

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria



# Síndrome ATR-X: relato de caso e revisão da literatura

Fernanda Brandão Pilotto  
Hospital Regional da Asa Sul/SES/DF

Orientadora: Dra Mariana de Melo Gadelha

[www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)

12/11/2009

# Introdução

- Histórico<sup>23,29,30,31</sup>
- Dados:
  - Prevalência: 1 a 9 casos para 1.000.000 pessoas<sup>9</sup>.
  - Incidência: menor que 1:100.000 meninos nascidos vivos<sup>9</sup>.
  - Até 2006: 168 casos descritos<sup>26</sup>.
- Padrão de herança
- Etiologia
- Características

# Objetivos

- **Geral:**
  - Relatar o caso clínico de um paciente com o diagnóstico da Síndrome ATR-X.
- **Específicos:**
  - Estudar a evolução clínica e o processo de investigação de um paciente sindrômico.
  - Revisão bibliográfica.
  - O papel do pediatra geral.

# Materiais e Métodos

- Estudo tipo relato de caso
- Revisão da literatura

# Relato de Caso

- Identificação:
  - M.B.S.S., 3 anos e 10 meses, masculino, branco, natural de Brasília-DF, residente em Águas Claras-DF.

# Relato de Caso

- História da Doença Atual:
  - 3 meses: hipotonia e ausência de sustentação cefálica.
  - Genética:
    - Características físicas.
    - Pesquisa de corpúsculos de hemoglobina H.
    - Diagnóstico: 1 ano e 5 meses.



Figura 1 – Paciente do relato de caso.

# Relato de Caso

- Antecedentes Gestacionais:
  - Gestação.
  - Pré-natal.
  - Intercorrências: descolamento de placenta (12a. sem), ITU (5o.mês), hiperglicemia transitória (6o mês), TPP (7o mês).

# Relato de Caso

- Nascimento:
  - Termo (38s e 2d).
  - Parto vaginal.
  - Líquido meconial.
  - P = 3050g (AIG).
  - Apgar: 5 e 6.
  - Taquipnéia e hipotonia.

# Relato de Caso

## Período Neonatal:

- Persistência da taquipnéia e da hipotonia.
- Dificuldade de sucção.
- Fáscties sindrômica.
- Exames: cariótipo e teste do pezinho ampliado.

# Relato de Caso

- História Patológica Pgressa:
  - Atraso do DNPM:  
USTF: normal.  
Sorologias: normais.  
EEG, TC de crânio, RM de encéfalo: normais.
  - Dificuldade para localizar som e luz:  
miopia e astigmatismo.  
perda da audição neurosensorial bilateral.

# Relato de Caso

- História Patológica Pgressa:
  - Exames laboratoriais (incluindo eletroforese de hemoglobina): normais.
  - Ecocardiograma: normal.
  - Pesquisa de corpúsculos de hemoglobina H.

# Relato de Caso

- História Patológica Pgressa:
  - DRGE → Pneumonias de repetição → gastrostomia e funduplicatura.
  - Constipação Crônica → Biópsia → Doença de Hirschsprung → Enterectomia.
  - Infecção do Trato Urinário → Uretrocistografia com refluxo vesico-ureteral grau II a E.

# Relato de Caso

- História Patológica Pgressa:
  - Crises de choro frequentes:  
VideoEEG prolongado: normal.  
US e TC de abdome: normais.

# Relato de Caso

- História Familiar:
  - Pai: 33 anos, saudável, empresário, ensino superior incompleto.
  - Mãe: 33 anos, saudável, contadora, policial militar. Teve depressão no puerpério.
  - Não tem irmãos.
  - Outros familiares: depressão, acidente vascular cerebral e distúrbio comportamental.
  - Não há caso semelhante na família.

# Revisão da Literatura

- Etiologia: Gene ATR-X<sup>8,9,10</sup>
- Identificado em 1994 e mapeado no cromossomo Xq13.3.
- 70 mutações diferentes.
- 300 kb do DNA genômico.
- 36 éxons.
- Encontrado em ratos e marsupiais.

