

SÍNDROME DE KLEEFSTRA TIPO 1: RELATO DE CASO

Autores: Mariana Dias Ferraz¹; Joselito Sobreira Filho²; Mariane Bione Alves de Lima Laurentino²; Paula Teixeira Lyra²; Romero Passos Ávila Filho¹; Elisa Fotin Genn Barros¹; Marina Avallone Sakovitz¹, Luiza Araújo de França¹; Yasmin Porto Feitosa¹; Helena Lyra Marques¹; Natalia Coutinho de Souza¹, Projeto Genomas Raros²

Instituições: 1. Faculdade Pernambucana de Saúde. – FPS | 2. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP|
Contato: Mariana Dias Ferraz | maridiasfz@gmail.com | (81) 98848-6769

INTRODUÇÃO

A síndrome de Kleefstra tipo 1 (KLEFS1) é uma condição genética rara, causada por uma microdeleção ou variantes patogênicas no gene da metiltransferase de histona da eucromatina 1 (EHMT1), localizado na região subtelomérica 34.3 do braço longo do cromossomo 9 (9q34.3). Clinicamente, as principais características incluem deficiência intelectual, hipotonia, dismorfias faciais e condições que afetam múltiplos sistemas. Entre essas, destacam-se os defeitos cardiovasculares, especialmente as cardiopatias congênitas. Essa síndrome possui apenas cerca de 180 relatos na literatura.

RELATO DE CASO

Recém-nascido pré-termo, com 7 dias de vida, admitido em UTI por regurgitações biliosas, distensão abdominal, icterícia prolongada e desconforto respiratório. Ao exame físico, apresentava sopro sistólico (2+/6+), sendo realizado ecocardiograma, que evidenciou aneurisma de fossa oval com comunicação interatrial do tipo ostium secundum. Além disso, apresentava ectasia ventricular supratentorial, anemia e episódios de apneia. Foi optado pelo sequenciamento do genoma, que revelou uma variante c.1533_1536del; p.(Asp512Alafs*50) no éxon 10 do gene EHMT1, classificada como provavelmente patogênica, e que, associada ao quadro clínico, confirmou o diagnóstico de Síndrome de Kleefstra 1.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Em geral, a maioria dos estudos concentra-se nos sintomas neurocomportamentais da apresentação clínica da síndrome de Kleefstra, não trazendo um enfoque tão importante para as anomalias cardíacas, apesar de 30 a 50% dos pacientes também apresentarem esse fenótipo. Nesse caso, uma das principais alterações clínicas foi a cardiopatia congênita, demonstrando a importância de uma abordagem abrangente na avaliação clínica, que inclua a investigação sistemática do sistema cardiovascular.

A confirmação diagnóstica pela análise genômica identificou uma deleção de quatro pares de bases (c.1533_1536del) no éxon 10 do gene EHMT1, resultando em perda de função com predição de nonsense-mediated decay, comprometendo o papel fundamental da EHMT1 na regulação epigenética via metilação de histonas, mecanismo essencial para o desenvolvimento neural e implicado na regulação gênica durante a morfogênese cardíaca. A genômica se mostra como ferramenta indispensável no diagnóstico de síndromes genéticas raras, permitindo aconselhamento genético familiar e a elaboração de um plano terapêutico individualizado.

REFERÊNCIAS

1. Xie H, He P, Sheng Q, Ma W, Gong Y, Zhang Y, et al. Highlighting cardiovascular manifestations of Kleefstra syndrome: literature review and clinical insights. BMC Cardiovasc Disord. 2025;25(1):175. doi:10.1186/s12872-025-04610-1.

2. Morison LD, Kennis MGP, Rots D, Bouman A, Kummeling J, Palmer E, et al. Expanding the phenotype of Kleefstra syndrome: speech, language and cognition in 103 individuals. J Med Genet. 2024;61(6):578-85. doi:10.1136/jmg-2023-109702.

3. Rots D, Bouman A, Yamada A, Levy M, Dingemans AJM, de Vries BBA, et al. Comprehensive EHMT1 variants analysis broadens genotype-phenotype associations and molecular mechanisms in Kleefstra syndrome. Am J Hum Genet. 2024;111(8):1605-25. doi:10.1016/j.ajhg.2024.06.008.

4. Kleefstra T, de Leeuw N. Kleefstra syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025 [atualizado 2023 Jan 26]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47079/>

Variantes Principais

Gene / Transcrito	Variante / Zigosidade	Frequência na População	Classificação	OMIM
G6PD (NM_000402.4)	c.292G>A p.(Val98Met) Heterozigose	0,9%	Provavelmente Patogênica	Anemia hemolítica por deficiência de G6PD, [XLD, XL], [MIM 300908]
EHMT1 (NM_024757.5)	c.1533_1536del p.(Asp512Alafs*50) Heterozigose	0%	Provavelmente Patogênica	Síndrome de Kleefstra 1, [AD], [MIM 610253]

AD: Autossômico Dominante | AR: Autossômico Recessivo | Mu: Multi Gênico | CI: Casos Isolados | MuS: Mutação somática | MoS: Mosaicismo somático | DR: Digênico recessivo | DD: Digênico dominante | Mu: Multifatorial | XLD: Dominante ligado ao X | XLR: Recessivo ligado ao X | XL: Ligado ao X | PAD: Dominante pseudoautossômico | PAR: Recessivo pseudoautossômico | YL: Ligado a Y | MT: Mitochondrial | ? : Possivelmente associado ao padrão de herança