**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS**

MARIA EUGÊNIA SIEMANN

**Análise por imagem do sistema nervoso central e do fenótipo de
indivíduos brasileiros com síndrome de Opitz G/BBB**

**BAURU
2014**

MARIA EUGÊNIA SIEMANN

**Análise por imagem do sistema nervoso central e do fenótipo de
indivíduos brasileiros com síndrome de Opitz G/BBB**

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Paula Maximino

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Richieri-Costa

**BAURU
2014**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

Rua Sílvio Marchione, 3-20

Caixa Postal: 1501

17012-900 – Bauru – SP – Brasil

Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antonio Zago – Reitor da USP

Dra. Regina Célia Bortoleto Amantini – Superintendente do HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

Maria Eugênia Siemann

Bauru, ____ de _____ de _____

Siemann, Maria Eugênia

S15a Análise por imagem do sistema nervoso central e do
fenótipo de indivíduos brasileiros com síndrome de Opitz
G/BBB / Maria Eugênia Siemann. Bauru, 2014.
105p; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Área de Concentração: Fissuras
Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de
São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Paula Maximino

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Richieri-Costa

1. Síndrome de Opitz G/BBB. 2. Ressonância magnética.
3. Aconselhamento genético. 4. Cerebelo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Maria Eugênia Siemann

Dissertação apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da Comissão de Pós- Graduação HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto a SPG: ____/____/____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus **pacientes**, que de maneira tão solícita aceitaram fazer parte desta história.

Aos **colegas**, que em suas jornadas inspiram o exercício de melhorar a prática cotidiana em cada um de nós.

Aos **amigos**, apoio sempre presente nas horas de dúvida, ajudando a clarear pensamentos.

À minha **família**, que é o suporte, o incentivo e o júbilo em todos os momentos da minha vida.

E, sobretudo, a **Deus**, meu Rochedo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Universidade de São Paulo** que, através do Programa de Pós-Graduação, abriu as portas da integração e interdisciplinaridade, constituindo parceiros de trabalho e pesquisa pessoas que atuam em diferentes áreas do conhecimento, para o bem comum.

Agradeço imensamente a toda a equipe da Divisão de Sindromologia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC – USP) pela acolhida, convívio, paciência e apoio nesta jornada: **Profa. Dra. Maria Leine Guion Almeida, Profa. Dra. Nancy Kokitsu Nakata, Profa. Dra. Roseli Zecchi Ceide, Profa. Dra. Siulan Vendramini Paulovich Pitoli, Profa. Dra. Daniela Maria Cury Ferreira Ruiz**, colegas pós-graduandos e especialmente à **Sra. Maria Aparecida Arazaboni**, pelo constante e prestimoso auxílio.

Ao **Dr. João Abdo Neto**, que gentilmente realizou parte dos exames estudados neste trabalho.

Ao **Dr. Silvio Meira Garcia**, que auxiliou na realização de parte dos exames deste estudo.

Quero agradecer de coração à minha orientadora, **Profa. Dra. Luciana Paula Maximino**, por me apoiar em tudo, e acreditar em mim.

E, finalmente, quero agradecer profunda e respeitosamente ao **Prof. Dr. Antônio Richieri Costa**, cujo caráter e singularidade inspiraram escolhas profissionais importantes, e em quem me espelho para tentar compreender o ser humano em um de seus momentos mais frágeis, que é o adoecer.

*“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, se não
houver amor, sou como o bronze que soa, ou como o címbalo que
retine. Mesmo que eu tivesse o dom da profecia, e conhecesse todos os
mistérios e toda ciência; mesmo que tivesse toda a fé, a ponto de
transportar montanhas, se não tiver amor, não sou nada.”*

I Cor 13, 1-3.

RESUMO

Siemann ME. Análise por imagem do sistema nervoso central e do fenótipo de indivíduos brasileiros com síndrome de Opitz G/BBB [dissertação]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

O presente estudo é focalizado na avaliação dos achados do sistema nervoso central através de imagens obtidas através de ressonância magnética (RM) em pacientes com a Síndrome de Opitz G/BBB. A síndrome de Opitz G/BBB (OMIM; 145410; 300000) é uma síndrome de anomalias congênitas múltiplas que comprometem a linha média, clínica e geneticamente heterogênea, com uma forma ligada ao cromossomo X mapeada em Xp22.3 e uma outra forma supostamente autossômica dominante mapeada em 22q11 cujo gene nunca foi identificado; no entanto, ambas são reconhecidas como uma condição única. Esta síndrome de anomalias da linha média se caracteriza principalmente por hipertelorismo, “bico de viúva”, ponte nasal larga, hipospádia, fissura de lábio/palato, e anomalias laringo-traqueoesofágicas. Neste estudo avaliamos 19 pacientes do sexo masculino, brasileiros, sem etnia específica, com idades variando entre 5 e 38 anos, diagnosticados previamente como portadores de síndrome de Opitz G/BBB, selecionados dos arquivos da Seção de Genética Clínica, Divisão de Sindromologia, HRAC-USP – Bauru. Os estudos por imagem através de RM foram realizados em todos os pacientes. Atenção especial foi dedicada a 3 pacientes que mostravam fenótipos clínicos distintos dos demais dentro do espectro da síndrome de Opitz G/BBB: dois pacientes apresentavam ptose, pescoço alado, e anomalias da cintura escapular, enquanto que o terceiro apresentava retardo mental grave e microcefalia associado a graves alterações encefálicas na avaliação por imagem, tais como atrofia cortical generalizada e importante anomalia de Dandy-Walker. Os principais achados por imagem da amostra total são representados por cisterna magna ampla (15 indivíduos = 78,95%), dilatação do 4º ventrículo (14 = 73,68%), hipoplasia do *vermis* cerebelar (8 = 42,10%), hemisférios cerebelares anômalos e *cavum septum vergae* (3 = 15,79% cada condição); atrofia de córtex cerebral, alargamento do III ventrículo, aumento da cisterna pré-pontina, hipoplasia de corpo caloso e persistência do cavum do septo pelúcido contam, cada um, com dois pacientes acometidos (10,53%). Aparentemente não havia correlação entre o fenótipo clínico e os achados por imagem, existindo grande variabilidade de paciente para paciente, que se estendiam desde discretas alterações da linha média até grave malformação de Dandy-Walker. As alterações comportamentais e cognitivas usualmente descritas na literatura como achados principais em pacientes com hipoplasia do *vermis* cerebelar e/ou hipoplasia cerebelar não foram reconhecidas como achados marcantes nos pacientes do presente trabalho. A alta frequência de anomalias cerebelares em pacientes com a síndrome de Opitz G/BBB nos leva a recomendação para a reformulação do aconselhamento genético, abordagem e manejo destes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Opitz G/BBB. Ressonância magnética. Aconselhamento genético. Cerebelo.

ABSTRACT

Siemann ME. Image analysis of the central nervous system and the phenotype of Brazilian individuals with Opitz G/BBB syndrome [dissertation]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2014.

The present survey focused on the evaluation of the central nervous system images findings in patients with the Opitz G/BBB syndrome obtained through magnetic resonance imaging (MRI). The Opitz G/BBB syndrome (OMIM; 145410; 300000) is a midline congenital malformation syndrome, clinical and genetically heterogeneous with an X-linked form mapped on Xp22.3 and a not well defined autosomal dominant form purportedly on 22q11, however they are recognized as one entity. This multiple congenital midline malformation syndrome is mainly characterized by hypertelorism, widow's peak, broad nasal bridge, hypospadias, cleft lip/palate, and laryngo-tracheo-esophageal abnormalities. In the present study we have evaluated nineteen male patients of Brazilian extraction, with no preferential ethnic background, with age span ranging from 5 to 38 years old and previously diagnosed with the OS were selected from the files of the Section of Clinical Genetics, Division of Syndromology, HRAC-USP – Bauru. Imaging studies through MRI were performed in all patients. Special attention was given to 3 out the 19 patients who showed unique phenotypes within the OS spectrum: 2 of them presented ptosis, pterigium colli, and abnormal scapular girdle as deviant signs and they presented mild/moderate cerebellar anomalies, and the 3rd presented severe mental retardation and microcephaly associated to generalized severe imaging findings mainly represented by generalized cortical atrophy and huge Dandy-Walker anomaly. Main MRI findings of the whole sample included wide *cisterna magna* (15 = 78,95%), enlarged 4th ventricle (14 = 73,68%), cerebellar *vermis* hypoplasia (8 = 42,10%); abnormal cerebellar hemispheres and *cavum septum vergae* (3 = 15,79% each one); cerebral cortical atrophy, enlarged III ventricle, enlarged prepontine cisterna, calosal hypoplasia and *cavum septum pellucidum* counts, each one, two patients (10,53%). Apparently there is no correlation between the clinical phenotype and the imaging findings, and there is a wide variability from patients to patients, ranging from mild midline anomalies to huge Dandy Walker anomaly. Behavioral and severe cognitive deficits usually reported in the pertinent literature as main findings associated to cerebellar *vermis* hypoplasia and/or cerebellar hypoplasia were not recognized as a remarkable finding in the present series. The high frequency of cerebellar anomalies in the OS patients led us to recommend a reformulation in the genetic counseling approach to these patients.