# Revisão da Literatura

- Etiologia: Proteína ATR-X<sup>8,9,10,26</sup>
  - Proteína nuclear.
  - Helicases / ATPases.
  - Envolvida em funções celulares.
  - Papel: remodelação da cromatina.
  - Mutação ATR-X: redução da atividade da proteína.
  - Regula a expressão de vários genes.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Variedade de fenótipos<sup>21</sup>
- Principais achados<sup>9</sup>:
  - Retardo mental grave a profundo (95%).
  - Fáscties típica e sinais de  $\alpha$ -talassemia (90%).
  - Anomalias esqueléticas (90%).
  - Anomalias urogenitais (80%).
  - Outros: microcefalia, baixa estatura, defeitos cardíacos.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- SNC<sup>9</sup>:
  - Atraso DNPM.
  - Comprometimento da linguagem.
  - Convulsões.
  - Erros de refração e surdez neurossensorial.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Dismorfias faciais <sup>9,10,17,26</sup>:
  - Cabelos com baixa implantação.
  - Telecanto.
  - Ponte nasal baixa.
  - Narinas antevertidas.
  - Hipoplasia da região média da face.
  - Boca de carpa.
  - Orelhas baixas ou rodadas.

# Quadro clínico

## Características faciais



Figura 2 – extraída de  
GIBBONS, RJ *et al*<sup>9</sup> 2006.



Figura 3 – paciente do relato de caso.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Anomalias Urogenitais<sup>9</sup>:
  - Varia de prepúcio pequeno a distúrbio de diferenciação sexual.
  - Puberdade atrasada e adrenarca precoce.
  - Hidronefrose, hipoplasia ou agenesia renal, refluxo vesicoureteral e ITU de repetição.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Anormalidades esqueléticas<sup>9</sup>:
  - Discretas e secundárias à hipotonia.
  - Alterações em quirodáctilos e pododáctilos, pés tortos e pés planos, cifose e escoliose.



Figura 4 – Paciente do relato de caso. Hipotonia marcante.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Alterações hematológicas<sup>4,9</sup>:
  - Não há manifestação hematológica considerável.
  - Diferença de etiopatogenia em relação às  $\alpha$ -talassemias clássicas.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

	Síndrome ATR-X	$\alpha$ -talassemia clássica
Cromossomo	X	16
Gene	ATR-X	$\alpha$ -globina
Alteração	expressão gênica	RNAm da $\alpha$ -globina
Clínica	Ausente	Presente
Inclusões de HbH	Presente	Pode estar presente

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Alterações gastrointestinais<sup>21</sup>:
  - Dificuldades alimentares.
  - DRGE (72%).
  - Constipação crônica (30%).
  - Hemorragia digestiva alta.
  - Dor e distensão abdominal.
  - Salivação excessiva.
- Morbimortalidade.

# Revisão da Literatura

## Quadro Clínico

- Comportamento:
  - Humor amigável.
  - Emoções compatíveis.
  - Apegados / "autistas".
  - Crises de choro e riso.
- Relação entre o fenótipo e o genótipo.

# Diagnóstico

- Quadro clínico + Detecção da mutação<sup>9</sup>
- Detecção da mutação:
  - Mutação única do tipo *missense*<sup>9</sup>.
  - Limitações: extensão do gene<sup>9</sup>, variedade de mutações<sup>6</sup> e dificuldade de acesso.

# Diagnóstico

- Detecção da  $\alpha$ -talassemia<sup>4,9</sup>:
  - Microscopia óptica do sangue periférico.
  - Inclusões de hemoglobina H: 0,01 a 40% dos eritrócitos.
  - Eletroforese de hemoglobina: 6,7% dos casos.

