalacia	Dor óssea Fraturas por insuficiência	Sem perda da audição Sem alterações na esclera
Síndrome de Bruck	Antes era chamada de OI com contraturas	Presença de contraturas
Síndrome de osteoporose-pseudoglioma	Era chamada de forma ocular da OI	Cegueira no início da infância Presença do pseudoglioma
Displasia fibrosa poliostótica	Presença de fraturas Deformidade óssea	Raio-x em vidro fosco
Hipofosfatase	Alterações dentárias	Dor muscular Rigidez e fraqueza muscular dos membros inferiores

REFERÊNCIAS

BASEL D et al., Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med.* 2009; V. 11, p. 375–85.

BEARY, J. F. CHINES, A. K. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis. 2019. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/>

[contents/osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-diagnosis?search=osteogenesis%20imperfecta&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-diagnosis?search=osteogenesis%20imperfecta&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1) > Acesso em 4 de abril de 2020.

BEARY, J. F. CHINES, A. K. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. 2019. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-and-prognosis?search=osteogenesis%20imperfecta&source=search_result&selectedTitle=2~76&usage_type=default&display_rank=2 > Acesso em 4 de abril de 2020

KEELS, M. A. TATAKIS, D. N., Periodontal disease in children: Associated systemic conditions. 2019. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/periodontal-disease-in-children-associated-systemic-conditions?sectionName=HYPOPHOSPHATASIA&search=osteogenesis%20imperfecta&topicRef=2943&anchor=H11&source=see_link#H11 >. Acesso em 4 de abril de 2020.

MARINI, J. C. et al, Osteogenesis Imperfecta, *Nature Reviews: Disease Primers*, V. 3, n. 17052, 2017.

PALOMO, T. VILAÇA, T. LAZARETTI-CASTRO, M. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, V. 24, n. 6, p. 381-388, 2017

SCHERL, S. A. Differential diagnosis of the orthopedic manifestations of child abuse. 2020. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-the-orthopedic-manifestations-of-child-abuse?search=osteogenesis%20imperfecta&source=search_result&selectedTitle=4~76&usage_type=default&display_rank=4 > Acesso em 4 de abril de 2020

STEINER, R. D. BASEL, D., COL1A2/2 Osteogenesis Imperfecta, 2005 Jan 28 [Updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>

TIS, J. E. Nonmalignant bone lesions in children and adolescents. 2020. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nonmalignant-bone-lesions-in-children-and-adolescents?sectionName=Fibrous%20dysplasia&search=osteogenesis%20imperfecta&topicRef=2943&anchor=H22&source=see_link#H22 > Acesso em 4 de abril de 2020.

14.5. CUTIS LAXA

MARIA AMÉLLYA NUNES DINIZ | CAMILA XIMENES PINTO | ERLANE MARQUES RIBEIRO | ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO

CID-10: Q82.8

Epidemiologia

- Incidência= 1-2:400.000 nascidos vivos.
- Acomete homens e mulheres, diferentes raças/

Manifestações clínicas

Quadro 14.5.1: Fenótipo dos tipos de Cutis Laxa Hereditária Autossômica Dominante

Tipo	Gene	Pele	Cardiorespiratórias	Musculoesqueléticas	Neurológicas	Outras
AD1	<i>ELN</i>	Início: nascimento a puberdade pele frouxa e redundante envelhecimento precoce flacidez de pálpebras sem hiperelasticidade cicatrização normal queixo caído hérnia inguinal	regurgitação em válvula mitral e aórtica estenose da artéria pulmonar aneurisma da aorta bronquiectasia enfisema pulmonar	divertículos gastrointestinais	Inteligência normal	Formas leves
AD2	<i>FBLN5</i>	Início: nascimento e melhora com a idade pele frouxa e redundante dobras na pele em abdome e braços com hiperelasticidade enrugada no dorso das mãos e pulsos	insuficiência mitral	escoliose		
AD3	<i>ALDH18A1</i>	hérnias pele fina e translúcida, frouxa e enrugada, Alterações metabólicas: - Diminuição dos níveis de ornitina - Níveis reduzidos de arginina - Diminuição dos níveis de prolina	válvula aórtica fina e translúcida com insuficiência aórtica	osteopenia estenose do forame magno atraso no fechamento de fontanelas ossos wormianos curvatura anormal da coluna vertebral luxação do quadril hipelasticidade articular, polegares aduzidos dedos cerrados pés tortos pés calcaneovalgus	microcefalia atraso no desenvolvimento neurológico hipotonia reflexos tendinosos hiperativos tortuosidade dos vasos cranianos alterações comportamentais TEA	Restrição de crescimento pré e pós-natal dismorfismos faciais anomalias oculares (catarata congênita, opacidade corneana, estrabismo) dificuldades alimentares agenesia renal unilateral

Quadro 14.5.2: Manifestações clínicas dos tipos de Cutis Laxa Hereditária autossômica recessiva

Tipo	Gene	Pele	Cardiorespiratório	Musculoesquelético	Neurológico	Outras
AR1A	<i>FBLN5</i>	flacidez de bochechas, hérnia inguinal, pele redundante frouxa, dobras excessivas na pele, cicatrização normal, sem hiperelasticidade da pele.	estenose aórtica supra-avalvar, tortuosidade vascular, aneurisma da aorta ascendente, infecções respiratórias recorrentes enfisema pulmonar, hérnia diafragmática	pectus excavatum, divertículos da bexiga, fraturas congênicas, flexibilidade das articulações, aracnodactilia	microcefalia	oligodrâmnio pré-natal crescimento fetal excessivo
AR1B	<i>EFEMP2</i>	fragilidade vascular, vascularização aumentada na derme superior, hérnia inguinal, pele aveludada, cicatrizes normais, cutis laxa relativamente leve	miocárdio espessado, bradicardia, aneurismas arteriais, tortuosidade arterial, tortuosidade venosa, estenoses arteriais enfisema pulmonar aneurisma aórtico podendo causar compressão das vias aéreas. anormalidades vasculares graves	pectus excavatum, diafragma hipoplásico, hérnia diafragmática hiper-mobilidade articular, fraturas ao nascer aracnodactilia contraturas do terceiro ao quinto dedo das mãos	microcefalia, hipotonia hemorragia cerebral	oligodrâmnio pré-natal, crescimento fetal excessivo dismorfismos faciais

grupos étnicos

- Sem prevalência de sexo.

Etiologia

- Cutis Laxa Hereditária (CLH) é resultante da escassez de fibras elásticas devido a erros inatos de síntese de elastina e defeitos estruturais de proteínas da matriz extracelular decorrente de mutação em vários genes.

AR1C ou Síndrome de Urban-Rifkin-Davis	LTBP4	hérnia umbilical, hérnia inguinal	anomalias cardiovasculares (estenose da artéria pulmonar, forame oval patente), laringomalácia traqueomalácia, broncomalácia, enfisema pulmonar, pulmão hipoplásico hérnia de diafragma ou eventração	fontanelas alargadas, primeiro e segundo pododáctilos amplamente espaçados divertículos intestinais prolapso retal divertículos da bexiga, flexibilidade das articulações	hipotonia	Atraso no crescimento pós-natal, dismorfismos faciais, refluxo gastroesofágico, estenose pilórica, tortuosidade intestinal, hidronefrose
ARIIA ou do tipo Debré	ATP6V0A2	pele redundante e frouxa, dobras excessivas na pele, cabelos escassos e quebradiços, lipodistrofia, as alterações cutâneas tendem a melhorar com a idade		fechamento tardio da fontanela, fontanela anterior alargada, luxação congênita do quadril,	microcefalia atraso no desenvolvimento motor e intelectual, hipotonia, convulsões alterações em sistema nervoso (lissencefalia, paquigiria, malformação de dandy-walker, polimicrogiria),	Crescimento intrauterino restrito dismorfismos faciais, anomalias oculares (miopia e estrabismo), problemas alimentares na infância perda auditiva. Alterações metabólicas: - Focagem isoeletrica da transferrina sérica anormal - Defeito na N e O-glicosilação
ARIIB	PYCR1	pele redundante frouxa do dorso das mãos e pés e parede abdominal anterior, redução da elasticidade da pele, pele enrugada, veias proeminentes	ausência de tortuosidade vascular	fontanela grande, hiperextensibilidade articular, osteopenia, escoliose, luxação congênita do quadril, encurvamento de ossos longos, dígitos longos, polegar aduto,	microcefalia, atraso no desenvolvimento, agenesia de corpo caloso, hidrocefalia	Restrição de crescimento pré e pós-natal, dismorfismos faciais, refluxo gastroesofágico
ARIIC	ATP6V1E1	hérnia inguinal bilateral, enrugamento generalizado da pele, gordura subcutânea esparsa	dilatação grave da raiz da aorta ascendente, hipertrofia biventricular moderada, dilatação leve do ventrículo direito, redução da complacência diastólica do ventrículo direito, ventrículo direito hipoplásico, estenose da válvula tricúspide, insuficiência aórtica, prolapso da válvula mitral, artéria pulmonar hipoplásica, defeito do septo atrial, bloqueio incompleto do ramo direito), laringomalácia, pneumotórax bilateral,	habitus marfanóide flexibilidade das articulações, luxações recorrentes da articulação temporomandibular, cifoescoliose displasia do quadril, contraturas em flexão de joelhos, mãos cerradas, desvio ulnar dos dedos, pés chatos, atrofia muscular força muscular reduzida,	hipotonia	Baixa estatura e baixo peso face progeróide, dismorfismos faciais, criptorquidia bilateral Alterações metabólicas: Padrão de focagem isoeletrico de transferrina anormal- - Diminuição da tetrassialotransferrina - Aumento da disialotransferrina - Aumento da trisialotransferrina
ARIID	ATP6V1A	hérnia inguinal, enrugamento generalizado da pele, distribuição anormal de gordura	defeito do septo atrial, aorta ascendente dilatada, arco aórtico tortuoso insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, leve hipertrofia do septo interventricular, intervalo QT, Bloqueio incompleto de ramo direito	Habitus marfanóide, contraturas de flexão de todas as articulações, quadris deslocados, camptodactilia	hipotonia, convulsões, atraso na fala, atraso motor, alterações em SNC (ventrículos cerebrais aumentados com envolvimento da substância branca, gliose parietooccipital periventricular espessamento difuso do córtex cerebral, corpo caloso fino.	dismorfismos faciais, face progeróide, catarata bilateral, micropênis criptorquidia bilateral Alterações metabólicas: - Glicosilação sérica anormal

ARIIIA ou Síndrome de Barsity	<i>ALDH18A1</i>	aparência envelhecida, hérnias umbilical e ou/inguinal, pele fina e translúcida, vasos sanguíneos proeminentes, distribuição anormal de gordura, nádegas e coxas		pectus escavatum idade óssea atrasada, articulações hiperextensíveis e/ou deslocadas, ossos wormianos, suturas cranianas amplas, escoliose, luxação congênita do quadril, polegares aduzidos, punhos cerrados, pés equinovarus, pés calcaneovalgus	atraso no desenvolvimento, hipotonia, movimentos atetóides, hiperreflexia, convulsões.	Restrição de crescimento pré e pós-natal, dismorfismos faciais, cabelos esparsos anomalias oculares (catarata, opacidade corneana, estrabismo, miopia e retinopatia em sal e pimenta), criptorquidia
ARIIIB ou síndrome de Barsity	<i>PYCR1</i>	pele fina, enrugada e translúcida, hérnia inguinal bilateral	raiz aórtica dilatada	fontanelas largas, contraturas em flexão de membros superiores, pés chatos luxação das articulações do quadril osteoporose, fraturas	atraso de fala movimentos atetóides e deficiência intelectual moderada	Baixo peso e comprimento ao nascer dismorfismos faciais anomalias oculares (glaucoma congênito e esclera azul), criptorquidia, estenose pilórica hipertrófica idiopática,

Quadro 14.5.3: Fenótipo dos tipos de Cutis Laxa Hereditária Ligada ao X

Tipo	Gene	Cabeça e pescoço	M musculoesquelético
Síndrome do corno occipital	<i>ATP7A</i>	cutis laxa generalizada dismorfismos faciais pescoço longo hipotensão ortostática artérias carótidas tortuosas e alongadas diarréia crônica hidronefrose obstrução ureteral divertículos da bexiga pele macia, levemente extensível, frouxa, redundante e de fácil ferimento cabelo grossos QI baixo ou normal carcinoma da bexiga. Alterações metabólicas: - Diminuição do cobre sérico - Ceruloplasmina diminuída	fontanela anterior aberta ombros e tórax estreitos clavículas curtas e largas pectus excavatum e/ou pectus carinatum costelas largas e curtas hérnia hiatal articulações flexíveis osteoporose exostoses do corno occipital cifose coxa valga exostoses pélvicas úmeros curtos genu valgum extensão limitada dos cotovelos e joelhos ossos da mão com fusão do capitato-hamato pés planos

Figura 14.5.1: Pacientes com cútis laxa



Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico

- A biópsia da pele pode revelar alterações características nas fibras elásticas.
- O teste genético molecular pode revelar as variantes patológicas que definem a patologia.
- O diagnóstico pré-implantacional e pré-natal e são possíveis a partir da análise da variante patogênica identificada na família.

Tratamento

- A terapia deve ser específica para os sintomas manifestados.

- A cirurgia plástica pode melhorar as manifestações cutâneas em alguns casos.
- Medicamentos como betabloqueadores podem prevenir aneurismas da aorta.
- O acompanhamento cardíaco e pulmonar regular é necessário para detecção de complicações cardiovasculares e pulmonares.

Aconselhamento Genético/Risco de Recorrência

- O aconselhamento genético é o processo que visa fornecer aos pacientes e suas famílias, informações sobre a natureza, herança, risco de recorrência e implicações dos distúrbios genéticos, para ajudá-los a tomar decisões médicas e pessoais de maneira informada.
- Diversos genes já foram implicados na etiologia da CLH. A depender do gene, a CLH pode apresentar herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X recessiva.

a) Para os tipos com herança autossômica dominante:

- A mutação pode ter sido herdada de um dos genitores ou pode ser o resultado de uma muta-

ção nova. É importante avaliar se um dos pais do paciente tem a doença e, realizar a pesquisa da mutação que foi encontrada no probando, quando disponível.

- O risco de transmissão do gene anormal do progenitor afetado para a prole é de 50% em cada gestação, independentemente do sexo da criança.
- Em alguns casos, uma mutação autossômica dominante resulta de uma mutação espontânea (de novo) que ocorre aleatoriamente e não é herdada de nenhum dos pais, nesses casos, o risco de recorrência é próximo ao da população geral para uma futura prole.

b) Para os tipos com herança autossômica recessiva:

- Nesses casos consideramos que os pais serão portadores heterozigotos e cada irmão de um indivíduo afetado tem 25% de chance de ser afetado, 50% de chance de ser portador assintomático e 25% de chance de não ser afetado e não portador. Testes de portador para familiares em risco e testes pré-natais para gestações com risco aumentado são possíveis se as variantes patogênicas tiverem sido identificadas na família.

c) Para o tipo com herança ligada ao X recessiva

- Para esses casos consideramos que se a mãe for portadora da variante patogênica em um dos seus cromossomos X, o risco de transmitir a gene alterado é de 50% em cada gravidez. Um homem que herde a variante patogênica será afetado e as mulheres portadoras heterozigotas não terão o quadro clínico da doença. Os homens afetados transmitem a variante patogênica para todas as suas filhas e nenhum de seus filhos.

Prognóstico

- Depende do tipo, do gene acometido e das possíveis complicações clínicas associadas.
- Em geral, os pacientes com diagnóstico de CLH de herança autossômica dominante são diagnosticados na primeira infância com uma forma leve associada a algum envolvimento sistêmico. Complicações são menos comuns nesses pacientes e suas expectativas de vida são geralmente próximo ao normal.
- Já os pacientes com formas autossômicas recessivas o quadro clínico costuma ser mais grave, com manifestações sistêmicas graves e a expectativa de vida reduzida.
- Na Síndrome do corno occipital (cutis laxa ligada ao X), os indivíduos afetados geralmente vivem até a idade adulta.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 14.5.4: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com Cutis laxa segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Pseudoxantoma elástico (PXE)	Alterações na pele, olhos, sistema cardiovascular e sistema gastrointestinal. Indivíduos com PXE podem ter excesso de pele enrugada e articulações frouxas	A pele afetada no PXE tende a ser hiperelástica.
Síndrome de Ehlers-Danlos	Articulações frouxas, hiper-mobilidade articular; pele extraordinariamente frouxa, fina e elástica; fragilidade excessiva da pele, pequenos vasos sanguíneos e outros tecidos e membranas corporais	Dificuldade de cicatrização da ferida com formação de cicatrizes atroficas. Apresenta menos acometimento multissistêmico em relação à CLH.
Síndrome de Barber-Say	Pele frouxa, atraso no desenvolvimento, aparência envelhecida.	Hipertricose generalizada, marcante nas costas; cílios ausentes; sobrelhas esparsas.
Nanismo hiperostótico de Lenz-Majewski	Pele atrofica, laxa e enrugada com veias proeminentes	Hipertelorismo marcado e fronte larga, osteoclerose generalizada; sindactilia cutânea do 2º- 5º dedo das mãos, braquidactilia, sinfalangismo proximal, déficit cognitivo moderado a grave.
Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford	Espessamento da pele, aspecto envelhecido, alopecia	Baixa estatura, baixo peso, olhos proeminentes, micrognatia, dentes anormais com apinhamentos, articulações proeminentes, orelhas com ausência de lóbulos, lábios finos, nariz fino, rigidez articular generalizada, ausência de desenvolvimento das características sexuais secundárias

REFERÊNCIAS

Berk DR1, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. **Cutis laxa: a review.** J Am Acad Dermatol. 2012 May;66(5):842.e1-17. doi: 10.1016/j.jaad.2011.01.004. Epub 2012 Mar 2.

Gardeitchik T, Morava E (2013) Cutis Laxa. In: Maloy S, Hughes K (eds) Brenner's encyclopedia of genetics, vol 2, 2nd ed. Academic, San Diego, pp 254-257

KIM, Sung M.; LEE, Suk Y.; KIM, Jong B.; CHOI, Hoo M.; RO, Byung I.; CHO, Han K.; KO, Eun J.. A case of generalized acquired cutis laxa. **International Journal Of Dermatology**, [s.l.], v. 57, n. 11, p. 1369-1371, 4 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13998>.

LETARD, Pascaline et al. Severe phenotype of cutis laxa type 1B with antenatal signs due to a novel homozygous nonsense mutation in EFEMP2. **Molecular Syndromology**, v. 9, n. 4, p. 190-196, 2018.

Mohamed M1, Voet M, Gardeitchik T, Morava E. Cutis Laxa. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:161-84. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_11.

MORAVA, Eva et al. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. **European Journal of Human Genetics**, v. 17, n. 9, p. 1099-1110, 2009.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Cutis Laxa**. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cutis-laxa#inheritance>. Acesso em: 16 abr. 2020.

URBAN, Zsolt. **Cutis Laxa**. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cutis-laxa/>. Acesso em: 16 abr. 2020.

CAPÍTULO 15 NEUROGENÉTICA

COORDENADORA: RAYLENE RAMOS MOURA DE ARAUJO

15.1. ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)

Lucas Santos Girão | Gabriella Enéas Peres Ricca | Erlane Marques Ribeiro

CID 10: G12

Epidemiologia

- A frequência de portadores é 1:50.
- Segunda doença hereditária autossômica mais frequente, sendo fibrose cística a primeira.
- Acomete 1:11.000 nascidos vivos
- Representa a causa genética mais comum de morte em bebês
- A incidência de AME tipo I é 1: 8.000 nascidos vivos e representa 45% dos pacientes com diagnóstico de AME.

Etiologia

Doença do corpo do neurônio motor localizado no corno anterior da medula espinhal em pacientes infanto-juvenis.

A etiologia é consequência de mutações no gene SMN, que se apresenta de duas formas diferentes, sendo distinguidas apenas pela troca de base nos éxons 7 e 8, ambas variantes têm sítio no cromossomo 5q:

- na forma de cópias teloméricas (SMNt ou SMN1)
- na forma de cópias centroméricas (SMNc ou SMN2)

As mutações variam, mas destacam-se como principais:

1. Deleção em homozigose do gene SMN1(95-98%)
2. Deleção de um alelo SMN1 e mutação no outro (2 a 5%)

A gravidade do fenótipo da AME associa-se com ao número de cópias de SMN2, uma vez que a mutação do gene SMN1 é embrionariamente fatal na ausência de SMN2.

A cópia SMN1 é responsável por quase totalidade da produção da proteína SMN, necessária para formação do neurônio motor. A manifestação é mais branda quando há cópias SMN2, pois esta é encarregada da produção restante da proteína SMN. Portanto o aumento do número de cópias SMN2 pode produzir o fenótipo mais branda da doença. A presença de 3 ou mais cópias do gene SMN2 em indivíduos doentes associa-se com um melhor prognóstico, devido à compensação parcial da produção da proteína SMN.

Quadro 15.1.1: Tipo de AME segundo o número de cópias de SMN2

Tipo de AME	Número de cópias de SMN2
I	2
II	3
III	3-4

Características clínicas

O diagnóstico clínico é feito em pacientes com

- hipotonia
- fraqueza muscular difusa e simétrica nas porções proximais dos membros
- arreflexia tendínea profunda, sendo os membros inferiores preferencialmente afetados.

A progressão da fraqueza muscular é distinta de outros transtornos do neurônio motor, ocorrendo, geralmente, um período pré-sintomático subsequente de um período de perda funcional rapidamente progressiva que é seguido por uma fase de melhoria transitória.

