MACROCEFALIA, FISSURA DE PALATO, ALOPECIA, PERDA AUDITIVA SENSORIONEURAL E DÉFICIT INTELECTUAL: SÍNDROME NOVA OU MANIFESTAÇÃO ATÍPICA DE SÍNDROME CONHECIDA?

Marina Bigeli Rafacho[1***]; Luciana Paula Maximino[2]; Nancy Mizue Kokitsu Nakata[1]; Antônio Richieri da Costa[1]; Roseli Maria Zechi Ceide[1]

1. Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular, Divisão de Sindromologia, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo – HRAC-USP
2. Departamento de Fonoaudiologia da FOB-USP

*** Aluna Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – HRAC-USP

INTRODUÇÃO: As anomalias craniofaciais acometem 2-3% dos recém-nascidos, sendo as fissuras orofaciais as mais comuns nesse grupo (1:1000 nascimentos). Cerca de 30% dos indivíduos com fissura de lábio/palato e 50% dos indivíduos com fissura de palato apresentam múltiplas anomalias congênitas, podendo caracterizar quadros sindrômicos. Mais de 400 síndromes com fissura orofacial tem sido descrita, muitas das quais tem etiologia genética (cromossômica ou monogênica). A grande maioria das síndromes que cursam com fissura orofacial é rara. Muitas delas, ainda, mostram variabilidade na manifestação clínica. Esses fatores, associados a limitações no acesso aos testes genéticos, marcam a dificuldade de se estabelecer o diagnostico preciso. **OBJETIVOS:** Relato de caso de um indivíduo com múltiplas anomalias, sem diagnostico definido. **DESCRIÇÃO CLÍNICA:** Sexo feminino, nascida em 2006, filha de casal normal e não consanguíneo. Gestação sem intercorrências relevantes. Idades materna e paterna, na concepção, dentro da média da população. Parto cesáreo, a termo, com peso e comprimento abaixo da curva da normalidade. Avaliação genético-clínica, aos 10 meses de idade, mostrou macrocefalia, frontal amplo, olhos grandes, fissura de palato, orelhas com hélices pontiagudos e lóbulos hiposplásicos, refluxo gastro-esofágico, disfagia, pneumonias de repetição e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Cariótipo foi normal. Seguimento genético-clínico aos 22 meses, 4 anos, 8 anos e 9 anos de idade mostrou macrocefalia, frontal amplo, alopecia localizada, fácies grosseiro (olhos grandes, base nasal baixa, hipoplasia de face média, filtro curto, mandibular proeminente), anomalias de esmalte dentário, orelhas anômalas, prega palmar única, mechas claras de cabelos, manchas hipocrômicas na face e corpo, deficiência auditiva sensorioneural, atraso na aquisição de fala e linguagem, dificuldade de aprendizagem e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Ressonância magnética crânio-encefálica mostrou-se normal. Avaliação da linguagem evidenciou prejuízos em todos os níveis da linguagem oral, a saber, sintático, semântico, fonológico e pragmático. **CONCLUSÃO:** Os sinais clínicos apresentados pela propósita não se enquadraram no padrão de anomalias de síndromes conhecidas, sugerindo tratar-se de síndrome nova. No entanto, na ausência de exames moleculares tais como array CGH, painel de genes associados à deficiência auditiva e sequenciamento do exoma, não é possível, nesse momento, excluir a possibilidade de tratar-se de manifestação atípica de condição monogênica específica ou, ainda, de sobreposição de diferentes síndromes. O alto custo tornam os exames moleculares inacessíveis. O diagnóstico correto poderia direcionar o manejo do paciente, o aconselhamento genético e a prevenção de complicações. **PALAVRAS-CHAVES:** Fissura de palato, Anomalias Craniofaciais, Atraso no

desenvolvimento neuropsicomotor, diagnóstico sindrômico.

Agência de Fomento: CAPES

MACROCEPHALY, CLEFT PALATE, ALOPECIA, SENSORINEURAL HEARING LOSS AND INTELLECTUAL DEFICIT: NEW SYNDROME OR ATYPICAL MANIFESTATION OF A KNOWN SYNDROME?

Marina Bigeli Rafacho[1***]; Luciana Paula Maximino[2]; Nancy Mizue Kokitsu Nakata[1]; Antônio Richieri da Costa[1]; Roseli Maria Zechi Ceide[1]

1. Clinical Genetics and Molecular Biology Section, Syndromology Department, HRAC-USP.
2. Professor Assistant of the Speech Language and Hearing Department – FOB/USP.
*** Post-Graduation Program, HRAC-USP.

INTRODUCTION: *Craniofacial anomalies affects 2-3% of newborns, orofacial clefts are the most common anomaly in this group (1:1000 births). About 30% of individuals with cleft lip / palate and 50% of individuals with cleft palate have multiple congenital anomalies, which might characterize a syndromic situation. Over 400 syndromes with orofacial cleft has been described, wich many have genetic etiology (chromosomal or monogenic). The majority of syndromes that occur with orofacial cleft is rare. Many of these also shows a variable clinical manifestation. These factors, associated with restricted access to genetic tests, highlight the difficulty of establishing an accurate diagnosis.* **OBJECTIVE:** *Case report of an individual with multiple anomalies without a defined diagnosis.* **CASE REPORT:** *a female, born in 2006, normal and non-consanguineous parents. Maternal and paternal ages at conception are among the population's average. Pregnancy without significant complications, delivery at term through Cesarean section, weight and length were below the normal curve. Genetic-clinical evaluation at 10 months of age, showed macrocephaly, large front, big eyes, cleft palate, ears with sharp blades and hypoplastic lobes, gastroesophageal reflux, dysphagia, recurrent pneumonia, and developmental delay. Karyotype was normal. Genetic and clinical follow-up at 22 months, 4 years, 8 years and 9 years old showed macrocephaly, large front, localized alopecia, coarse facies (large eyes, low nasal base, midface hypoplasia, short filter, prominent jaw), teeth with enamel defects, anomalous ears, single palmar crease, pigmentary abnormalities of the hair, hypochromic spots on the face and body, sensorineural hearing loss, developmental delay, mainly in speech acquisition and language, severe learning difficulties. Cranial MRI was normal. Oral language evaluation showed losses at all levels, namely, syntactic, semantic, phonological and pragmatic.* **CONCLUSION:** *Clinical signs presented by proposita did not fit the pattern of some known syndrome, suggesting that this is a "new" syndrome. However, in the absence of molecular tests such as array CGH, gene panel associated with hearing loss and sequencing the exome (WES) it is not possible, at this time, exclude the possibility that this is an atypical manifestation of a known monogenic condition or a syndrome overlap. The high cost*

of molecular tests makes them inaccessible. An accurate diagnosis should direct the patient's management, genetic counseling and prevention of complications. **KEYWORDS:** *Cleft Palate, Craniofacial Anomalies, Developmental Delay, Syndromic Diagnosis.*
Financial Support: CAPES