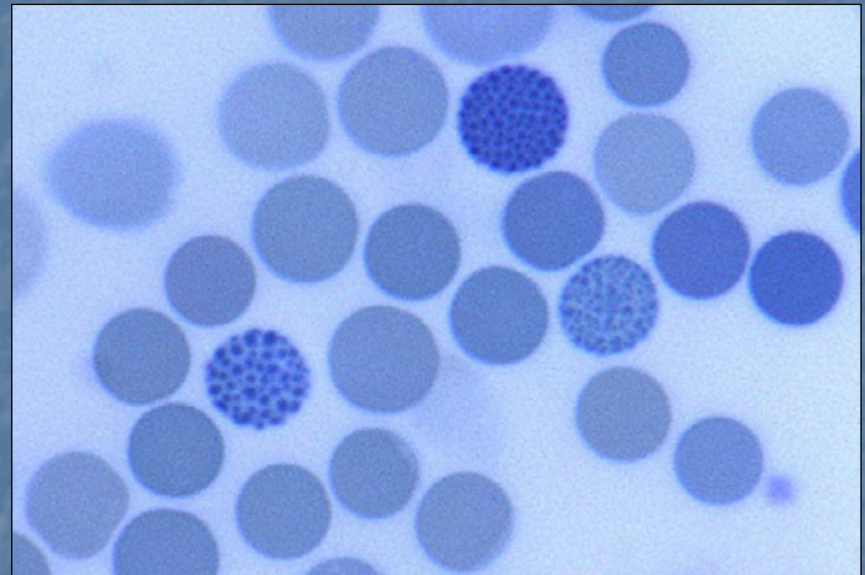


Figura 5 – Aspecto de bola de golfe.  
Extraída de GIBBONS, RJ *et al*<sup>9</sup>.

# Aconselhamento Genético

- Condição recessiva ligada ao X.
- Mulheres são normais.
- Para uma mulher portadora:
  - 50%: alelo afetado.
  - 25%: criança sindrômica.

# Manejo Clínico

- Fisioterapia, estimulação precoce e educação especial.
- Tratamento clínico/cirúrgico habitual.

# Prognóstico

- Linguagem.
- Deambulação.
- Pneumonias e vômitos.
- Sobrevida.

# Discussão

- Retardo Mental:
  - Prevalência<sup>19</sup>:
    - 2 a 3% (casos leves).
    - 0,3% (casos graves).
  - Maior prevalência no sexo masculino.
  - Pode se manifestar nos primeiros anos de vida.
  - Papel do pediatra
  - Busca pelo diagnóstico etiológico.

# Discussão – Relato de Caso

Retardo Mental	Constipação crônica
Déficit auditivo e visual	ITU de Repetição
DRGE	Crises de choro e riso
Disfagia	USTF, TC e RNM
Pneumonias de repetição	$\alpha$ -talassemia, sem manifestações clínicas
Gastrostomia	Ausência de anomalias genitais

# Considerações finais

- Conhecimentos sobre a Síndrome.
  - Genes.
  - Expressão gênica.
  - Relação entre o fenótipo e o genótipo.
  - Tratamento.
  - Exames diagnósticos

# Bibliografia

- 1 BACHOO, S.; GIBBONS, R.J. Germline and gonosomal mosaicism in the ATR-X syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.7, p.993-936, 1999.
- 2 BERUBE, N.G. *et al.* The chromatin-remodeling protein ATRX is critical for neuronal survival during corticogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v.115, p.258-267, 2005.
- 3 BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBINSON, W.M. **Genética Humana**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001, p.46-48.
- 4 BRAUMWALD, E. (Ed.). **Harrison. Medicina Interna**. 15.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2002, p.708-715.
- 5 CARPENTER, N.J. *et al.* X-linked mental retardation syndrome with characteristic "coarse" facial appearance, brachydactyly, and short stature maps to proximal Xq. **American Journal of Medical Genetics**, v.85, p.230-235, 1999.
- 6 FICHERA, M. *et al.* Prenatal diagnosis of ATR-X syndrome in a fetus with a new G >T splicing mutation in the XNP/ATR-X gene. **Prenatal diagnosis**, v.21, p.747-751, 2001.
- 7 GARRICK, D. *et al.* Loss of ATRX causes trophoblast failure and is associated with escape from imprinted X-inactivation. **PLoS Genetics**, 2006.
- 8 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutation in the chromatin-associated protein ATR-X. **Human Mutation**, v.29, n.6, p.796-802, 2008.
- 9 GIBBONS, R.J. *et al.* Alpha thalassemia-mental retardation, X linked. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.1:15, 2006.
- 10 GIBBONS, R.J.; HIGGS, D.R. Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. **American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)**, v.97, p.204-212, 2000.
- 11 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. **Nature Genetics**, v.24, p.368-371, 2000.
- 12 GIBBONS, R.J. *et al.* Clinical and hematologic aspects of the X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). **American Journal of Medical Genetics**, v.55, p.288-299, 1995.
- 13 GIBBONS, R.J. *et al.* Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with  $\alpha$ -thalassemia (ATR-X syndrome). **Cell**, v.80, p.837-345, 1995.