Keywords: OS/GBBB syndrome. MRI, imaging. Genetic counseling. Cerebellum.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Representação esquemática do gene *MID1*: organização genômica, proteína resultante e mutações. A organização exon-intron está representada na parte superior; a extensão dos introns não estão adequadas à escala. Os nove exons codificadores do gene *MID1* e seus domínios estão indicados na parte média. As cores indicam os diferentes efeitos da mutação sobre a proteína ou RNA: vermelho, mutações nonsense; verde, mutações missense; cinza, mutações em frameshift; azul, pequenas deleções/inserções in-frame; amarelo, mutações consensual de splice-site (sito de aplicing). Linhas azuis descontínuas representam grandes deleções. A linha contínua indica duplicação do exon correspondente inteiro..... **24**
- Figura 2 -** Vista sagital de um embrião de camundongo no estagio E10.5 (a). *Mid1* é predominantemente expresso nos componentes maxilar (Mx) e mandibular (Md) do primeiro e segundo arco (B2) branquiais. Imagem sagital (b) e frontal (c) ampliadas dos arcos branquiais. No estagio E10.5 *Mid1* é amplamente expresso ao longo dos eixos próximo distal (a,b) e médio lateral (c) dos arcos branquiais. B2: segundo arco branquial; B3: terceiro arco branquial; H: coração; Md: componente mandibular do primeiro arco branquial; Mx componente maxilar do primeiro arco branquial **25**
- Figura 3 -** O defeito do lobo anterobasal no camundongo *Mid1*/*Y* é detectada ao nascimento. Secções sagitais através do vermis cerebelar ao nascimento (A, B). P2 (C, D) e P7 (E, F) por coloração Nissl. As células granulosas em P0 e P2 estão ainda superficiais e formam a camada granular externa (EGL), enquanto que em P7 elas estão começando a migrar para dentro para eventualmente formar a camada granular interna. As 4 principais fissuras, (pc, preculminada; pr, primária; sec, secundária; pl, posterolateral) são normalmente formadas em camundongos *Mid1*/*Y* P0 e P2. Os lobos básicos gerados pelas principais fissuras são corretamente formados com exceção do lobo anterobasal, rostral a fissura preculminada que mostra o defeito (ab, anterobasal; ad, anterodorsal; c, central; p, posterior; i, inferior). O desenvolvimento dos outros lobos básicos pela foliação definitiva ocorre normalmente de P0 a P7. O asterisco indica a fissura principal. A seta indica o defeito **26**

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	HISTÓRICO.....	17
2.2	CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA	20
2.2.1	Síndrome G/BBB ligada ao cromossomo X.....	21
2.2.1.1	<i>Diagnóstico clínico.....</i>	21
2.2.1.2	<i>Diagnóstico molecular</i>	21
2.2.1.3	<i>Diagnóstico por imagem</i>	22
2.2.2	Síndrome de Opitz G/BBB autossômica dominante ou Síndrome de Opitz G/BBB em pacientes com deleções em 22q11.2	22
2.3	O GENE <i>MID1</i> NA SÍNDROME DE OPITZ G/BBB.....	23
2.4	IMAGEM NA SÍNDROME DE OPITZ G/BBB	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL.....	31
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	31
4	PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS.....	33
4.1	CASUÍSTICA.....	35
4.2	METODOLOGIA.....	35
4.2.1	Exame clínico e por imagem.....	36
4.2.1.1	<i>Dados clínicos</i>	36
4.2.1.2	<i>Dados por Imagem</i>	36
5	RESULTADOS	37
6	DISCUSSÃO	79
6.1	IMAGEM	83

6.2	FENÓTIPOS.....	83
6.3	FENÓTIPOS E IMAGEM	84
7	CONCLUSÕES.....	85
	REFERÊNCIAS	89
	APÊNDICES	97
	ANEXO	103

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Opitz G/BBB (OMIM # 145410) inicialmente descrita em 1969, é uma condição que tem prevalência significativa em nossa Instituição devido à alta incidência de fissuras de lábio e palato presente nos afetados. Embora tenha sido descrita há quase meio século, ainda é motivo de discussões quer sobre suas manifestações clínicas, aos tipos existentes, modelo de herança e manejo. Novas variantes fenotípicas continuam desafiando a habilidade dos profissionais em geral e pouco se sabe sobre a evolução clínica a médio e longo prazo determinadas pelas malformações do sistema nervoso central. Aparentemente existe grande discordância quanto aos achados referentes às malformações do *vermis* cerebelar e do cerebelo; são confrontadas com os achados da literatura, principalmente aquelas referentes aos sinais da linha comportamental e cognitiva. Estes aspectos abrem uma linha de pesquisa promissora nesta condição.

Quanto ao modelo de herança é incontestável a existência de uma forma ligada ao X; em relação à existência de uma forma autossômica dominante nos moldes da anterior, ainda há necessidade de confirmação por estudos moleculares. Pacientes cujos heredogramas possam sugerir herança autossômica dominante devem ser testados, visto a proposta de existência de um tipo autossômico dominante clinicamente indiferenciável da forma ligada ao X, proposta esta vigente desde 1995.

As perspectivas envolvidas no desenvolvimento neo e perinatal destas crianças caracterizados por distúrbios de deglutição, complicações respiratórias, cardiovasculares e urológicas, e os agravos determinados pelos possíveis distúrbios de cognição e comportamento que supostamente advirão mais tardiamente permitem a proposição de um novo enfoque para a orientação destas famílias, assim como nova abordagem ao aconselhamento genético e manejo desta síndrome.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A síndrome de Opitz G/BBB (OMIM # 145410) foi inicialmente descrita em 1969, como uma síndrome de anomalias congênitas múltiplas herdada em molde autossômico dominante (OPITZ et al., 1969) com o epônimo de G syndrome. Outras denominações nas fases iniciais de delineamento desta condição incluem síndrome de Opitz, síndrome de Opitz-Frias, síndrome Opitz G/BBB, síndrome do telecanto-hipospadia (MICHAELIS; MORTIER, 1972; DA SILVA, 1983; CAPPÀ et al., 1987; ALLANSON, 1988; STEVENS; WILROY, 1988; WILSON; OLIVER, 1988).

Desde as primeiras descrições, foi definida como uma síndrome com envolvimento primordial da linha média caracterizada principalmente por hipertelorismo, alterações esofágicas, fissuras laringo-traqueo-esofágicas, fissura de palato ou úvula bífida, anomalias cardíacas, hipospádias, anomalias renais, uretrais e anais, e retardo mental (OPITZ; SMITH; SUMMITT, 1965; OPITZ et al., 1969; CAPPÀ et al., 1987; TOLMIE; COUTTS; DRAINER, 1987). Outras anomalias menos frequentes tais como pregas epicânticas, orelhas anômalas ou rodadas posteriormente, palato alto, micrognatia, diástase de músculos retos abdominais, hérnia inguinal, escroto hipoplásico, bífido ou em cachecol foram desde cedo reportadas (STEVENS; WILROY, 1988; MERONI, 2011).

Durante este período diversos relatos de pacientes supostamente portadores de síndrome G/BBB se mostraram inconsistentes ou mal documentados referindo-se a pacientes com outras síndromes ou dissociando o fenótipo G do fenótipo BBB e relacionando o primeiro a modelo de herança dominante (REED; SHOKEIR; MACPHERSON, 1975; CORDERO; HOLMES, 1978; FUNDERBURK; STEWART, 1978; FARNDON; DONNAI, 1983; STOLL et al., 1985). Diversos trabalhos referiam aos pais ou outros parentes afetados como sempre possivelmente identificáveis através da presença de hipertelorismo, disfagia, ou hipospádias e que eles apresentavam incidência muito baixa de outros defeitos associados ou de retardo mental. Sugeriam ainda que as 18 famílias até então descritas apontavam firmemente para o modelo de herança autossômico dominante com expressividade variável como determinante da síndrome, e que o maior número de indivíduos do sexo masculino acometidos era resultante de viés de averiguação devido à ocorrência de hipospádias ou

possível maior gravidade no sexo feminino resultando em alta taxa de abortos de afetadas (WILSON; OLIVER, 1988). Nos dias atuais, a reavaliação fotográfica dos pacientes relatados por estes autores não sustentam o diagnóstico de Síndrome de Opitz G/BBB, além disso, previamente outros trabalhos já apontavam para modelo de herança ligado ao X ou dominante (GONZALEZ; HERRMANN; OPITZ, 1977). Um dado surpreendente relacionado à síndrome de Opitz G/BBB refere-se à alta incidência de gêmeos. O trabalho mais marcante relata uma série de 11 pares de gêmeos presentes em 18 famílias estudadas (STEVENS; WILROY, 1988). Eles ainda concluem que devido ao elevado número de pacientes afetados do sexo masculino e a ausência de transmissão homem-homem nos casos estudados a síndrome deve obedecer a um modelo de herança ligado ao X, e que esta condição deve ser muito mais comum do que refletem os trabalhos publicados até então. Embora tenha sido um trabalho muito bem conduzido, é possível que a taxa de gêmeos aumentada tenha sido colhida em algum isolado. Embora outros relatos de gêmeos tenham ocorrido em alguns poucos trabalhos a avaliação dos achados fenotípicos não são condizentes com o diagnóstico de síndrome G/BBB (YOUNG et al., 1988). Na amostra de pacientes do HRAC-USP com a síndrome de Opitz G/BBB encontramos 3/105 resultando numa prevalência de 1:33 aproximadamente, número considerado elevado, sugerindo que mutações ou desarranjos do gene *MID1* interferem na clivagem embrionária.

Aumento na frequência de gêmeos tem sido relacionado a genes que atuam sobre a linha média. A linha média é um tipo especial de campo de desenvolvimento e representa não apenas o plano de clivagem dos gêmeos monozigóticos, como também o plano de simetria que determina a posição das vísceras (OPITZ, 1984). No caso de mutações que exerçam seu efeito predominantemente na linha média haveria um aumento da incidência de gêmeos monozigóticos e defeitos relacionados ao desenvolvimento do plano mediano, o que é sugerido ocorrer na síndrome de Opitz G/BBB (OPITZ; GILBERT, 1982; OPITZ, 1984).

A partir da década de oitenta, mais de uma centena de casos referentes à síndrome de Opitz G/BBB foram relatados (MERONI, 2011) inclusive famílias brasileiras (DA SILVA, 1983; GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992).

Independentemente da evolução do conhecimento clínico sobre esta condição, ainda pairavam dúvidas sobre os possíveis mecanismos genéticos envolvidos, o modelo de herança obedecido e quantos genes estariam envolvidos nesta síndrome.