Durante momentos de estresse, como gravidez e infecção, alguns pacientes apresentam piora franca.



Figura 15.1.1: Menina com Atrofia muscular espinal



Fonte: <https://i1.wp.com/avozdacidade.com/wp/wp-content/uploads/2019/03/A.-CF-46.-Crian%C3%A7a-com-atrofia-muscular-progride-ap%C3%B3s-tratamento-com-Spiranza-FOTO-DIVULGA%C3%87%C3%83O-2-Copia.jpeg?fit=960%2C627&ssl=1>

Quadro 15.1.2: Idade e características clínicas na AME segundo a classificação da doença em tipos

Tipos de AME	Idade	Características clínicas
0	Antes do nascimento	ao nascer, o bebê já apresenta Insuficiência Respiratória e o óbito normalmente ocorre em semanas.
I (Doença de Werdnig-Hoffmann)	<6 meses	diminuição dos movimentos intrauterinos, hipotonia ao nascimento, músculos respiratórios, bulbares e paravertebrais afetados e músculos faciais e oculares íntegros, fasciculações de língua, distúrbio de deglutição, escoliose, postura de MMII em rã ou pernas esticadas, arreflexia de MMII, tórax em sino, respiração paradoxal*, choro e tosse fracos, ausência de controle cervical evolui para tetraplegia flácida, refluxo gastroesofágico, esvaziamento lentificado do estômago e constipação
II	6-18 meses	evolução lenta, fraqueza muscular, fasciculações, tremores finos das extremidades, senta mas não anda, grave comprometimento apendicular principalmente nos membros inferiores

III Doença de Kugelberg-Welander	>18 meses	evolução lenta história de quedas, marcha anormal, dificuldade de subir escadas e outras características de fraqueza proximal, disfagia e dificuldades respiratórias são incomuns, anda mas ficam dependentes de cadeiras de rodas na adolescência e vida adulta, lentamente progressivo seguido por fraqueza e atrofia proximal dos braços e abolição dos reflexos tendinosos, fasciculações dos músculos dos membros, disfagia, escoliose e comprometimento respiratório são raros, tendência para a perda da densidade mineral óssea
IV	2ª-3ª década	é uma forma de Esclerose Lateral Amiotrófica

* diafragma poupado e músculos intercostais enfraquecidos com achatamento da parede torácica e protrusão do abdome durante a inspiração

Figura 15.1.1: Criança com atrofia muscular espinal



Fonte: <https://www.google.com.br/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Favozdacidade.com%2Fwp%2Fbebe-com-atrofia-muscular-espinal-volta-para-casa=-depois-de-mais-de-um-ano-de-internacao2%2F&psig-AOvVaW3JQePGYIIvGYjTbfFcejk7&ust=1588280966201000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIqJRxqFwoTCMjqvvnFjukCFQAAAAAdAAAAABAF>

Diagnóstico laboratorial

Quadro 15.1.3: Características e objetivos dos exames indicados nos casos de AME

Exame indicados	Características/objetivos
Sequenciamento de SMN1 e SMN2	Diagnóstico etiológico em procedimentos de fertilização in vitro, pré-natal, afetado, portador
Eletroneuromiografia (ENMG)	Em desuso; revela características de neurônios motores ou perda axonal com achados de deservação e diminuição da amplitude dos potenciais de ação motoras apesar de a velocidade de condução motora e sensitivas normais
Biopsia muscular	Usada em raríssimos casos; indica grupos de fibras musculares atrofiadas e, mais raramente, fibras anguladas e hipertróficas
CPK sérica	pode estar aumentada; o aumento pode ser 20 vezes o normal na Síndrome de Kugelberg-Welander (AME III).

Tratamento

Quadro 15.1.4: Tipos de tratamento para AME segundo suas características e objetivos

Tipo de tratamento	Objetivos/características
Medicamentoso	Nusinersen (SPINRAZA™); um oligonucleotídeo antisense administrado por meio de injeção intratecal e desenvolvido para se ligar ao pre-mRNA do gene SMN2 para promover a inclusão do exon 7, culminando no aumento da produção da proteína SMN. Terapia gênica (Zolgesma)
Respiratório	imunizações de rotina contra influenza, pneumococos e vírus respiratório sincicial utilização de ventilação não-invasiva com pressão positiva durante o sono, quando apresentar distúrbios do sono e hipercapnia durante o dia; auxílio da tosse por meio de técnicas de auxílio à secreção, fisioterapia torácica e drenagem postural traqueostomia com ventilação mecânica nos casos de insuficiência ventilatória
Nutricional	uso de sonda nasogástrica, enteral, gastrostomia, espessamento de água e alimentos, suplementação de vitamina D e cálcio

Musculoesquelética	fisioterapia com alongamento para evitar contraturas e fortalecimento muscular cadeiras de rodas podem ser iniciadas desde os 18 meses de idade uso de próteses externas para pacientes que tem capacidade de ortostase mínima incentivo a prática de esportes evitar/tratar escoliose
Terapia gênica	Aprovada em outros países, brevemente será uma realidade no nosso meio

Figura 15.1.3: Menino em terapia para atrofia muscular espinal (ventilação não invasiva)



Fonte: <https://www.downtownpub.com.br/wp-content/uploads/2017/04/foto-ame-daniel.png>

Prognóstico

- Em todos os tipos a inteligência é preservada, na maioria dos casos. O principal fator para evolução da morbidade da doença é o comprometimento respiratório, que pode ser agravado pela escoliose.
- Sem cuidados proativos, o desfecho, em 90% dos casos, é óbito antes dos 2 anos de idade na AME tipo I, até adolescência na AME tipo II e expectativa de vida normal na AME tipo III e IV, porém com qualidade de vida reduzida.
- Com o tratamento pulmonar e de reabilitação proativo, muitos pacientes podem ter uma vida produtiva e uma expectativa de vida normal.
- Com o advento do tratamento medicamentoso, tem-se modificado a história natural da doença, resultando numa menor morbi-mortalidade e uma lentificação na evolução da doença.
- Com o surgimento da terapia gênica, pretende-se utilizar no futuro próximo um tratamento curativo.

Aconselhamento genético

- A Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença neurodegenerativa de herança autossômica recessiva, em que 98% dos pais dos pacientes com AME são portadores heterozigotos.

- Desse modo, 25% dos irmãos de afetados tem risco de ser afetado, enquanto 50% deles tem risco de ser portadores assintomáticos da mutação.
- Considerando a alta frequência de portadores, o teste molecular para portador deve ser oferecido para irmãos ou pais de pacientes com a doença, visando obter informações que contribuam com o planejamento reprodutivo. As pessoas em risco devem ser testadas primeiro e, no caso do teste ser alterado, o parceiro deve ser testado.

Diagnóstico Diferencial

Quadro 15.1.5: Diagnóstico diferencial segundo os tipos de AME

Tipos de AME	Diagnóstico diferencial
I	Patologias com hipotonia no período neonatal, botulismo infantil
II e III	Miopatias (Distrofinopatias, Distrofia Muscular de Cintura de Membros, Miopatias Metabólicas e Miopatias Inflamatórias) Neuropatias inflamatórias Distúrbios das junções neuromusculares (Miastenia Gravis ou Síndromes Miastênicas congênicas) Disfunções do neurônio motor (AME não relacionada com o cromossomo 5-q ou deficiência de hexosaminidase A de início tardio). Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica Neuropatias Sensitivas e Motoras Hereditárias
IV	Esclerose Lateral Amiotrófica e Doença de Kennedy ou Atrofia Muscular Espinobulbar ligada ao cromossomo X

REFERÊNCIAS

- ARAKI, S.; HAYASHI, M.; TAMAGAWA, K.; SAITO, M.; KATO, S.; KOMORI, SAKAKIHARA, Y, MIZUTANI, T. ODA, M. Neuropathological analysis in spinal muscular atrophy type II. **Acta neuropathologica**, v. 106, n. 5, p. 441-448, 2003.
2. ARNOLD, W. D.; FLANIGAN, K. M. A practical approach to molecular diagnostic testing in neuromuscular diseases. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 589-608, 2012.
3. ARNOLD, W. David; KASSAR, Darine; KISSEL, John T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. **Muscle & nerve**, v. 51, n. 2, p. 157-167, 2015.
4. BRUNONI, D.; PEREZ, A.B.A. **Guia de genética médica: Série Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP**. Barueri: Manole, 2013. 1031 p.
5. BUCHTHAL, F.; OLSEN, P. Z. Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. **Brain**, v. 93, n. 1, p. 15-30, 1970.
6. CHIRIBOGA, C.A.; SWOBODA, K.J.; DARRAS, B.T.; IANNACCONE, S.T.; MONTES, J.; DE VIVO, D.C.; NORRIS, D.A.; BENNETT, C.F.; BISHOP, K.M. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. **Neurology**, v. 86, n. 10, p. 890-897, 2016.
7. D'AMICO, A.; MERCURI, E.; TIZIANO, F. D.; BERTINI, E. Spinal muscular atrophy. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2011.
8. FALLON, L.; HARTON, G.L.; SISSON, M.E.; RODRIGUEZ, E.; FIELD, L.K.; FUGGER, E.F.; GELTINGER, M.; SUN, Y.; DORFMANN, A.; SCHOENER, C.; BICK, D.; SCHULMAN, J.; LEVINSON, G.; BLACK, S.H. Preimplantation genetic diagnosis for spinal muscular atrophy type I. **Neurology**, v. 53, n. 5, p. 1087-1087, 1999.
9. FELDKÖTTER, M.; SCHWARZER, V.; WIRTH, R.; WIENKER, T. F.; WIRTH, B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. **American journal of human genetics**, v.70, n.2, p. 358-368, 2002.
10. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.I. **Goldman-Cecil Medicina**. 24 ed. ; Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
11. HAAKER, G.; FUJAK, A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. **The application of clinical genetics**, v. 6, n. 11, p. 113, 2013.
12. HENDRICKSON, B.C.; DONOHOE, C.; AKMAEV, V.R.; SUGARMAN, E.A.; LABROUSSE, P.; BOGUSLAVSKIY, L.; FLYNN, K.; ROHLF, E.M.; A WALKER, A.; ALLITTO, A.; SEARS, C.; SCHOLL, T. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. **Journal of medical genetics**, v. 46, n. 9, p. 641-644, 2009.
13. KINALI, M.; BANKS, L.M.; MERCURI, E.; MANZUR, A.Y.; MUNTONI, F. Bone mineral

density in a paediatric spinal muscular atrophy population. **Neuropediatrics**, v. 35, n. 06, p. 325-328, 2004.

14. KIRWIN, S.M.; VINETTE, K.M.; GONZALEZ, I.L.; ABDULWAHED, H.A.; AL-SANNAA, N.; FUNANAGE, V.L. A homozygous double mutation in SMN 1: a complicated genetic diagnosis of SMA. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 1, n. 2, p. 113-117, 2013.

15. KÖLBEL, H.; HAUFFA, B. P.; WUDY, S. A.; BOUIKIDIS, A.; DELLA MARINA, A.; & SCHARA, U. Hyperleptinemia in children with autosomal recessive spinal muscular atrophy type I-III. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p. e0173144, 2017.

16. KURU, S.; SAKAI, M.; KONAGAYA, M.; YOSHIDA, M.; HASHIZUME, Y.; SAITO, K. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). **Neuropathology**, v. 29, n. 1, p. 63-67, 2009.

17. LEFEBVRE, S.; BÜRGLIN, L.; REBOULLET, S.; CLERMONT, O.; BURLET, P.; VIOLLET, L., ... & LE PASLIER, D. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. **Cell**, v. 80, n. 1, p. 155-165, 1995.

18. LONGO, D. L.; KASPER, D. L.; JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LOSCALZO, J. **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013.

19. LUNN, M. R.; WANG, C. H. Spinal muscular atrophy. **The Lancet**, v. 371, n. 9630, p. 2120-2133, 2008.

20. MOOSA, A.; DUBOWITZ, V. Spinal muscular atrophy in childhood: two clues to clinical diagnosis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 48, n. 5, p. 386-388, 1973.

21. NICKOL, Annabel Henrietta et al. Nickol, A. H.; Hart, N.; Hopkinson, N. S.; Moxham, J.; Simonds, A. N. I. T. A.; Polkey, M. I. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. **Thorax**, v. 60, n. 9, p. 754-760, 2005.

22. OSKOU, M. et al. Oskoui, M.; Levy, G.; Garland, C. J.; Gray, J. M.; O'hagen, J.; De Vivo, D. C.; Kaufmann, P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. **Neurology**, v. 69, n. 20, p. 1931-1936, 2007.

23. ROWLAND, L. P. **Merritt tratado de neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011

24. PIRES, M.; MARREIROS, H.; FRANCISCO, R.; SOUDO, A. P.; VIEIRA, J. P. **Atrofia muscular espinhal: análise descritiva de uma série de casos**. 2011.

25. SCHROTH, M. K. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. **Pediatrics**, v. 123, p. S245-S249, 2009.

26. SUGARMAN, E. A., NAGAN, N., ZHU, H., AKMAEV, V. R., ZHOU, Z., ROHLFS, E. M., ... , ALLITTO, B. A. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens. **European journal of human genetics**, v. 20, n. 1, p. 27-32, 2012.

27. WANG, C. H.; FINKEL, R. S.; BERTINI, E. S.; SCHROTH, M.; SIMONDS, A.; WONG, B., ..., TRELLA, A. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 1027-1049, 2007.

29. WANG, H. Y.; JU, Y. H.; CHEN, S. M.; LO, S. K., JONG, Y. J. Joint range of motion limitations in children and young adults with spinal muscular atrophy. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 85, n. 10, p. 1689-1693, 2004.

15.2. DISTROFIAS MUSCULARES CONGÊNITAS (DMC)

LARISSA ALEXANDRINO DE OLIVEIRA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G71.0 – Distrofia Muscular

Prevalência

- 1:60.000 ao nascimento
- 1:100.000 na população geral.

Etiologia

- A maioria das distrofias são produzidas por um rompimento do complexo glicoproteína-distrofina (DAP).

Características clínicas

Quadro 15.2.1: Características clínicas nas duas formas principais de DMC

Características clínicas	Merosina positiva	Merosina negativa
atrofia muscular	+ / ++	++++
dismorfismo facial	+	++++
fraqueza muscular	+ / ++	++++
retração fibrotendíneas	predomínio distal	difusas
cifoescoliose	+	++++
artrogripose	+	-
CPK aumentada	+	++++
Neuroimagem	-	alteração de substância branca
Palato ogival	-	+

Figura 15.2.1: Meninas com distrofia muscular congênita



Fonte: <https://jgdprod-us.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/sites/2/2015/11/06124411/meninas-ipueiras-doen%C3%A7a-rara.jpg>

Diagnóstico laboratorial

Quadro 15.2.2: Exames utilizados nos casos de DMC e seus objetivos

Exame laboratorial	Objetivos
Enzimas Musculares	Avaliar se CPK está elevada
Eletroencefalografia	Diferenciar as distrofias musculares dos quadros neurogênicos.
TC e RNM muscular	Observar os músculos e determinar o grau de envolvimento de cada um, diferentes padrões de atrofia e fibrose muscular.
Biópsia Muscular	Detectar se há atrofia e hipertrofia das fibras, perda da forma poligonal em secção transversal, necrose e regeneração de fibras e substituição por tecido conjuntivo e adiposo.
Estudo imunohistoquímico (Western Blot)	Detectar a ausência de proteínas do sarcolema ou ligadas a esta membrana
Estudo molecular	Detectar a mutação que determina a doença genética por painel ou sequenciamento do gene para diagnóstico de certeza e teste pré-natal.

Tratamento

Quadro 15.2.3: Tipos de tratamentos para DMC e seus objetivos

Tipos	Objetivo terapêutico
Terapia genética e celular	Manipulação do genoma para restaurar a proteína deficitária. A terapia celular emprega células satélites musculares ou células-tronco totipotentes.
Terapia farmacológica	Retardar a perda da função muscular.
Fisioterapia	Manter a função muscular o maior tempo possível e evitar ou retardar o início de contraturas e escoliose.
Terapia respiratória	Prolongar a sobrevivência, reduzir dificuldades respiratórias.
Cirurgia	Promover funcionalidade e melhorar qualidade de vida.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Depende da patologia em questão. O diagnóstico molecular é essencial para o aconselhamento genético, determinação da herança, risco de recorrência e diagnóstico pré-natal.
- No aconselhamento genético o paciente/famíliares devem receber a explicação sobre os fatos médicos relacionados a doença e ter liberdade para escolher o curso a dar em suas vidas, respeitando os princípios éticos da medicina.

- A procura por grupos de apoio a pacientes e familiares deve ser estimulada.

Diagnóstico diferencial

Quadro 15.2.4: Doenças neuromusculares que fazem diagnóstico diferencial com distrofias musculares congênitas segundo os aspectos clínicos

Doenças Neuromusculares	Aspectos clínicos: grau de acometimento do RN e lactente hipotônico
Miastenia grave neonatal e síndrome miastênica congênita Distrofia miotônica congênita Miopatia miotubular ligada ao X Miopatia nemalínica neonatal Mitocondriopatias, glicogenose tipo II (Pompe)	Acometimento grave com frequente dificuldade de sucção e respiratória
Miopatias congênitas: miotubular, nemalínica, desproporção congênita de fibras Mitocondriopatias	Acometimento moderado com retardo do desenvolvimento motor e graus variáveis de fraqueza e atrofia muscular
Síndrome miastênica congênita Miopatias congênitas em geral: central core, miotubular, desproporção congênita de fibras e outras Mitocondriopatias, distúrbios da beta-oxidação, glicogenoses	Acometimento leve, compatível com atividade praticamente normal
	Aspectos clínicos e evolutivos sugestivos das doenças neuromusculares
Miastenia grave e síndrome miastênica congênita DMC merosina-negativa Distrofia miotônica congênita Distrofia fácio-escápulo-umeral (forma infantil) Miopatias congênitas: nemalínica, miotubular, desproporção congênita de fibras	Acometimento facial e/ou dismorfismo
Miastenia grave e síndrome miastênica congênita Miopatia congênita miotubular Desproporção congênita de fibras Distrofia miotônica congênita Mitocondriopatias	Alterações da motricidade ocular, sobretudo ptose palpebral
Desproporção congênita de fibras Distrofia miotônica congênita	Artrogripose ou retrações fibrotendíneas precoces
Distrofia miotônica congênita Mitocondriopatias e distúrbios da β -oxidação Glicogenose tipo II (Pompe) Miopatias congênitas (miotubular)	Acometimento associado do sistema nervoso central (deficiência mental, epilepsia, alterações de neuroimagem)

Miopatias metabólicas: glicogenoses, mitocondriopatias, distúrbios da β -oxidação Distrofia miotônica	Acometimento sistêmico (cardíaco, visceral, endócrino e outros)
Miastenia grave e síndrome miastênica congênita Miopatias metabólicas em geral: mitocondriopatias, distúrbios da β -oxidação, glicogenoses, paralisias periódicas/canalopatias	Curso flutuante ou evolução em surtos desencadeados por infecções, atividade física, tipo de alimentação, stress, medicamentos
Miastenia grave Miopatias congênitas (nemalínica, miotubular, desproporção congênita de fibras), Miopatias metabólicas (mitocondriopatias, distúrbios da β -oxidação, glicogenoses, paralisias periódicas/canalopatias)	Fenótipo variável que admite múltiplos graus de fraqueza muscular, atrofia e retrações fibrotendíneas, em geral compatíveis com marcha independente

REFERÊNCIAS

- ERAZO-TORRICELLI, R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol*, v. 39, n. 9, p. 860-871, 2004.
- REED, U. C. Doenças neuromusculares. *Jornal de pediatria*, v. 78, n. Supl 1, p. S89, 2002.
- NORTH, K. New perspectives in pediatric neuromuscular disorders. *Journal of Child Neurology*, v. 14, n. 1, p. 26-57, 1999.
- MUNTONI, F.; GUICHENEY, P. 85th ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy. *6th International CMD Workshop. 1st Workshop of the Myo-Cluster Project 'GENRE'*. Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* v.12, p.69-78, 2002.
- REED, U. C. **Distrofia muscular congênita: estudo da variabilidade fenotípica e análise da correlação clínico-imunohistoquímica.** 1999. Tese de Doutorado. Tese. São Paulo.
- WEHNERT, M. S.; BONNE, G. The nuclear muscular dystrophies. *Seminars in pediatric neurology*. WB Saunders, p. 100-107, 2002.
- MERCURI, E.; SEWRY, C.; BROWN, S. C.; MUNTONI, F. Congenital muscular dystrophies. In: *Seminars in pediatric neurology*. WB Saunders, v.9, p. 120-131, 2002.
- SKUK, D.; VILQUIN, J. T.; TREMBLAY, J. P. Experimental and therapeutic approaches to muscular dystrophies. *Current opinion in neurology*, v. 15, n. 5, p. 563-569, 2002.

15.3 MIOPATIAS CONGÊNITAS

ISABELE FONTENELE DE SANTIAGO CAMPOS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: G71.2 – Miopatias Congênicas

Definição

As miopatias congênicas são afecções musculares, com início precoce na infância, geralmente hereditárias, com curso estável ou lentamente progressivo. A classificação das miopatias congênicas baseia-se no padrão de alterações do tecido muscular, englobando uma série de tipos classificados em três grandes grupos:

- **Miopatias estruturais:** nelas encontram-se estruturas anormais nas fibras musculares, podendo tais alterações estruturais ser derivadas de constituintes normais do músculo ou não.
- **Miopatias mistas:** apresentam mais de uma lesão estrutural.
- **Miopatias não estruturais:** aquelas cujas anormalidades histopatológicas consistem em alterações do diâmetro da fibra muscular e/ou predomínio de tipo de fibras.

