

# Relato familiar de Síndrome de Opitz G/BBB ligada ao X: da variabilidade fenotípica à confirmação genética

Santos, H.G.L.<sup>1</sup>, Rolemberg, F.R.<sup>2</sup>, Junior, D.C.A.<sup>1</sup>, Gomes, M.E.<sup>2</sup>, Gonzalez, L.G.C.<sup>1</sup>, Rabelo, N.C.<sup>2</sup>, Silva, P.B.A.<sup>1</sup>, Abdala, B.B.<sup>2</sup>, Pimentel, S.V.T.<sup>1</sup>, Medeiros, A.L.C.<sup>1</sup>, Paulino, R.E.S.<sup>1</sup>, Barth, A.<sup>1</sup>, Gonzalez, S.<sup>2</sup>, Correia, P.S.<sup>1</sup>, Llerena Junior, J.C.<sup>1</sup>

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. Email da autora principal: heloisagriesse@gmail.com

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 Síndrome de Opitz G/BBB (OMIM: 300000) é um distúrbio congênito raro que afeta as estruturas da linha média. As manifestações típicas incluem hipertelorismo ocular, hipospádia, fenda palatina, anomalias laríngeas e atraso no desenvolvimento. É causada por variantes patogênicas no gene *MID1*, localizado no cromossomo X, que codifica uma ligase E3 de ubiquitina associada aos microtúbulos, essencial para a morfogênese adequada da linha média. Relatamos o caso de dois primos de primeiro grau do sexo masculino, com manifestações clínicas compatíveis com Síndrome de Opitz G/BBB, ambos com a mesma variante no gene *MID1*.

## RELATO E DISCUSSÃO DO CASO

**Paciente 1** - 8 anos com hipertelorismo ocular, narinas antevertidas, filtro nasolabial proeminente, lábio superior fino, mancha café-com-leite em região dorsal, hipermobilidade articular, atraso em habilidades motoras finas, movimentos repetitivos, história prévia de malformação de Dandy-Walker e meningoencefalite na infância. O sequenciamento completo do exoma deste paciente identificou variante c.731T>C (p.Leu244Pro) em hemizigose, inicialmente classificada como de significado incerto (VUS) pelos critérios do *American College of Medical Genetics and Genomics* (PM 2 + PP3 + PP4) no éxon 3 do gene *MID1*. **Paciente 2** - primo de 1º grau do paciente 1 (suas mães são irmãs), com 3 anos de idade, apresentando hipertelorismo ocular, alargamento da base nasal com ponta colapsada, orelhas pequenas e rodadas posteriormente, fenda labiopalatina bilateral, mamilos invertidos, hipospádia perineal, marcha na ponta dos pés e atraso no desenvolvimento da fala com marcos motores globais preservados. A análise por exoma deste paciente revelou a mesma variante no gene *MID1* identificada no primo, sendo classificada como provavelmente patogênica, baseado nos dados de segregação e fenótipo.



Figura 1. Paciente com 8 anos de idade com história de Dandy-walker, hérnia inguinal a direita e dismorfias faciais \*



Figura 2. Paciente com 3 anos nascido com 41 semanas, parto cesáreo, apresentando ao nascimento dismorfias, hipospádia e fenda labiopalatina, corrigida com 1 ano e 2 meses.\*

\*As responsáveis legais autorizaram por escrito o uso das imagens clínicas dos pacientes para fins científicos

Considerando o caso acima, o laudo do primeiro paciente foi reavaliado. Destaca-se que embora as mães sejam consideradas portadoras obrigatórias, o teste genético não foi realizado.

## CONCLUSÃO

A identificação da mesma variante no gene *MID1* em ambos os primos afetados reforça o diagnóstico de Síndrome de Opitz G/BBB ligada ao X, evidenciando a expressiva variabilidade fenotípica intrafamiliar, mesmo na presença de uma alteração genética idêntica. Diante desses achados, foi realizado aconselhamento genético com a família, visando esclarecer os riscos reprodutivos, além de possibilitar o manejo clínico dos pacientes. Este relato ressalta a relevância do diagnóstico molecular, a importância da história familiar em síndromes raras e a necessidade contínua de reclassificação de variantes de significado incerto à medida que novos dados se tornam disponíveis.

## AGRADECIMENTOS

-IFF/Fiocruz  
-Plataforma de Sequenciamento de DNA por eletroforese capilar/IOC/Fiocruz-RJ  
-Instituto Nacional de Cardiologia/INC  
-Instituto Nacional de Doenças Raras - INRaras

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