Um estudo pioneiro de ligação sugeriu que a síndrome era heterogênea com um *locus* em Xp22 e um segundo *locus* em 22q11.2 (ROBIN et al., 1995). A suposta localização em

22q11.2 foi baseada em 3 trabalhos publicados envolvendo dados de citogenética de deleções nesta área em pacientes com fenótipo relacionado a síndrome de Opitz G/BBB (MCDONALD-MCGINN et al., 1995; FRYBURG; LIN; GOLDEN, 1996; LACASSIE; ARRIAZA, 1996). Dois anos após este estudo de ligação, um novo trabalho de ligação foi conduzido em uma família previamente descrita com a síndrome G/BBB e permitiu o refinamento de uma região candidata de 4cM no braço curto do cromossomo X (Xp22) facilitando a identificação e caracterização de um dos genes envolvidos no desenvolvimento da linha média (MAY et al., 1997). Concomitantemente outro grupo de pesquisa multicêntrico identifica um novo gene em Xp22, o gene *MID1* (*Midline 1*) que quando sujeito a mutações ou alterações estruturais cromossômicas que desarranjam esta região determinam a síndrome de Opitz G/BBB (QUADERI et al., 1997). Previamente, também havia sido sugerido a existência de outro *locus* autossômico supostamente localizado em 13q, baseado nos achados sobre uma criança com sinais relacionados à síndrome de Opitz G/BBB e que apresentava uma deleção com ponto de quebra em 13q32.3 (URIOSTE et al., 1995). Até o presente, a existência dos *loci* em 22q11.2 e 13q ainda não estão definitivamente aceitos pois os aspectos fenotípicos dos propósitos relatados com esta microdeleção são heterogêneos e nem sempre se enquadram dentro dos achados típicos da clássica síndrome de Opitz G/BBB; além disso, nenhum gene foi até agora identificado nestas regiões. Em relação à região 13q32 descrita em um paciente com anomalias geniturinárias, dificuldades de deglutição, disfunção esofágica, hipotonia e retardo do desenvolvimento (URIOSTE et al., 1995), hoje está perfeitamente definido que este paciente faz parte da síndrome da deleção 13q32 (TOSCA et al., 2011).

No tocante aos estudos por imagens, poucos têm sido dedicados à síndrome de Opitz G/BBB. Guion-Almeida e Richieri-Costa (1992) estudaram por meio de imagens doze meninos brasileiros com o diagnóstico da síndrome de Opitz G/BBB, encontrando anomalias de sistema nervoso central (SNC). As principais alterações morfológicas incluíam anomalia de Dandy-Walker, cisterna magna ampla, alargamento do IV ventrículo e aplasia ou hipoplasia do corpo caloso. Este é considerado o primeiro trabalho publicado provando o envolvimento do SNC nesta desordem. Um trabalho realizado a partir de imagens por ressonância magnética de encéfalo (RM) em quatro pacientes supostamente portadores da síndrome de Opitz G/BBB mostrou alterações que incluíam hipoplasia/agenesia de corpo caloso, cavum do septo pelúcido, mega cisterna magna, hipoplasia do *vermis* cerebelar e atrofia cortical (MACDONALD et al., 1993).

Anomalias estruturais do SNC têm sido ocasionalmente relatadas em pacientes com a síndrome de Opitz G/BBB, e incluem inversão do hipocampo esquerdo com dilatação do corno temporal homolateral e corpo caloso normal (FITOZ et al., 2003); hipoplasia do corpo caloso e hipoplasia cerebelar (HU et al., 2012). Nos indivíduos identificados com mutação no *MID1*, estudos por ressonância magnética encefálica evidenciam malformações de linha média em 40% dos casos, sendo agenesia ou hipoplasia de corpo caloso e/ou de *vermis* cerebelar e malformação de Dandy-Walker as anomalias encontradas, no entanto a significância destes dados é questionável, pois a revisão (MERONI, 2011) é baseada em apenas um trabalho sustentável (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992).

2.2 CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA

Desde as primeiras descrições sobre o fenótipo G/BBB, controvérsias sobre a denominação da síndrome, o delineamento do fenótipo e os modelos de herança envolvidos pontuaram os trabalhos nestas últimas cinco décadas, e ainda continuam confundindo os sindromologistas.

Nas primeiras descrições é comum a afirmação de que o modelo de herança é tipicamente dominante (TOLMIE; COUTTS; DRAINER, 1987; WILSON; OLIVER, 1988), e isto é aparentemente incontestável, pois em diversos heredogramas a transmissão homem-homem é inquestionável. No entanto, em muitos destes casos ou o fenótipo do afetado não era bem definido (STOLL et al., 1985), ou tratava-se de informação de terceiros ou de oitiva, ou ainda o fenótipo estudado não representava a síndrome propriamente dita (REED; SHOKEIR; MACPHERSON, 1975; STOLL et al., 1985). Com formas mais brandas acometendo as mulheres, as quais apresentam hipertelorismo sem malformações genitais, e sem evidência de transmissão homem-homem, aventou-se a hipótese de que a herança poderia ser ligada ao cromossomo X (OPITZ et al., 1969). Com a evolução dos estudos sindromológicos, o fenótipo referente à herança ligada ao X foi definitivamente estabelecido (ROBIN; OPITZ; MUENKE, 1996; MAY et al., 1997; QUADERI et al., 1997; DE FALCO et al., 2003; FONTANELLA; RUSSOLILLO; MERONI, 2008).

Enquanto outro tipo, supostamente autossômico dominante com possível *locus* em 22q11.2 (ROBIN et al., 1995) por si só não se sustente, diversos fenótipos com alguns sinais sobrepostos à síndrome G/BBB têm sido reportados em pacientes com microdeleções em

22q11.2 levando muitos autores a considerarem este ponto como um possível *locus* dominante da síndrome em questão (MCDONALD-MCGINN et al., 1995; FRYBURG; LIN; GOLDEN, 1996; LACASSIE; ARRIAZA, 1996; MCDONALD-MCGINN; EMANUEL; ZACKAI, 1996; ERICKSON et al., 2007).

2.2.1 Síndrome G/BBB ligada ao cromossomo X

2.2.1.1 Diagnóstico clínico

A síndrome de Opitz G/BBB é diagnosticada clinicamente. Os múltiplos sinais encontrados demonstram que a expressão é variável nos afetados, até dentro de uma mesma família. Estas manifestações são classificadas em achados maiores ou menores, baseado na frequência encontrada. A suspeita clínica existe quando indivíduos do sexo masculino apresentam hipertelorismo ocular e pelo menos um dos critérios maiores que incluem frontal proeminente, ponte nasal larga, fissura de lábio/palato, defeitos traqueo-esofágicos, hipospádias e escroto bífido ou hipoplásico. Retardo mental e do desenvolvimento neuropsicomotor são referidos como presentes em 50% dos afetados (SO et al., 2005; MERONI, 2011).

2.2.1.2 Diagnóstico molecular

Os primeiros estudos através de ligação e/ou de famílias com anomalias cromossômicas indicavam a existência de um gene responsável pela síndrome de Opitz G/BBB albergado no cromossomo X (ROBIN et al., 1995; MAY et al., 1997). O gene envolvido, o *MIDI* (*midline 1*), está localizado em Xp22.2, foi identificado por Quaderi et al. (1997). Mutações neste gene levam às anomalias acima referidas, porém, alguns indivíduos clinicamente identificados com a forma ligada ao X não apresentam mutações identificáveis no gene *MIDI*. Isto pode estar relacionado à heterogeneidade genética, ou seja, devido à existência de outros *loci* ainda não identificados e que possam estar implicados na gênese desta condição. Na maior parte dos casos, a presença de mutação no *MIDI* leva à clínica da síndrome de Opitz G/BBB ligada ao X, porém, casos com penetrância reduzida têm sido

relatados em pacientes assintomáticos sabidamente portadores de mutações em *MIDI* (SO et al., 2005; RUITER et al., 2010).

2.2.1.3 Diagnóstico por imagem

As principais alterações morfológicas referentes a anomalias estruturais do sistema nervoso central incluem anomalia de Dandy-Walker, cisterna magna ampla, alargamento do IV ventrículo e aplasia ou hipoplasia do corpo caloso; atrofia cortical cerebral e alterações ventriculares e hipocampais tem sido relatadas ocasionalmente (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992; MACDONALD et al., 1993; FITOZ et al., 2003).

2.2.2 Síndrome de Opitz G/BBB autossômica dominante ou Síndrome de Opitz G/BBB em pacientes com deleções em 22q11.2

Nesta forma de apresentação, a principal característica é a transmissão homem-homem e o modelo de herança sugerido é autossômica dominante. As propostas da localização do(s) gene(s) candidato(s) em 22q11.2 são baseadas principalmente em relatos de anomalias cromossômicas nesta região (CHRISTODOULOU; BANKIER; LOUGHNAN, 1990; MCDONALD-MCGINN et al., 1995; ROBIN et al., 1995; MCDONALD-MCGINN; EMANUEL; ZACKAI, 1996; FRYBURG; LIN; GOLDEN, 1996; LACASSIE; ARRIAZA, 1996) e que poderiam inativar este locus resultando em fenótipo similar à síndrome ligada ao X; no entanto na maioria dos casos reportados o fenótipo não condiz, e a hipótese mais viável é que eles representem a clássica síndrome da deleção 22q11.2 (WULFSBERG, 1996).

Enquanto na forma ligada ao X da síndrome de Opitz G/BBB a relação genótipo-fenótipo está relativamente bem estabelecida, nesta suposta forma existe marcante diversidade entre os achados clínicos de paciente para paciente quando comparados e na maioria das vezes não apresentam nenhuma semelhança com a forma ligada ao X.

Comparando-se os fenótipos de indivíduos com microdeleção 22q11.2 e daqueles supostamente com síndrome de Opitz G/BBB, foram observados alguns sinais clínicos comuns a ambas, no entanto os sinais sobrepostos faziam parte do próprio espectro da síndrome da deleção 22q11.2 – genes contíguos – relacionados as outras condições aí

residentes, tais como a síndrome DiGeorge, velocardiofacial (VCFS), anomalia facial conotruncal, e síndrome cardiofacial de Cayler (MCDONALD-MCGINN et al., 2001).

2.3 O GENE *MIDI* NA SÍNDROME DE OPITZ G/BBB

Ao lado dos sinais faciais típicos – hipertelorismo, fissura lábio-palatina, alterações laríngeas –, uma boa parte dos pacientes com síndrome de Opitz G/BBB apresentam ainda retardo mental e atraso do desenvolvimento (MERONI, 2011). Poucos estudos através de ressonância magnética (MRI) mostram alterações estruturais do sistema nervoso central principalmente representada por hipoplasia do *vermis* cerebelar, mega cisterna magna, dilatação do 4º ventrículo e hipoplasia de corpo caloso (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992; MACDONALD et al., 1993).