Classificação

Quadro 15.3.1: Classificação das miopatias congênicas segundo tipo e subtipo

Tipo	Sub-tipo
Alteração na maturação ou desenvolvimento muscular:	miotubular ligada ao cromossomo X, desproporção congênita de tipos de fibras.
Anormalidades nucleares	centronucleares
Alteração das proteínas miofibrilares e citoesqueléticas	com "cores": central core e multiminicores nemalínica.

Epidemiologia

- A incidência das miopatias congênicas é calculada ao redor de 6/100.000 nascidos vivos. Estudos regionais no norte da Irlanda ou na Suécia ocidental sugerem uma prevalência entre 3.5–5.0/100.000 na população pediátrica.
- Os tipos mais comuns são miopatia nemalínica, central core, centronucleares / miotubulares e desproporção do tipo de fibra congênita

Etiologia

A maioria das miopatias congênicas pode ser causada por mutações em mais de um gene, e muitos dos genes causadores estão associados a mais de um diagnóstico histológico

Quadro 15.3.2: Mutações mais frequentes das Miopatias Congênicas

Tipo de miopatia	Mutação gênica	Importância
Miopatia nemalínica	NEB no cromossomo 2q21.1-q22 ACTA1 em 1q42 TPM3 em 1q22-23 TNNT1 em 19q13.4 TPM2 em 9p13.2-p13.1 CFL2 em 14q12 LMOD3 em 3p14.1	Codificam proteínas que são componentes de ou interagem com musculares filamentos finos.
	NEFL em 8p21.2	Codifica o polipeptídeo de neurofilamento que é um componente do citoesqueleto neuronal.
	KBTBD13 em 15q22.31 KLHL40 em 3p21.33 KLHL41 em 2q31.1	Desempenham um papel na ubiquitinação e degradação de proteínas.
Miopatia central core	Mutações no gene que codifica o receptor de rianodina (RYR1) que está localizado em 19q13.1	O produto do gene forma o canal para a chave que medeia a liberação de cálcio no músculo esquelético durante o acoplamento de excitação-contracção.
Miopatia multiminicore	Mutações autossômica recessiva em dois genes - SEPN1 e RYR1	
Miopatia centronuclear (miotubular)	Mutações autossômica dominante no gene dinamina 2 (DNM2) em 19p13.2 mutações heterozigóticas do gene BIN1.	

Fonte: modificado de Bodamer, 2018

Características clínicas

As miopatias congênicas compartilham algumas características comuns, embora a gravidade seja variável.

Tabela 15.3.1: Características clínicas comuns às Miopatias Congênicas

Principais	Hipotonia, fraqueza, reflexos tendinosos profundos hipoativos, marcos motores atrasados e inteligência normal.
Desenvolvimento	Marcos motores atrasados.
Face	fraqueza facial e ptose proeminentes, dolicocefalia, face longa e estreita, palato alto e arqueado.
Neurológicas	Inteligência normal.
Musculoesqueléticas	fraqueza generalizada fraqueza proeminente nos músculos proximais e cinturas fraqueza em músculos distais ou axiais e respiratórios. Fraqueza muscular tende a ser estável ou lentamente progressiva ao longo do tempo. Nos casos mais graves, fraqueza respiratória e bulbar.

Quadro 15.3.3: Quadro clínico nas miopatias nemalínica, central core e desproporção congênita dos tipos de fibras de acordo com os sistemas afetados

Sistemas afetados	Nemalínica	Central core	Desproporção congênita dos tipos de fibras
Face	alongada, palato ogival, boca em carpa, diplegia facial, poupa musculatura extra-ocular	hipomímia	alongada oftalmoplegia (raro) palato ogival, fraqueza mm faciais
Cardíaco		Cardiomiopatia progressiva	
Nervoso	hipotonia	Atraso de marcos de desenvolvimento	Hipotonia variável
Muscular	fraqueza de flexor cervical, proximal de membros, respiratória	Fraqueza cintura escapular e pélvica	Fraqueza variável pescoço, tronco e membros
Esquelético	Deformidade torácica, pés cavos	Fratura congênita LCq cifo-escoliose artrogripose pés cavos	Escoliose, torcicolo, deformidades pés LCQ múltiplas contraturas
Pré-natal			Polidramnio Redução de movimentos fetais

Quadro 15.3.4: Quadro clínico das várias formas de miopatia congênita multiminicore e centronuclear segundo os sistemas afetados

Tipo de Miopatia	nervoso	muscular	esquelético	outros
MULTIMINICORE Forma clássica (75%)	Hipotonia neonatal; atraso motor	Fraqueza axial e proximal	Escoliose (>8anos) rigidez de coluna vertebral	dificuldade para alimentar; insuf. respiratoria e de crescimento, miocardiopatia, insuf VD
MULTIMINICORE Forma moderada com envolvimento da mão		Fraqueza da mão	Escoliose hiperextensão articular	Insuf. respiratória
MULTIMINICORE Forma pré-natal com artrogripose múltipla congênita			artrogripose	Polidramnio redução de movim fetal
MULTIMINICORE Forma oftalmoplégica	Hipotonia neonatal	Fraqueza mm extra-ocular, axial e proximais	Hiperextensão articular	Insuf respiratoria e de crescimento
CENTRONUCLEAR OU MIOTUBULAR Forma mais comum:	Hipotonia função bulbar prejudicada	Fraqueza facial, ptose, mm extra-ocular		Insuf respiratória, dificuldade para alimentar e respirar, polidramnio, redução mov intrauteró genitália ambigua
CENTRONUCLEAR OU MIOTUBULAR Forma menos comum:	Hipotonia neonatal leve	Fraqueza leve (início tardio e progressão lenta na forma clássica AD), hipertrofia muscular difusa (forma AD)		Início precoce com ou sem oftalmoparesia (AR), início tardio sem oftalmoparesia (AR)

Figura 15.3.1: Menina com miopatia congênita



Diagnóstico laboratorial

As miopatias congênitas são causadas por anormalidades genéticas do desenvolvimento muscular, identificadas por estudo molecular através de painel direcionado a miopatias. Alguns casos pode haver a necessidade de realizar biopsia muscular. Essas miopatias são distintas das miopatias metabólicas, nas quais as deficiências de produção de energia no músculo resultam de defeitos no metabolismo lipídico, glicogenoses ou outras vias metabólicas.

- **De forma geral:**

Quadro 15.3.5: Tipo de exames e resultados mais frequentes em Miopatias Congênitas

Exame	Resultado
Enzimas musculares (CPK)	Normal ou pouco alterada
Eletroneuromiografia (ENMG)	Padrão miopático
Biópsia muscular	define tipo de miopatia congênita.
Ressonância Magnética (RM)	Diferencia formas de miopatia congênita; identifica padrões de envolvimento muscular
Ultrassonografia	Identifica músculos afetados; pode ser beira de leite; operador-dependente
Testes genéticos	Diagnóstico definitivo; identifica as mutações

- **De forma específica:**

Quadro 15.3.6: Achados da biópsia muscular nos tipos de miopatia congênita

Tipo de miopatia	Biópsia muscular
Miopatia nemalínica	Corpos nemalínicos no interior das fibras musculares.
Miopatia central core	Alteração característica de áreas centrais (core) das fibras musculares, que não se coram pelas reações histoquímicas devido à ausência de mitocôndrias
Doença multimínico-re	Presença de múltiplos minicores, que são múltiplos focos de desorganização e/ou perda de atividade oxidativa sarcomérica
Miopatia centronuclear (miotubular)	Fibras musculares de um ou mais núcleos colocados centralmente com uma área clara circundante devido à ausência de miofibrilas
Desproporção congênita dos tipos de fibras	Aumento da proporção de fibras do tipo 1 e seu pequeno tamanho.

Tratamento

- Nenhum tratamento curativo está disponível. O manejo consiste em atendimento pela equipe multidisciplinar, visando principalmente a fisioterapia, suporte nutricional, ventilação assistida e aconselhamento genético.
- Eventualmente, a miopatia central core necessita de cirurgia devido à luxação congênita do quadril, devendo ser considerado o elevado risco de hipertermia maligna durante indução anestésica com halotano e succinilcolina.

Prognóstico

A identificação do gene causador pode ajudar o médico a prever o prognóstico e planejar a monitorização e gestão de problemas de saúde.

Quadro 15.3.7: Características do prognóstico segundo o tipo de miopatia congênita e a expectativa de vida

Tipo de miopatia	Expectativa de vida	Característica
Nemalínica forma neonatal	ruim	morte por insuficiência respiratória geralmente no primeiro ano de vida
Nemalínica forma branda	normal	não-progressiva ou lentamente progressiva
Central core e Multimínico-re	normal	fraqueza não progressiva, alguns pacientes são muito afetados e precisam de cadeira de rodas. Risco de hipertermia maligna com halogenados e miorelaxantes derivados da succinilcolina
centronuclear	< 2 anos de vida.	Formas ligadas ao X são comuns e graves

Aconselhamento genético/risco de recorrência

Apesar do defeito molecular ser conhecido em várias miopatias, a realização da genealogia pode definir a herança em questão e ajudar a determinar o risco de recorrência para família.

A realização dos testes moleculares é importante para o diagnóstico etiológico, detecção dos portadores e aconselhamento genético. Inicialmente deve-se fazer um painel molecular para miopatias mais frequentes e no caso do painel ser negativo, pode-se solicitar o exoma.

A identificação da mutação no caso das genealogias não informativas pode determinar o tipo de miopatia e a herança em questão, essencial para o aconselhamento genético.

Diagnóstico diferencial

Quadro 15.3.8: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com miopatias congênitas segundo suas semelhanças e diferenças

Doença	Semelhanças	Diferenças
Distrofia muscular congênita	Hipotonia ao nascer Fraqueza muscular	Preservação facial, frouxidão distal (colágeno VI), hipertrofia da panturrilha (a-distroglicanopatias), CK elevada, anormalidades na RM craniana: hiperintensidade de T2 (laminin-alfa2), defeitos de migração neuronal (a-distroglicanopatias), biópsia muscular = distrofia.

Distrofia miotônica congênita	Hipotonia ao nascer Fraqueza facial	Mães afetadas podem ser assintomáticas. Se a história da família não está documentada, examine a mãe, faça EMG e testes moleculares para DM1; biópsia muscular pode mostrar núcleos centrais reminiscentes de miopatia centronuclear ligada a X (miotubular).
Miopatias metabólicas	Fraqueza muscular hipotonia	Organomegalia (fígado e coração) na doença de Pompe. Lactato de LCR ou sérico elevado. Acidose metabólica, níveis elevados de amônia, aminoácido e ácido orgânico urinário anormal. Acúmulo de glicogênio ou lipídio, fibras vermelhas irregulares na biópsia do músculo. Envolvimento do SNC clinicamente ou em RM craniana.
Síndrome miastênica congênita	fraqueza facial	Podem apresentar ptose, oftalmoplegia e fraqueza bulbar. EMG de fibra única e estimulação nervosa repetitiva. Anticorpos maternos AChR.
Atrofia muscular espinhal	Hipotonia Fraqueza muscular	Fasciculações da língua, poupando face. Desnervação na EMG. Teste do gene SMN1. Não há fraqueza facial
Hipomielinização neuropática congênita	hipotonia	Descobertas sensoriais anormais. Desnervação na EMG, retardando estudos de condução nervosa. Biópsia do nervo.
Síndrome de Prader-Willi	Hipotonia	fraqueza bulbar e déficit de crescimento. Teste genético – estudos de metilação do cromossomo 15q.

Fonte: Modificado de North, 2011

REFERÊNCIAS

- BODAMER, O. A. **Congenital Myopathies**. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-myopathies?s%20%20A6ed-Title=1~30&usage_type=default&display_rank=1#H87115721>. Acesso em: 8 out. 2020.
- BAROHN, R. J. **MIOPATIAS - GENERALIDADES**. Disponível em: <<http://www.famerp.br/joaoaris/Miopatias%20-%20Generalidades.pdf>>. Acesso em: 8 out. 2020.
- HENRIQUES-SOUZA, A.M.M. Hipotonia. In: ALVES, J. G. B.; ALBUQUERQUE, C. H. B. L. **Diagnóstico Diferencial em Pediatria**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2013. cap. 52. p. 557-558.
- NORTH, K. N. Clinical Approach to the Diagnosis of Congenital Myopathies. **Seminars In Pediatric Neurology**, v. 18, n. 4, p.216-220, 2011.
- REED, U. C. Doenças neuromusculares. **Jornal de pediatria**, v. 78, n. Supl 1, p. S89, 2002.
- ROMERO, Norma Beatriz; CLARKE, Nigel F. **Congenital myopathies**. In: Handbook of clinical neurology. Paris:Elsevier, p. 1321-1336, 2013.
- RUBIN, M. **Miopatias congênitas**. 2017. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/disfun%C3%A7%C3%B5es-musculares-heredit%C3%A1rias/miopatias-cong%C3%AAnitas>>. Acesso em: 8 out. 2020.
- SEWRY, C.A.; LAITILA, J. M.; WALLGREN-PETTERSSON, C. Nemale myopathies: a current view. **Journal of muscle research and cell motility**, v. 40, n. 2, p. 111-126, 2019.
- SEWRY, C. A.; WALLGREN-PETTERSSON, C. Myopathology in congenital myopathies. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 43, n. 1, p. 5-23, 2017.
- SOUZA, F. L. P. Hipotonia. In: JUCÁ, M. C. A.; BESSA, O. A. A. C.; ÁVILA, V. S. X. **Rotinas de Pediatria Geral: Hospital Infantil Albert Sabin – HIAS**. Fortaleza: Apex, 2017. cap. 17. p. 204-205.

15.4. MALFORMAÇÕES DO SNC

LANA BEATRIZ DE OLIVEIRA PINHO VIANA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q00 - Anencefalia e malformações similares.

CID-10: Q01 - Encefalocele

CID-10: Q02 - Microcefalia

CID-10: Q03 - Hidrocefalia congênita

CID-10: Q04 - Outras malformações congênitas do cérebro

CID-10: Q05 - Espinha bífida

CID-10: Q06 - Outras malformações congênitas da medula espinhal

CID-10: Q07 - Outras malformações congênitas do sistema nervoso

Prevalência

- 1-10:1.000 nascidos vivos

Etiologia

- Fatores genéticos e ambientais (Herança multifatorial);
- Ambientais (álcool na gravidez, diabetes materno, hipotireoidismo materno, insuficiência placentária, anomalias genéticas, exposição a radiação, teratogênicos, infecções durante a gravidez);
- Pós-natais (alterações do metabolismo, síndromes genéticas, infecções intracranianas, traumas disruptivos);

Características clínicas

Tabela 15.4.1: Achados clínicos que acompanham as malformações do SNC

Principais	Déficit neurológico, malformações no crânio, cérebro ou medula espinhal
Crescimento	Retardado
Desenvolvimento	Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo
Cabeça e pescoço	Aumento do tamanho da cabeça ou do cérebro (macrocefalia), deformidade craniana, hipertelorismo, macroglossia, prognatismo, cegueira, surdez, microcefalia, escafocefalia, trigonocefalia, braquicefalia, palato alto, pescoço curto, movimento limitado do pescoço
Face	Dismorfismo facial
Neurológicas	Convulsões, grau variável de deficiência mental, hemiparesia, tetraparesia, tremor, hipertensão intracraniana, cefaleia, comportamento anormal (irritabilidade)
Cutâneas	Tufos de cabelo na região lombossacral, pápulas faciais, sardas anormais, aplasia congênita da cutis, discromia cutânea

Musculoesqueléticas	Defeitos ósseos, deformidades esqueléticas, anormalidades vertebrais, das mãos, dedos e pés, movimentos desajeitados, maturação óssea retardada, crises mioclônicas, miopatia, marcha insegura, ataxia cerebelar, osteoartrite cervical, alterações articulares, artralgia, mialgia
Cardiovasculares	Defeitos cardíacos congênitos, miocardiopatia hipertrófica
Neoplasias	Lipoma, meningioma, tumor epidermóide, tumor de mama e de ovário
Anomalias genitais	Genitália anormal, retardo do crescimento genital, manchas cor de bronze no pênis, ausência de vagina e de útero
Gastrointestinais	Vômitos, hepatoesplenomegalia, atresia esofágica
Endocrinológicas	Hipoplasia da hipófise, tireoide e suprarrenal, hiperidrose episódica, hipo ou hipertermia

Diagnóstico

Quadro 15.4.1: Exames utilizados nos casos de malformações do SNC e justificativa para sua realização

Exames	Objetivo
Ultrassonografia	Detecta malformações graves no período intrauterino
Radiografia simples de crânio	Demonstra a desproporção craniofacial
TC ou RNM de crânio	Mostra alterações estruturais, ósseas, substância branca e cinzenta, orienta procedimentos cirúrgicos
Amniocentese pré-natal	Determinar níveis de AFP e de acetilcolinesterase, usar amniócitos para realizar testes moleculares ou cromossômicos
Cariótipo	Determinar cromossomopatias
Testes moleculares	Determinação do diagnóstico etiológico de doenças gênicas
Laboratorial	Medir níveis séricos de fenilalanina
Sorologias	Identificar infecção
Amostra de urina de cultura de citomegalovírus	Identificar infecção
Punção lombar	Determinar níveis de proteínas
Avaliação neurológica	Avalia as funções sensorial, reflexa e motora, medida do PC
Eletroneurograma	Avaliação de convulsão

Figura 15.4.1: Imagens de pacientes com malformações congênitas do sistema nervoso central. A=Encefalocele; B=microcefalia; C=esquizencefalia de lábio aberto; D=apêndice pré-sacral com espinha bífida fechada.



Fonte: arquivo próprio com permissão

Tratamento

Quadro 15.4.2: Objetivo terapêutico segundo o profissional que conduz a terapia

Tipo / profissional	Objetivo terapêutico
Fisioterapia	Melhorar o desenvolvimento motor
Clínico	Tratamento específico sintomático e de suporte, cuidado com as sequelas associadas à patologia principal
Neurologista	Diagnóstico etiológico, acompanhamento clínico, antiepiléticos em casos de convulsões
Cirúrgico	Descompressão cirúrgica para diminuir a pressão intracraniana, excisão cirúrgica para remover lesão, derivação cirúrgica para aliviar a hidrocefalia
Geneticista	Aconselhamento genético, Uso de ácido fólico ou de suplementos vitamínicos com ácido fólico no período pós-concepção para diminuir o risco de defeitos no fechamento do tubo neural
Fonoaudiólogo	Disfagia, problemas e fala e/ou linguagem
Terapeuta ocupacional	Motricidade fina e coordenação para realização das atividades da vida diária

Prognóstico

- O diagnóstico precoce pela ultrassonografia obstétrica possui importante repercussão sobre o prognóstico neonatal, indica a via do parto, pode determinar tratamento intra-útero;
- A monitorização permanente auxilia a implantação de medidas de prevenção, reduzindo a frequência e a mortalidade de anomalias congênicas na população;
- Há, em muitos casos, a necessidade de uma discussão multidisciplinar para avaliação do prognóstico;
- As malformações congênicas representam importante causa de morbimortalidade perinatal em todo o mundo;
- No Brasil, constituem a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% dessas mortes.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O diagnóstico pré-natal, seguido de aconselhamento genético, possibilitarão decisões embasadas na informação e um planejamento adequado de futuras gestações.
- Reconhecer os fatores de risco maternos e neo-

natais pode ajudar a modificar a frequência e a mortalidade das anomalias congênicas.

- O risco de recorrência em futuras gravidezes de um casal que teve um filho com DFTN é cerca de 4 e 5%, representando risco 25 a 50 vezes maior que o risco da população em geral.

REFERÊNCIAS

1. MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. PEDLEY, T. A.; ROWLAND, L. **Merritt, Tratado de neurologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
3. BORGES, W. G. (Org.); BURNS, D. A. R. (Org.); CAMPOS-JÚNIOR, D. (Org.); SILVA, L. R. (Org.). **Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria**. 4. ed. Barueri: Manole, 2017.
4. BARROS, M. L. et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiologia Brasileira**, p. 309-314, 2012.
5. WERNER-JR, H. Avaliação do sistema nervoso central do feto e neonato. **Radiologia Brasileira**, v. 45, n. 6, p. v-vi, 2012.
6. NORONHA, L. D.; MEDEIROS, F.; MARTINS, V. D. M.; SAMPAIO, G. A.; SERAPIÃO, M. J.; KASTIN, G.; TORRES, L. F. B. Malformações do Sistema Nervoso Central: análise de 157 necrópsias pediátricas. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.58, p.890-896, 2000.
7. LUZ, G. D. S.; KARAM, S. D. M.; DUMITH, S. C. Anomalias congênicas no estado do Rio Grande do Sul: análise de série temporal. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190040, 2019.
8. AGUIAR, M. J.; CAMPOS, Â. S.; AGUIAR, R. A.; LANA, A. M. A.; MAGALHÃES, R. L.; BABETO, L. T. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 2, p. 129-134, 2003.

15.5. HOLOPROSENCEFALIA (HPE)

JOSÉ DAVI CAVALCANTE DE SENA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: Q04.2 – Holoprosencefalia

Prevalência

- 1:16.000 nascidos vivos.
- 1:250 conceptos.

