

Síndrome de Wiedemann-Steiner: a necessidade de revisão contínua dos critérios clínicos

Luysa Mirella Borges Silva Ferreira¹; Matheus Cavalcanti Muniz¹; Ana Célia Costa Matos Silva¹; Arthur Ferreira Sabiá¹; Clara Roriz Fernandes Republicano¹; Artur Temizio Oppelt Raab¹; Ana Carolina Rathsam Leite Ferragi²; Renata Lazari Sandoval³.

¹ Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde; ² Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; ³ Hospital da Criança de Brasília

INTRODUÇÃO

Em 1989 Wiedemann descreveu uma síndrome com dismorfias e atraso psicomotor, mais tarde ligada a mutações no gene *KMT2A*, identificado por Steiner em 2000 e confirmado em 2012. Este gene está localizado no cromossomo 11q23 e é essencial para o desenvolvimento embrionário e neural. A Síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS) é rara, autossômica dominante e apresenta crescimento deficiente, hipertricrose, atraso motor, deficiência intelectual, problemas renais e dismorfias faciais específicas. Sua heterogeneidade clínica requer diferenciação de outras síndromes semelhantes. Este resumo também menciona um caso brasileiro único da síndrome.

DESCRIÇÃO DO CASO

Trata-se de paciente do sexo masculino, encaminhado para avaliação genética aos 27 anos devido a deficiência intelectual leve associada a convulsões, baixa estatura, sindactilia completa à direita e hirsutismo generalizado. É o segundo filho de pais não consanguíneos e sem antecedentes familiares relevantes. O parto ocorreu a termo e o recém-nascido apresentou peso e comprimento nos percentis mais baixos. Evoluiu com marcos motores normais, fala anasalada, distúrbios do sono, baixa estatura, ataxia, dismetria e epilepsia. Apresenta boas habilidades de comunicação social, sem sinais de transtorno do espectro do autismo. Durante a infância, foi submetido a cirurgia de dessindactilização do polegar da mão direita para obter melhor mobilidade. Realizou rastreio de mal formações maiores, que revelou ligeira atrofia cerebelar com predomínio da porção superior e vermis cerebelar. Cariótipo e microarray cromossômico foram realizados e os resultados foram normais. Uma variante missense de novo *KMT2A* c.3461G> A (p.Arg1154Gln) foi encontrada através do sequenciamento completo do exoma (WES), permitindo o Diagnóstico da síndrome de Wiedemann-Steiner



Figura 1: Paciente com Síndrome de Wiedemann-Steiner apresentando hipertricrose, tórax curto, baixa estatura desproporcionada, perfil lateral mostrando o contorno corporal, e em detalhe sindactilia em mão direita.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

Devido à sindactilia, dismorfismos faciais, hipertricrose generalizada e atrofia cerebelar, a principal hipótese para o paciente foi a síndrome de Filippi, causada por variantes patogênicas bialélicas no gene *CKAP2L*. A Síndrome de Filippi tem herança autossômica recessiva e inclui microcefalia, sindactilia dos dedos das mãos e dos pés, dismorfias faciais, deficiência intelectual, atraso na fala e no crescimento em seu espectro (Capecchi et al., 2018). No entanto, a análise completa do exoma identificou a variante patogênica no gene *KMT2A*, permitindo o diagnóstico da síndrome de Wiedemann-Steiner, isto ilustra como a capacidade de combinar o padrão dismorfológico com uma síndrome conhecida pode ser um grande desafio. O reconhecimento de padrões é uma habilidade essencial na prática clínica do geneticista porque as características dismórficas combinadas de um paciente levam ao diagnóstico possível de uma síndrome porém, à medida que as técnicas moleculares evoluem e os custos dos exames são reduzidos, a análise molecular muitas vezes traz surpresas ao cenário clínico. Pacientes com WDSTS podem apresentar muitas alterações esqueléticas, como mãos e pés curtos, clinodactilia e escoliose. Embora a sindactilia do segundo e terceiro dígitos tenha sido descrita em três pacientes chineses, não é um achado recorrente (Li et al., 2018) Em Baer et al. (2018) há 3 pacientes com a mesma variante genética (c.3461G>A p.Arg1154Gln), mas nenhum deles apresentava sindactilia. Até onde se sabe, o paciente apresentado é o único com história de sindactilia completa da mão (sindactilia tipo VI) relatada na bibliografia da síndrome. A sindactilia tipo VI, também conhecida como tipo Mitten, consiste na fusão dos dedos do segundo ao quinto dígito, é extremamente rara e portanto, é uma das sindactilias menos pesquisadas. Foi sugerida herança autossômica dominante, nem como expressão variável e penetrância incompleta. O paciente relatado não tem histórico familiar de qualquer tipo de, sindactila (Mallk, 2012, Jordan et al, 2012). A variante rara no gene *KMT2A* em um paciente com WDSTS reforça a importância deste gene no diagnóstico e manifestação da síndrome. A presença atípica de sindactilia expande o espectro clínico da WDSTS, indicando a necessidade de revisar critérios diagnósticos e dos diagnósticos diferenciais de cada síndrome, além de uma genética personalizada, principalmente no manejo de doenças raras.

REFERÊNCIAS

Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, et al. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. Clin Genet. 2018 Jul;94(1):141-152.
Capecchi G, Baldassarri M, Ferranti S, Guidoni E, Cioni M, et al. CKAP2L mutation confirms the diagnosis of Filippi syndrome. Clin Genet. 2018 May;93(5):1109-1110.
Chan AJS, Cyttrynbaum C, Hoang N, Ambrozewicz FM, Weksberg R, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants. NPJ Genom Med. 2019 Apr 26;4:9.
Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmalie FV, et al. De Novo Mutations in MLL Cause Wiedemann-Steiner Syndrome. Am J Hum Genet. 2012;91(2):358-64.
Jordan D, Hindocha S, Dhital M, Saleh M, Khan W. The epidemiology, genetics and future management of syndactyly. Open Orthop J. 2012;6:14-27.
Li N, Wang Y, Yang Y, Wang P, Huang H, et al. Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients. Orphanet J Rare Dis. 2018 Oct 11;13(1):178.
Malik S. Syndactyly: phenotypes, genetics and current classification. Eur J Hum Genet. 2012 Aug;20(8):817-24.

AGRADECIMENTOS: agradeço à minha orientadora Dra Ana Carolina, aos colegas de residência e, especialmente, ao paciente e sua família, pela confiança e por possibilitarem a realização deste relato de caso.