

## Genes, crianças e pediatras

Cátia Cardoso<sup>1</sup>, Anabela Bandeira<sup>2</sup>, Márcia Martins<sup>3</sup>, Esmeralda Martins<sup>2</sup>

Lactente do sexo feminino, de dois meses de vida, é referenciada por má progressão ponderal, recusa alimentar e tubuloptasia.

Tratava-se da segunda filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo, com uma irmã saudável e restantes antecedentes familiares irrelevantes. A gestação decorreu sem intercorrências até as 29 semanas, altura em que se verificou que o feto apresentava artéria umbilical única pelo que foi efetuada amniocentese com resultado normal 46 XX. O parto eutócico ocorreu às 39 semanas, Apgar 9/9 ao 1º e 5º minutos, antropometria ao nascimento: peso 2750g (P6), comprimento 49,5cm (P25-50) e perímetro cefálico 34cm (P25). Detetadas algumas dismorfias ao nascimento: pavilhão auricular displásico, microretrognatia, agenesia bilateral dos polegares (Figura 1), ânus vestibular e atresia esofágica com fístula traqueo-esofágica (Figura 2), pelo que foi submetida a cirurgia em D1 de vida para correção da fístula, anastomose esófago-esofágica e dilatação anal.

O ecocardiograma realizado em D4 de vida mostrou uma comunicação interauricular do tipo *ostium secundum* com pe-

queno shunt E-D, persistência do canal arterial com shunt E-D moderado e aurícula esquerda ligeiramente dilatada. As ecografias abdominal e renovesical e transfontanelar foram normais. A radiografia do esqueleto não mostrou outras alterações além da agenesia dos polegares.

No internamento aos dois meses de vida verificou-se má progressão ponderal, microcefalia adquirida e hipotemia axial. Analiticamente: a anemia normocrômica e normocítica, descontrolo glicémico (hipoglicemias e hiperglicemias) e tubulopatia com glicosúria, proteinúria nefrótica e acidose metabólica com hiperlactacidemia. Foi pedido o estudo de quebras cromossómicas que foi negativo.

### Qual o seu diagnóstico?



Figura 1

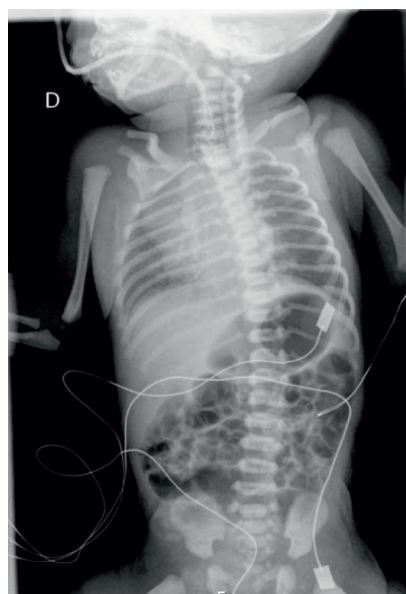


Figura 2

<sup>1</sup> S. Pediatria, H Central do Funchal,

<sup>2</sup> U. Doenças Metabólicas, S. Pediatria, CH Porto

<sup>3</sup> S. Neonatologia, Maternidade Júlio Dinis, CH Porto

Associação VACTERL e doença mitocondrial.

## DISCUSSÃO

Em 1972, foi usado o acrônimo VATER para descrever uma associação de anomalias, que incluíam defeitos **V**ertebrais, **A**trésia **A**nal, **F**ístula **T**raqueo-**E**sofágica com **A**trésia esofágica, **D**isplasia do **R**ádio e **R**enal. Posteriormente foram incluídas as malformações **C**ardíacas e as malformações dos membros (**L**imbs) e foi então denominada associação **VACTERL**. Num estudo internacional com cerca de 10 milhões de crianças verificou-se que 1 em cada 35.000 recém-nascidos teria a associação VACTERL, definida como tendo pelo menos três das anomalias referidas anteriormente.

Devido à provável heterogeneidade causal e a quase inexistência de casos familiares, poucos estudos tentaram encontrar uma causa genética ou outra causa, mesmo nos grandes coortes de indivíduos afetados. E naqueles em que é encontrada uma causa genética não foi encontrada de forma clara a patogenese das anomalias.

Perante o atingimento multissistêmico, na presença de distúrbios, instabilidade glicêmica e hiperlactacidemia foi colocada a suspeita de disfunção mitocondrial pelo que foi realizada biópsia muscular. O estudo da cadeia respiratória mitocondrial mostrou um déficit dos complexos III, IV e do segmento II+III da cadeia.

Até hoje foram descritos seis doentes com a associação VACTERL e doença mitocondrial. No entanto, apesar das causas da associação VACTERL serem ainda desconhecidas, e de ser difícil demonstrar uma relação causal entre as duas, existe um sub grupo de doentes em que se associam, e é por isso, importante, um nível elevado de suspeição clínica e a pesquisa de sinais clínicos sugestivos de disfunção mitocondrial.

Outros *case reports* como este suportam a ideia da associação entre malformações congênitas e doença mitocondrial, o mecanismo pelo qual acontecem ainda não está bem esclarecido, mas estão a ser desenvolvidos estudos para compreender os possíveis efeitos da disfunção mitocondrial nas fases iniciais da embriogénese. Foi criado um modelo de *zebrafish* com um morpholino *antisense* para os genes *surf1*, *coxa* e *coxab*, genes estes que codificam as subunidades da enzima citocromo

c oxidase, e foi encontrado consistentemente um fenótipo com malformações estruturais. Neste modelo verificou-se mais apoptose nos tecidos onde ocorrem as malformações, e noutros tecidos como por exemplo o cardíaco, os efeitos parecem dever-se ao déficit energético. Outro exemplo de patologia humana com malformações congénitas é a Acidúria Glutárica tipo II e esta resulta também de disfunção mitocondrial. Em última análise será necessário um aporte energético de forma equilibrada “temporo-espacialmente”, isto é, alguns tecidos terão mais necessidades energéticas do que outros e estas necessidades serão maiores em determinados momentos do desenvolvimento embrionário.

## ABSTRACT

VACTERL association is characterized for vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities. In this patient we found also a poor weight gain and microcephaly associated with normochromic and normocytic, anemia, uncontrolled glycemia (hypoglycemia and hyperglycemia) and glycosuria with tubulopathy, nephrotic proteinuria and metabolic acidosis with hyperlactacidemia which led us to suspect and confirm a mitochondrial respiratory chain defect.

Nascer e Crescer 2012; 21(4): 266-267

## BIBLIOGRAFIA

1. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Raam MS, Bous SM, Keaton AA, Vélez JI, Cummings DAT. Analysis of components findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2236-44.
2. Solomon BD, Patel A, Cheung SW, Pineda-Alvarez DE. VACTERL association and mitochondrial dysfunction. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91:192-4.
3. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:56.