SÍNDROME OPITZ G/BBB EM MULHERES: QUÃO LEVE É O FENÓTIPO?

ALVAREZ, CW[1***]; SIEMANN, ME[2]; ZECHI-CEIDE, RM[1]; KOKITSU-NAKATA, NM[1]; VENDRAMINI-PITTOLI, S[1]; MERONI, G[3]; RICHIERI-COSTA, A[1].

1. Divisão de Sindromologia, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, SP, Brasil.
2. Neurologista e preceptora de residentes de Clínica Médica, Hospital Estadual de Bauru, SP, Brasil.
3. Instituto de Saúde Materna e Infantil -IRCCS "Burlo Garofolo" Trieste, Itália. . ***Programa de Pós-Graduação, HRAC-USP

INTRODUÇÃO: A Síndrome Opitz G/BBB é uma condição genética que afeta estruturas da linha média, caracterizada por anomalias craniofaciais, geniturinárias e laringotraqueoesofágicas. Outras alterações incluem defeitos de sistema nervoso central, cardíacos e anais. A maioria dos casos é causada por mutação no gene MID1, com herança recessiva ligada ao X. Alguns casos foram descritos com a forma autossômica dominante (gene SPECC1L). Na forma ligada ao X, somente os homens são afetados e as mulheres portadoras da mutação genética podem apresentar fenótipo leve, geralmente caracterizado por hipertelorismo ocular. **OBJETIVO:** Avaliar o fenótipo de mulheres parentes, em primeiro ou segundo grau, de homens com a síndrome Opitz G/BBB. **MÉTODO:** Análise de documentação clínica de pacientes que foram acompanhados no HRAC-USP, Bauru. **RESULTADOS:** Cerca de 100 pacientes com diagnóstico clínico ou fenótipo sugestivo da Síndrome Opitz G/BBB estão atualmente matriculados no HRAC-USP. Em cerca de 30 casos foi observada ou relatada recorrência familial (homens afetados e/ou mulheres portadoras). Este estudo incluiu 15 mulheres, parentes em primeiro ou segundo grau de homens afetados, as quais apresentaram fenótipo de portadoras do quadro em questão. Hipertelorismo ocular com ponte nasal alargada foi observado em todas elas, e 3 delas também apresentaram fissura labiopalatina. Análise molecular foi realizada em 5 dos parentes afetados e mutação no gene MID1 foi detectado em todos. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** Em geral, o fenótipo esperado em mulheres portadoras da forma recessiva ligada ao X da síndrome Opitz G/BBB é caracterizado apenas por hipertelorismo ocular, que pode não ser tão evidente. No entanto, a presença de fissuras orais em nossa amostra indica que o fenótipo pode não ser tão leve quanto o esperado. Portanto, o aconselhamento genético pode ser consideravelmente diferente para os homens afetados, no que diz respeito às suas futuras filhas. Sabe-se que nestes casos os testes moleculares, para determinar mutação no gene MID1, são essenciais para confirmar as verdadeiras portadoras, mas a avaliação clínica pode fornecer importantes pistas para o geneticista. Futuras investigações devem ser conduzidas neste grupo para determinar se as mulheres portadoras também podem apresentar outros achados, comuns em homens afetados, como cardiopatias, anomalias renais, distúrbios de aprendizagem, etc.

OPITZ G/BBB SYNDROME IN FEMALES: HOW MILD IS THE PHENOTYPE?

ALVAREZ, CW[1***]; SIEMANN, ME[2]; ZECHI-CEIDE, RM[1]; KOKITSU-NAKATA, NM[1]; VENDRAMINI-PITTOLI, S[1]; MERONI, G[3]; RICHIERI-COSTA, A[1].

1. Syndromology Department, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRCA-USP), Bauru, SP, Brazil.
2. Neurologist and preceptress of internal medicine residence, State Hospital of Bauru, SP, Brazil.
3. Institute for Maternal and Child Health-IRCCS "Burlo Garofolo" Trieste, Italy.

***Post-Graduation Program, HRCA-USP

INTRODUCTION: Opitz G/BBB syndrome is a genetic condition that affects midline structures, characterized by craniofacial, genitourinary and laringotracheoesophageal abnormalities. Other anomalies include central nervous system, cardiac and anal defects. Learning disabilities may also be present in this condition. Most of cases are caused by MID1 mutation with recessive X-linked inheritance. Some cases were described with autosomal dominant form (SPECC1L gene). In recessive X-linked form, only males are affected and female carriers of the genetic mutation may present mild phenotype, mainly characterized by ocular hypertelorism. PURPOSE: To evaluate the phenotype of female first or second degree relatives of males with Opitz G/BBB syndrome. METHODS: Analysis of patients' clinical records that has been followed up at Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, Bauru, SP, Brazil. RESULTS: Nearly 100 patients with clinical diagnosis or suggestive phenotype of G/BBB syndrome are currently registered at HRCA-USP. In about 30 cases were observed or reported familial recurrence (affected males and/or female carriers). This study included 15 females, first or second degree relatives of affected males, which presented phenotype of Opitz G/BBB carriers. Ocular hypertelorism with enlarged nasal bridge was observed in all; and 3 of them also presented cleft lip/palate. Molecular analysis was performed in 5 of the affected relatives and MID1 mutation was detected in all. DISCUSSION AND CONCLUSION: In general, the expected phenotype in female carriers of recessive X-linked form of Opitz G/BBB syndrome is characterized only by ocular hypertelorism, which might not be so evident. However, the presence of oral clefts in our sample indicates that the phenotype may not be as mild as expected. Therefore, genetic counseling can be considerably different for affected males, regarding its future daughters. It is known that in such cases the molecular tests, to determine MID1 mutation, are essential to confirm true carriers, but the clinical evaluation could provide important clues for the geneticist. Future investigations must be conducted in this group to determine if female carriers may also present other findings, common in affected men, like heart disease, renal abnormalities, learning disabilities, etc.