Etiologia

- malformação complexa do cérebro humano, resultante da clivagem incompleta do prosencéfalo em hemisférios direito e esquerdo, ocorrendo entre o 18º e o 28º dia de gestação.
- pode ser causada por fatores genéticos, fatores ambientais ou metabólicos. Os fatores ambientais fortemente reconhecidos são a diabetes mellitus dependente de insulina (1% de risco de HPE) e o etilismo materno com um risco que se acumula com o tabagismo (RR 1,4).
- foi observada associação com a exposição pré natal a drogas como ácido retinóico, inibidores da biossíntese do colesterol ou infecções (citomegalovírus, toxoplasma, rubéola).
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) mostra que a HPE também pode estar associada em cerca de 25% dos casos com síndromes genéticas com cariotipo normal, como Smith-Lemli-Opitz, Pallister Hall ou síndrome del 22q.

Quadro 15.5.1: genes relacionados com holoprosencefalia segundo sua frequência, localização cromossômica e função

Genes relacionados	Frequência	Cromossomo	Função/
<i>Sonic hedgehog (SSH)</i>	12,7%	7q36	Papel crítico no desenvolvimento precoce do cérebro anterior e do SNC, expresso na notocorda e na placa do tubo neural
<i>ZIC2</i>	9,2%	13q32	Papel importante na neurulação, correlacionado com face normal e, em alguns casos, esta correlacionada com malformação do tubo neural e espinha bífida
<i>SIX3</i>	4%	2p21	Envolvido com a formação dos olhos e da linha média da cabeça, com sua baixa expressão podendo causar falha no desenvolvimento do prosencéfalo e do olho

<i>TGIF</i>	1%	18p11.3	Repressor da transcrição do gene regulado pelo ácido retinóico, dia baixa expressão podendo causar exencefalia, microcefalia, holoprosencefalia e fenda palatina
<i>PATCHED1 (PTCH)</i>	0-1%	9q22	Receptor para SHH, reprimindo sua expressão, diminuindo a sinalização SHH
<i>GLI2</i>	0-1%	2q14	Apresenta fenótipo distinto, incluindo formação de hipófise anterior defeituosa e pan-hipopituitarismo, não necessariamente com anormalidades óbvias da clivagem do prosencéfalo
<i>TDGF1/CRIPTO</i>	0-1%	3p21.31	Co-Receptor obrigatória envolvido na sinalização NODAL. Anormalidades na linha média e prosencéfalo

Características clínicas

Quadro 15.5.2: Classificação anatômica de HPE nos diferentes níveis de gravidade

Tipo de HPE	Características clínicas
Alobar	Ventrículo prosencefálico pequeno e único Ausência interhemisférica Ausência de bulbos e tratos olfatórios Ausência de corpo caloso Não separação de núcleos cinzentos profundos Forma mais grave
Semilobar	Lobos cerebrais rudimentares Divisão interhemisférica incompleta Ausência ou hipoplasia de bulbos e tratos olfatórios Ausência de corpo caloso Não separação de núcleos cinzentos profundos Ventrículos laterais com separação incompleta
Lobar	Lobos cerebrais totalmente desenvolvidos Divisão interhemisférica distinta Neocórtex frontal contínuo na linha média Corpo caloso ausente, hipoplásico ou normal Separação de núcleos cinzentos profundos Ventrículos laterais estão separados, mas com alguma continuidade no córtex frontal
MIHF (variante interhemisférica média)	Falha na separação dos lobos frontais e parietais Joelho e esplênio do corpo caloso normalmente formados Tronco do corpo caloso ausente Hipotálamo e os núcleos lentiformes normalmente separados Matéria cinzenta heterotópica Forma mais branda

Tabela 15.5.1: Características clínicas na HPE segundo os principais sistemas afetados e seus achados clínicos

Principais sistemas	Achados clínicos
neurológico	atraso no desenvolvimento neurológico global epilepsia (50%) hidrocefalia retardo mental hipotonia/espasticidade disfagia alteração autonômica com instabilidade de temperatura ,ritmo cardiorespiratório
craniofacial	Microcefalia Hipotelorismo fenda labial mediana / palatina nariz achatado coloboma da íris incisivos centrais superiores únicos
endocrinológico	Diabetes insípido deficiência de hormônio do crescimento hipoplasia adrenal hipogonadismo hipoplasia tireoidiana (malformação da linha média) alteração do desenvolvimento do hipotálamo e da glândula pituitária

- atraso no desenvolvimento está presente em todos os pacientes nascidos vivos com HPE e parece estar de acordo com a gravidade da malformação cerebral.
- Aproximadamente 50% dos pacientes com HPE desenvolvem epilepsia.
- A hidrocefalia pode ocorrer durante o desenvolvimento pré ou pós-natal.
- Outros sinais como retardo mental, hipotonia, fraqueza, espasticidade, istictonia e movimentos anormais são descritos.

Figura 15.5.1: Holoprosencefalia características faciais (à esquerda) e tomografia de crânio (à direita)

Fonte: arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Quadro 15.5.3: Exames utilizados e respectivos objetivos nos casos de holoprosencefalia

Exame laboratorial	Objetivo
Cariótipo	Determinar se a origem é cromossômica. Nesse caso a holoprosencefalia é um achado clínico da síndrome que deve conter outras anomalias clínicas
Ultrassonografia de abdome	Avaliar presença de anomalias intraabdominais
Teste molecular (painel)	Determinar o diagnóstico etiológico
TC cranio sem contraste	Confirma alterações estruturais do encéfalo e gravidade da holoprosencefalia
Videofluoroscopia	Avalia a presença de disfagia
Função hormonal	Avalia as alterações endocrinológicas

Tratamento

Quadro 15.5.4: Tipo de profissional e objetivo terapêutico nos casos de holoprosencefalia

Tipo / preofissional	Objetivo terapêutico
fisioterapeuta	Reduzir a deficiência motora
fonoterapia	identificar e tratar disfagia, problemas de fala e dificuldades escolares
psicologia	Apoio emocional para família
Pediatra / clínico	Cuidado global
Endocrinologista	Identificar e tratar lterações endocrinológicas, prevenir a osteoporose
Cirurgião pediatria	Colocar gastrostomia e traqueostomia
Geneticista clínico	Solicitação de exames para determinar o diagnóstico etiológico, aconselhamento genético

Prognóstico

- Ruim: deficiência intelectual grave e atraso de desenvolvimento nerocognitivo na maioria dos casos.
- Mortalidade: aumentada principalmente por pneumonia de repetição.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- A maioria dos casos é esporádica, com risco de recorrência desprezível. No caso dos pais ter dente incisivo único o risco de recorrência aumenta para 50%. No caso de haver alteração cromossômica, o risco de recorrência depende da presença de translocação balanceada em um dos pais.

Diagnóstico diferencial

- O diagnóstico diferencial deve ser realizado com defeitos congênitos que cursem com microcefalia como síndrome do zika vírus, porencefalia, esquizencefalia e outras.

REFERÊNCIAS

- AMMASH, N. M.; SUNDT, T. M.; CONNOLLY, H. M. Marfan syndrome—diagnosis and management. **Current problems in cardiology**, v. 33, n. 1, p. 7-39, 2008.
- HØST, C.; SKAKKEBÆK, A.; GROTH, K. A.; BOJESSEN, A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. **Asian journal of andrology**, v. 16, n. 2, p. 185, 2014.
- BOJESSEN, A.; GRAVHOLT, C. H. Klinefelter syndrome in clinical practice. **Nature Clinical Practice Urology**, v. 4, n. 4, p. 192-204, 2007.

- BOKS, M. P.; DE VETTE, M. H.; SOMMER, I. E.; VAN RIJN, S.; GILTAY, J. C.; SWAAB, H.; KAHN, R. S. Psychiatric morbidity and X-chromosomal origin in a Klinefelter sample. **Schizophrenia research**, v. 93, n. 1-3, p. 399-402, 2007.
- DAVIS, S. M.; ROGOL, A. D.; ROSS, J. L. Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 44, n. 4, p. 843-865, 2015.
- DE SANCTIS, V.; FISCINA, B.; SOLIMAN, A.; GIOVANNINI, M.; YASSIN, M. Klinefelter syndrome and cancer: from childhood to adulthood. **Pediatric endocrinology reviews: PER**, v. 11, n. 1, p. 44-50, 2013
- GARBER, K. B.; VISOOTSAK, J.; WARREN, S. T. Fragile X syndrome. **European Journal Of Human Genetics**, v. 16, n. 6, p.666-672, 2008.
- GROTH, K. A.; SKAKKEBÆK, A.; HØST, C.; GRAVHOLT, C. H.; BOJESEN, A. Klinefelter syndrome—a clinical update. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 20-30, 2013.
- HERLIHY, A.S. et al. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome and factors influencing quality of life. **Genetics in Medicine**, [s.l.]. v. 13, n. 7, p. 632-642, 2011.
- KUMAR, Vinay et al. **Robbins Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- HONG, D. S; REISS, A. L. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 3, p.306-318, 2014.
- LAHLOU, N.; FENNOY, I.; ROSS, J. L.; BOUVATTIER, C.; ROGER, M. Clinical and hormonal status of infants with nonmosaic XXY karyotype. **Acta paediatrica**, v. 100, n. 6, p. 824-829, 2011.
- LEE, Y. S.; CHENG, A. W. F.; AHMED, S. F.; SHAW, N. J.; HUGHES, I. A. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 68, n. 3, p. 150-155, 2007.
- NIESCHLAG, E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 110, n. 20, p. 347, 2013.
- NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson genética médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- PACENZA, N.; PASQUALINI, T.; GOTTLIEB, S.; KNOBLOVITS, P.; COSTANZO, P. R.; STEWART USHER, J.; ...ASZPIS, S. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. **International journal of endocrinology**, v. 2012, 2012.
- SALZANO, A.; ARCOPINTO, M.; MARRA, A. M.; BOBBIO, E.; ESPOSITO, D.; ACCARDO, G.; ...PASQUALI, D. Management of endocrine disease: Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives. **European Journal of Endocrinology**, v. 175, n. 1, p. R27-R40, 2016.
- Smyth, C.M.; Bremner, W.J. **Archives of Internal Medicine**, v. 158, n. 12, p. 1309-1314, 1998.
- TARTAGLIA, N.; AYARI, N.; HOWELL, S.; D'EPAGNIER, C.; ZEITLER, P. 48, XXYY, 48, XXXY and 49, XXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. **Acta paediatrica**, v. 100, n. 6, p. 851-860, 2011.
- VISOOTSAK, J.; AYLSTOCK, M.; GRAHAM, J.R.; J. M. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. **Clinical pediatrics**, v. 40, n. 12, p. 639-651, 2001.
- VISOOTSAK, J.; GRAHAM, J. M. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2006.
- ZITZMANN, M.; BONGERS, R.; WERLER, S.; BOGDANOVA, N.; WISTUBA, J.; KLIESCH, S.; ... TÜTTELMANN, F. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 3, p. E518-E523, 2015.
- ZÖLLER, B.; JI, J.; SUNDQUIST, J.; SUNDQUIST, K. High risk of venous thromboembolism in Klinefelter syndrome. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 5, p. e003567, 2016.
- PIMPOLARI, L., LIBERATI, N., MARTINI, M., COLLORIDI, F., RADICIONI, A., DUSE, M., & TARANI, L. Prenatal genetic counseling in Klinefelter syndrome: Comments on the article by Lalatta et al.[2013] and a proposal of a new approach. **Am J Med Genet A**, v. 167, p. 450-454, 2015.

15.6. DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1 (CMT1)

HERMANO FREIRE BONFIM | THAÍS BARROSO VIEIRA COSTA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID10 - G60.0

Epidemiologia

- A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia periférica hereditária mais frequente em crianças e adultos em todo o mundo, correspondendo a 80-90% dos casos, com prevalência de 1:2.500 indivíduos.
- Dois terços dos pacientes portadores da doença são do tipo 1, forma desmielinizante, e um terço é do tipo 2, forma axonal.
- Não há estudos epidemiológicos de CMT1 no Brasil.

Etiologia

A doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1), também chamada de Neuropatia Hereditária Sensitiva e Motora, é uma neuropatia periférica desmielinizante, caracterizada nas fases iniciais principalmente por fraqueza e atrofia dos músculos distais inervados pelos fibulares, apresentando, assim, uma degeneração comprimento-dependente.

Quadro 15.6.1: Frequência e genes envolvidos em cada tipo de CMT1

Tipos de CMT1	Gene envolvido	Frequência
A	Duplicação PMP22	70-80%
B	variantes de um único nucleotídeo no MPZ	6-10%
C	variantes patogênicas no LITAF	1-2%
D	variantes patogênicas no EGR2	<2%
E	variantes de um único nucleotídeo no PMP22	<5%

A região do gene causador de CMT (17p11.2-p12) contém em média 40 genes (MURAKAMI et al, 1996). Alterações como duplicações ou deleções causam diferentes fenótipos como vistos nas síndromes de Smith-Magenis ou Potocki-Lupski, podendo apresentar anormalidades pulmonares e cardíacas. Anomalia de Klippel-Feil e alterações como hipomielinização e proliferação contínua de células de Schwann já tiveram suas associações com a CMT1.

Características clínicas

Critérios diagnósticos (BIRD, 2015)

- Neuropatia periférica progressiva sensorial e motora
- Velocidade de condução nervosa (NCV) lenta*.
- Aumento palpável de nervos, especialmente do nervo ulnar no sulco do nervo ulnar e do nervo auricular magno, que corre na região lateral do pescoço.
- Histórico familiar consistente com herança autossômica dominante.

*NCVs são tipicamente 10-30 metros por segundo, com um intervalo de 5-38 m/s (normal: >40-45 m/s).

História natural da doença:

Os pacientes acometidos apresentam um curso longo, que pode sofrer alterações dependendo, por exemplo, se o paciente for submetido a cirurgias, quimioterapia ou eventuais traumas, que podem acelerar ou dar início ao quadro em pacientes assintomáticos

A doença inicia entre a 1ª e 3ª década com acometimento distal, principalmente de membros inferiores, com uma dificuldade na dorsiflexão (pé caído) simétrica.

Nos membros superiores pode haver dificuldade na adução e abdução dos dedos das mãos, refletindo um acometimento dos músculos intrínsecos dessa região.

Apesar das queixas sensoriais - tátil, vibratória e propriocepção - se apresentarem comuns ao exame físico, os pacientes raramente procuram atendimento devido a essas queixas.

A fraqueza dos músculos inervados pelos nervos fibulares pode ser a queixa mais impactante, pois a perda da dorsiflexão torna o paciente propenso à quedas e entorses.

A perda mais proeminente em músculos da região anterior da perna pode gerar contraturas nos membros inferiores devido à não oposição destes músculos às ações do tríceps sural.

A gravidade da apresentação clínica da doença de CMT1 é muito variável, inclusive em casos com portadores de uma mesma mutação, de uma mesma família e até em gêmeos, sugerindo que, além do componente genético, também a contribuição de fatores não-genéticos que influenciam na manifestação da doença.

Normalmente, os sintomas iniciam entre 5 e 20 anos.

A apresentação fenotípica clássica é composta por perda da sensibilidade distal, redução ou ausência de reflexos tendinosos nas extremidades superior e inferior, fraqueza na dorsiflexão do pé, atrofia simétrica dos músculos abaixo do joelho e dos músculos intrínsecos da mão e anormalidades esqueléticas, notadamente pés cavos e pés caídos bilaterais.

A fraqueza distal de membro inferior (MI) e a perda do reflexo aquileu é visto em praticamente todos os pacientes, seguido da hipoestesia.

O diagnóstico de CMT sem a história familiar pode ser difícil.

A doença se caracteriza por ter início lento e gradual ao longo das décadas de vida, surgindo inicialmente em segmentos distais dos membros inferiores, progredindo de forma distal-proximal com fraqueza e perda sensorial e de massa muscular.

As alterações motoras se iniciam nos pés, causando fraqueza nos dorsiflexores do tornozelo, sendo a primeira sintomatologia da doença, podendo apresentar-se com uma marcha escavante.

A amiotrofia acompanha o quadro, podendo também apresentar aparência de “garrafa invertida” no MI. Posteriormente, as mãos podem ser afetadas, assim como os antebraços. A escoliose poderia refletir uma fraqueza da musculatura do tronco, porém esse achado é mais incomum. Apesar do comprometimento locomotor, uma parte significativa dos pacientes deambula sem ajuda de terceiros, mesmo em idade avançada.

O aumento dos nervos à palpação não é incomum, podendo ser considerada uma “neuropatia hipertrófica”. Além disso, há perda sensitiva, com prejuízo do tato vibratório e da nocicepção, podendo acarretar úlceras de pressão. A perda sensorial proprioceptiva pode implicar ataxia sensorial.

Anomalias principais:

- dedos em martelo
- mão em garra
- pé equinovaro

Podendo apresentar atrofia em mãos e pernas, retrações tendíneas (contraturas), alterações articulares (artropatia de Charcot), posturais e de marcha, dores nociceptivas, pés cavos ou cavo-varos, dedo em martelo e escoliose, entorse de tornozelo, dores, alterações do equilíbrio, deformidades.

Figura 15.6.1: Mão em garra característica de D. Charcot-Marie-Tooth



Fonte: <https://i1.wp.com/chironeurointl.org/wp-content/uploads/2016/01/CMT-hands.jpg?fit=476%2C337>

Figura 15.6.2: Pés cavos característicos de D. Charcot-Marie-Tooth



Fonte: <https://ghr.nlm.nih.gov/art/large/pes-cavus.jpeg>

Anomalias ocasionais:

impotência, displasia de quadril, insuficiência pulmonar, apneia do sono, surdez, alterações vestibulares tremores nas mãos, câibras musculares, calosidades nos pés e acrocianose.

Diagnóstico laboratorial

A eletroneuromiografia se faz necessária para o diagnóstico, uma vez que ela pode mostrar a velocidade de condução nervosa, que é essencial para o diagnóstico, já que os pacientes acometidos por CMT1 apresentam alterações nos valores de condução.

Na biópsia, pode haver formação dos “bulbos de cebola” e hiperplasia das células de Schwann, que está associado ao aumento dos nervos durante o exame físico (CARVALHO et al., 2005). A desmielinização não é incomum. Estudos de necrópsia em indivíduos afetados por CMT1 demonstraram a degeneração de colunas dorsais da medula espinhal. (ABBAS, 2016)

Tratamento

O tratamento da doença de CMT1 envolve, além de alívio de manifestações e sintomas, prevenção de complicações secundárias e manejo de situações que podem ser agravantes, como a gravidez.

Apesar da abordagem inicial ser feita pelo neurologista, com grande importância do aconselhamento genético e da abordagem ortopédica, o tratamento deve ser multidisciplinar. A equipe ideal deve conter neurologista, cirurgião ortopédico, geneticista, terapeuta ocupacional, psicólogo e fisioterapeuta.

Abordagem farmacológica:

Os pacientes com CMT1 apresentam deformidades musculares, com contraturas, que podem causar desconforto e dor. Com isso, muitos pacientes precisam do uso de paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides (AINES). Já a dor do acometimento nervoso propriamente dito (dor neuropática), os AINES e o acetaminofeno podem não ser úteis. Nesses casos, pode-se lançar mão do uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a clomipramina.

Abordagem ortopédica e fisioterápica:

Com o comprometimento do sistema locomotor, a abordagem ortopédica é mandatória. Os indivíduos podem precisar desde sapatos especiais, para os casos mais leves, até uso de cadeira de rodas.

Os pacientes devem ser encorajados à atividade física e submetidos às estratégias de prevenção de quedas. A fisioterapia faz-se importante nesses casos com a hidroginástica e treinamentos de marcha. As órteses de pé e tornozelo são úteis na deambulação em pacientes com CMT.

Para prevenção de complicações secundárias é necessário que haja vigilância da função neurológica e da incapacidade funcional, controle do peso, restrição do uso de medicamentos que causem lesão nervosa e manejo de situações especiais, como gravidez, na qual a paciente pode ter uma exacerbação dos sintomas.

Prognóstico

- Impacto na qualidade de vida
- Sem mudança na expectativa de vida em relação as pessoas normais
- Nos casos graves (< 5% dos casos) pode haver

necessidade do uso de cadeiras de roda e insuficiência respiratória.

- O prognóstico pode depender do início dos sintomas que, por sua vez, pode depender de eventos externos.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

CMT1 é uma doença de herança autossômica dominante com 100% de penetrância. O risco de recorrência é de 50% para filho de quem é afetado. A doença pode ter aparecimento tardio dos sintomas.

É recomendado a realização do teste molecular para diagnóstico e aconselhamento genético com risco de recorrência.

Testes pré-natais são possíveis em famílias na qual a mutação foi identificada.

Diagnóstico diferencial

Quadro 15.6.2: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com CMT1 segundo suas semelhanças e diferenças.

Patologia	Semelhanças	Diferenças
CMT2	Quadro clínico	axonopatia primária avaliação da velocidade de condução motora do nervo mediano por eletro-neuromiografia diferencia as 2 patologias
mutações no FBLN5	Quadro clínico	degeneração macular
Mutações em GJB3	Quadro clínico	Evolução mais arrastada
NCV lento familiar	Quadro clínico	Testes genéticos

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; ASTER, J. C.; KUMAR, V. **Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

AUER-GRUMBACH, M.; WEGER, M.; FINK-PUCHES, R.; PAPIĆ, L.; FRÖHLICH, E.; AUER-GRUMBACH, P.; ...BUDKA, H. Fibulin-5 mutations link inherited neuropathies, age-related macular degeneration and hyperelastic skin. **Brain**, v. 134, n. 6, p. 1839-1852, 2011.

CARTER, G. T.; JENSEN, M. P.; GALER, B. S.; KRAFT, G. H.; CRABTREE, L. D.; BEARDSLEY, R. M.; ... BIRD, T. D. Neuropathic pain in charcot-marie-tooth dis-

ease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 79, n. 12, p. 1560-1564, 1998.

