

Autores: Paula Bergamo de Almeida Silva¹, Bianca Abdala², Daltrio Castelar Júnior¹, Natana Rabelo², Sandra Vitória Thuler Pimentel¹, Naiara Gomes², Ana Laura da Costa Medeiros¹, Lucas Galiza Cerdeira Gonzalez¹, Anneliese Barth¹, Patrícia Santana Correia¹, Juan Clinton Llerena Junior¹, Sayonara Gonzalez²

- 1- Médicos do IFF/FIOCRUZ. Unidade Clínica, Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida/ Serviço de Referência para Doenças Raras – MS – IFF/FIOCRUZ – Brasil.
- 2- Laboratório de Biologia Molecular/Medicina Genômica (LBMMG), Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida/ Serviço de Referência para Doenças Raras – MS – IFF/FIOCRUZ - Brasil

INTRODUÇÃO

A Displasia Septo-Óptica (DSO) é uma condição rara e clinicamente heterogênea, caracterizada pela tríade clássica de hipoplasia de nervo óptico, defeitos de linha média cerebral e anomalias hipofisárias. Embora, a maioria dos casos de DSO não tenha uma causa genética definida, variantes patogênicas no gene HESX1 (HESX homeobox 1), que codifica uma proteína da família homeobox envolvida na regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento do prosencéfalo e da hipófise, foram previamente associadas à condição. O objetivo deste relato é apresentar uma variante nova no gene HESX1, detectada em uma paciente com holoprosencefalia, hipoplasia de nervo óptico, epilepsia e surdez.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, falecida com 1 ano e 8 meses, a termo, peso 4.958g, comprimento 50cm, perímetro cefálico 53,5cm (>percentil 97), Apgar 4/7. Pais não consanguíneos, com história familiar negativa. Ultrassonografia obstétrica mostrou cisterna magna dilatada, agenesia de corpo caloso e hidrocefalia grave confirmada ao nascimento necessitando de derivação ventrículo-peritoneal. Ao exame apresentava macrocefalia, ptose à direita, estrabismo convergente, base nasal achatada, orelha direita maior que a esquerda, prega palmar em hockey stick e sulcos profundos em mãos. Foram realizadas TC e RNM de crânio evidenciando holoprosencefalia semilobar com monoventrículo dilatado, septo pelúcido não visualizado, corpo caloso abaulado superiormente de aspecto displásico e displasia cortical esquerda. O eletroencefalograma mostrou hirsarritmia. BERA - surdez bilateral. Avaliação oftalmológica - atrofia de nervo óptico.

Com base nos achados clínicos, a paciente foi submetida ao exame de cariótipo, que não demonstrou alterações, e posteriormente ao sequenciamento do exoma completo (WES), para o qual a biblioteca genômica foi construída, seguido do sequenciamento (plataforma NovaSeq 6000). O processamento e a análise dos dados foram conduzidos no webserver Varstation e as variantes foram classificadas segundo as diretrizes do ACMG/ClinGen.

A priorização levou a identificação de uma variante em heterozigose no gene HESX1 (c.48del; p.Ser 17Glnfs Ter 11), classificada como provavelmente patogênica (PVS1, PM2_Suporte).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O quadro clínico da paciente contempla dois dos três achados clássicos da tríade da DSO, sendo eles holoprosencefalia e hipoplasia do nervo óptico. A variante frameshift identificada no gene HESX1 ainda não foi descrita na literatura e é responsável por introduzir um códon de parada prematuro. Predições in silico indicam que a alteração promove a ativação do mecanismo de degradação do RNA mensageiro mediada por variantes sem sentido, compatível com o processo de perda de função relatado para o gene.

Os achados apresentados reforçam a contribuição do WES como uma ferramenta essencial no diagnóstico molecular de casos complexos de malformações congênitas do sistema nervoso central e para a ampliação do conhecimento sobre os mecanismos genéticos subjacentes à DSO.

AGRADECIMENTOS

- 1) Instituto Fernandes Figueira IFF/Fiocruz
- 2) Instituto Nacional de Cardiologia/INC
- 3) Instituto Nacional de Doenças Raras - INRaras

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Email para contato:
paulabergamo3@gmail.com