# Bibliografia

- 14 GIBBONS, R.J. *et al.* X-linked alpha-thalassemia/ mental retardation (ATR-X) syndrome: localization to Xq12-q21.31 by X inactivation study of nine female carriers of ATR-X. **The American Journal of Human Genetics**, v.51, p.1136-1149, 1992.
- 15 GIBBONS, R.J. *et al.* A newly defined X linked mental retardation syndrome with  $\alpha$ -thalassemia. **Journal of Medical Genetics**, v.23, p.729, 1991.
- 16 GUERRINI, R. *et al.* A nonsense mutation of the ATR-X gene causing mild mental retardation and epilepsy. **Annals of Neurology**, v.47, p.117-121, 2000.
- 17 JONES, K.L. **Smith: padrões reconhecíveis de malformações congênitas**. 5 ed. Barueri: Manole, 1998, p.309-311.
- 18 LEAHY, R.T. *et al.* Asplenia in ATR-X syndrome: a second report. **American Journal of Medical Genetics**, v.139A, p.37-39, 2005.
- 19 LOPEZ, F.A.(Org.); CAMPOS Jr, D.(Org). **Tratado de Pediatria**. 1.ed. Barueri: Manole, 2007, p.993-1001.
- 20 LOSSI, A. M. *et al.* Mutation of the XNP/ATR-X gene in a family with severe mental retardation, spastic paraplegia and skewed pattern of X inactivation: demonstration that the mutation is involved in the inactivation bias. **Journal of Medical Genetics**, v.65, p.558-562, 1999.
- 21 MARTUCCIELLO, G. *et al.* Gastrointestinal phenotype of ATR-X syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.140A, p.1172-1176, 2006.
- 22 McDOWELL, T.L. *et al.* Localization of a putative transcriptional regulator (ATRX) at pericentromeric heterochromatin and the short arms of acrocentric chromosomes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v.96, p.13983-13988, 1999
- 23 PORTEUS, M.E.M.; BURN, J. Unknown syndrome. A possible new X linked retardation syndrome: dysmorphic facies, microcephaly, hypotonia, and small genitalia. **Journal of Medical Genetics**, v. 27, p.339-340, 1990.
- 24 REARDON, W. *et al.* Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/ mental retardation (ATR-X) syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, v.55, p.285-587, 1995.

# Bibliografia

- 25 THIENPONT, B. *et al.* Partial duplications of the ATR-X gene cause the ATR-X syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v.15, p.1094-1097, 2007.
- 26 VILLARD, L.; FONTES, M. Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (ATR-X, MIM #301040, ATR-X/XNP/ XH2 gene MIM #300032). **European Journal of Human Genetics**, v.10, p.223-225, 2002.
- 27 VILLARD, L.; LACOMBE, D.; FONTTÉS, M. A point mutation in the XNP gene, associated with an ATR-X phenotype without  $\alpha$ -thalassemia. **European Journal of Human Genetics**, v.4, p.316-320, 1996b.
- 28 WADA, T. *et al.* Molecular genetic study of japanese patients with X-linked  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). **American Journal of Medical Genetics**, v.94, p.242-248, 2000.
- 29 WEATHERALL, D.J. *et al.* Hemoglobin H disease and mental retardation. A new syndrome ou a remarkable coincidence? **The New England Journal of Medicine**, v.305, p.607-612, 1981.
- 30 WILKIE, A.O.M. *et al.* Clinical feature and molecular analysis of the  $\alpha$ -thalassemia/ mental retardation syndrome. II. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. **American Journal of Medical Genetics**, v.46, p.1112, 1990.
- 31 WILKIE, A.O.M. *et al.* Clinical feature and molecular analysis of the  $\alpha$ -thalassemia/ mental retardation syndrome. II. Cases without detectable abnormality of the  $\alpha$  globin complex. **American Journal of Medical Genetics**, v.46, p.1127, 1990.

# Agradecimentos

- Jaleco:  
R\$ 80,00.
- Black Book:  
R\$ 120,00
- Littmann pediátrico:  
R\$ 530,00.
- Fazer parte da família  
HRAS (e da corrente do  
bem):  
Não tem preço!

Muito Obrigada!