CARVALHO, A. A.; VITAL, A.; FERRER, X.; LATOUR, P.; LAGUENY, A.; BRECHENMACHER, C.; VITAL, C. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: clinicopathological correlations in 24 patients. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 10, n. 1, p. 85-92, 2005.

BIRD, T. D. Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 1 **Gene Reviews**. 1993.

DUFEK, J. S.; NEUMANN, E. S.; HAWKINS, M. C.; O'TOOLE, B. Functional and dynamic response characteristics of a custom composite ankle foot orthosis for Charcot–Marie–Tooth patients. **Gait & posture**, v. 39, n. 1, p. 308-313, 2014.

JEFFERIES, J. L.; PIGNATELLI, R. H.; MARTINEZ, H. R.; ROBBINS-FURMAN, P. J.; LIU, P.; GU, W.; ... POTOCKI, L. Cardiovascular findings in duplication 17p11. 2 syndrome. **Genetics in medicine**, v. 14, n. 1, p. 90-94, 2012.

MURAKAMI, T.; GARCIA, C. A.; REITER, L. T.; LUPSKI, J. R. Charcot-Marie-Tooth disease and related inherited neuropathies. **Medicine**, v. 75, n. 5, p. 233-250, 1996.

SKALSKY, A.J.; MCDONALD, C.M. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, v. 23, n. 3, p. 675-687, 2012.

YAGERMAN, S. E.; CROSS, M. B.; GREEN, D. W.; SCHER, D. M. Pediatric orthopedic conditions in Charcot–Marie–Tooth disease: a literature review. **Current opinion in pediatrics**, v. 24, n. 1, p. 50-56, 2012.

CAPÍTULO 16 ERROS INATOS DO METABOLISMO

COORDENADORA: RAFFAELA NEVES MONT'ALVERNE NAPOLEÃO

16.1 LEUCINOSE

JOÃO AUGUSTO LIMA BISNETO | LUCAS HOLANDA DO NASCIMENTO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10: E71.0

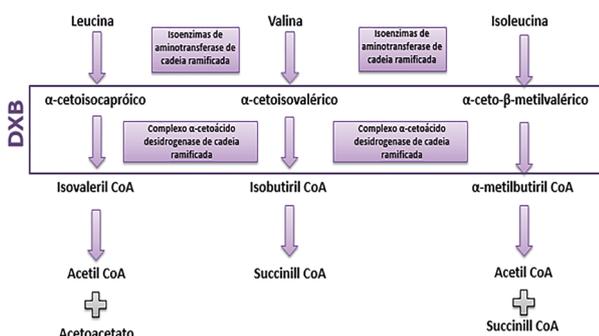
Incidência

- Global= 1:200.000 a 1:185.000 recém-nascidos
- Alemanha= 1:133.000 nascidos vivos
- Brasil= 1:100.000 (Herber et al., 2015)
- EUA em comunidades menonitas e holandesas= 1:176 nascidos vivos (Chuang e Shih, 2001)
- Entre as variações da doença, há poucos dados epidemiológicos que esclareçam sobre as formas intermediária e intermitente, mas estudo de coorte realizado no Brasil, com 83 pacientes, 73 (88%) foram diagnosticados com leucinoase clássica; oito (9,6%), intermediária; dois (2,4%), intermitente.

Etiologia

Leucinoase, também conhecida como Doença da Urina do Xarope de Bordo, é uma aminoacidopatia resultante da deficiência do complexo mitocondrial que faz a descarboxilação dos α -cetoácidos de cadeia ramificada, ou seja, um conjunto de enzimas responsáveis por metabolizar os aminoácidos leucina, valina e isoleucina.

Figura 16.1.1: Rota catabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada



Fonte: Modificado de Isé K, 2018

Esses aminoácidos se acumulam de forma anormal, bem como seus subprodutos tóxicos (sobretudo o ácido 2-oxoisocaproico, derivado da leucina), e determinam a expressão e a gravidade dos sintomas da doença.

Foram descritas mais de 150 mutações, principalmente relacionadas a três genes: BCKDHA, BCKDHB e DBT, que definem os tipos da doença e se relacionam às diferenças bioquímicas causadas pelas diferentes variantes patogênicas desses genes que codificam o complexo mitocondrial de descarboxilase.

Quadro 16.1.1 Características gerais das formas de leucinoase segundo sua classificação

Classificação da leucinoase	Características gerais	Atividade enzimática residual
Forma clássica	mais frequente e mais grave nível sérico de aminoácidos muito acima dos valores de referência início dos sintomas de 4-7 dias de vida.	0-2%
forma intermediária	início mais tardio (comum ao lactente e ao infante) alterações mais brandas sem sintomas neonatais aumento do nível sérico de aminoácidos, mas menores que na forma clássica	3-30%
Forma intermitente	episódios de ataxia cetoacidose precipitada por infecção ou estresse	5-20%
tiamina-responsível	sintomatologia semelhante à da forma clássica menores níveis aminoácidos plasmáticos maior acidose e descompensação metabólica	2-40%
Deficiência de E3	mais raro sem sintomas neonatais maior deterioração neurológica hipotonia, atraso do desenvolvimento motor	0-25%



Características clínicas

Figura 16.1.2: Imagem de criança com doença de xarope de bordo



Fonte: https://4.bp.blogspot.com/-eybP-mSMTm0/VsjsS5r_DTI/AAAAAAAAAC3g/eXzIG9p_p2I/s1600/juntos%2Bpelo%2Bmiguel%2Bparnaiba%2Bpi%2B2B2.jpg

Quadro 16.1.2: Características clínicas da leucino-se de acordo com a classificação

Formas de leucino-se	Características clínicas
Clássica	Quadro agudo: início nos primeiros dias de vida, odor peculiar de “xarope de bordo” ou açúcar queimado na urina, no suor e no cerume, náusea, letargia, apneia, opistótono, convulsões, movimentos estereotipados, hipotonia, encefalopatia sucção débil, alterações nos níveis de consciência, distonia, ataxia, recusa alimentar, soluços, acrodermatite, alopecia, candidíase oroesofágica e pancreatite aguda, sinais de hipertensão intracraniana, distúrbios oftalmológicos que sugerem herniação cerebral como assimetria das pupilas e oftalmoplegia. Quadro crônico: hiperatividade, comprometimento cognitivo, coreoatetose, ataxia, alucinações e alterações de humor, depressão, ansiedade, redução de QI, distúrbios de atenção retardo do crescimento e do desenvolvimento, osteoporose e fraturas ósseas, parkinsonismo, anemia, deficiências nutricionais. Com a progressão e o descontrole do quadro e aumento dos níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), evolui-se ao coma e à morte.
formas intermediária e intermitente	Quando intermitente, o desenvolvimento psicomotor e neurológico é considerado normal. Em situações de estresse, pode ocorrer descompensação metabólica, que ocasiona sintomas comuns da doença.

Diagnóstico laboratorial

Quadro 16.1.3: Resultado esperado de exames indicados nos casos de leucino-se

Exames indicados	Resultado esperado
HPLC de aminoácidos no sangue	níveis de AACR plasmáticos elevados, níveis de leucina estarão mais elevados que os de isoleucina e valina. aloisoleucina elevada é patognomônica para leucino-se
Teste de triagem a partir do reagente de dinitrofenilhidrazina (DPNH)	alterado
Avaliação de ácidos orgânicos urinários através da espectrometria de massa em tandem	presença de α -cetoácidos na urina
RNM cranio	edema cerebral em estágios agudos e hipomielinização, atrofia cerebral em estágios mais tardios
Genotipagem	diagnóstico da variante patogênica no período pré-natal, neonatal, teste de portadores
Triagem neonatal bioquímica	alteração da cromatografia de aminoácidos

Tratamento

- A conduta imediata para o tratamento da leucino-se é uma dieta hipoproteica com 1g/kg/d de proteína e hipercalórica até o início da dieta com fórmula que apresenta restrição de aminoácidos de cadeia ramificada
- Deve-se evitar que haja anabolismo protéico, de forma que os aminoácidos de cadeia ramificada não sejam mobilizados das proteínas mesmo durante estresse energético como infecções.
- Hemodiálise, hemofiltração e diálise peritoneal são tratamentos para a estabilização da doença quando o tratamento clínico não for efetivo.
- O transplante hepático ortotópico é o tratamento que fornece melhor prognóstico para o paciente com a forma clássica.

Prognóstico

- A idade do diagnóstico e o controle metabólico são os fatores determinantes para um bom prog-

nóstico.

- Crianças que não são tratadas apresentam sequelas importantes, sobretudo neurológicas, e, geralmente, vão a óbito nos primeiros meses de vida.
- Quanto mais tardio o diagnóstico, maiores as chances dos danos neurológicos serem irreversíveis.
- Aconselhamento genético/risco de recorrência
- Por ser uma doença autossômica recessiva, o risco de recorrência para os pais de uma criança afetada é 25%. A chance dos pais ter filhos portadores da variante patogênica responsável pela doença é 50%.
- A doença é mais frequente em casais consanguíneos.
- O diagnóstico pré-implantacional, pré-natal, de portadores, no período neonatal pode ser feito com teste molecular.

Diagnóstico diferencial

- sepsse
- meningite
- encefalopatia neonatal
- outros erros inatos do metabolismo: síndromes de hipercetose, defeitos no ciclo da ureia, hiperglicinemia não-cetótica e acidemia propiônica, acidemia metilmalônica, hidroxiprolinemia

REFERÊNCIAS

ANDRADE, F. P.; CARVALHO, M. P., *et al.* **Doença da urina de xarope de bordo: semiologia e terapêutica.** Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. Pelotas – RS, 2012.

BERRY, G. T., *et al.* **Branched-Chain Amino Acid-Free Parenteral Nutrition in the Treatment of Acute Metabolic Decompensation in Patients with Maple Syrup Urine Disease.** N Engl J Med 1991; 324:175-179. Janeiro 17, 1991

CHUANG, D. T. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, p. 1239-1277, 1995.

COUCE, M. L.; RAMOS, F.; BUENO, M. A., *et al.* **Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis.** Eur J Paediatr Neurol. 2015 Nov 19(6):652-9. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.07.009. Epub 2015 Jul 20.

HERBER, S. *et al.* **Doença da urina de xarope de bordo no Brasil: um panorama das últimas duas décadas.** Jornal de Pediatria, Vol. 91, cap. 3, p. 292–298. Maio de 2015.

KAYE, C. I. **Newborn Screening Fact Sheets.** Pediatrics 2006; 118: pp. 934-963

PANGKANON, S.; CHAROENSIRIWATANA, W.; SANGTAWESIN, V.. **Maple syrup urine disease in Thai infants.** J Med Assoc Thai, v. 91, n. Suppl 3, p. S41-S44, 2008.

MCPHERSON, Richard A. **Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: First South Asia Edition_e-Book.** Elsevier India, 2017.

SIMON, E. *et al.* Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 29, n. 4, p. 532-537, 2006.

STRAUSS, K. A. *et al.* **Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design.** Molecular Genetics And Metabolism, [s.l.], v. 99, n. 4, p.333-345, abr. 2010. Elsevier BV.

STRAUSS, K. A., PUFFENBERGER, E. G., MORTON, H. **Maple Syrup Urine Disease.** University of Washington, Seattle. 2004

16.2. GALACTOSEMIA

CAROLINE FREITAS MESQUITA | THIAGO BENEVIDES CARACAS | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E74.2

Incidência

- Estados Unidos = 1: 55.000 - 80.000.
- Brasil = 1:19.984 recém-nascidos.
- Em asiáticos = 1:100.000
- África do Sul (população negra) = 1:14.400 em recém-nascidos

Etiologia

A galactosemia é um erro inato do metabolismo, que ocorre devido a deficiência ou ausência de uma das três enzimas envolvidas no metabolismo da galactose, caracterizada por uma capacidade diminuída para converter a galactose em glicose.

As três enzimas envolvidas no processo são:

- Galactoquinase
- galactose-1-fosfato-uridil-transferase (GAL-1-P-uridil-transferase)
- uridina-difosfato-galactose-4-epimerase (UDP-galactose-4-epimerase).

No funcionamento normal da vida do metabolismo da galactose, a galactoquinase converte galactose em galactose-1-fosfato, a GAL-1-P-uridil-transferase transforma galactose-1-fosfato em glicose-1-fosfato e a UDP-galactose-4-epimerase converte UDP-galactose em UDP-glicose.

O defeito enzimático mais comum é da GAL-1-P-uridil-transferase, acarretando a galactosemia “clássica”, sendo as alterações das duas outras enzimas menos comuns

A galactosemia é mais comumente causada por mutações no gene que codifica a enzima GAL-1-P-uridil-transferase, que se encontra em 9q13 e contém 11 éxons e 10 íntrons.

São conhecidas mais de 200 mutações que causam galactosemia, sendo a mais comum a Q188R, causando a perda total da capacidade de metabolizar galactose decorrente da substituição de arginina por glutamina na posição 188 da molécula de GALT humana (hGALT)

Características clínicas

Os primeiros efeitos são normalmente desencadeados pela ingestão do leite materno que

contém lactose, nos primeiros 3-4 dias de vida, como: vômitos, diarreia e falta de apetite

Na segunda semana ocorre icterícia, convulsões, irritabilidade, letargia, hipotonia muscular, baixo peso, hipoglicemia, esplenomegalia, disfunção renal, diátese hemorrágica e sepse por *E. coli* devido à inibição bactericida de leucócitos.

Se uma dieta com restrição de lactose é introduzida durante os primeiros dez dias de vida, o quadro inicial dos recém nascidos geralmente se reverte rapidamente, e as complicações da insuficiência hepática, sepse e morte são impedidos.

Caso o diagnóstico não seja feito precocemente e o tratamento não seja imediato, a lesão hepática e cerebral tendem a se agravar e se tornam irreversíveis.

Apesar do tratamento adequado, a maioria das crianças com galactosemia podem apresentar atrasos de desenvolvimento, problemas de fala, disartria, apraxia e anormalidades da função motora. As mulheres podem manifestar insuficiência prematura do ovário (hipogonadismo hipergonadotrópico), embora algumas ainda consigam engravidar.

Quadro 16.2.1: Características clínicas da galactosemia segundo sistemas afetados

Sistemas	Características clínicas
Crescimento	retardo
Oftalmológico	catarata (acúmulo de galactiol)
Neurológico	atraso no desenvolvimento, dispraxia verbal, anormalidades motoras, ataxia cerebelar, tremor e movimentos extrapiramidais, convulsões (1%)
Musculoesquelético	osteoporose (tardio)
Gastrointestinal	diarréia (12%), disfunção hepática caracterizada pela icterícia, hepatomegalia, ascite (4%) e diástese hemorrágica (9%), podendo evoluir para falência hepática
Imunológico	predisposição a sepse neonatal por <i>E. Coli</i> (10%),
Geniturinário	hipogonadismo hipogonadotrófico e falência ovariana, nas mulheres (tardio), tubulopatia proximal e galactosuria, podendo evoluir para falência renal

Figura 16.2.1: criança com galactosemia



Fonte: <https://lh3.googleusercontent.com/proxy/ObamQ-40JXon8DOWXum5-7T1YCux8cW7k-nKL-gr7eGrXNd-CmjVR-jrZvW6N0ayr8y2aFtEE9MY8MVHj62VI7ojLpz17AjxphQxzD-fgCcAC9kzJE3upmhAnoE2VAqkYCG2u6t9EWIOs3CBNCr-drc4WAAUTw->

Diagnóstico laboratorial

Quadro 16.2.2: Resultados esperados dos exames indicados nos casos de galactosemia

Exames indicados	Resultados esperados
triagem neonatal	redução da atividade da galactose 1-fosfato e galactose (GALT), por meio de métodos fluorimétricos e bacteriológicos
medida da atividade das enzimas galactoquinase, galactose-epimerase e GALT	reduzida
teste molecular através da genotipagem	identificação de variante patogênica para o gene GALT

Tratamento

- supressão de alimentos com lactose e galactose, ou derivados
- fórmula láctea específica para galactosemia
- sintomáticos a depender das complicações

Prognóstico

- Bom nos casos de detecção e tratamento precoce
- Nos casos tratados pode haver complicações como cataratas, atraso no desenvolvimento neurológico e hipogonadismo hipogonadotrófico, comprometendo o prognóstico.
- Pode haver alta mortalidade em recém-nascidos não tratados devido a insuficiência hepática e a sepse neonatal.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

O risco de recorrência para casos em que o casal teve um filho afetado é 25% para ter outro filho afetado, seja menino ou menina, por se tratar de uma doença de herança autossômica recessiva.

Diagnóstico Diferencial

- sepse
- outros tipos de galactosemia
- distúrbios da cadeia respiratória
- deficiência de alfa-1-antitripsina
- Síndrome de Falconi
- tirosinemia tipo 1
- intolerância a frutose

REFERÊNCIAS

BALDELLOU, Antonio et al. Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. **An Esp Pediatr**, v. 53, p. 1-9, 2000.

CORNEJO E., Verónica; RAIMANN B., Erna. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA. **Rev. chil. nutr.**, Santiago, v. 31, supl. 1, p. 170-176, nov. 2004.

EQUADOR. Ministerio de Salud Pública. Tratamiento nutricional del paciente pediátrico y adolescente con galactosemia. **Guía de Práctica Clínica (GPC)**. Primera edición Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; p. 1-56, 2013.

GUTIÉRREZ GARCÍA, Enna et al. Galactosemia: diagnóstico de 5 casos con deficiencia de transferasa. **Revista Cubana de Pediatría**, v. 73, n. 2, p. 75-80, 2001.

KISHNANI, Priya S.; CHEN, Yuan-tsong. Doenças de Depósito do Glicogênio e Outros Distúrbios Hereditários do Metabolismo dos Carboidratos. In: LONGO et al. **Medicina Interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: Amgh, 2013. Cap. 362. p. 3198-3203.

LOPES, Maria Elizabeth Moreira. O exitoso “teste do pezinho” faz dez anos no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, supl. 1, p. 716, 2011.

PAIVA, Isaias Soares de. Genética Bioquímica: Desordens Metabólicas. In: JORDE, Lynn B.; CAREY, John C.; BAMCHAD, Michael J.. **Genética Médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 7. p. 128-149.

PONTON, Raúl Alberto. Errores congénitos del metabolismo: galactosemia. **Invenio: Revista de investigación académica**, n. 11, p. 113-120, 2003.

REICHERT, Altamira Pereira da Silva. Conhecimento de mães quanto a importância do teste do pezinho. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 56, n. 3, p. 226-229, June 2003.

RESENDE-CAMPANHOLI, D. R. et al. Galactose oxidation using ¹³C in healthy and galactosemic children. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 3, p. 280-285, 2015.

SCHWARTZ, Ida Vanessa; SOUZA, C. F. M.; GIUGLIANI, Roberto. Tratamento de erros inatos do metabolismo. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, n. 4 Suppl, p. S8-19, 2008.

SILVA, Gustavo Gonçalves; LOPES, Leonardo de Araújo. Intolerância a lactose e galactosemia: importância dos processos metabólicos. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**. Maringá, p. 57-62. jul. 2015.

SOUZA, Carolina F. Moura de; SCHWARTZ, Ida Vanessa; GIUGLIANI, Roberto. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciênc. saúde coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 129-137, 2002.

BRUCK, Erika; RAPOPORT, S. Galactosemia in an infant with cataracts: clinical observations and carbohydrate studies. **American Journal of Diseases of Children**, v. 70, n. 5, p. 267-276, 1945.

REICHARDT, Juergen KV. Genetic basis of galactosemia. **Human Mutation**, v. 1, n. 3, p. 190-196, 1992.

16.3. DOENÇA DE WILSON

CAROLINA RODRIGUES DE C. CARVALHO | LETÍCIA SUCUPIRA CRISTINO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID 10=E83.0

Epidemiologia

- Incidência = 1:30.000 nascimentos
- Prevalência= 3:100.000
- Frequência de portadores do gene ATP7b: 1:90.

Etiologia

A doença resulta de uma deficiência na transporte celular de cobre. O cobre é absorvido pelos enterócitos, principalmente no duodeno e intestino delgado, e transportado pela circulação portal, em associação com a albumina e a histidina para o fígado, onde é removido da circulação e excreta o excesso de cobre na bile.

A mutação no gene ATP7B (13q14-q21) causa a ausência ou função diminuída da ATP7B com consequente diminuição da excreção hepática de cobre e seu acúmulo, resultando no quadro clínico da DW.

Os pacientes com Doença de Wilson (DW) apresentam função ausente ou reduzida da proteína ATP7B, o que leva à diminuição da excreção de cobre na bile com acúmulo de cobre e lesão hepática. Eventualmente, o cobre é liberado na corrente sanguínea e depositado em outros órgãos, como cérebro, rins e córnea. A falta de incorporação do cobre na ceruloplasmina é outra consequência da perda de proteína ATP7B funcional. A gravidade da DW está ligada ao acúmulo de cobre livre no fígado e no cérebro.

O excesso de cobre, inicialmente, liga-se à metalotioneína, quando essa capacidade de armazenamento é ultrapassada, ou seja, quando ocorre a saturação das ligações, a lesão hepática começa a acontecer. Com o avanço da doença, os níveis de cobre livre aumentam mais, resultando em doenças hepáticas, neurológicas e psíquicas

Características clínicas

As características clínicas principais são cirrose, manifestações neurológicas e anéis de Kayser-Fleischer, embora 50% dos casos tenham doença hepática sem esses sintomas.

