

TRÊS PACIENTES, UM GENE: CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA DE VARIANTES DISTINTAS EM *CNOT1* ASSOCIADAS À SÍNDROME DE VISSERS-BODMER

BRUNA FAGUNDES RODRIGUES ALAITE¹; TAÍS ROSA CALISTO²; CARLOS EDUARDO STEINER³; JULIA LÔNDERO HELENO³; IANNE
PESSOA HOLANDA LAUDER³; LUISE ANGELONI¹

¹UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

INTRODUÇÃO

A síndrome de Viissers-Bodmer (VIBOS, OMIM #619033) é um transtorno do neurodesenvolvimento raro causado por variantes em heterozigose (HTZ) no gene *CNOT1*, de herança autossômica dominante. A apresentação clínica é altamente heterogênea, incluindo atraso global do desenvolvimento (ADNPM), deficiência intelectual (DI) de grau variável, hipotonia, anomalias comportamentais (TEA, TDAH, TOC, impulsividade, agressividade), déficit de crescimento, anomalias esqueléticas distais e dismorfismos faciais leves sem *gestalt* definida. Epilepsia, malformações cerebrais inespecíficas e distúrbios alimentares ocorrem em menor frequência. Não há correlação clara entre tipo de variante e gravidade de manifestação. A descrição clínica de três pacientes não aparentados, identificados com variantes distintas e inéditas em *CNOT1*, acompanhados em um mesmo serviço de genética médica, reforça a importância do reconhecimento clínico-molecular dessa condição rara.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

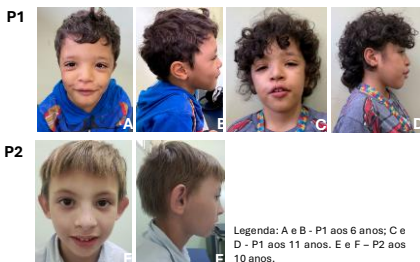
P1: Masculino, atualmente com 11 anos, encaminhado aos 6 anos por ADNPM, dismorfismos e hipótese de displasia esquelética (afastada). Em ultrassonografia pré-natal identificado osso nasal hipoplásico e úmero <p5. RNT, AIG, com hipotonia global e distúrbio de deglutição transitório, PCA e FOP em ecocardiograma. Histórico de convulsões desde os 8 meses, atualmente controladas; múltiplas internações respiratórias no primeiro ano de vida; asma; epistaxes recorrentes (telangiectasia hemorrágica hereditária confirmada); déficit pondero-estatural; atraso de maturação carpal e alteração esquelética com epífises em cone de tamanho reduzido. Evoluiu com diagnóstico TEA e TDAH, dificuldade de aprendizado, linguagem de difícil compreensão, seletividade alimentar, hipersensibilidade auditiva e tátil, estereotípias, auto e heteroagressividade colocando-se em risco de vida constantemente, autocuidado não preservado e maior dependência para atividades diárias. História familiar positiva de THH e DI leve em irmão. Ao exame físico, peso e estatura <p3 e PC entre p3-15; palato alto, clinodactilia dos 5º quirodáctilos, sobreposição de artelhos, peito escavado e calcâneo proeminente.

P2: Masculino, atualmente com 13 anos, avaliado a primeira vez aos 10 anos devido DI e alterações comportamentais. Pai com 65 anos ao nascimento. RNT e PIG, com dificuldade de sucção neonatal, constipação crônica e criptorquidia unilateral. Evoluiu com ADNPM global e DI (QI 58), TDAH, TEA, transtorno opositor desafiador e transtorno hipericênico. Alteração comportamental com impulsividade, agressividade (contra colegas, animais e familiares), prática de bullying, além de comportamento sexual inapropriado, sendo atualmente considerado para institucionalização. Ao exame físico: peso p3-p10, estatura p10 e PC p3-p10; palato alto, dentes apinhados e lentigos.

P3: Feminino, atualmente com 3 anos, avaliada a primeira vez aos 2 anos devido suspeita de TEA e ADNPM. RNPT, PIG e com histórico de exposição intrauterina a crack. Sem contato com família biológica (adotada). Evoluiu com vômitos persistentes e estenose hipertrofica de piloro (correção cirúrgica); refluxo gastroesofágico; otites de repetição; FOP sem repercussão; macrocefalia progressiva (estabilizou); microcalcificações em ventrículo lateral direito e sorologia positiva para CMV; estrabismo e nistagmo transitórios. Apresentou discreto ADNPM, predomínio de fala, estereotípias, marcha digitigrada, sensibilidade ao som, aversão ao toque, impulsividade e episódios de auto e heteroagressividade. Ao exame físico: peso

p23, estatura p11 e PC p87. Frontal abaulado, orelhas rodadas, sobrancelhas escassas, base nasal alargada, narinas antevertidas, filtro nasolabial longo e apagado, lábio superior fino, retromicrognatia, clinodactilia dos 5º quirodáctilos e pés planos.

Figura 1.



Legenda: A e B - P1 aos 6 anos; C e D - P1 aos 11 anos. E e F - P2 aos 10 anos.

Tabela 1. Características moleculares das variantes em *CNOT1*

	Variante	Zigiosidade	Herança	ACMG	Exame
P1	c.30_34del/ p.(Ser11Asnfs*30)	HTZ	AD	PP	Genoma
P2	c.697G>T/ p.(Asp233Tyr)	HTZ	AD	VUS	Genoma
P3	c.2730dup/ p.(His911Thrfs*12)	HTZ	AD	PP	Exoma

Legenda: AD: autossômico dominante; HTZ: heterozigose; PP: provavelmente patogênica; VUS: variante de significado incerto.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

A VIBOS associada a variantes no gene *CNOT1* caracteriza-se por ampla variabilidade fenotípica. O fenótipo craniofacial pode incluir hipertelorismo, sobrancelhas retificadas, ponte nasal baixa, estrabismo e lábios volumosos, mas não configura uma fâcies reconhecível. Nos três casos relatados, os achados centrais foram o ADNPM e, sobretudo, as alterações comportamentais, com grande impacto clínico e social, destacando-se a impulsividade e a auto e heteroagressividade como manifestações mais proeminentes. Esses achados reforçam que o comportamento deve ser considerado um marcador clínico central no espectro associado a variantes em *CNOT1*, sendo fundamental para a suspeita diagnóstica e para o manejo adequado. As diferenças de expressividade entre os pacientes evidenciam a heterogeneidade clínica da síndrome, mas a recorrência de distúrbios de comportamento sugere um eixo fenotípico comum.

Foram identificadas duas variantes frameshift PP (P1 e P3) e uma variante missense classificada como VUS (P2). Apesar da incerteza formal da classificação, a correlação genótipo-fenótipo em P2 sustenta sua compatibilidade com a síndrome, evidenciando a importância da integração entre dados clínicos e moleculares no diagnóstico. O diagnóstico genético precoce possibilita não apenas o aconselhamento familiar, mas também a implementação de estratégias terapêuticas individualizadas. O manejo deve ser multidisciplinar visando atenuar os impactos comportamentais e melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. De Franco E, Watson RA, Weninger WJ, et al. A specific *CNOT1* mutation results in a novel syndrome of pancreatic agenesis and holoprosencephaly. Am J Hum Genet. 2019;104:985-989.
2. Kruzská P, Berger SL, Weiss K, et al. *CNOT1* variant associated with holoprosencephaly. Am J Hum Genet. 2019;104:990-993.
3. Vissers LELM, Kalvakuri S, de Boer E, et al. De novo variants in *CNOT1* cause neurodevelopmental delay. Am J Hum Genet. 2020;107:164-172.