Pacientes do sexo masculino com a síndrome de Opitz G/BBB devido a mutações por perda de função do gene *MIDI* mostram grande variabilidade em suas manifestações clínicas. O gene *MIDI* codifica uma proteína denominada midin ou midline1. Esta proteína contribui na regulação da função dos microtúbulos na constituição do citoesqueleto, além disso, está relacionada diretamente com o desenvolvimento da linha média embrionária. Em tecidos fetais os maiores níveis de expressão são encontrados nos rins, cérebro e pulmões e os mais baixos são expressos no fígado, enquanto que em tecidos adultos a expressão é mais abundante no coração, placenta e cérebro (QUADERI et al., 1997).

O gene *MIDI* é constituído de nove exons codificadores distribuídos em uma região de 385 kb e codifica uma proteína com 667 amino ácidos que apresenta um domínio RING finger, dois domínios B-box (B-box1 e B-box2), uma região coiled-coil, um domínio COS, uma fibronectina tipo III (FNIII) e um domínio PRY-SPRY (Figura 1).

Mutações no gene *MIDI* estão espalhadas por toda extensão do gene e compreendem mutações missense, nonsense, inserções e deleções “inframe” ou “frameshifts”, deleções de um ou mais exons ou ainda de toda região codificadora do *MIDI*. Estas diferentes variedades de mutações relacionadas à falta de correlação genótipo-fenótipo confirma as sugestões de que a síndrome de Opitz G/BBB é causada por mecanismo de perda de função. Embora nenhuma mutação específica possa ser relacionada a um determinado fenótipo observado, sugere-se que haja uma associação preferencial entre alguns tipos de mutação com manifestações clínicas específicas, por exemplo, defeitos estruturais do SNC a mutações

truncadas. Isto sugere que os mecanismos patogênicos envolvidos na síndrome são mais complexos e podem variar de órgão para órgão (FONTANELLA; RUSSOLILLO; MERONI, 2008). Finalmente devemos ressaltar que em raros casos a mutação pode ter penetrância reduzida em homens, resultando em pacientes assintomáticos (RUITER et al., 2010).

Fonte: FONTANELLA; RUSSOLILLO; MERONI, 2008.

Figura 1 - Representação esquemática do gene *MIDI*: organização genômica, proteína resultante e mutações. A organização exon-intron está representada na parte superior; a extensão dos introns não estão adequadas à escala. Os nove exons codificadores do gene *MIDI* e seus domínios estão indicados na parte média. As cores indicam os diferentes efeitos da mutação sobre a proteína ou RNA: vermelho, mutações nonsense; verde, mutações missense; cinza, mutações em frameshift; azul, pequenas deleções/inserções in-frame; amarelo, mutações consensuais de splice-site (sito de aplicing). Linhas azuis descontinuas representam grandes deleções. A linha contínua indica duplicação do exon correspondente inteiro.

Estudos de expressão em camundongos mostram que o gene *Mid1* é predominantemente expresso nos componentes maxilares e mandibulares dos três primeiros arcos branquiais assim como no coração (QUADERI et al., 1997) (Figura 2).

Estudos adicionais em secções de embriões humanos mostram no 34º dia embrionário grande expressão do *MIDI* no sistema nervoso central que se estende desde o prosencéfalo até a medula espinhal. Também foi observado expressão em nível da vesícula óptica, arcos faríngeos, trato gastrointestinal e mesonéfrons. Com o desenvolvimento embrionário, até o 47º dia, este padrão de expressão se intensifica nas vesículas telencefálicas, parte lateral do diencéfalo ventral, no rombencéfalo (principalmente no primórdio cerebelar), na medula espinhal e nos gânglios da raiz dorsal. Embora a expressão diminuísse em nível do

mesencéfalo, uma forte expressão foi observada no epitélio nasal, oral, nas cavidades laringo-esofágicas e parte medial da língua (PINSON et al., 2004).

Fonte: QUADERI et al., 1997.

Figura 2 - Vista sagital de um embrião de camundongo no estágio E10.5 (a). *Mid1* é predominantemente expresso nos componentes maxilar (Mx) e mandibular (Md) do primeiro e segundo arco (B2) branquiais. Imagem sagital (b) e frontal (c) ampliadas dos arcos branquiais. No estágio E10.5 *Mid1* é amplamente expresso ao longo dos eixos próximo distal (a,b) e médio lateral (c) dos arcos branquiais. B2: segundo arco branquial; B3: terceiro arco branquial; H: coração; Md: componente mandibular do primeiro arco branquial; Mx componente maxilar do primeiro arco branquial.

Defeitos correlacionados à coordenação motora e distúrbios envolvendo aprendizado prático de rotina ou tarefas não associativas parecem estar limitados à porção mais anterior do *vermis* cerebelar, a região embrionária cerebelar adjacente ao mesencéfalo dorsal. Estudos conduzidos em camundongos *Mid1-null* mostram que a falta do *Mid1* causa alterações na

especificação dos limites mesencéfalo/cerebelo, o que resulta no desenvolvimento anormal dos lobos cerebelares anteriores (Figura 3), defeito anatômico idêntico àquele observado em pacientes com a síndrome de Opitz G/BBB, ou seja, hipoplasia da porção antero-medial do cerebelo, o *vermis* (LANCIONI et al., 2010).

Fonte: LANCIONI et al., 2010.

Figura 3 - O defeito do lobo anterobasal no camundongo *Mid1*^{-Y} é detectada ao nascimento. Secções sagitais através do *vermis* cerebelar ao nascimento (A, B). P2 (C, D) e P7 (E, F) por coloração Nissl. As células granulosas em P0 e P2 estão ainda superficiais e formam a camada granular externa (EGL), enquanto que em P7 elas estão começando a migrar para dentro para eventualmente formar a camada granular interna. As 4 principais fissuras, (pc, preculminada; pr, primária; sec, secundária; pl, posterolateral) são normalmente formadas em camundongos *Mid1*^{-Y} P0 e P2. Os lobos básicos gerados pelas principais fissuras são corretamente formados com exceção do lobo anterobasal, rostral a fissura preculminada que mostra o defeito (ab, anterobasal; ad, anterodorsal; c, central; p, posterior; i, inferior). O desenvolvimento dos outros lobos básicos pela foliação definitiva ocorre normalmente de P0 a P7. O asterisco indica a fissura principal. A seta indica o defeito.

2.4 IMAGEM NA SÍNDROME DE OPITZ G/BBB

Os exames por imagem, principalmente os estudos por RM, são fundamentais como ferramenta diagnóstica na síndrome de Opitz G/BBB. A expertise de quem avalia a imagem deve ser combinada a daquele que examina o propósito. Não são incomuns imagens reportadas como de uma determinada síndrome não representarem a verdade, assim como o inverso.

A síndrome de Opitz G/BBB foi descrita inicialmente como duas entidades diferentes – síndrome G (OPITZ et al., 1969) e síndrome BBB (OPITZ; SUMMITT; SMITH, 1969) sendo que somente alguns anos após é que se demonstrou que representavam uma única condição (CAPPA et al., 1987). Neri et al. (1987) descreveram uma paciente feminina com síndrome G, gravemente comprometida e que apresentava agenesia de corpo caloso e hérnia umbilical (sinais não descritos anteriormente) o que os levaram a propor que esta síndrome era determinada por um defeito de desenvolvimento da linha média. No entanto a avaliação dos dados reportados por este autor é inconclusiva.

Nestas últimas quatro décadas, mais de uma centena de pacientes foram descritos ampliando o conhecimento sobre os diversos aspectos etiopatogênicos desta condição. Embora seja comum a citação do envolvimento da linha média do sistema nervoso central nestes pacientes, raros são os trabalhos que se aventuram à sua abordagem e quando o fazem, principalmente os mais antigos, deixam dúvidas quanto ao diagnóstico clínico e da imagem. Referências citadas por alguns autores a pacientes supostamente com síndrome G/BBB, mas com transmissão pai para filho, contradiz o clássico padrão de herança (HALAL; FARSKY, 1981) e levam os próprios autores a questionar o diagnóstico. Mesmo em alguns trabalhos mais recentes, porém antes da identificação do gene *MID1*, a descrição fenotípica dos pacientes não se enquadra dentro do perfil clássico da síndrome de Opitz G/BBB (MACDONALD et al., 1993).

Achados fortuitos referentes a alterações no sistema nervoso central tais como macroadenoma de glândula pituitária associado a osteoma (BROOKS et al., 1998), mal rotação hipocampal (FITOZ et al., 2003) tem sido esporadicamente relatados. Até o presente momento o único trabalho centrado nos achados do sistema nervoso central – segmento cefálico – através do uso de imagens (tomografia computadorizada) foi desenvolvido no HRAC-USP (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992), desde então nenhum trabalho sistemático no assunto foi desenvolvido.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo ampliar o conhecimento sobre os aspectos clínicos e diagnósticos da síndrome de Opitz G/BBB que possibilitem futuras pesquisas sobre seu espectro clínico, os métodos diagnósticos envolvidos, principalmente por imagem, e fornecer subsídios ao manejo e aconselhamento genético destas famílias.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Nos pacientes estudados no HRAC-USP com diagnóstico clínico de síndrome de Opitz G/BBB:

- avaliar as possíveis alterações estruturais observáveis no segmento cefálico do sistema nervoso central através da avaliação por exames de imagem, com a utilização de Ressonância Magnética.

4 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS

4 PACIENTES ESTUDADOS E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

O presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HRAC-USP, para que fosse cumprido todo o quesito da resolução 196/96 do CONEP, recebendo parecer favorável à sua realização, sob o número do Parecer 290.859 em 28/05/2013.