Figura 16.3.1: Evolução de paciente do sexo feminino com D. Wilson

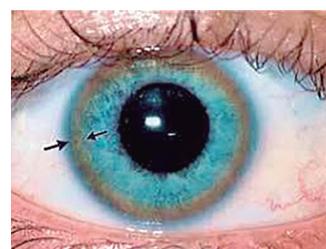


Fonte: <https://i1.wp.com/www.diariodosertao.com.br/wp-content/uploads/2019/08/doena-cobre-jovem.jpg?fit=825%2C515&quality=90&strip=all&ssl=1>

Quadro 16.3.1: Características clínicas na D. Wilson segundo os sistemas afetados

Sistemas afetados	Características clínicas
neuropsiquiátrico	Em 20% é a primeira manifestação clínica, inicia 1ª-5ª década de vida, parkinsonismo, distúrbios do comportamento, perda do controle emocional, depressão, hiperatividade, perda da inibição sexual, distúrbios do movimento, distonia, incoordenação e tremor, disartria, disfagia, sintomas extrapiramidais, hipotensão ortostática, anormalidades da sudorese e disfunções intestinal, vesical e sexual, perda de memória, dificuldade de concentração, enxaqueca e convulsões.
oftalmológico	Anéis de Kayser-Fleischer
cardíaco	Disfunção diastólica com função sistólica normal
hepático	Início <30 anos, colelitíase, hepatite, cirrose ou descompensação hepática, icterícia de remissão espontânea, ascite, edema periférico e encefalopatia hepática, anemia hemolítica
endocrinológicas	Raras, hipopituitarismo, amenorréia
outros	Abortos espontâneos de repetição, nefrolitíase, osteoartrite

Figura 16.3.2: Anéis de Kayser-Fleischer



Fonte: <https://d3043uog1ad116.cloudfront.net/uploads/2020/02/jjadhdhaus.png>

Diagnóstico laboratorial

Quadro 16.3.2: Exames indicados para o diagnóstico laboratorial da Doença de Wilson e suas características

Exames	Características
RNM/TC crânio	lesões de ponte, bulbo, tálamo, cerebelo e áreas subcorticais
Bioquímica	Hematúria, elevação urinária de fosfatos, aminoácidos, glicose ou uratos, elevação dos níveis sanguíneos de transaminases, níveis séricos elevados de bilirrubina, reduzidos de albumina e dos fatores de coagulação, anemia hemolítica

US/TC de abdome	Esplenomegalia, cirrose, padrão de favo de mel no fígado
Cobre sérico, urinário e ceruloplasmina	Cobre sérico e ceruloplasmina sérica reduzidas e cobre urinário aumentado; a excreção urinária de 24 horas de cobre reflete a quantidade de cobre não ligado à ceruloplasmina na circulação, sendo usado para diagnóstico e monitoramento do tratamento
Biopsia hepática	esteatose leve e necrose hepatocelular focal, apoptose dos hepatócitos
Genotipagem de ATP7B	Identificação de variante patogênica
Exame oftalmológico com lâmpada de fenda	Anéis de Kayser-Fleischer (AKF)

É recomendado que os seguintes pacientes sejam investigados para DW:

- Pacientes na faixa etária pediátrica, que apresentam um quadro clínico sugestivo de hepatite autoimune.
- Pacientes adultos com hepatite autoimune que respondem mal ao tratamento com corticosteroides.
- No diagnóstico diferencial de pacientes com esteatose hepática não alcoólica.
- Paciente com insuficiência hepática aguda com hemólise intravascular Coombs negativo, elevações modestas das transaminases séricas, ou fosfatase alcalina sérica baixa e proporção de fosfatase alcalina/ bilirrubina direta <2.

Tratamento

O tratamento inicial recomendado para pacientes sintomáticos ou com doença ativa é com agentes quelantes (penicilamina), embora existam alguns relatos que mostrem que o tratamento primário com zinco (trientina) pode ser adequado para alguns pacientes.

A terapia combinada, em que o zinco é utilizado em conjunção com um agente quelante, tem uma base teórica segundo a qual, em ambos o bloqueio da captação de cobre consiste em eliminar o excesso de cobre.

Uma vez que os sintomas da doença ou anormalidades bioquímicas tenham estabilizado, tipicamente em 2-6 meses após o início da terapia, doses de manutenção de quelantes, de zinco podem ser utilizadas para o tratamento.

O uso de antioxidantes, em particular a vitamina E, pode ter um papel como tratamento adjuvante. Alimentos com concentrações muito elevadas de cobre (marisco, frutos secos, chocolate, cogumelos e vísceras), em geral, devem ser evitados, pelo menos durante o primeiro ano de tratamento.

Os pacientes que se apresentam com doença hepática crônica descompensada, tipicamente com hipoalbuminemia, coagulopatia proeminente, ascite, mas sem encefalopatia, recentemente têm sido tratados com quelante além de zinco.

Em mulheres grávidas, o tratamento deve ser mantido durante toda a gestação. A ocorrência de defeitos de nascimento tem sido observada com pouca frequência em filhos de pacientes tratados; no entanto, a raridade desta doença tornou difícil determinar se esta é diferente da frequência desses defeitos na população em geral. A dosagem de sais de zinco é mantida ao longo, sem alteração. No entanto, as dosagens dos agentes quelantes devem ser reduzidas para o mínimo necessário durante a gravidez, em especial para o último trimestre, com o intuito de promover uma melhor cicatrização da ferida, em caso de cesariana.

O transplante hepático é a única opção eficaz para aqueles com DW que se apresentam com insuficiência hepática aguda e é indicado para todos os pacientes com doença hepática descompensada que não respondem à terapia. A sobrevivência após um ano do transplante é de 80-85%.

Nos países em que a penicilamina, a trientina e o acetato de zinco não estão disponíveis ou não podem ser adquiridos, os sais de zinco, como gliconato ou sulfonato, oferecem uma opção alternativa de tratamento.

Prognóstico

O prognóstico é obtido por meio do índice prognóstico de Nazer que leva em conta medidas laboratoriais como bilirrubina sérica, AST sérica e prolongamento do tempo de protrombina (em segundos).

Medida laboratorial	Valor normal	Índice prognóstico de nazer: Pontuação				
		0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica	0,2 a 1,2 mg/dL	<5,8	5,8 - 8,8	8,8 - 17,5	11,7 - 17,5	>17,5
Aspartato transferase (AST)	10 - 35 U/L	<100	100-150	151 - 200	201 - 300	>300
Prolongamento do tempo de protrombina	-	<4	4 - 8	9 - 12	13 - 20	>20

Pontuação <7 =leve; 7-9 = moderada; >9 = grave

Aconselhamento genético

A D. Wilson tem herança autossômica recessiva, portanto os pais devem ser portadores de 1 alelo afetado, enquanto os irmãos do afetado devem ser triados para realização de um diagnóstico precoce, já que tem um risco de 25% de ter 2 alelos afetados e se tornar sintomáticos. O risco do afetado ter um filho com a mesma doença é desprezível, caso não haja casamento consanguíneo.

Diagnóstico diferencial

Quadro 16.3.3: Patologias que fazem diagnóstico diferencial com Doença de Wilson segundo suas semelhanças e diferenças

Patologias	Semelhanças	Diferenças
Hepatite Autoimune	características clínicas e histológicas; ausência de resposta rápida a corticoides deve testar para DW	Testes laboratoriais
Mononucleose infecciosa	Apenas o fígado é afetado	Testes laboratoriais
Hepatite infecciosa	características dos sintomas hepáticos	Testes laboratoriais
Parkinsonismo de início precoce	parkinsonismo com quadro distônico ou tremor postural	estudo do metabolismo do cobre alterado e anel de Kayser-Fleischer na DW

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C.; KUMAR, Vinay. **Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1421 p. ISBN 978-85-352-8163-7. Português
- BRUNONI, Décio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. **Genética médica: guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP**. Barueri: Manole, 2013. 1031 p. (Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da EPM-UNIFESP). ISBN 978-85-204-2256-4. Português.
- GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I.. **Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 1.438 p. Português. v.2.
- KARAKURT, C. et al. Strain and strain rate echocardiography in children with Wilson’s disease. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 5, p. 307–314, 28 out. 2016
- LEE, H. W. et al. Hypopituitarism Presenting as Adrenal Insufficiency and Hypothyroidism in a Patient with Wilson’s Disease: a Case Report. **Journal of Korean Medical Science**, v. 31, n. 8, p. 1345, ago. 2016.
- LIN, L. et al. Hepatic Manifestations in Wilson’s Disease: Report of 110 Cases. **Hepato-gastroenterology**, v. 62, n. 139, p. 657–60, maio 2015.
- LITWIN, T. et al. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson’s disease – case report. **Psychiatria Polska**, v. 50, n. 2, p. 337–344, 2016.
- LONGO, Dan L. (Org.); KASPER, Dennis L. (Org.); JAMESON, J. Larry (Org.); FAUCI, Anthony S. (Org.); HAUSER, Stephen L. (Org.); LOSCALZO, Joseph (Org.). **Medicina interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill; Artmed, 2013. 1954 p. ISBN 978-85-8055-120-4. Português.
- POUJOIS, A. et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson’s disease. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 1, p. 154–160, jan. 2017.
- SCHAEFER, G. Bradley; THOMPSON, James. **Genética médica: uma abordagem integrada**. AMGH Editora, 2015.
- YU, H. et al. Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson’s disease. **BMC Neurology**, v. 17, n. 1, p. 34, 17 dez. 2017.
- BARBOSA, Egberto Reis et al. Wilson’s disease: a case report and a historical review. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 2B, p. 539-543, 2009.
- DEGUTI, Marta Mitiko. **Doença de Wilson: aspectos demograficos e fenotipicos relacionados ao genotipo ATP7B e estudo do haplotipo em portadores da mutacao L708P**. Tese de Doutorado. Universidade de Sao Paulo. Faculdade de Medicina, Sao Paulo. 2004.

16.4. MUCOPOLISSACARIDOSES

AMANDA FORTES PORTELA FERREIRA | HERCULANO PONTES BARROS RIBEIRO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID10 – E763 (mucopolissacaridose não especificada)

E76.1 mucopolissacaridose tipo II

E76.2 mucopolissacaridose tipo VI/outras mucopolissacaridoses

E76.0 mucopolissacaridose tipo I

Epidemiologia

- A incidência geral varia de 1,9-4,5:100.000 nascimentos.
- No Brasil a incidência é desconhecida
- MPS II e MPS VI são mais prevalentes no Ceará.

Etiologia

Todas as MPS são causadas por uma deficiência de uma enzima lisossomal única, responsável por uma etapa específica no metabolismo do glicosaminoglicanos (GAG), ocasionando o acúmulo do substrato e acúmulo de GAG nos lisossomos das células, causando disfunção celular progressiva e disseminada, levando aos efeitos clínicos.

Quadro 16.4.1: Tipos de MPS segundo epônimo, características clínicas, herança, defeito enzimático e GAG urinário

TIPO	EPÔNIMO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HERANÇA	DEFEITO ENZIMÁTICO	GAG urinário
MPS I-H	Síndrome de hurler	DM e baixa estatura, RM, opacificação da córnea, HS, doença cardíaca, morte infantil	AR	α -L-Iduronidase	sulfato de dermatan/ sulfato de heparan
MPS I-S	Síndrome de scheie	Fáceis grosseiras, articulações rígidas, opacificação da córnea, doença da válvula aórtica, inteligência e tempo de vida normais	AR	α -L-Iduronidase	sulfato de dermatan/ sulfato de heparan
MPS II	Síndrome de Hun-ter	Forma grave: Fáceis grosseira, DM e baixa estatura, HS, RM, morte no final da adolescência. Forma leve: Fáceis grosseira, baixa estatura, inteligência normal, sobrevida até a vida adulta	XL	Sulfatase sulfato iduronato	sulfato de dermatan/ sulfato de heparan
MPS III	Sanfilipo A	RM grave e hiperatividade, alterações somáticas leve	AR	Heparan N-sulfatase	sulfato de heparan
MPS III	Sanfilipo B	Mesmas que a MPS III A	AR	A-N-Acetilgalactosaminidase	
MPS III	Sanfilipo C	Mesmas que a MPS III A	AR	Acetil-coenzima A: α -glucosaminide acetiltransferase	
MPS III	Sanfilipo D	Mesmas que a MPS III A	AR	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	
MPS IV-A	Morquino A	Baixa estatura e displasia esquelética distintas com hipoplasia odontóide e mielopatia, turvação córnea, doença cardíaca valvar	AR	Galactose 6-sulfatase	Queratan Sulfato
MPS IV-B	Morquino B	Mesmo que a MPS IV-A	AR	β -Galactosidase	
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM e baixa estatura, turvação córnea, estenose aórtica, inclusões leucocitárias, hidrocefalia na forma grave	AR	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	Dermatan Sulfato
MPS VII	Síndrome de Sly	DM, HS amplamente variáveis, incluindo RM	AR	β -Glucuronidase	sulfato de dermatan/ sulfato de heparan
MPS IX	-	Baixa estatura, massas de tecido mole pericentricular	AR	Hialuronidase	Hialuran

DM=Disostose Múltipla, AR= Autossômica Recessiva, HS= Hepatoesplenomegalia, RM=Retardo Mental, XL= Ligado ao X.

Características clínicas

Quadro 16.4.2: Características clínicas das Mucopolissacaridoses segundo os sistemas afetados.

Sistemas afetados	Características clínicas
Crescimento	Baixa estatura desproporcionada, macrocrania, baixo peso
Nervoso	hidrocefalia, convulsões, atraso no desenvolvimento neurológico, retardo mental, atrofia cortical, compressão medular, síndrome do túnel do carpo, distúrbio de comportamento
Oftalmológico	opacidade corneana (raro em MPS II e III), atrofia do nervo óptico, retinopatia degenerativa e glaucoma
Auditivo	perda auditiva neurosensorial e condutiva
Odontológico	alargamento gengival, macroglossia, palato ogival, mordida aberta anterior, dentes esparsos e com erupção tardia
Dermatológico	facies característica, pele grossa e mixedematosa, cabelos grossos com frizz
Respiratório	infecções persistentes e recorrentes do trato respiratório superior, obstrução das vias aéreas, apnéia do sono e alterações da função pulmonar
Cardíaco	valvulopatia, cardiomiopatia, raros casos de endocardiofibroelastose, bloqueio cardíaco e hipertensão arterial
Gastrointestinal	hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e umbilical, diarreia e constipação episódicas, disfagia em casos graves
Musculoesquelético	Contraturas articulares generalizadas, instabilidade atlanto-axial, alargamento de metafises, deformidade de ossos longos, mãos em garra (exceto MPS IV), hiperextensão articular (apenas em MP IV)

As MPS I, II, VI tem fenótipo semelhantes, sendo MPS II de predomínio no sexo masculino. A MPS III tem predomínio de acometimento neurológico e a MPS IV de alterações esqueléticas. A MPS VI não tem deficiência intelectual.

Figura 16.4.1: Foto de pacientes com MPS I

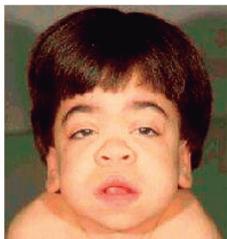


Imagem 1. Características faciais grosseiras de pacientes com MPS I moderada a grave. Cortesia de E. Kakkis, MD.



Imagem 2. Jovem adulta com fenótipo atenuado de MPS I (também conhecida como doença de Scheie) (Foto usada com permissão da paciente)

Fonte: <https://www.sanoficonecta.com.br/pt-br/artigos/-/media/Sanofi/Conecta/Artigos/2020/04/mucopolissacaridose-i-fisiopatologia-e-quadro-clinico/fisiopatologia2.ashx?w=1299&hash=8C225C3489B32A-3D41D0DF3A896E9D34>

Figura 16.4.2: Foto de paciente com MPS II



Fonte: https://miro.medium.com/max/800/1*-ceJok2cPhH7uFD58LsM6Q.png

Figura 16.4.3: Criança com Mucopolissacaridose tipo III



Fonte: https://pt-m.iliveok.com/sites/default/files/styles/term_image_mobile/public/gallery/mukopolisaharidoz-tip-iii.jpg?itok=9XJugZes

Figura 16.4.4: Foto de paciente adulta com Mucopolissacaridose tipo IV



Fonte: <https://razoesparaacreditar.com/wp-content/uploads/2019/03/francisca.jpg>

Figura 16.4.5: Irmãos com Mucopolissacaridose tipo VI



Fonte: [https://s2.glbimg.com/ulJydgGalazQJmhCGKLFtG4y-JhU=0x0:1600x1020/984x0/smart/filters:strip_icc\(\)/i.s3-glbimg.com/v1/AUTH_59edd422c0c84a879bd37670ae4f538a/internal_photos/bs/2017/c/5/q23ff7StqivLi9SJng/mae-g1-02.jpg](https://s2.glbimg.com/ulJydgGalazQJmhCGKLFtG4y-JhU=0x0:1600x1020/984x0/smart/filters:strip_icc()/i.s3-glbimg.com/v1/AUTH_59edd422c0c84a879bd37670ae4f538a/internal_photos/bs/2017/c/5/q23ff7StqivLi9SJng/mae-g1-02.jpg)

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico etiológico de cada tipo de MPS é feito a partir da dosagem sérica da enzima específica para cada tipo de MPS segundo Quadro 16.4.1. Para diagnóstico mais rápido o teste enzimático pode ser feito também em papel filtro.

A suspeita diagnóstica e o monitoramento da terapia deve ser feito com a dosagem de GAG na urina que é aumentada.

A cromatografia ou a eletroforese podem ser usadas para identificar qual o tipo de GAG está aumentado (Quadro 16.4.1)

O teste com azul de toluidina, usado para identificar a presença de GAG, está em desuso.

O teste molecular de sequenciamento do gene pode realizar o diagnóstico etiológico, mas alguns casos ser mutação não descrita na literatura e outros podem não ter a mutação identificada.

O diagnóstico pré-natal é possível a partir do estudo molecular da amostra colhida por amniocentese ou biópsia de vilosidades coriônicas e ainda com dosagem enzimática no sangue do cordão umbilical no último trimestre de gestação.

Exames para diagnóstico e acompanhamento de sintomas na MPS (Quadro 16.4.2) devem ser realizados periodicamente a partir da indicação de especialistas da equipe multiprofissional que trata o paciente.

Tratamento

Para doença de base:

- Terapia de reposição enzimática para MPS I, II, IVA, VI, VII
- Transplante de medula óssea para casos com < 2 anos nos casos de MPS I e II.

Para sintomas:

- Dependendo das complicações, indicado pelos especialistas que avaliam os sintomas citados no Quadro 16.4.2

Prognóstico

- Os distúrbios respiratórios estão entre as causas mais relevantes de mortalidade nesses pacientes e encontram-se presentes em todos os tipos de MPS.
- O diagnóstico precoce é importante para a conduta terapêutica, melhorando o prognóstico e aumentando a sobrevida.

- O prognóstico é dependente das complicações, principalmente nos casos em que há o comprometimento neurológico.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

A maioria dos casos tem herança autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25%. A exceção é MPS II que tem herança recessiva ligada ao X, no qual a mãe é portadora e os filhos do sexo masculino são afetados com risco de 50% para ter um filho afetado e 50% para meninas ser portadoras.

Diagnóstico diferencial

Quadro 16. 4.3: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com MPS segundo sintomas

Sintomas	Doenças
traços faciais grosseiros e hepatoesplenomegalia	Manosidose, oligossacaridose, mucopolidose
excreção urinária aumentada de GAG	síndrome de Marfan, condrodisplasia deformante hereditária, síndrome de nail-patela, artrite reumatóide, lúpus eritematoso, psoríases, urticária pigmentosa, esclerodermia (fase ativa).

REFERÊNCIAS

ALVES, T. O. D. A. **Caracterização das alterações neurológicas de pacientes com mucopolissacaridose em um centro de referência em Salvador-Bahia.** 2013.

C. et al. Determination of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) from tissues on the microgram scale. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Mucoproteins and Mucopolysaccharides**, v. 83, n. 1, p. 1-19, 1964.

BIGGER, B. W.; SAIF, M.; LINTHORST, G. E. The role of antibodies in enzyme treatments and therapeutic strategies. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 2, p. 183-194, 2015.

BRUSCOLINI, A. et al. Involvement of the Anterior Segment of the Eye in Patients with Mucopolysaccharidoses: A Review of Reported Cases and Updates on the Latest Diagnostic Instrumentation. **Seminars in Ophthalmology**, 2016. Taylor & Francis. p.1-8.

CALANDRO, T. L. L. et al. Utilização do teste com o azul de toluidina como método auxiliar no diagnóstico de lesões orais. **Revistas**, v. 68, n. 2, p. 196, 2012.

