

Síndrome de Lujan-Fryns – recorrência familiar na mesma geração

Lujan-Fryns Syndrome – familial recurrence in the same generation

Emerson Santana Santos¹, Fabiana Karla Aquino da Costa², Danyelle Rego Barros de Almeida²,
Lásara Galvão Ribeiro², Moana Machado Barbosa², Rosamaria Rodrigues Gomes²,
Vanessa Mont'alverne Lopes Angelim²

¹ Professor Auxiliar da disciplina de Genética Médica e Clínica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas e da Universidade Federal de Alagoas.

² Acadêmicas do curso de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

RESUMO

Objetivos: relatar casos da Síndrome de Lujan-Fryns em dois irmãos.

Descrição dos casos: Paciente 1 – sexo masculino, 18 anos, apresentando alta estatura, hiperextensibilidade articular, região frontal proeminente, face longa e estreita, hipoplasia do maxilar, mandíbula pequena, nariz largo com ponte nasal alta e estreita, filtro curto e profundo, lábio superior fino e palato arqueado, voz hipernasal e hipotonia generalizada. Instabilidade emocional, distúrbio de aprendizagem, timidez e fobia social. Prolapso de válvula mitral com refluxo discreto e ectasia da raiz da aorta Miopia, sem retinopatia. Resultados normais para cariótipo em sangue periférico com banda G, análise molecular para X frágil e investigação para homocistinúria. Paciente 2 – sexo feminino, 22 anos, apresenta quadro clínico semelhante ao paciente 1 (seu irmão), porém de intensidade mais leve. Exames complementares sem alterações significativas.

Conclusões: os pacientes apresentam aspecto marfanóide e retardo mental compatível com herança ligada ao X. Apesar de ainda não ter sido realizada a pesquisa da mutação no gene MED 12, o diagnóstico clínico de Síndrome de Lujan-Fryns está respaldado pela literatura. Não existe tratamento específico e os pacientes requerem educação especial e acompanhamento psicológico.

DESCRIPTORIOS: DOENÇAS RARAS/genética; DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL; SÍNDROME DE MARFAN/diagnóstico; RETARDO MENTAL LIGADO AO CROMOSSOMO X; TRANSTORNOS CROMOSSÔMICOS; RELATOS DE CASOS.

ABSTRACT

Aims: To report cases of Lujan-Fryns syndrome in two siblings.

Description of cases: Patient 1 – male, 16 years, presented high stature, hiperextensibility of joints, prominent forehead, long face and narrow, maxillary hypoplasia, small jaw, large nose with high and narrow nasal bridge and short and deep filter, thin upper lip and arched palate, hypernasal voice and generalized hypotonia. Labiality, learning disabilities, timidity and social phobia. Mitral valve prolapse with slight reflux and dilatation of the aortic root. Myopia without retinopathy. Karyotype in peripheral blood with G-band, molecular analysis for fragile X and biochemical investigation for homocystinuria had normal results. Patient 2 – female, 19 years, presented clinical symptoms similar to the patient 1 (her brother), although milder. Complementary tests showed no significant changes.

Conclusions: These patients present marfanoid aspect and mental retardation consistent with X-linked inheritance. Although no research has been carried out on mutation in the gene MED 12, the clinical diagnosis of Lujan-Fryns syndrome is supported by the literature. There is no specific treatment, and the patients require special education and psychological counseling.

KEY WORDS: RARE DISEASES/genetics; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; MARFAN SYNDROME/diagnosis; MENTAL RETARDATION, X-LINKED; CHROMOSOME DISORDERS; CASE REPORTS.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lujan-Fryns também é conhecida por retardo mental ligado ao X associado ao aspecto

marfanóide (OMIM 309520).¹ Caracteriza-se por um padrão de herança recessiva ligada ao X. Schwartz et al.,² em 2007, identificaram uma mutação no gene MED12 (N1007S; 300188.0002). A frequência dessa mutação é desconhecida nos indivíduos com diagnóstico clínico da Síndrome de Lujan-Fryns.²

A síndrome afeta predominantemente o sexo masculino e se desconhece sua prevalência exata na população, mas sabe-se que é rara, tendo sido

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

EMERSON SANTANA SANTOS
Campus Governador Lamenha Filho
Rua Doutor Jorge de Lima, 113 – Trapiche da Barra
CEP 57010-300, Maceió, AL, Brasil
Telefone: (82) 3315-6800
E-mail: vicani@uol.com.br

descritos pouco mais de 32 casos na literatura.³⁻⁹ Lujan-Fryns é mais frequente em pacientes com transtornos psiquiátricos ou déficit intelectual e deveria ser considerada como diagnóstico diferencial da esquizofrenia.¹⁰ Pelo fato de ter um padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X, a proporção esperada é de M1:F0, entretanto há alguns relatos de mulheres afetadas com quadro clínico mais leve. Rivera et al. relataram uma proporção de M18:F1.⁶