Fizeram parte desse estudo 19 indivíduos com síndrome de Opitz G/BBB, incluindo familiares, quando possível. Todos os casos estavam cadastrados no Registro de Dados da Seção de Genética Clínica, Divisão de Sindromologia do HRAC-USP-Bauru. Além destes, que já tinham diagnóstico prévio, foram incluídos os casos novos que, por procedimento de rotina, foram atendidos no Setor de Genética e tiveram o diagnóstico confirmado. Antes do agendamento para a pesquisa, foi verificado se estes teriam ou não retornos já pré-agendados neste Hospital e, a partir destes, foram solicitados junto à sessão de agendamentos um horário específico para que os pacientes pudessem ser atendidos pela pesquisadora para a coleta de dados deste estudo sem que fossem comprometidos os procedimentos de rotina.

4.2 METODOLOGIA

Os registros dos indivíduos do estudo foram levantados junto ao cadastro de dados da Seção de Genética Clínica, Divisão de Sindromologia do HRAC-USP-Bauru. Foram selecionados os prontuários e arquivos de dados clínicos da Seção de Genética de pacientes diagnosticados com síndrome de Opitz G/BBB. Os dados de prontuários, no que se refere aos achados clínicos, foram complementados pela avaliação da respectiva documentação fotográfica existente na Instituição, com orientação da equipe da Seção de Genética Clínica. Os principais sinais clínicos dos indivíduos afetados incluídos nesse estudo foram dispostos no Apêndice A. Aqueles que já possuísem exames por imagem através de Ressonância Nuclear Magnética de crânio no Hospital ou no domicílio foram solicitados a apresentá-las na consulta. Aos indivíduos – agendados ou para agendamento – que ainda não tinham avaliação do SNC por imagem, foi solicitada a colaboração para a realização do procedimento sem ônus

aos pacientes. Para estes casos, e também para aqueles que já tivessem o procedimento por imagem em mãos, foram devidamente esclarecidos sobre o estudo e incluídos nesse, após leitura, concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética do HRAC-USP-Bauru (Anexo A).

4.2.1 Exame clínico e por imagem

4.2.1.1 Dados clínicos

Foram incluídos sujeitos com diagnóstico da síndrome de Opitz G/BBB de qualquer idade. A avaliação genética clínica foi realizada por profissional especializado da área com o objetivo de delinear os diferentes sinais clínicos, previamente ao estudo; estes dados foram acessados através do prontuário dos pacientes com diagnóstico de G/BBB.

4.2.1.2 Dados por Imagem

O estudo por imagem foi realizado por meio de Ressonância Magnética de Crânio, Aparelho Toshiba 1.5 Tesla, ou em aparelho Siemens, modelo Essenza, nas sequências spin echo, gradient echo, ponderadas em T1, T2 e FLAIR nos planos axial, sagital e coronal em cortes de 5 mm de espessura. Os pacientes que haviam realizado este exame de imagem anteriormente não foram submetidos a novo estudo, e as imagens previamente obtidas foram analisadas.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Nesta amostra, 19 indivíduos possuíam imagem do SNC através de RM. Seis sujeitos já possuíam imagens anteriores ao estudo, e os demais foram submetidos ao exame após consentimento informado. Dos 19 propósitos avaliados com a síndrome GBBB, 100% são do sexo masculino, englobando a faixa etária de 5 a 38 anos.

Podemos observar que foram achadas alterações de imagem em 17 propósitos (89,47%). As imagens obtidas por meio de RM nos pacientes com síndrome de Opitz G/BBB encontram-se no Apêndice B e mostram que as alterações são, predominantemente, de linha média e em fossa posterior. Na maioria dos casos, houve a sobreposição / concomitância de mais de uma alteração morfológica em cada propósito.

A anomalia mais frequente na amostra foi cisterna magna ampla (15 indivíduos = 78,95%), seguida por alargamento do IV ventrículo (14 = 73,68%) e hipoplasia do *vermis* cerebelar (8 = 42,10%). A coexistência dos sinais acima caracteriza a anomalia de Dandy-Walker. Existe uma forma mais branda, com discreta hipoplasia de *vermis* e obstrução do IV ventrículo, mas sem dilatação da fossa posterior. Há uma forma de espectro clínico variável, que pode mostrar uma continuidade entre a cisterna magna e o IV ventrículo estando este dilatado, mas menos do que na forma clássica, com hemisférios cerebelares hipoplásicos, mas menor acometimento de *vermis* do que na síndrome clássica, o chamado Dandy-Walker *continuum*. Sequencialmente, hipoplasia, atrofia ou assimetria de hemisférios cerebelares surge em menor número, assim como persistência de *cavum vergae* (3 = 15,79%). Atrofia de córtex cerebral, alargamento do III ventrículo, aumento da cisterna pré-pontina, hipoplasia de corpo caloso e persistência de *cavum* do septo pelúcido contam, cada um, com dois pacientes acometidos (10,53%). Por último, nota-se dilatação de sistema ventricular, gliose / encefalomalácea, diminuição dos ventrículos laterais, aumento da cisterna quadrigeminal e indefinição dos núcleos da base presentes em um indivíduo cada (5,26%).

Em relação aos sinais clínicos apresentados pelos propósitos, observamos que o hipertelorismo é que permeia toda a amostra, com os 19 indivíduos acometidos (100%). Em segundo lugar está fissura labiopalatina (18 = 94,74%) seguida por hipospádia (15 = 78,95%); também são descritos nesta amostra: base nasal alta e/ou alargada (10 = 52,63%), orelhas de implantação baixa e rodadas (8 = 42,10%), frontal proeminente e “bico de viúva” (7 = 36,84% cada sinal), ânus imperfurado (3 = 15,79%), hérnia inguinal (3 = 15,79%), hérnia umbilical (2

= 10,53%) e criptorquidia (1 = 5,26%) Apêndice A. Outros sinais notados incluem hemangioma na linha média frontonasal, alterações das sobrancelhas e posição das fendas palpebrais, epicanto, ptose palpebral bilateral, olhos proeminentes com megalocórnea, alterações da maxila, nasofaringe estreita, retrognatia, pescoço alado, hipertelorismo mamilar, encurtamento de artelho, braquidactilia, escroto bífido.

Os achados fenotípicos de cada paciente, heredogramas e imagens obtidas por RM do sistema nervoso central (porção intracraniana) são apresentadas a seguir:

Caso 1

■ Propósito

◐ Implantação alta do cabelo/ frontal amplo

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do primeiro propósito, podendo-se observar hiperelorismo, V frontal, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, assim como a base; fissura labiopalatina reparada, orelhas rodadas e posteriorizadas. Na foto ao lado, nota-se o hipertelorismo na genitora, e frontal amplo com implantação alta de cabelos em prima, foto abaixo.

Na sequência de imagens, observa-se anomalia de Dandy-Walker, hipoplasia do vermis, e assimetria de lobos cerebelares, sendo o esquerdo menor que o direito.

O heredograma está representado logo abaixo, com a legenda explicativa.

Caso 2

- Propósito
- Fissura labiopalatina/hipertelorismo ocular/hipospádia
- Hipertelorismo ocular

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 2, podendo-se observar hiperelorismo, V frontal, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, assim como a base; fissura labiopalatina reparada à esquerda, orelhas rodadas e posteriorizadas. Na foto ao lado, nota-se o hipertelorismo na genitora, raiz nasal alta e larga, assim como a base.

Na sequência de imagens, observa-se cisterna magna ampla, anomalia de Dandy-Walker, hipoplasia acentuada do vermis cerebelar e hipoplasia dos hemisférios cerebelares, e alargamento das folias cerebelares.

O heredograma está representado logo abaixo, com a legenda explicativa. Note o primo e tia também afetados.

Caso 3

- Propósito
- Fissura labiopalatina/hipertelorismo ocular/hipospádia
- Hipertelorismo ocular

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 3, podendo-se observar hiperelorismo, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada bilateral, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas. Na foto ao lado, nota-se o hipertelorismo na genitora, com a tia e o primo (caso 2).

Na sequência de imagens, observa-se proeminência da cisterna pré-pontina, alargamento do IV ventrículo, hipoplasia de vermis cerebelar, cisterna magna proeminente, persistência do *cavum vergae*.

O heredograma está representado logo abaixo, com a legenda explicativa. Note o primo e tia também afetados.

Caso 4

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do quarto propósito, podendo-se observar hiperelorismo, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada bilateral, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens, observa-se Dandy-Walker (cisterna magna ampla e dilatação de IV ventrículo).

O heredograma evidencia vários casos de hipertelorismo na família.

Caso 5

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 5, podendo-se observar hiperelorismo ocular, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas. Ao lado, dois irmãos, sendo o de sexo masculino representado no caso a seguir, e a irmã evidenciando hipertelorismo ocular.

Na sequência de imagens, observa-se alargamento do IV ventrículo e cisterna magna proeminente (anomalia de Dandy – Walker).

O heredograma está representado abaixo das figuras.

Caso 6

- Propósito
- Hipertelorismo ocular/hipospádia
- Hipertelorismo ocular/implantação do cabelo em "V" na região frontal

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 6, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal e frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas. Ao lado, dois irmãos afetados.

Na sequência de imagens, observa-se aplasia de esplênio do corpo caloso, persistência do *cavum* do septo pelúcido e *vergae*, Dandy-Walker *continuum*; presença de imagem cística em fossa posterior que invade a díploe. As folhas cerebelares são bem evidentes sugerindo discreta atrofia cerebelar.

O heredograma está representado na sequência, com os outros casos familiares.

Caso 7

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 7, podendo-se observar hiperelorismo ocular, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina bilateral, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas. Ao lado, a mãe com hipertelorismo ocular e raiz nasal alta e alargada.

Na sequência de imagens, observa-se atrofia cortical cerebral difusa, persistência do *cavum* do septo pelúcido e *cavum vergae*, dilatação do sistema ventricular, alterações dos limites e definições dos nn.base, hipoplasia de corpo caloso, cisterna pré-pontina ampla, Dandy-Walker *continuum*.

O heredograma está representado na sequência.

Caso 8

■ Propósito

• Fissura labiopalatina

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 8, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas, *pterygium colli*.

Na sequência de imagens, não são observadas alterações na morfologia do sistema nervoso central, ao exame de ressonância magnética do encéfalo.

Note que o heredograma mostra um irmão do propósito morto, com fissura labiopalatina.

Caso 9

Propósito

Hipertelorismo ocular

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 9, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas, *pterygium colli*.