- DE SOUZA COSTA, B. G. et al. Qualidade de vida de pacientes com mucopolissacaridose. **Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963**, v. 11, n. 1, p. 280-286, 2016.
- FELICE, T. et al. Management of aortic stenosis in mucopolysaccharidosis type I. **International journal of cardiology**, v. 172, n. 3, p. e430-e431, 2014.
- FRIMAN, C. et al. Acid glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) in the differential diagnosis of pleural effusion. **Clinica Chimica Acta**, v. 76, n. 3, p. 357-361, 1977.
- GARCIA, D. T. et al. Mucopolissacaridoses I, II e VI: Estudo epidemiológico comparativo entre as Regiões Nordeste (NE), Sudeste (SE) e Sul (S) do Brasil. **XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul. Anais. Porto Alegre**, 2008.
- GIUGLIANI, R. et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2010.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. **Cecil medicine**. Saunders Elsevier Philadelphia^ ePA PA, 2008.
- HEYWOOD, W. E. et al. Urine biomarker discovery using label free proteomics reveals novel markers for the monitoring of treatment for mucopolysaccharide disorders. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 114, n. 2, p. S54-S55, 2015.
- HOLT, J. B.; VAN HEEST, A. E.; SHAH, A. S. Hand disorders in children with mucopolysaccharide storage diseases. **Journal of Hand Surgery**, v. 38, n. 11, p. 2263-2266, 2013.
- JAMESON, E.; JONES, S.; REMMINGTON, T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. **The Cochrane Library**, 2016.
- KASPER, D. et al. **Harrison's principles of internal medicine, 19e**. Mcgraw-hill, 2015.
- KRESSE, H. et al. [50] Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. **Methods in enzymology**, v. 83, p. 559-572, 1982.
- KRIVIT, W. et al. Bone-Marrow Transplantation in the Maroteaux-Lamy Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type VI) Biochemical and Clinical Status 24 Months after Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 25, p. 1606-1611, 1984.
- MABE, S. Las mucopolisacaridosis. **Revista chilena de nutrición**, v. 31, n. 1, p. 8-16, 2004.
- MEYER, K.; CHAFFEE, E. The mucopolysaccharides of skin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 138, n. 2, p. 491-499, 1941.
- MITCHELL, J. et al. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. **European journal of internal medicine**, v. 34, p. 2-10, 2016.
- MUIR, H.; MITTWOCH, U.; BITTER, T. The diagnostic value of isolated urinary mucopolysaccharides and of lymphocyte inclusions in gargoylism. **Archives of disease in childhood**, v. 38, n. 200, p. 358, 1963.
- RIBEIRO, E. M. Estudo genético-clínico de mucopolissaridoses no estado do Ceará. 2014.
- SCOTT, J.; DORLING, J. Differential staining of acid glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) by alcian blue in salt solutions. **Histochemistry and Cell Biology**, v. 5, n. 3, p. 221-233, 1965.
- SHIMADA, T.; TOMATSU, S. **Mucopolysaccharidosis iva/vii screening and treatment method**: Google Patents 2015.
- SIMÕES, J. C. A Indexação da Revista do Médico Residente. **Revista do Médico Residente**, v. 15, n. 2, 2013.
- SOEIRO, K. G. et al. Rede MPS Brasil: uma iniciativa para promover o diagnóstico e facilitar o manejo das mucopolisacaridoses no Brasil. **Revista HCPA. Porto Alegre**, 2005.
- TAKAHASHI, Y. et al. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by 1H-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. **Pediatric research**, v. 49, n. 3, p. 349-355, 2001.
- VIEIRA, T. et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, n. 13, p. 1741-1747, 2008.

16.5. D GAUCHER

GUILHERME CARNEIRO TEIXEIRA | GUSTAVO SÁ PALÁCIO CÂMARA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E75.2

Epidemiologia

- A prevalência da GD1 na população de judeus Ashkenazi é 1:850 e para os não judeus, a prevalência é de 1:40.000.
- Os Tipos 2 e 3 são bem menos prevalentes, afetando 1:100.000 - 300.000 nascimentos.

Etiologia

- é causada por mutações no gene GBA1 localizado no cromossomo 1 (1q21), acarretando uma diminuição na atividade da enzima lisossômica glucocerebrosidase (GCase), responsável por decompor o glicocerebrosídeo, um substrato lipídico, formando ceramida e glicose.
- Esse processo leva a um acúmulo de glicocerebrosídeo nas células afetadas, principalmente, macrófagos, transformando-os em células de Gaucher, células tipicamente maiores, com um núcleo excêntrico e a cromatina condensada.
- As células de Gaucher infiltram diferentes órgãos, mas a sintomatologia está principalmente ligada a presença exacerbada dessas células no fígado e no baço, causando a hepatoesplenomegalia e na medula óssea.
- Outras características clínicas estão relacionadas às propriedades anti-inflamatórias e de reparação tecidual dos macrófagos, liberando, em elevados níveis, citocinas capazes de causar complicações esqueléticas e hematológicas, afetando, por exemplo, as atividades dos osteoclastos e dos osteoblastos.
- Uma relação importante a se fazer é entre a Doença de Parkinson e a Doença de Gaucher, pois portados de mutações no gene GBA1 tem uma maior predisposição a desenvolver Parkinson.
- A ação inadequada da GCase compromete a degradação lisossômica da alfa-sinucleína, primeiro gene identificado como causador do Mal de Parkinson.
- Outra característica importante da DG é sua relação com neoplasias, sendo elevado o risco de linfoma, cânceres sólidos, mas, principalmente, mielomas.
- A fisiopatologia das neoplasias nos pacientes com DG não é completamente compreendida, porém as associações mais comuns estão rela-

cionadas com um ambiente celular perturbado devido a níveis elevados de citocinas, redução do número de células NK, da resposta anormal dos linfócitos T, entre outros fatores relacionados às mudanças proporcionadas pela doença ao sistema hematolinfopoiético. Outra hipótese relaciona a tumorigênese aos distúrbios do metabolismo dos esfingolipídeos nas células cancerosas, resultantes do acúmulo de glicocerebrosídeo ou da falta de ceramida.

Características Clínicas

A DG possui uma grande variação no quadro clínico dos pacientes devido ao fenótipo, podendo, em alguns casos, ser assintomático.

Quadro 16.5.1: Características e idade de início dos tipos de D. Gaucher

Tipo	Idade de início	Características
Fetal	intraútero	mais rara (<1% dos casos) e mais grave; hidropsia fetal; hepatoesplenomegalia; ictiose; dismorfia facial; trombocitose fetal
Tipo 1 ou não neuropática	variável, atingindo adultos e crianças	mais comum (90-95% dos casos); esplenomegalia (90%); hepatomegalia (60-80%); anemia; trombocitopenia; leucopenia; osteopenia; dor óssea; fraturas patológicas; osteonecrose; infarto ósseo; fadiga; astenia; formação de cálculos biliares; dor abdominal; hiperesplenismo; lesões ósseas líticas; ausência de comprometimento neurológico são raros: doença intersticial pulmonar; hipertensão pulmonar e dispneia; de fibrose hepática e cirrose; problemas renais
Tipo 2 ou forma neuropática aguda	3-6 meses de idade	Rara; comprometimento neurológico grave; rigidez do pescoço e do tronco; hipertonia; apneia; epilepsia mioclônica (16%) resistente a fármacos; esplenomegalia (60%); trombocitopenia; complicações pulmonares; distúrbios graves de deglutição; paralisia oculomotora
Tipo 3 ou forma neuropática crônica		rara (5% dos casos); são menos graves que o do tipo 2; alterações viscerais presentes no tipo 1; oftalmoplegia; epilepsia mioclônica; ataxia cerebelar; complicações cardiovasculares; hidrocefalia; demência; complicações cardiovasculares (mais comum é a calcificação de válvulas) e hidrocefalia

Figura 16.5.1: Menina com D. Gaucher tipo 1

Fonte: Arquivo pessoal com permissão

Diagnóstico laboratorial

Bioquímico:

- dosagem da atividade da enzima lisossômica beta-glicosidase ou glicocerebrosidase que, geralmente, apresenta um nível de atividade 30% abaixo do normal nos pacientes com Doença de Gaucher.
- nível de quitotriosidase elevado no plasma; porém 6% da população não tem atividade dessa enzima.

Molecular:

- a partir da análise DNA por PCR para pesquisa de quatro mutações (N370S, IVS2+1^a, 84GG e L444P) no gene GBA.
- genotipagem do gene GBA.

A biópsia do fígado, da medula óssea ou mielograma para identificar as células de Gaucher, que são macrófagos com excesso de glucocerebrosídeo não digerido, não é indicado para realizar diagnóstico etiológico.

Quadro 16.5.2: Variantes patogênicas modificadoras do fenótipo e suas consequências

Variantes patogênicas	Consequências
N370S/N370S	Fenótipo leve de DG tipo 1
N370S/outros	Fenótipo clínico variável
L444P / L444P	aparecimento de sintomas neurológicos

Quadro 16.5.3: Exames para acompanhamento dos casos de D. Gaucher e seus objetivos

Exames	Objetivos
Hemograma	Avaliar as células sanguíneas como trombocitopenia (90% dos casos), anemia, leucopenia (em casos raros), concentração de hemoglobina alterada
Bioquímica	Avaliar índices de coagulação, atividade plasmática da enzima quitotriosidase, concentração no sangue de ferro, enzimas hepáticas, vitaminas B12 e D, eletroforese de proteínas
TC/RNM abdome	Avaliar volume do baço e do fígado
Ecocardiograma e eletrocardiograma	Identificar complicações cardiovasculares e, principalmente, de hipertensão pulmonar.
Radiografias, TC/RNM óssea.	Avaliar comprometimento do fêmur, coluna e quaisquer locais sintomáticos,
Densitometria	Diagnosticar osteopenia ou osteoporose,

Figura 16.5.2: RNM óssea de paciente com D. Gaucher

Fonte: Arquivo pessoal, com permissão

Figura 16.5.3: Lesão radiológica em paciente com D. Gaucher

Fonte: Arquivo pessoal, com permissão

Tratamento

Terapia de Reposição Enzimática (TRE):

- prover a GCase em falta nas células por meio de enzimas como a imiglucerase, a velaglucerase e a taliglucerase.
- TRE é contraindicada para o tratamento da DG2 devido à falta de resultado nas complicações neurológicas de rápido avanço sobre o paciente.
- a imiglucerase não é contraindicada para gravidez.

Terapia de Redução do Substrato (TRS):

- promove a redução do glicocerebrosídeo em acúmulo nas células de Gaucher por meio da diminuição da sua produção.
- Miglustate é um inibidor da síntese de glicocerebrosídeo usado para tratar DG1 quando não é cabível a TER
- Eliglustate é um inibidor da síntese de glicocerebrosídeo, análogo a ceramida; contraindicado para pessoas com doenças cardíacas.

Tratamento sintomático:

- A esplenectomia deve ser evitada; piora o prognóstico, aumentando o risco de distúrbios esqueléticos, fibrose hepática, cirrose, potencializando o risco de infecção, trombose e neoplasia.
- As crises ósseas, muitas vezes, demandam de imobilização e utilização de analgésicos. O uso de biofosfatos ainda é considerado controverso devido à falta de compreensão de suas interações ósseas, sendo indicados somente para mulheres que já passaram da menopausa que sofrem de osteoporose.
- Cirurgias ortopédicas podem ser necessárias para pacientes com necrose avascular de ossos ou fra-

turas devido a fragilização óssea presente na DG.

- O apoio psicológico e aconselhamento genético também são importantes para a compreensão da doença

Prognóstico

Quadro 16.5.4: Tipos de Doença de Gaucher segundo seu prognóstico

Tipos	Prognóstico
Fetal	A morte, geralmente, ocorre no útero ou após o nascimento.
I	Morbimortalidade variável; sem comprometimento neurológico
II	Óbito em menos de 2 anos devido as complicações pulmonares; rápido progresso das neuropatias
III	Pacientes geralmente sobrevivem até a idade adulta (duas ou três décadas de vida), comprometimento neurológico

O prognóstico dos pacientes com Doença de Gaucher tem melhorado com a terapia para doença de base, podendo ser melhor do que o citado no Quadro 16.5.4, mas ainda não definido na literatura.

Aconselhamento genético

- No aconselhamento genético da doença de Gaucher, deve-se iniciar com a procura de auxiliar os indivíduos afetados e sob o risco a compreender a natureza dessa doença genética.
- O médico deve ser capaz de explicar sua herança que é autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% para irmãos do afetado de mesma mãe e mesmo pai.
- O heredograma deve ser realizado para todos os casos.
- No aconselhamento genético deve ser informado sobre as opções disponíveis no tratamento e no planejamento familiar e acompanhar o paciente durante a sua escolha de tratamento.
- Os pacientes devem ser informados sobre associações de pessoas com a Doença de Gaucher.

Diagnóstico diferencial

Quadro 16.5.5: Doenças que fazem diagnóstico diferencial com a D. Gaucher segundo suas semelhanças e diferenças

Doenças	Semelhanças	Diferenças
Calazar	Hepatoesplenomegalia, mal-estar e perda de peso	febre
Esquistossomose	Hepatoesplenomegalia, mal-estar e perda de peso	febre, diarreia, artralgia e tosse
Leucemia	Fadiga e hemorragias nasais, hepatoesplenomegalia	exames laboratoriais
anemia hemolítica	Anemia, hepatoesplenomegalia	exames laboratoriais
Osteomielite	Febre e dores ósseas	exames laboratoriais
gangliosidase GM1	Hepatoesplenomegalia	degenerações neurológicas mais acentuadas, exames laboratoriais

REFERÊNCIAS

- MISTRY, Pramod K. et al. Understanding the natural history of Gaucher disease. **American journal of hematology**, v. 90, p. S6-S11, 2015.
- NALYSNYK, Luba et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. **Hematology**, v. 22, n. 2, p. 65-73, 2017.
- MEHTA, Atul. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. **European journal of internal medicine**, v. 17, p. S2-S5, 2006.
- CHEN, Mingyi; WANG, Jun. Gaucher disease: review of the literature. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 132, n. 5, p. 851-853, 2008.
- THOMAS, Alison S.; MEHTA, Atul; HUGHES, Derrallynn A. Gaucher disease: haematological presentations and complications. **British journal of haematology**, v. 165, n. 4, p. 427-440, 2014.
- MUSTACCHI, Zan; PERES, Sergio. **Genética baseada em evidências: síndromes e heranças**. Cid Editora, 2000.
- BRADY, R. O. et al. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase in Gaucher's disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 45, n. 7, p. 1112-1115, 1966. GRABOWSKI, Gregory A. Recent clinical progress in Gaucher disease. **Current opinion in pediatrics**, v. 17, n. 4, p. 519-524, 2005.
- MISTRY, Pramod K. et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 45, p. 19473-19478, 2010.
- PANDEY, Manoj K. et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. **Nature**, v. 543, n. 7643, p. 108-112, 2017.
- PANDEY, Manoj K. et al. C5a drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. **Immunobiology**, v. 10, n. 221, p. 1213, 2016.
- ROSSI, Linda et al. Bone involvement as presenting sign of pediatric-onset Gaucher disease. **Joint Bone Spine**, v. 78, n. 1, p. 70-74, 2011.
- THOMAS, A. S.; MEHTA, A. B.; HUGHES, D. A. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v. 50, n. 3, p. 212-217, 2013.
- ELSTEIN, Deborah et al. Disease severity in sibling pairs with type 1 Gaucher disease. **Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 79-83, 2010.

16.6. FENILCETONÚRIA (PKU)

ANA KAMILA PAIVA DE SOUZA | CARINA DE OLIVEIRA GREGÓRIO | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID – 10: E70.0

Epidemiologia

Prevalência global média = 1:10.000 recém-nascidos.

Etiologia

- Resultante da mutação no gene da fenilalanina-hidroxilase localizada em 12q22-q24, que é uma enzima hepática responsável pela catalisação e hidroxilação da fenilalanina em tirosina.
- Há mais de 400 mutações
- O excesso da fenilalanina é convertido em fenilpiruvato que se acumula nos tecidos e interfere na função do SNC.

Características clínicas

Quadro 16.6.1: Características clínicas segundo o sistema afetado na fenilcetonúria

Sistemas afetados	Características clínicas
Neurológico	atraso de marcos do desenvolvimento, irritabilidade, déficit cognitivo, crises epiléticas, retardo mental, microcefalia, comportamento autista, distúrbio de comportamento, TDAH, dificuldade de escolarização
Oftalmológico	alteração nas funções da coordenação viso-motora
Dermatológico	hipopigmentação, olhos e cabelos claros, eczema seborreico e lesões pápulo-eritematosas nos antebraços
Osteoarticular	osteopenia, fraturas, aquisição de massa óssea inadequada

Figura 16.6.1: Foto clássica de criança sem terapia para fenilcetonúria e com terapia para fenilcetonúria



Fonte: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/105/1/89/F19.large.jpg>

Exames laboratoriais

- Triagem neonatal: através da medida de fenilalanina (Phe) de sangue periférico. O valor de

normalidade varia entre países e de acordo com a idade do bebê no momento da triagem). No Brasil, os testes de triagem neonatal realizado através do SUS devem ser colhidos a partir de 72 h e são classificados conforme a tabela abaixo.

Quadro 16.6.2: Classificação de fenilcetonúria de acordo com nível sérico de fenilalanina e indicação de tratamento

TIPO	Phe (mg/dl)	TRATAMENTO
PKU CLÁSSICA	> 20	SIM
PKU LEVE	10-20	SIM
HPA NÃO-PKU	3,5-10	NÃO

Fal: Fenilalanina; PKU Clássica: Fenilcetonúria Clássica; PKU Leve: Fenilcetonúria Leve; HPA não-PKU: Hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúria.

- Dosagem sérica de fenilalanina: pode ser realizada em qualquer época da vida. Geralmente em coleta de sangue periférico.
- Teste molecular para avaliação da mutação do gene da fenilcetonúria: pode ser realizado em qualquer época da vida, inclusive intra-utero.

Tratamento

- Dieta isenta de FAL
- Suplementação com tirosina
- Tetraidrobiopterina (Kuvan®)

Prognóstico

- Depende do tipo de mutação na FAH e na adesão ou não do tratamento.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O risco de recorrência para um casal que teve uma criança com fenilcetonúria é 25% por se tratar de uma doença com herança autossômica recessiva.

Diagnóstico diferencial

Doença	Semelhanças	Diferenças
Deficiência de BH4	Aumento de fenilalaninemia sérica. Para casos não tratados, convulsão de difícil controle, atraso de desenvolvimento neurológico	Para casos não tratados hipotonia, alterações de neuroimagem
Autismo clássico	Sem dismorfismos, isolamento social, convulsão	Cheiro do suor e urina semelhante a urina de rato em pacientes descompensados com PKU
Aminoacidopatias	Convulsão, atraso do desenvolvimento neurológico	Resultado de HPLC de aminoácidos no sangue

Infecção congênita	Microcefalia pós-natal, atraso de desenvolvimento neurológico	Microcefalia pré e pós natal para infecções congênitas, sorologia para TORSCH-zika no primeiro mês de vida alterada, hipertonia generalizada, hepatoesplenomegalia
Paralisia cerebral por sequela de asfixia neonatal	Microcefalia, atraso de desenvolvimento neurológico, convulsão	Hipotonia/hipertonia em asfixiados

REFERÊNCIAS

AMORIM, Tatiana et al. Aspectos clínicos da fenilcetonúria em serviço de referência em triagem neonatal da Bahia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. 4, p. 457-462, 2005.

Costa, Sofia Ferreira da. **Desordens no metabolismo dos aminoácidos**. Diss. [sn], 2013.

JÚNIOR, HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES; TERA-PÊUTICAS, PROTOCOLO CLÍNICO E. DIRETRIZES. PORTARIA No-1.307, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013.

FIGUEIRO-FILHO, Ernesto Antonio et al. **Fenilcetonúria materna: relato de caso**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 26, n. 10, p. 813-817, Dec. 2004. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004001000009&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032004001000009>

MUSTACCHI, Zan. PERES, Sergio. **Genética Baseada Em Evidências: Síndromes e Heranças**. Ano: 2000 Editora: Cid. Tipo: novo. Empório Ed RJ - Rio de Janeiro 80342010000300012&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-80342010000300012>.

HEBER, Silvani. **Doença da urina do Xarope do Bordo no Brasil :Um panorama nas últimas décadas**. 2012. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) –Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

LAMÔNICA, Dionísia Aparecida Cusin et al. **Desenvolvimento infantil na fenilcetonúria: atuação fonoaudiológica**. Revista Cefac, [s.l.], v. 12, n. 2, p.326-330, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-18462009005000055>.

LONGO, Nicola. **Distúrbios Hereditários do Metabolismo dos Aminoácidos em Adultos**. In: HAUSER, Longo; LOSCALZO, Kasper; JAMESON, Fauci. Medicina Interna de Harrison 18. ed. New York: Artmed, 2013. Cap. 364. p. 3216-3216.

MESSING, Robert O.; RUBENSTEIN, John H.; NESTLER, Eric J.. **Biologia dos Transtornos Psiquiátricos**. In: HAUSER, Longo; JAMESON, Fauci; LOSCALZO, Kasper. Medicina Interna de Harrison. 18. ed. New York: Artmed, 2013. Cap. 390. p. 3523-3523.

MIRA, Nádia VM de; MARQUEZ, Ursula M Lanfer. **Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria**. Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 86-96, fev. 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000100016&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 01 mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102000000100016>.

NUSSBAUM, R.L.; MCLNNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Bases Moleculares, Bioquímica e Celulares das Doenças Genéticas**. In: Thompson&Thompson Genética Médica. 7º Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap 12, p269-270.

DEMIRDAS, Serwet et al. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 1, p. 17, 2015.

ROMANI, Cristina et al. The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. **Neuropsychology**, v. 31, n. 3, p. 242, 2017.

ROSA, Ruy Roberto Porto Ascenso; DA SILVA, Francisco Clenildo Lisboa; BRANCO, Alessandra Camillo da Silveira Castello. Fenilcetonúria: uma revisão de Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 27-47, 2014.

SANTOS, Mikaelly Pereira dos; HAACK, Adriana. **Fenilcetonúria: diagnóstico e tratamento: Phenylketonuria: diagnostic and treatment**. Comunicação em Ciências da Saúde. Brasília, p.364-366, 6 jun. 2013. Belo Horizonte, 2014.