O risco de recorrência para a irmandade dos pacientes afetados pela síndrome de Lujan-Fryns é de 50% para ambos os sexos, sendo que no feminino espera-se quadro clínico mais leve ou ausente. Entretanto, para a prole dos afetados, o risco de recorrência depende do sexo. Para homens afetados o risco de transmissão é de 50% para filhas e nulo para os filhos. Para mulheres afetadas ou portadoras, o risco de transmissão é de 50% para ambos os sexos. Uma proporção significativa de casos isolados é ocasionada por mutação nova.¹¹

O objetivo deste artigo é relatar dois casos da Síndrome de Lujan-Fryns em irmãos, sendo um homem e uma mulher. Os responsáveis legais dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e a autorização para uso de imagens, de acordo com as diretrizes para pesquisa em seres humanos, resolução CNS 196/96. A publicação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

RELATO DOS CASOS

Paciente 1

Um paciente do sexo masculino, 18 anos, natural e procedente de Maceió, Alagoas, foi encaminhado ao ambulatório de Genética Clínica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas por apresentar disartria, déficit cognitivo, instabilidade emocional e miopia, sem diagnóstico etiológico. A genitora informava dois episódios de abortos espontâneos em gestações anteriores, sendo o paciente a quarta gestação, a qual transcorreu sem intercorrências. Informava ingestão esporádica de bebidas alcoólicas durante o período gestacional. O paciente apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor desde a infância, com dificuldades de aprendizagem e de adaptação escolar.

O exame morfológico e avaliações complementares revelaram os seguintes achados: alta estatura, hiperextensibilidade articular (mais evidente nos dedos das mãos e dos pés) (Figura 1), região frontal proeminente, face longa e estreita, hipoplasia do maxilar, mandíbula pequena, nariz largo com ponte

nasal alta e estreita, filtro curto e profundo, lábio superior fino e palato arqueado, voz hipernasal e hipotonia generalizada (Figura 2). Instabilidade emocional, distúrbio de aprendizagem, timidez e fobia social. Prolapso de válvula mitral com refluxo discreto e ectasia da raiz da aorta ao ecocardiograma. Ao exame oftalmológico, miopia sem retinopatia. Cariótipo em sangue periférico com banda G, análise molecular para X frágil e investigação bioquímica para homocistinúria tiveram resultados normais. O paciente foi submetido ao checklist para Marfan, mas não preencheu os critérios mínimos para o diagnóstico.

Paciente 2

Uma paciente feminina, 22 anos, natural e procedente de Maceió, Alagoas, foi encaminhada ao ambulatório de Genética Clínica da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas apresentando quadro clínico semelhante ao paciente 1 (seu irmão), porém de intensidade mais leve (Figura 3). Foi a terceira gestação após dois abortos espontâneos, sendo o parto realizado por cesariana, no oitavo mês. Relatava sofrimento fetal, mas não sabia informar o índice de Apgar. Os exames complementares não apresentaram alterações significativas. A paciente foi submetida ao *checklist* para Marfan, mas também não preencheu os critérios para o diagnóstico.



Figura 1. Paciente 1, hiperextensibilidade articular.



Figura 2. Paciente 1, caracteres craniofaciais.

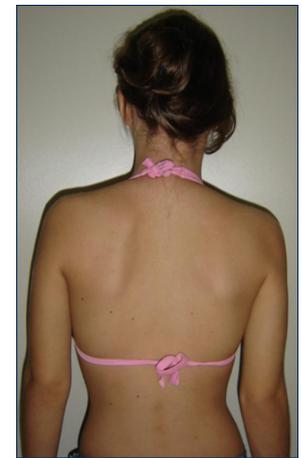


Figura 3. Paciente 2, escoliose.

DISCUSSÃO

Por não existirem provas específicas, o diagnóstico de Lujan-Fryns é baseado nas manifestações clínicas. As características da síndrome estão listadas na Oxford Medical Database de dismorfologia e no índice de McKusick de distúrbios hereditários mendelianos no homem. Os pacientes apresentam alta estatura e grande hiperextensibilidade dos dedos das mãos e dos pés. As características craniofaciais incluem região frontal proeminente, face longa e estreita, hipoplasia do maxilar, mandíbula pequena, nariz largo com ponte nasal alta e estreita, filtro curto e profundo, lábio superior fino e palato arqueado. O aspecto marfanóide se evidencia depois da puberdade, mas a altura do adulto é normal.^{3-9,11}