Na sequência de imagens evidencia-se alargamento do IV ventrículo, hipoplasia discreta de vermis cerebelar e cisterna magna proeminente

O heredograma está representado a seguir.

Caso 10

■ Propósito

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 10, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens evidencia-se dilatação do IV ventrículo, hipoplasia discreta de vermis cerebelar, anomalia de Dandy-Walker

O heredograma está representado a seguir. Note dois irmãos falecidos anteriores ao propósito.

Caso 11

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 11, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens observa-se cisterna magna proeminente e discreta atrofia cerebral global.

O heredograma está representado na sequência.

Caso 12

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 12, podendo-se observar hiperelorismo ocular, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens observa-se cisterna magna ampla e dilatação do IV ventrículo (anomalia de Dandy-Walker).

O heredograma está representado na sequência.

Caso 13

- Propósito
- Hipertelorismo ocular
- Fissura labiopalatina/hipertelorismo ocular

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 13, podendo-se observar hiperelorismo ocular, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens observa-se Dandy-Walker (cisterna magna ampla e dilatação do IV ventrículo).

Observa-se no heredograma o irmão gêmeo afetado falecido.

Caso 14

■ Propósito

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 14, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal e frontal amplo, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens observa-se cisterna magna proeminente e área de gliose/encefalomalácia acometendo o giro pós-central esquerdo podendo corresponder à sequela de insulto vascular isquêmico.

Na sequência, o heredograma.

Caso 15

■ Propósito

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 15, podendo-se observar hiperelorismo ocular, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada.

Na sequência de imagens observa-se hipoplasia do vermis cerebelar, alargamento da cisterna quadrigeminal, alargamento do IV ventrículo e cisterna magna proeminente.

O heredograma encontra-se em seguida.

Caso 16

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 16, podendo-se observar hiperelorismo ocular, V frontal e frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada assim como a base, fissura labiopalatina reparada. Note a mãe do afetado que apresenta hipertelorismo ocular.

Na sequência de imagens observa-se discreto alargamento de IV ventrículo e cisterna magna ampla.

O heredograma encontra-se na sequência.

Caso 17

■ Propósito

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 17, podendo-se observar hiperelorismo ocular, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada.

Na sequência de imagens observa-se discreto alargamento de IV ventrículo.

O heredograma está evidenciado em seguida.

Caso 18

■ Propósito

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 18. Observa-se hiperelorismo ocular, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas.

Na sequência de imagens observa-se que o sistema ventricular tem dimensões globalmente diminuídas, entretanto não há sinais de hipertensão intracraniana.

O heredograma está evidenciado na sequência.

Caso 19

- Propósito
- ◐ Hipertelorismo ocular
- ◉ Fissura labiopalatina

Na página anterior, temos a apresentação fenotípica do propósito 19. Observa-se hiperelorismo ocular, frontal proeminente, raiz nasal alta e alargada, fissura labiopalatina reparada, orelhas de implantação baixa, rodadas e posteriorizadas. Na figura ao lado, a mãe apresentando hipertelorismo ocular.

Não são observadas alterações estruturais do encéfalo às imagens de ressonância magnética.

O heredograma está evidenciado na sequência.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os achados por imagem do sistema nervoso central, nos pacientes com a síndrome de Opitz/GBBB, servem de modelo sobre como se dá a formação embrionária da região mediana do sistema nervoso central principalmente dos componentes da fossa posterior.

O padrão de expressão do gene *MID1* durante as fases iniciais da embriogênese é marcante no sistema nervoso central e se estende desde o prosencéfalo, exceto na sua porção mais anterior até à medula espinhal (CAINARCA et al., 1999; PINSON et al., 2004). Durante esta fase sua expressão também é marcante na porção ventral da vesícula óptica, nos arcos faríngeos, no trato gastrointestinal e em mesonéfrons. Na etapa final da embriogênese, por volta do 47º dia, a expressão aumenta nas vesículas telencefálicas, porção ventral do diencefalo, e no botão cerebelar (CAINARCA et al., 1999; PINSON et al., 2004). A partir de modelos animais com o gene *Mid1*, pode-se comprovar que defeitos neste gene determinam a ausência ou mau funcionamento da “maquinaria” celular necessária para o desenvolvimento dos órgãos e tecidos no plano mediano do organismo, extrapolando-se para o corpo humano.

Estudos por imagem têm mostrado que os principais achados estão centrados na linha média das estruturas da fossa posterior – *vermis* cerebelar e hemisférios cerebelares.

Considerando o envolvimento das estruturas da fossa posterior na síndrome de Opitz G/BBB, faremos um breve sumário sobre elas. O cerebelo está localizado na região posterior do crânio, repousando sobre o osso occipital. É um órgão composto por dois hemisférios unidos por uma estrutura mediana chamada *vermis*, a qual possui fibras que cruzam para ambos os lados, e várias conexões com o tronco encefálico e a medula espinhal. Este órgão é classicamente descrito como o centro da coordenação e equilíbrio do organismo. Sabe-se, porém, que está envolvido em outros aspectos das funções cerebrais, como linguagem, articulação de palavras, informações de posicionamento corporal, etc. Assim como o cérebro, é constituído por córtex e substância profunda. Macroscopicamente, observam-se inúmeras proeminências e sulcos no tecido nervoso do cerebelo, as foliações (folhas cerebelares). Sempre que o organismo necessita de armazenamento de grande quantidade de informações no sistema nervoso, e pouco espaço disponível, como é o caso do cérebro e cerebelo, ele dispõe desta manobra, que é o dobramento sobre si mesmo para ocupar menos espaço aproveitando o que está disponível. Assim se dão também as circunvoluções cerebrais, que aumentam a “área útil” empregada nas funções corticais superiores.

As principais alterações encontradas no sistema nervoso central em pacientes com a síndrome de Opitz G/BBB referem-se às estruturas da linha média envolvendo o *vermis* e os hemisférios cerebelares. O comprometimento é variável e se estende desde pequenas alterações do volume ventricular a extensas anomalias do conjunto *vermis*-cerebelo resultando em imagens de exemplos extremos de anomalia de Dandy-Walker com marcada atrofia cerebelar. O cerebelo e o *vermis* cerebelar são fundamentais como reguladores da coordenação e dos movimentos em geral. No estudo da semiologia neurológica, aquela que envolve as funções cerebelares é tida como a mais rica e seu estudo se estende através da mímica, fala, coordenação motora geral, tono e equilíbrio. Há 25 anos vêm sendo divulgados um número cada vez maior de estudos sobre o papel adicional do cerebelo quanto aos aspectos relacionados à cognição e comportamento, onde é mostrado seu papel decisivo na integração sensorial, planejamento motor e no processamento cognitivo superior (ITO, 2008; BUCKNER, 2013; PESIC et al., 2014). Apenas recentemente alguns estudos têm sido dedicados à descrição topográfica funcional das regiões cerebelares. Alterações volumétricas de hemisférios ou de todo cerebelo tem sido relacionadas com atraso global do desenvolvimento, linguagem expressiva, cognição e da coordenação motora fina e grosseira enquanto que diminuição do volume do *vermis* estão relacionadas com comprometimento do desenvolvimento global, cognição, linguagem expressiva, alterações da coordenação motora fina e grosseira, problemas comportamentais e alta taxa de fenótipos autistas (BOLDUC et al., 2012).

Achados surpreendentes têm sido relatados em estudos sobre o perfil comportamental de pacientes com lesões congênitas cerebelares, as quais mostram um amplo espectro de desordens que demonstram o importante papel desempenhado pelo cerebelo na aquisição de funções cognitivas superiores e habilidades afetivas (TAVANO et al., 2007). O tipo e a extensão do processo de reorganização cerebral na presença de uma malformação congênita são de difícil previsão e é possível que isto acarrete a variabilidade de fenótipos clínicos observáveis nesses casos. Malformações acometendo o *vermis* cerebelar têm sido relacionadas com fenótipos afetivos e sociais evoluindo com prognóstico menos favorável, usualmente associados à sintomatologia autística. Por outro lado, malformações dos hemisférios cerebelares estão mais frequentemente associadas com déficits neuropsicológicos seletivos envolvendo principalmente função de execução, habilidades linguísticas e visuo-espaciais; os déficits motores são menos intensos, e tendem a melhorar lenta e progressivamente (TAVANO et al., 2007; BUCKNER, 2013).

6.1 IMAGEM

Os trabalhos da literatura que tiveram por objetivo estudar a estrutura do sistema nervoso central em indivíduos com a síndrome de Opitz G/BBB são escassos. Um estudo pioneiro foi realizado com 12 propósitos, analisando a morfologia encefálica e cerebelar por imagens de tomografia computadorizada. Os achados foram anomalia de Dandy-Walker (2 = 16,67%), cisterna magna ampla (4 = 33,33%), alargamento de IV ventrículo (4 = 33,33%) e aplasia / hipoplasia de corpo caloso (2 = 16,67%), evidenciando o envolvimento do SNC na síndrome (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992), assim como MacDonald et al. (1993). As alterações estruturais encontradas nos propósitos do presente estudo são compatíveis com os resultados desses trabalhos, confirmando a predominância do acometimento da fossa posterior. Entretanto, a porcentagem de indivíduos com a síndrome de Opitz G/BBB e defeitos morfológicos encefálicos é alta, com quase 90% dos indivíduos acometidos. Este dado é bem maior que o relatado na revisão de Meroni (2011), onde estas malformações são consideradas um sinal *minor* no diagnóstico da síndrome. Os resultados do nosso trabalho suportam a afirmação de que o estudo por imagem do SNC nesta condição genética deve ser realizado em todos os suspeitos inicialmente com diagnóstico clínico, podendo assim ser considerada um sinal *major* no diagnóstico da síndrome de Opitz G/BBB. Deve-se observar e ressaltar que, apesar de dispendioso, o exame é bem mais disponível do que o estudo molecular, para a maioria dos centros de diagnóstico em doenças genéticas. A presença de aparelhos de ressonância magnética como exame complementar é muito mais comum e acessível do que a pesquisa molecular.

