

Coartação de aorta, distorções faciais e surdez neurossensorial relacionadas ao gene CHD7: descrição de nova variante

Roberta Carneiro Garcia Tuche¹, Maria Eduarda Gomes², Ana Clara Fandinho¹, Sandra Vitória Thuler Pimentel¹, Daniela Koeller Rodrigues Vieira¹, Anneliese Lopes Barth, Juan Clinton Llerena Junior¹, Dafne Horovitz, Naiara, Natana Chaves Rabelo², Patricia Santana Correia¹, Sayonara Gonzalez²
1-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

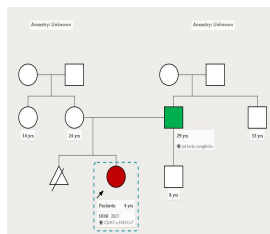
INTRODUÇÃO

O gene CHD7 (Chromodomain Helicase DNA-binding 7) codifica uma proteína envolvida na remodelação da cromatina dependente de ATP sendo considerado um regulador transcricional e relacionado à biogênese ribossômica. A diminuição ou perda de função neste gene são causadoras de doença. Há um espectro de anomalias do desenvolvimento relacionadas a tais alterações, que inclui a síndrome CHARGE (coloboma, heart defect, choanal atresia, failure to thrive and developmental delay, genital hypoplasia, ear anomalies) e anomalias de nervos cranianos, defeitos vestibulares, fenda labial ou palatina, anomalias endócrinas, traqueoesofágicas, cerebrais, renais e epilepsia.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, encaminhada para a genética aos 2 anos de idade para avaliação de distorções faciais e cardiopatia congênita. É filha de casal jovem não consanguíneo, com história de perda gestacional anterior e pai com pé torto congênito unilateral. Sem relato de intercorrências na gestação e parto (AT/AIG/APGAR 9/10). Apresentou dificuldade de sucção nos primeiros dias de vida. Reinternação em UTI neonatal por hipoglicemia, sendo diagnosticada com laringomalácia e coartação de aorta. A triagem auditiva neonatal foi alterada e apresentou convulsões após cirurgia cardíaca. Evoluiu com hipotonia e atraso global do desenvolvimento. Foi posteriormente diagnosticada com transtorno do espectro autista. Ao exame físico apresentou: baixo peso, baixa estatura, microcefalia, sinofris, baixa implantação de cabelos na fronte, ponte nasal baixa, orelhas rodadas posteriormente, cílios longos, pectus excavatum, hipertelorismo mamilar, mamilo hipoplásico e invertido, hockey stick palmar bilateral, estrabismo, pescoço encurtado, escápula alada, genitália feminina sem alterações. Com 3 anos e 9 meses balbucia e anda com apoio. A suspeita clínica inicial foi síndrome de Cornélia de Lange, sendo solicitado o sequenciamento completo do exoma.

Exames complementares: O EEG foi normal. PEATE mostrou perda de audição neurossensorial bilateral. A RNM de crânio apresenta achados relacionados a insulto hipóxico-isquêmico. O cariótipo foi feminino normal (46, XX), e o MLPA para microdeleções e rearranjos subteloméricos foi não informativo. O sequenciamento do exoma completo identificou a variante nonsense c.5761C>T no gene CHD7 (OMIM *608892) classificada como provavelmente patogênica pelos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (PVS1, PM2_Suporte). Trata-se de variante inédita na literatura e bases públicas.



DISCUSSÃO

Alterações no gene CHD7 em heterozigose estão relacionadas à Síndrome CHARGE (OMIM #214800) e Hipogonadismo hipogonadotrófico com ou sem anosmia do tipo 5 (OMIM #612370), ambas com padrão de herança autossômica dominante. A paciente apresenta fenótipo compatível com a primeira condição, que está relacionada a um espectro variável de malformações. Dentre estas, a cardiopatia congênita está presente em cerca de 70 a 80%, especialmente as malformações conotrunciais, defeitos do septo átrio ventricular, persistência de canal arterial e anomalias do arco aórtico. Para esta paciente ainda devem ser investigadas as anormalidades no osso temporal e a hipoplasia da cóclea, as alterações endocrinológicas e oftalmológicas

CONCLUSÃO

A investigação molecular foi fundamental para a confirmação diagnóstica, visto que a paciente não apresentava o fenótipo completo da Síndrome CHARGE, permitindo o manejo do quadro, prognóstico e aconselhamento genético.

Referências

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>
<https://omim.org/entry/214800>