



Síndrome de Tatton-Brown-Rahman na vida adulta: Relato de caso e discussão clínica

André Luis Ferreira^{1*}; Giovana Manilli Toccolli¹; Anna Carolina Expósito Nunes²; Ana Luiza Pilla Luce³; Maria Isabel Melaragno³; Débora Gusmão Melo³.

1 - Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia e Genética, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Brasil.

Palavras-Chave: Doença Rara; Genética Médica; Diagnóstico; Sequenciamento Completo do Exoma; Deficiência Intelectual; Macrocefalia.

*alferreira@unifesp.br

Introdução

A Síndrome de Tatton-Brown-Rahman (TBRS; OMIM #615879) é uma condição genética autossômica dominante, descrita em 2014, causada por variantes germinativas no gene *DNMT3A* (2p23.3), que codifica uma DNA-metiltransferase envolvida na regulação epigenética. Caracteriza-se por macrocefalia, alta estatura, déficit intelectual e fenótipo facial típico, com sobrancelhas grossas e retificadas e incisivos centrais superiores proeminentes. Estima-se cerca de 450 casos diagnosticados no mundo, com poucos relatos em adultos. Variantes somáticas em *DNMT3A* estão associadas a neoplasias hematológicas na meia-idade, embora o impacto desse risco em indivíduos com variantes germinativas ainda não esteja bem estabelecido.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 20 anos, filha única de pais não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes. Gestação sem intercorrências, nascida a termo, com peso de 3.520g e comprimento de 49cm.

Apresentou hipotonia neonatal e, aos cinco dias, constatou-se aderência de pequenos lábios vulvares (corrigida cirurgicamente depois). Iniciou crises epilépticas aos oito meses, de controle difícil na infância, mas com remissão completa aos 17 anos, sem medicação. Apresentou atraso global do desenvolvimento, evoluindo para deficiência intelectual.

A partir dos 6 anos, desenvolveu episódios de hetero e autoagressão, controlados aos 17 com fluoxetina. Aos 17 anos, apresentou alucinações visuais e auditivas, com melhora após risperidona.

Aos 20 anos, mantinha dependência para atividades básicas e instrumentais, era não-verbal, porém interativa e responsiva a comandos. Ao exame físico, apresentava peso de 79,5kg (p90-95), estatura de 171cm (p75-90) e perímetro cefálico de 59,5cm (>p97); incisivos superiores proeminentes e diastema; palato alto; retromicrognatia aparente; sobrancelhas grossas e retificadas; sinófris discreta; cílios longos; fendas palpebrais estreitas; hipoplasia de face média; nariz com base deprimida, ponta bulbosa e columela bífida; implantação baixa dos cabelos na nuca e região pré-auricular; quirodactilos cônicos; máculas hipocrômicas em face interna dos braços e mamas (seguindo linhas de Blaschko); hipocromia em linha alba; estrias lombares e hirsutismo generalizado.

Cariótipo e microarray foram normais. O sequenciamento completo do exoma com análise de DNA mitocondrial identificou uma variante em heterozigose no gene *DNMT3A* (c.1123del; p.Val375Trpfs*32), classificada como provavelmente patogênica.

Discussão

Este caso contribui para a escassa literatura sobre TBRS na idade adulta, ressaltando características fenotípicas clássicas e manifestações neuropsiquiátricas relevantes, além de ampliar o espectro fenotípico descrito previamente. Os riscos onco-hematológicos em longo prazo ainda não estão completamente esclarecidos, exigindo seguimento longitudinal dos pacientes. Relatos como este são essenciais para aprimorar protocolos de acompanhamento e vigilância clínica relacionados à síndrome.



Agradecimentos

A todos os profissionais do Hospital São Paulo/UNIFESP, aos pacientes e a seus familiares.

Referências

- 1 - Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, Hamer J, Ramsay E, Del Vecchio Duarte S, et al. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. *Nat Genet* 2014;46(4):385-8.
- 2 - Shen, W, Heeley, J.M, Carlston, C.M, Acuna-Hidalgo, R, Nillesen, W.M, Dent, K.M, Douglas, G.V, Levine, K.L, Bayrak-Toydemir, P, Marcellis, C.L and Shinawi, M. 2017. The spectrum of DNMT3A variants in Tatton-Brown-Rahman syndrome overlaps with that in hematologic malignancies. *American journal of medical genetics Part A*, 173(11), pp.3022-3028.
- 3 - Forbes, S.A, Beare, D, Gunasekaran, P, Leung, K, Bindal, N, Boutselakis, H, Ding, M., Bamford, S., Cole, C., Ward, S and Kok, C.Y., 2015. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic acids research*, 43(D1), pp.D805-D811.