Frequentemente, encontra-se voz hipernasal e hipotonia generalizada.¹² O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e o tamanho dos testículos são normais.^{3,7} Quanto às características do comportamento, os portadores da síndrome apresentam instabilidade emocional, hiperatividade e timidez. Também podem ser notados problemas psiquiátricos, tais como perturbações psicóticas com alucinações visuais e auditivas, além de esquizofrenia.^{5,10} Os pacientes apresentam um retardo mental de leve a moderado.⁹ Convulsões, má oclusão dentária ou voz anasalada são secundárias às dismorfias craniofaciais.^{2,12} A agenesia do corpo caloso e defeito septal são partes integrantes da síndrome ou são achados associados.^{7,13}

Os diagnósticos diferenciais para Lujan-Fryns incluem a síndrome do X frágil, a síndrome de Marfan e a homocistinúria. A síndrome do X frágil pode ser excluída pela análise molecular do DNA para o gene FMR1. A síndrome de Marfan, patologia autossômica dominante causada por mutações no gene da fibrilina 1, pode ser excluída pelo exame físico, incluindo a inspeção da forma do tórax (*pectus excavatum*); presença de distúrbios do tecido conjuntivo; avaliação cardiológica, excluindo aneurisma ou dissecação da aorta, regurgitação aórtica ou mitral, e avaliando o diâmetro da raiz da aorta; e pelo exame oftalmológico, para excluir *ectopia lentis*, miopia ou descolamento da retina. A hipótese de homocistinúria pode ser excluída pela análise bioquímica de aminoácidos no plasma e na urina. A síndrome de Lujan-Fryns também é usada no diagnóstico diferencial de esquizofrenia. Não há consenso na literatura quanto ao fato da esquizofrenia fazer parte da síndrome ou ser usada como diagnóstico diferencial.^{3,5,10,11}

Não existe nenhum tratamento específico. Os pacientes requerem educação especial e acompanhamento psicológico. Recomenda-se fazer aconselhamento genético, já que é uma herança monogênica recessiva ligada ao cromossomo X. Necessita-se de uma atenção espe-

cial quanto à prevenção de escoliose grave e problemas ortopédicos progressivos. Pacientes com problemas cardíacos ou convulsões devem ser avaliados regularmente. Muitos dos relatos descrevem adolescentes ou no início da idade adulta. Deve ser dada atenção especial às co-morbidades e aos problemas comportamentais. É indispensável o acompanhamento com profissionais da área de saúde e o esforço familiar para oferecer aos pacientes uma melhor qualidade de vida.^{3,7,10}

O auxílio multidisciplinar é de grande valia para a melhor adaptação dos pacientes. Assim, são essenciais as orientações de fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, ortopedistas, cardiologistas, psicólogos, psiquiatras e geneticistas. Não há dados na literatura sobre expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

1. OMIM®. Online Mendelian Inheritance in Man® [Site na Internet]. Lujan-Fryns syndrome. MIM ID #309520. [citado 20 jan 2011]. [5 p.]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/309520>
2. Van Buggenhout G, Fryns JP. Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:26. [3 p.]. Disponível em: <http://www.ajrd.com/content/pdf/1750-1172-1-26.pdf>
3. Lerma-Carrillo I, Molina JD, Cuevas-Duran T, et al. Psychopathology in the Lujan-Fryns syndrome: report of two patients and review. *Am J Med Genet.* 2006;140:2807-11.
4. Purandare KN, Markar TN. Psychiatric symptomatology of Lujan-Fryns syndrome: an X-linked syndrome displaying Marfanoid symptoms with autistic features, hyperactivity, shyness and schizophreniform symptoms. *Psychiatr Genet.* 2005;15:229-31.
5. Schwartz CE, Tarpey PS, Lubs HA, et al. The original Lujan syndrome family has a novel missense mutation (p.N1007S) in the MED12 gene. *J Med Genet.* 2007;44:472-7.
6. Rivera H, Ramirez-Deunas ML, Garcia-Ochoa C. Lujan syndrome in a Mexican boy [letter to the editor]. *Am J Med Genet.* 1992;43:626-7.
7. De Hert M, Steemans D, Theys P, et al. Lujan-Fryns syndrome in the differential diagnosis of schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1996;67:212-4.
8. Lujan JE, Carlin ME, Lubs HA. A form of X-linked mental retardation with marfanoid habitus. *Am J Med Genet.* 1984;17:311-22.
9. Lalatta F, Livini E, Selicorni A, et al. X-linked mental retardation with marfanoid habitus: first report of four Italian patients. *Am J Med Genet.* 1991;38:228-32.
10. Fryns JP, Buttiens M, Van Den Berghe H. Chromosome X-linked mental retardation and marfanoid syndrome. *J Genet Hum.* 1988;36:123-8.
11. Warren DW, Dalston RM, Mayo R. Hypernasality and velopharyngeal impairment. *Cleft Palate Craniofac J.* 1994;31:257-62.
12. Jeret JS, Serur D, Wisniewski KE, et al. Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. *Brain Develop.* 1987;9:255-64.
13. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Padrões de herança monogênica. In: Thompson & Thompson genética médica. 6ª.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.44-68.