6.2 FENÓTIPOS

Os dados encontrados são compatíveis com alguns trabalhos (DE FALCO et al., 2003; SO et al., 2005; MIGLIORE et al., 2013). Existe uma grande variabilidade clínica desta condição genética, mesmo entre membros da mesma família (OPITZ, 1987; ROBIN; OPITZ; MUENKE, 1996; QUADERI et al., 1997; FERRENTINO et al., 2007). Porém, a presença de FLP em nossa amostra é bem maior que nos relatos anteriores, representando o segundo sinal clínico mais frequente, com mais de 90% dos indivíduos acometidos. Entretanto, isso pode ser

um viés da amostra, pois o Centro onde estes pacientes são referenciados é especializado em Anomalias Craniofaciais e referência internacional para fissuras labiopalatinas.

Ainda nessa casuística, foram encontrados relatos de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em 5 pacientes (26,32%) e de dificuldades respiratórias ou alimentares com necessidade de uso de sonda em 3 pacientes (15,79%). Esses dados não são compatíveis com o relatado em Meroni (2011), onde ADNPM ou déficit intelectual estão presentes em cerca de 50% dos afetados masculinos. Um relato de Mnayer et al. (2006) descreve um indivíduo com G/BBB e inteligência normal, sem déficits neurológicos, em concordância com os nossos achados, apresentando um fenótipo mais leve da síndrome.

6.3 FENÓTIPOS E IMAGEM

Tendo como base os achados de imagem e os fenótipos dos indivíduos com síndrome de Opitz G/BBB nesta amostra, observamos que, na maior parte dos casos, a gravidade das alterações morfológicas encefálicas não está evidenciando um fenótipo ou condição mais grave. Exceção se faz a um propósito cujas malformações do sistema nervoso central são várias e acentuadas. Este menino possui fenótipo caracterizado por hipertelorismo ocular, “V” frontal, hirsutismo frontal, estreitamento temporal, base nasal alargada, orelhas rebaixadas e posteriorizadas, fissura labiopalatina bilateral, alterações laringotraqueoesofágicas (determinando sua alimentação por gastrostomia), hipospádia e grave atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, não tendo adquirido marcha nem desenvolvimento da linguagem aos 5 anos de idade (Caso 7). No caso desse propósito, não houve problemas durante a gestação ou no parto.

Outros trabalhos da literatura apontam para a presença de alterações morfológicas do SNC em indivíduos com síndrome de Opitz G/BBB (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992; MACDONALD et al., 1993; PINSON et al., 2004), mas apenas um estudo foi direcionado especificamente para este quesito (GUION-ALMEIDA; RICHIERI-COSTA, 1992); os demais trabalhos relataram os achados nos pacientes que possuíam exame de imagem.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Dessa amostra, observa-se que, além dos achados comuns na síndrome de Opitz G/BBB (hipertelorismo e/ou hipospádia e/ou fissura labiopalatina), outros aspectos clínicos foram frequentemente encontrados, inclusive não restritos à linha média, como alterações de orelha e dígitos, p.ex. No presente estudo, os dados mostram que a maioria dos pacientes com síndrome de Opitz G/BBB possuem defeitos estruturais do SNC. Encontramos poucos com problemas cognitivos, de linguagem ou de atraso no desenvolvimento neurológico, o que implica em que a frequência seja menor que 50%, e que os possíveis agravos perinatais sejam superados durante o desenvolvimento da criança; entretanto, esse dado é retirado dos prontuários, pela impressão do geneticista que examinou o propósito ou pelo relato dos parentes que o acompanhavam, ou do próprio paciente quando adulto. Os dados da literatura apontam no mesmo sentido, porém, não existem trabalhos analisando especificamente este aspecto dos pacientes com síndrome de Opitz G/BBB.

Observa-se também, que há a sobreposição de defeitos anatômicos do SNC, não sendo infrequente encontrar mais de uma alteração no mesmo paciente.

Em nossa amostra, não encontramos fenótipos autísticos, apesar da grande incidência de anomalia de Dandy-Walker. Os achados de linha média posterior (*vermis*) abrem uma linha de pesquisa na área de linguagem e funções superiores relacionadas ao cerebelo.

Não foi observada correlação entre a gravidade do fenótipo e das malformações encefálicas. Acreditamos que um passo importante a se seguir será a análise psico-cognitiva destes indivíduos, para se estabelecer melhor os parâmetros clínicos nesta amostra e inferir possibilidades (relações e terapias) na síndrome de Opitz G/BBB quanto aos aspectos cognitivo, linguístico e emocional. Futuros estudos no âmbito molecular devem nortear o diagnóstico desta desordem genética, e refinar os resultados encontrados, ampliando-se o conhecimento acerca da síndrome de Opitz G/BBB.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Allanson JE. G syndrome: an unusual family. *Am J Med Genet.* 1988;31:637-42.
- Bolduc ME, du Plessis AJ, Sullivan N, Guizard N, Zhang X, Robertson RL, Limperopoulos C. Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum.* 2012;11:531-42.
- Brooks JK, Leonard CO, Zawadzki JK, Ommaya AK, Levy BA, Orenstein JM. Pituitary macroadenoma and cranial osteoma in a manifesting heterozygote with the Opitz G/BBB syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80(3):291-3.
- Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron.* 2013;80:807-15.
- Cainarca S, Messali S, Ballabio A, Meroni G. Functional characterization of the Opitz syndrome gene product (midin): evidence for homodimerization and association with microtubules throughout the cell cycle. *Hum Mol Genet.* 1999;8(8):1387-96.
- Cappa M, Borrelli P, Marini R, Neri G. The Opitz syndrome: a new designation for the clinically indistinguishable BBB and G syndromes. *Am J Med Genet.* 1987;28:303-9.
- Christodoulou J, Bankier A, Loughnan P. Ring chromosome 22 karyotype in a patient with Opitz (BBBG) syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;37:422-4.
- Cordero JF, Holmes LB. Phenotypic overlap of the BBB and G syndromes. *Am J Med Genet.* 1978;2:145-52.
- Da Silva EO. The hypertelorism-hypospadias syndrome. *Clin Genet.* 1983;23:30-4.
- De Falco F, Cainarca S, Andolfi G, Ferrentino R, Berti C, Rodriguez Criado G, et al. X-linked Opitz syndrome: novel mutations in the MID1 gene and redefinition of the clinical spectrum. *Am J Med Genet A.* 2003;120A:222-8.
- Erickson RP, de Stahl TD, Bruder CEG, Dumanski JP. A patient with 22q11.2 deletion and Opitz syndrome-like phenotype has the same deletion as velocardiofacial patients. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:3302-8.
- Farndon PA, Donnai D. Male to male transmission of the G syndrome. *Clin Genet.* 1983;24:446-8.
- Ferrentino R, Bassi MT, Chitayat D, Tabolacci E, Meroni G. MID1 mutation screening in a large cohort of Opitz G/BBB syndrome patients: twenty-nine novel mutations identified. *Hum Mutat.* 2007;28:206-7.

- Fitoz S, Atasoy C, Deda G, Erden I, Akyar S. Hippocampal malrotation with normal corpus callosum in a child with Opitz syndrome. *Clin Imaging*. 2003;27:75-6.
- Fontanella B, G. Russolillo, G. Meroni, MID1 mutations in patients with X-linked Opitz G/BBB syndrome. *Hum Mutat*. 2008;29:584-94.
- Fryburg JS, Lin KY, Golden WL. Chromosome 22q11.2 deletion in a boy with Opitz (G/BBB) syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:274-5.
- Funderburk SJ, Stewart R. The G and BBB syndromes: case presentations, genetics, and nosology. *Am J Med Genet*. 1978;2:131-44.
- Gonzalez CH, Herrmann J, Opitz JM. Studies of malformation syndromes of man VB: the hypertelorism-hypospadias (BBB) syndrome. Case report and review. *Eur J Pediatr*. 1977;125:1-13.
- Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. CNS midline anomalies in the Opitz G/BBB syndrome: report on 12 Brazilian patients. *Am J Med Genet*. 1992;43:918-28.
- Halal F, Farsky K. Brief Clinical Report: coloboma hypospadias. *Am J Med Genet*. 1981;8(1):53-8.
- Hu CH, Liu YF, Yu JS, NgYY, Chen SJ, Su PH, et al. A MID1 gene mutation in a patient with Opitz G/BBB syndrome that altered the 3D structure of SPRY domain. *Am J Med Genet Part*. 2012;158A:726-31.
- Ito M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:304-13.
- Lacassie Y, Arriaza MI. Opitz GBBB syndrome and the 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*. 1996;62:318.
- Lancioni A, Pizzo M, Fontanella B, Ferrentino R, Napolitano LM, De Leonibus E, et al. Lack of Mid1, the mouse ortholog of the Opitz syndrome gene, causes abnormal development of the anterior cerebellar vermis. *J Neurosci*. 2010;30(8):2880-7.
- MacDonald MR, Schaefer GB, Olney AH, Tamayo M, Frias JL. Brain magnetic resonance imaging findings in the Opitz G/BBB syndrome: extension of the spectrum of midline anomalies. *Am J Med Genet*. 1993;46:706-11.
- May M, Huston S, Wilroy RS, Schwartz C. Linkage analysis in a family with the Opitz GBBB syndrome refines the location of the gene in Xp22 to a 4 cM region. *Am J Med Genet*. 1997;68(2):244-8.

- McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K, Canning D, et al. Autosomal-dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1995;59:103-13.
- McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. Autosomal dominant "Opitz" G/BBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1996;64:525-6.
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genet Med.* 2001;3:23-9.
- Meroni G. X-Linked Opitz G/BBB Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2004 Dec 17 [updated 2011 Jul 28].
- Michaelis E, Mortier W. Association of hypertelorism and hypospadias - the BBB syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1972;27:575-81.
- Migliore C, Athanasakis E, Dahoun S, Wonkam A, Lees M, Calabrese O, Connell F, et al. Complex rearrangement of the exon 6 genomic region among Opitz G/BBB Syndrome MID1 alterations. *Eur J Med Genet.* 2013;56:404-10.
- Mnayer L, Khuri S, Merheby HA, Meroni G, Elsas LJ. A structure-function study of MID1 mutations associated with a mild Opitz phenotype. *Mol Genet Metab.* 2006;87:198-203.
- Neri G, Genuardi M, Natoli G, Costa P, Maggioni G. A girl with G syndrome and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet.* 1987;28:287-91.
- Opitz JM, Frias JL, Gutenberger JE, Pellett JR. The G syndrome of multiple congenital anomalies. *Birth Defects.* 1969;(2):95-102.
- Opitz JM, Gilbert EF. CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet.* 1982;12:443-55.
- Opitz JM, Summitt RL, Smith DW. The BBB syndrome familial telecanthus with associated congenital anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1969;2:86-94.
- Opitz JM. G syndrome (hypertelorism with esophageal abnormality and hypospadias, or hypospadias-dysphagia, or "Opitz-Frias" or "Opitz-G" syndrome) - perspective in 1987 and bibliography. *Am J Med Genet.* 1987;28:275-85.
- Opitz JM. Tópicos Recentes de Genética Clínica. O conceito de Campo de desenvolvimento. Sociedade Brasileira de Genética. *Revista Brasileira de Genética.* 1984; 65-82. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

- Opitz JM; Smith DW; Summitt RL. Hypertelorism and hypospadias. A newly recognized hereditary malformation syndrome. *J Pediatr.* 1965;67:968.
- Pesic D, Peljto A, Lukic B, Milovanovic M, Svetozarevic S, Lecic Tosevski D. Cerebellar cognitive affective syndrome presented as severe borderline personality disorder. *Case Rep Med.* 2014;2014:894263.
- Pinson L, Auge J, Audollent S, Mattei G, Etchevers H, Gigarel N, et al. Embryonic expression of the human MID1 gene and its mutations in Opitz syndrome. *J Med Genet.* 2004;41:381-6.
- Quaderi NA, Schweiger S, Gaudenz K, Franco B, Rugarli EI, Berger W, et al. Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene on Xp22. *Nat Genet.* 1997;17:285-91.
- Reed MH, Shokeir MHK, Macpherson RI. The hypertelorism hypospadias syndrome. *J Can Assoc Radiol.* 1975;26:240-8.
- Robin NH, Feldman GJ, Aronson AL, Mitchell HF, Weksberg R, Leonard CO, et al. Opitz-syndrome is genetically heterogeneous, with one locus on Xp22, and a 2nd locus on 22q11.2. *Nat Genet.* 1995;11:459-61.
- Robin NH, Opitz JM, Muenke M. Opitz G/BBB syndrome: clinic comparisons of families linked to Xp22 and 22q, and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996;62:305-17.
- Ruiter M, Kamsteeg EJ, Meroni G, de Vries BB. A MID1 mutation associated with reduced penetrance of X-linked Opitz G/BBB syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2010;19:195-7.
- So J, Müller I, Kunath M, Herrmann S, Ullmann R, Schweiger S. Diagnosis of a terminal deletion of 4p with duplication of Xp22.31 in a patient with findings of Opitz G/BBB syndrome and Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:103-9.
- So J, Suckow V, Kijas Z, Kalscheuer V, Moser B, Winter J, et al. Mild phenotypes in a series of patients with Opitz GBBB syndrome with MID1 mutations. *Am J Med Genet.* 2005;132A:1-7.
- Stevens CA, Wilroy RS Jr. The telecanthus-hypospadias syndrome. *J Med Genet.* 1988;25:536-42.
- Stoll C, Geraudel A, Berland H, Roth MP, Dott B. Male-to male transmission of the hypertelorism-hypospadias (BBB) syndrome. *Am J Med Genet.* 1985;20:221-5.
- Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, Triulzi F, Bresolin N, Fabbro F, et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain.* 2007;130:2646-60.

- Tolmie JL, Coutts N, Drainer IK. Congenital anal anomalies in two families with the Opitz G syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:688-91.
- Tosca L, Brisset S, Petit FM, Metay C, Latour S, Lautier B, et al. Genotype-phenotype correlation in 13q13.3-q21.3 deletion. *Eur J Med Genet.* 2011;54(5):e489-94.
- Urioste M, Arroyo I, Villa A, Lorda-Sánchez I, Barrio R, López-Cuesta MJ, et al. Distal deletion of chromosome 13 in a child with the "Opitz" GBBB syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;59:114-22.
- Wilson GN, Oliver WJ. Further delineation of the G syndrome: a manageable genetic cause of infantile dysphagia. *J Med Genet.* 1988;25:157-63.
- Wulfsberg EA. Letter to the editor: is the autosomal dominant Opitz GBBB syndrome part of the DiGeorge/Velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2? *Am J Med Genet.* 1996;64:523-4.
- Young I D, Dalgleish R, MacKay E H, MacFadyen UM. Discordant expression of the G syndrome in monozygotic twins. *Am J Med Genet.* 1988;29:863-9.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Sinais clínicos presentes nos indivíduos com síndrome de Opitz G/BBB

Sinal clínico	Número de afetados	Porcentagem
Hipertelorismo	19	100%
Fissura labiopalatina	18	94,74%
Hipospádia	15	78,95%
Base nasal alta e/ou alargada	10	52,63%
Orelhas de implantação baixa e rodadas	8	42,10%
V frontal	7	36,84%
Frontal proeminente	7	36,84%
Ânus imperfurado ou anteriorizado	3	15,79%
Hérnia inguinal	3	15,79%
Hérnia umbilical	2	10,53%
Criptorquidia	1	5,26%
ADNPM	5	26,32%
Dificuldade respiratória ou alimentar ao nascimento	4	21,05%

APÊNDICE B - Alterações morfológicas do SNC encontradas nos pacientes com a síndrome G/BBB

Cisterna magna ampla	15	78,95%
Dilatação do 4º ventrículo	14	73,68%
Hipoplasia do <i>vermis</i> cerebelar	8	42,10%
Hemisférios cerebelares anômalos	3	15,79%
<i>Cavum septum vergae</i>	3	15,79%
Atrofia de córtex cerebral	2	10,53%
Alargamento do III ventrículo	2	10,53%
Aumento da cisterna pré-pontina	2	10,53%
Hipoplasia de corpo caloso	2	10,53%
<i>Cavum septum pellucidum</i>	2	10,53%

APÊNDICE C - Imagem do SNC por paciente

Topografia	Alteração anatômica	Paciente																			
		MBL	ASA	ARS	JCCJ	PRCL	CSL	MEA	RDAS	FCC	OASN	TDP	GCC	CAFT	WJA	VBS	EBL	JVS	RAVP	MBL*	
Vermis cerebelar	Aplasia Hipoplasia		+							+	+		+	+				+	+	+	
Hemisfério cerebelar	Hipoplasia		+							+											
	Foliação									+											
	Atrofia																			+	
	Assimetria		+																		
Cisterna magna	Aumento Cisto invadindo díploe	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+				+	+	+	
																				+	
Ventrículos laterais	Volume diminuído Aumentados															+			+		
III ventrículo	Dilatação Diminuição												+					+			
															+						
IV ventrículo	Dilatação Diminuição	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+	+	
																+					
Cisterna quadrigeminal	Dilatação														+						
Cisterna pré-pontina	Dilatação												+					+			
Corpo caloso	Aplasia Hipoplasia																	+		esplênio	
Núcleos da base	Indefinição dos limites																	+			
Hipocampo	Má-rotação																				
Córtex cerebral	Atrofia Gliose / encefalomalácea			+		+												+			
Hemisfério cerebral	Megalencefalia																				
Cavum vergae													+					+		+	
Cavum do septo pelúcido																		+		+	

ANEXO

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente
*, _____, após leitura minuciosa deste

documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: Análise por imagem do SNC de pacientes com G/BBB, realizada por: Maria Eugênia Siemann, nº do Conselho: CREMESP 104476, sob orientação da Dra. Luciana Paula Maximino, nº do Conselho: CRF 7238, que tem como objetivo descrever as alterações de estruturas do sistema nervoso central (neste estudo cérebro e cerebelo) relacionadas à Síndrome G/BBB. Acreditamos que isso é de importância para entendermos as razões anatômicas que levam ao surgimento das alterações cognitivas (intelectuais, de memória, aprendizagem) e neurológicas, como dificuldades para movimentos, coordenação, equilíbrio, marcha, entre outras encontradas no exame clínico. Dessa forma, poderemos melhorar o tratamento e a reabilitação destas pessoas.

O exame clínico será realizado pela pesquisadora, médica neurologista, resguardando o sigilo médico e todos os preceitos do Código de Ética Médica vigentes no país, durante o comparecimento dos pacientes com G/BBB às consultas no Departamento de Genética e Sindromologia do HRAC – Centrinho, com a autorização já obtida do Chefe do Departamento para que o faça.

O exame de imagem (ressonância magnética do crânio) será realizado apenas nos pacientes que não possuam imagens do sistema nervoso, após análise do prontuário. Será realizado em hospital de convênio com o Centrinho que costumeiramente os faz (Hosp. Benef. Portuguesa) seguindo o fluxo habitual do Ambulatório, sem qualquer ônus para os pacientes, que continuam a receber seu tratamento pelo Sistema Único de Saúde – SUS (público). Na maioria dos casos, não é necessária sedação (medicamento para dormir), pois não é um exame longo. Ela é reservada para os casos em que o paciente não colabore por estar ansioso ou com medo, para que se sinta confortável durante o exame, mas em plenas condições clínicas de fazê-lo. Se tiver contraindicação conhecida ao exame (gravidez, por exemplo), o mesmo não será feito. Existem normas e regras (protocolos) rígidos em todo o mundo, inclusive com questionários antes do exame, no próprio local, que são realizados pelos técnicos antes de se preparar o paciente para o mesmo. O paciente ou seu responsável têm o direito de a qualquer momento se recusarem a fazer o exame, ou parte dele (fase de contraste). Salientamos, entretanto, que é um exame rotineiro em serviços para diagnóstico em todo o mundo, na área de neurologia e todas as demais áreas médicas, com baixos índices de complicações.

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421".

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 104 do Código de Ética Médica).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, ____ de _____ de ____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Nome do Pesquisador Responsável: Maria Eugênia Siemann

Endereço Institucional: Rua Silvio Marchione, 3-20

Cidade: Bauru Estado: SP Telefone: (14) 3235-8421

e-mail: mesiemann@usp.br