SOARES, Rosangelis Del Lama. **Convivendo com a fenilcetonúria: a percepção materna e da equipe multiprofissional**. 2014.

WAISBREN, S. E. et al. Maternal phenylketonuria: long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics. In: **JIMD Reports, Volume 21**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. p. 23-33.

LEVY, H. L. Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. PNAS, v. 96, n. 5, p. 1- 12, march 1999. 21. MARTINS, A. M. et al. Fenilcetonúria: abordagem terapêutica. Temas em Pediatria. São Paulo: Nestlé, 1993.

16.7. DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE

CAROLINA MARIA PESSOA AIRES | MAYANA DE BARROS CORRÊA | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID: E71.1 – distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

Epidemiologia

- Incidência = 1/112.000 habitantes, já a deficiência parcial de biotinidase corresponde a 1/130.000 habitantes.
- A incidência combinada de deficiência profunda e parcial é cerca de 1/60.000 habitantes.
- No Brasil, os dados sobre a epidemiologia são escassos e os resultados são discordantes.
- É possível analisar a maior prevalência da doença em populações com altas taxas de consanguinidade, como pode ser observado em países como a Turquia e a Arábia Saudita.
- A frequência de indivíduos heterozigóticos portadores do gene para a doença na população geral é de 1/120.

Quadro 16.7.1: Frequência dos tipos de deficiência de biotinidase no Brasil.

Tipos de deficiência de biotinidase	Frequência
combinada	1:9.000
profunda	1:14.192
parcial	1:9.000

Etiologia

- O gene que codifica a biotinidase, chamado *BTD*, está localizado em 3p25.1.
- A mutação *BTD* mais comum, 98_104del7ins3, está presente em, aproximadamente, 50% dos indivíduos sintomáticos e uma mutação do gene menos comum, a Arg538 R → C, também já foi reconhecida.
- A maioria dos indivíduos que apresentam a síndrome parcial tem a mutação c.1330G>C (p.D444H).
- Atualmente são reconhecidas cerca de 140 variantes patogênicas associadas à deficiência de biotinidase total, dificultando assim, a relação genótipo-fenótipo, indicando que a idade no início dos sinais clínicos e o prognóstico da doença do paciente dependem, quase que totalmente, da quantidade de biotinidase funcional presente.

Características clínicas

Quadro 16.7.2: Características clínicas da deficiência de biotinidase segundo os sistemas afetados

SISTEMAS AFETADOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Neurológicas	Crises epilépticas, infecções visuais, neuropatia óptica, distúrbios da motricidade ocular, alterações pigmentares da retina, alterações papilares: atrofia óptica e ceratoconjuntivite, perda auditiva, atraso no desenvolvimento, ataxia, neuropatia, paraparesia espástica e comprometimento da medula espinhal.
Sistema Respiratório	Apnéia, hiperventilação e estridor laríngeo
Dermatológico	Erupção maculopapular, pele seca rugosa, eritematosa, liquenificação, crostas, lesões abertas e cabelo fino e esparsos com alopecia parcial ou total.

Figura 16.7.1: Quadro de alopecia em paciente não tratado para deficiência de biotinidase



Fonte: https://1.bp.blogspot.com/-CyYGaa6710w/WL9e_I16fpI/AAAAAAAAAAVo/TVKUMhkeUJQY8U-vHSq588_R2G_ue2McrwCLcB/s1600/IndianJ Dermatol_2014_59_5_502_139910_u3.jpg

Quadro 16.7.3: Achados clínicos segundo o fenótipo que ocorre na Deficiência parcial de Biotinidase

FENÓTIPO	ACHADOS CLÍNICOS
Assintomáticos	Nenhum
Sintomáticos	Infecções fúngicas crônicas, infecções virais recorrentes, maior susceptibilidade de infecções bacterianas, hipotonia e dermatite em face.

A deficiência de biotinidase manifesta-se geralmente a partir da sétima semana de vida por meio de manifestações como hipotonia e atraso do desenvolvimento neurológico. Porém, pode aparecer tardiamente em crianças com atraso no desenvolvimento e ataxia. A intensidade de suas manifestações está associada a quantidade de biotinidase funcionante.

Nos pacientes sintomáticos com deficiência total da enzima, 20-30% tem perda auditiva neurosensorial. Desses, 76% não tratadas precocemente tem perda auditiva neurosensorial que não melhora.

A perda visual com neuropatia óptica progressiva pode se desenvolver isoladamente ou em associação com paraparesia espástica.

Nos indivíduos que desenvolvem a deficiência parcial de biotinidase a apresentação dos sinto-

mas parece estar relacionada com estresses metabólicos, podendo essas crianças ser assintomáticas ou manifestarem uma sintomatologia leve.

A deficiência de biotinidase tem efeitos adversos na função imune celular e na humoral, justificando as infecções fúngicas crônicas, potencialmente letais, as infecções virais recorrentes e uma maior susceptibilidade às infecções bacterianas.

Os defeitos humorais podem ser devidos à privação proteica que afeta a síntese de imunoglobulinas e torna o indivíduo menos resistente a alguns patógenos.

Diagnóstico laboratorial

Quadro 16.7.4: Exames indicados nos casos de deficiência de biotinidase e seus objetivos

Exame	Objetivo
Dosagem de biotinidase ou análise molecular em amniócitos	Diagnóstico pré-natal
Dosagem sérica de biotinidase em papel filtro	Triagem neonatal
Dosagem sérica (quantitativa) de biotinidase em leucócitos	Diagnóstico bioquímico de DB
Identificação da mutação	Diagnóstico molecular de DB

As crianças com diagnóstico de DB confirmada deverão ser submetidas à avaliação oftalmológica e auditiva; entre 6 e 7 anos de idade os pacientes deverão realizar avaliação neuropsicológica objetiva para avaliar cognição.

Tratamento

- A partir da reposição da biotina com 5-10 mg/dia (deficiência parcial) e 10-20 mg/dia na deficiência total de biotinidase.

Prognóstico

- Depende do início do tratamento. As crianças com DB identificadas por rastreio de recém-nascidos permanecerão assintomáticas com a adesão à terapia com biotina.
- As anormalidades bioquímicas e as crises epiléticas rapidamente cessam após o início do tratamento, seguido de melhora das anormalidades cutâneas.
- Crescimento do cabelo retorna após semana ou meses em crianças com alopecia.
- O início tardio do tratamento não garante a reversibilidade de todos os sintomas, como a perda auditiva e a atrofia óptica que se tornam resistentes à terapêutica.

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- Os pais deverão ser orientados quanto ao risco de recorrência, que é 25%, por ser uma doença de herança autossômica recessiva.
- O aconselhamento genético inclui a detecção de possíveis afetados na família, risco de recorrência para outros filhos do casal, possibilidade de diagnóstico pré-natal em futuras gestações, encaminhamento para associações de pacientes.

Diagnóstico diferencial

Deficiência de Biotina

A deficiência da biotina pode ser associada a diversos fatores. Dentre eles, encontra-se a ingestão de avidina; alimentação parenteral total sem suplementação de biotina; dieta cetogênica, causando desnutrição proteico-calórica grave; uso prolongado de antiepiléticos e uso inadequado de alguns antibióticos, diminuição da proteína *sodium-dependent mult-vitam transporter* (SMVT), que auxilia na homeostase da biotina favorecendo seu livre transporte no organismo; síndrome do intestino curto; hemodiálise crônica e mutação no gene da biotinidase (BTD) que causam sua deficiência.

A dosagem sérica de biotina e de biotinidase é de grande importância para a diferenciação entre as duas doenças.

Deficiência de Holocarboxilase sintetase (HCS)

A deficiência de holocarboxilase sintetase é o principal diagnóstico diferencial da Deficiência de Biotinidase, sendo caracterizada por um erro inato do metabolismo que interfere no funcionamento da biotina, levando a deficiência múltipla de carboxilases (DMC). A deficiência de HCS é confirmada pela dosagem da enzima, em cultura de fibroblastos de pele. A determinação enzimática é necessária para distinguir entre os dois distúrbios, sendo a atividade da enzima biotinidase normal no soro de indivíduos com deficiência de HCS, descartando seu diagnóstico pela triagem neonatal.

A idade de início dos sintomas pode ser útil para distinguir entre deficiência de holocarboxilase sintetase e deficiência de biotinidase, sendo que a primeira geralmente apresenta sintomas antes dos três meses de idade e a DB se apresenta geralmente após os três meses de idade.

Deficiência isolada de carboxilase

A deficiência isolada de carboxilase não sensível à biotina pode ser diagnosticada demonstrando a atividade enzimática deficiente de uma

das três carboxilases mitocondriais em leucócitos do sangue periférico ou em fibroblastos cultivados em meio contendo baixa biotina e atividade normal das outras duas carboxilases.

A análise de ácidos orgânicos urinários pode ser útil na diferenciação das deficiências isoladas de carboxilase e das múltiplas deficiências de carboxilase.

O fenótipo é variável, abrangendo desde formas com início neonatal e envolvimento neurológico grave até adultos assintomáticos. A maioria dos doentes apresentam uma crise metabólica aguda entre os 2 e os 33 meses de idade, sendo os sintomas comuns vômitos, opistótono, movimentos involuntários, convulsões, coma e apneia.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, R. et al. **Intrathecaly administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin.** *J Neurosurg*, v.87, n.3, p409-14, 1997.

CAMARGO NETO, E. et al. **Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 295-299, 2004.

CAMELO, José S. et al. Secretaria de Atenção à Saúde. **Triagem neonatal : deficiência de biotinidase, Brasília-DF**, 2015. Elaborada por MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_deficiencia_biotinidase.pdf>

LEÃO, Leticia Lima; AGUIAR, Marcos José Burle de. **Newborn screening: what pediatricians should know.** *Jornal de Pediatria*, [s.l.], v. 84, n. 7, p.80-90, 29 set. 2008.

MARILIS, Lara et al. **Biotinidase deficiency: clinical and diagnosis aspects and neonatal screening.** *Revista Médica de Minas Gerais*, Minas Gerais, v. 24, n. 3, p.388-396, 2014.

PINDOLIA, Kirit; JORDAN, Megan; WOLF, Barry. **Analysis of mutations causing biotinidase deficiency a.** *Human mutation*, v. 31, n. 9, p. 983-991, 2010.

WOLF, B. et al. **Biotinidase Deficiency.** *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; p.1993-2017, 2000.

WOLF, B. et al. **Biotinidase deficiency: the enzymatic defect of late-onset multiple carboxylase**

deficiency. *Clinica Chimica Acta*, Amsterdã, v. 131, n. 3, p. 273-281, 1983.

WOLF, B. **Biotinidase deficiency: “if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have”.** *Genetics in Medicine*, Baltimore, v. 14, n. 6, p. 565-575, Jun. 2012

Wolf B. **Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency.** *J Inherit Metab Dis*. v. 14, n.6, p. 923-927, 1991.

16.8. HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA

IANA MILLER PORTELA SILVA DE VASCONCELOS | GABRIELA SILVA TELES | ERLANE MARQUES RIBEIRO

CID-10: E72.1

Epidemiologia

- A frequência varia com a população estudada, sendo 1:50.000 - 300.000 nascidos vivos.
- A forma mais comum afeta 1:200.000 - 335.000 pessoas em todo o mundo.

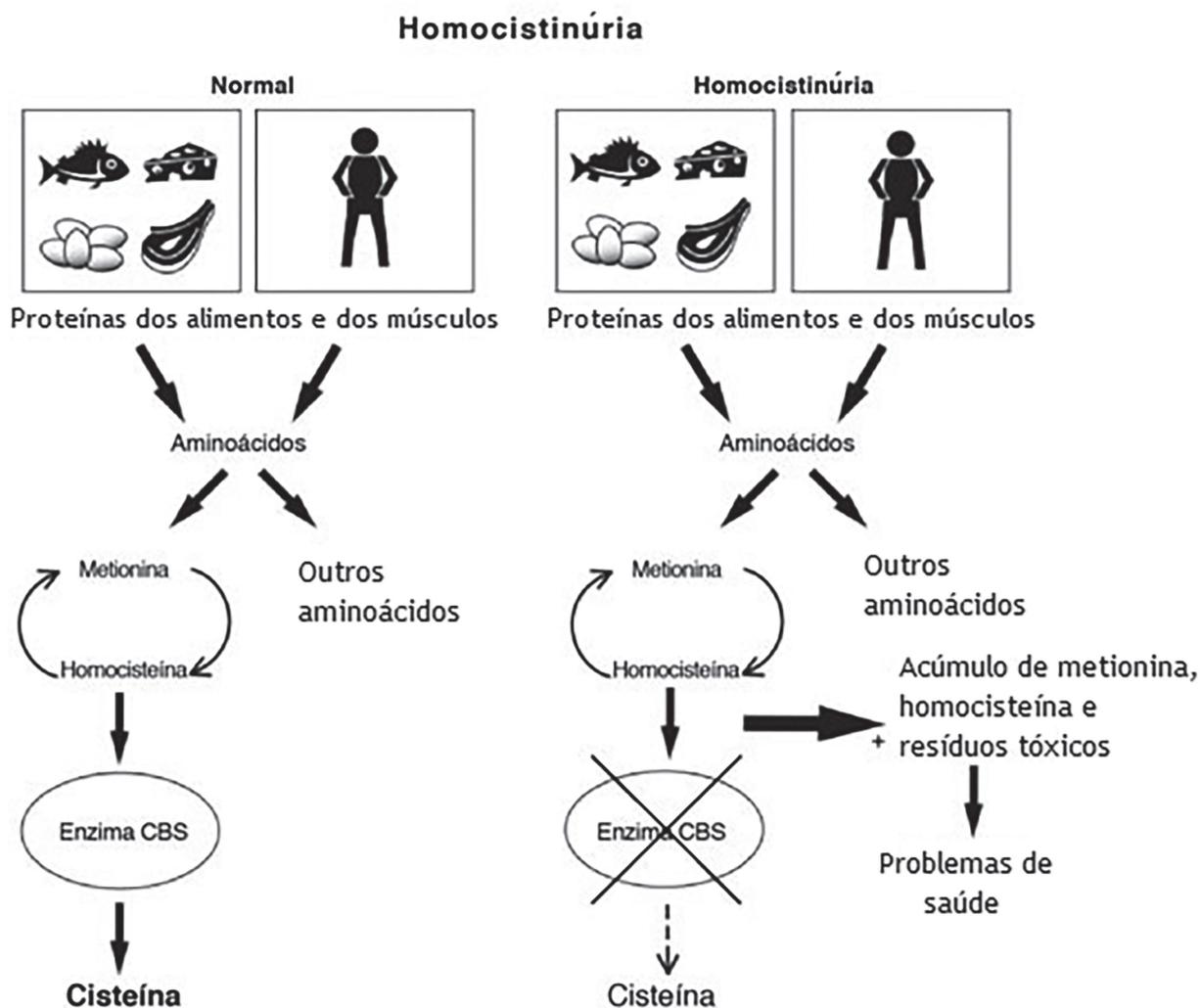
Etiologia

- A Homocistinúria é causada por mutações nos genes CBS, MTHFR, MTR, MTRR e MMADHC.
- Mutações no gene CBS (cistationina-beta-sintetase), localizado em 21q22.3, causam a forma

mais comum de homocistinúria (clássica), com redução da enzima CBS, responsável pela conversão da homocisteína em cistationina. Como resultado desta via, são produzidos outros aminoácidos, como a metionina.

- Como consequência, há o aumento da concentração sérica, urinária e tecidual de metionina e do seu metabólito principal, a homocisteína.
- As enzimas produzidas pelos genes MTHFR, MTR, MTRR e MMADHC desempenham papéis na conversão de homocisteína em metionina.
- Mutações em qualquer um desses genes impedem as enzimas de funcionarem adequadamente, levando a um acúmulo de homocisteína.
- As pessoas que possuem uma cópia mutada e uma cópia normal do gene CBS tem predisposição a deficiência de vitamina B12 e ácido fólico.

Figura 16.8.1: Fisiopatologia da homocistinúria



Características clínicas

Quadro 16.8.1: Características clínicas da homocistinúria segundo os sistemas afetados

Sistemas afetados	Características
oftalmológico	Miopia, deslocamento ou luxação do cristalino, tendência a desenvolver coágulos venosos e arteriais, iridodonese, glaucoma, atrofia óptica, catarata, deslocamento ou degeneração retiniana.
esquelético	Osteoporose generalizada, dolicoostomelia, aracnodactilia, escoliose, genu valgus, retardo do osso lunar, rigidez e instabilidade articular e pectus carinatum.
vascular	Maior risco de doenças cardiovasculares; eventos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar (TEP), trombose da artéria carótida ou renal, ataques isquêmicos cardíacos e acidentes vasculares cerebrais.
neurológico	Deficiência intelectual, distonia, tremor, coreoatetose, crises epiléticas, alterações eletroencefalográficas, distúrbios psiquiátricos e comportamentais.

Figura 16.8.1: Características clínicas de paciente com homocistinúria



Fonte: <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd-9GcSnU9vFywcKjChWVOKJKOXHI3o6c7mLrDx1gg&usqp=CAU>

Diagnóstico laboratorial

- Triagem neonatal contendo pesquisa para homocistinúria, pode ser por estudo bioquímico ou molecular.
- Teste molecular para detecção da mutação
- HPLC de aminoácidos no sangue identifica altos níveis de homocisteína e cisteína.

Tratamento

- O uso da vitamina B6 (piridoxina) na dose de 200-1000mg/ 24h, que atua como cofator da enzima CbS, reduzindo o nível de homocisteína quase a níveis considerados normais, e esses pacientes são chamados de responsivos. Deve-se associar o ácido fólico, que ajuda a diminuir ainda mais os níveis de

homocisteína no sangue. A normalização dos níveis de homocisteína ocorre dentro de 4-6 semanas após o início do tratamento.

- Para os pacientes não responsivos, além do tratamento citado anteriormente, é necessária uma dieta com restrição de metionina e com altas concentrações de cistina.
- A maioria dos pacientes deverá receber trimetilglicina ou betaína. Recentes estudos sugerem o uso de antioxidantes (p. ex., o ácido fólico) como adjuvantes ao tratamento convencional para homocistinúria, com o objetivo de combater o estresse oxidativo dos tecidos.

Prognóstico

- O prognóstico é bom se for realizado diagnóstico e tratamento precoce, melhorando a qualidade de vida e impedindo a história natural da doença

Aconselhamento genético/risco de recorrência

- O aconselhamento genético é recomendado para pessoas com história familiar de homocistinúria. O diagnóstico intra-uterino precoce está disponível por testes moleculares, havendo defeito genético conhecido na família.
- O risco de recorrência é 25% por ser uma doença de herança autossômica recessiva.
- A participação em instituições de apoio a pacientes e familiares deve ser incentivada.

Diagnóstico diferencial

- S. Marfan: O fenótipo externo é indistinguível, mas pacientes com S. Marfan não apresentam atraso de desenvolvimento neurológico, nem fenômenos trombembólicos.
- Síndromes genéticas que cursam com habitus marfanóides: são síndromes que parecem fisicamente com S. Marfan mas não preenchem critérios diagnósticos para S. Marfan, podendo ter atraso de desenvolvimento neurológico.
- Síndromes que comprometem o desenvolvimento neurológico: alguns casos de homocistinúria podem ocorrer sem as características dismorfológicas clássicas.
- Síndromes que cursam com alterações psiquiátricas: 51% dos casos de homocistinúria apresentam alterações psiquiátricas.

REFERÊNCIAS

PICO, M^a Luz Couce et al. Homocistinúria. **Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Homocistinúria**. Santiago de Compostela, p. 325-353. Disponível em: <<http://ae3com.eu/protocolos/protocolo12.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2017.

MUSTACCHI, Zan; PERES, Sérgio. Genética Bioquímica: Erros Inatos do Metabolismo. In: MUSTACCHI, Zan; PERES, Sérgio. **Genética baseada em evidências - síndromes e heranças**. São Paulo: Cid Editora, 2000. Cap. 8. p. 459-460.

BRUNONI, Decio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. **Guia de Genética Médica**. São Paulo: Manole, 2013. (Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da EPM-Unifesp)

FERREIRA, Filipa et al. Homocistinúria clássica: doença muito rara em Portugal com risco trombótico associado. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 25, supl. 1, p. 21, dez. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542016000400022&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 17 mar. 2017.

NEVES, Lindalva Batista et al. **Homocisteína**. J BrasPatolMed Lab., Rio de Janeiro, v. 40, n. 5, p. 311-320, Out. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v40n5/a06v40n5.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2017.

SILVA, Gisele Sampaio et al. **Trombose venosa cerebral e homocistinúria: relato de caso**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 59, n. 3B, p. 815-816, Set. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000500032&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 Mar. 2017.

YAP, Sufin. **Homocistinúria por Deficiência de Cistationina Beta-Sintetase**. Disponível em: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PT&Expert=394>. Acesso em: 20 mar. 2017.

FAVERZANI, Jéssica Lamberty et al. **Oxidative Stress in Homocystinuria Due to Cystathionine β -Synthase Deficiency: Findings in Patients and in Animal Models**. Cellular And Molecular Neurobiology, [s.l.], v. 10571, n. 37, p.1-9, 3 mar. 2017. Springer Nature. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258516>>. Acesso em: 20 mar. 2017.

WOODS, Emily et al. **Cerebral venous thrombosis as the first presentation of classical homocystinuria in an adult patient**. Bmj Case Reports, [s.l.], v. 1, n. 30, p.327-348, 30 jan. 2017. BMJ Publishing-GroupLtd. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28137899>>. Acesso em: 20 mar. 2017.



ISBN 978-65-89839-12-5



9 786589 839125