

Relato de caso de síndrome de CHOPS: um fenótipo leve?

Case report of chops CHOPS: a mild phenotype?

Mayaha Bárbara Oliveira do Nascimento Machado¹, Liane de Rosso Giuliani².

¹Acadêmica Medicina/ UFMS/ HUMAP.

²Médica Geneticista Medicina/ UFMS/ HUMAP.



<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

*Autor correspondente:
Mayaha Bárbara Oliveira do Nascimento Machado,
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - UFMS.
E-mail do autor:
mayaha_machado@ufms.br

Resumo

É descrito um caso da rara Síndrome de CHOPS, que significa um acrônimo para as principais características semiológicas associadas à doença, incluindo comprometimento cognitivo e fâcias grosseira, defeitos cardíacos, obesidade, problemas pulmonares, baixa estatura e anormalidades esqueléticas. O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de provável fenótipo leve da Síndrome de CHOPS, contribuindo com a literatura científica e enfatizando a importância de diagnósticos diferenciais. O paciente descrito buscou atendimento especializado inicialmente devido dificuldade de aprendizagem, ganho de peso, baixa estatura, criptorquidia e pé torto congênito. Realizou cariótipo em banda GTG e CGH-ARRAY, sem alterações, já no Exoma foi identificada uma variante provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene *AFF4*, associado à Síndrome de CHOPS, de herança autossômica dominante. A partir da definição diagnóstica traçou-se um plano terapêutico multidisciplinar, tendo acompanhamento regular com geneticista, endocrinologista, fonoaudióloga e nutricionista, e realizou-se aconselhamento genético para o paciente e seus familiares. Destacou-se o raciocínio diagnóstico percorrido para definição de diagnóstico etiológico, a imprescindibilidade da preservação de documentos médicos para agilidade no processo de investigação e a necessidade de constante reavaliação e reclassificação de variantes identificadas pelos exames genéticos. Concluiu-se a importância da divulgação científica sobre as doenças raras e a necessidade da prática assistencial multidisciplinar, com gerenciamento pela Genética Médica.

Palavras-chave:
Síndrome de CHOPS. Gene *AFF4*.
Obesidade.
Hipotonia.

Key-words:
CHOPS syndrome.
AFF4 gene.
Obesity.
Hypotonia.

Abstract

A case of the rare CHOPS Syndrome is described, which stands for an acronym for the main semiological features associated with the disease, including cognitive impairment and coarse facies, heart defects, obesity, lung problems, short stature and skeletal abnormalities. The present study aims to report a case of probable mild phenotype of CHOPS Syndrome, contributing to the scientific literature and emphasizing the importance of differential diagnoses. The patient described initially sought specialized care due to learning difficulties, weight gain, short stature, cryptorchidism and congenital clubfoot. A GTG band karyotype and CGH-ARRAY was performed, with no changes. A probably pathogenic variant was identified in the Exome, in heterozygosity, in the *AFF4* gene, associated with CHOPS Syndrome, of autosomal dominant inheritance. Based on the diagnostic definition, a multidisciplinary therapeutic plan was drawn up, with regular follow-up with a geneticist, endocrinologist, speech therapist and nutritionist, and genetic counseling was carried out for the patient and their family members. The diagnostic reasoning used to define the etiological diagnosis was highlighted, the indispensability of preserving medical documents to speed up the investigation process and the need for constant reevaluation and reclassification of variants identified by genetic tests. The importance of scientific dissemination about rare diseases and the need for multidisciplinary care practice, managed by Medical Genetics, was concluded.

1. Introdução

A síndrome de CHOPS é uma anomalia congênita múltipla causada por mutações missense no gene *AFF4*, encontrado no cromossomo 5. Esse gene contribui para a funcionalidade do super complexo de alongamento, um complexo proteico que auxilia o desenvolvimento embrionário adequado após reiniciar as transcrições de certos genes. E mutações nesse gene resultam na persistência indevida de proteína *AFF4* no organismo, conseqüentemente ocorre uma desregulação nos processos normais de transcrição, devido ao seu excesso, repercutindo em alterações em múltiplos órgãos¹.

Essa síndrome possui herança autossômica dominante e apresenta uma prevalência inferior a 1:1.000.000 de pessoas. A idade de início do acometimento é pré-natal/ neonatal, dependendo da acurácia de diagnóstico intraútero do serviço. É referenciada pelo OMIM como 616368 e pelo CID-10 como Q87.8 (Outras síndromes com malformações congênicas especificadas, não classificadas em outra parte).

A síndrome de CHOPS caracteriza-se pela baixa estatura, obesidade, rosto arredondado, traços faciais grosseiros, hipertelorismo, sinofris, nariz curto, cardiopatia (defeitos septais, persistência do canal arterial), laringomalácia, estenose traqueal, doença pulmonar crônica, refluxo gastroesofágico, criptorquidismo, refluxo vesicoureteral, anomalias vertebrais, braquidactilia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual²⁻⁴.

O diagnóstico é iniciado pela detecção dos sinais e sintomas do paciente, direcionando os exames complementares para sua detecção etiológica, que se dá pelo sequenciamento completo do gene ou Exoma.

O acompanhamento multiprofissional dos pacientes com alteração no gene *AFF4* é essencial, sendo o grupo de profissionais idealmente composto por:

geneticista, endocrinologista, neurologista, cardiologista, fonoaudiólogo, psicólogo, terapeuta ocupacional, nutricionista e fisioterapeuta, a fim de que o acompanhamento das disfunções e desenvolvimento das potencialidades dos pacientes sejam asseguradas.

2. Material e Métodos

O caso aqui relatado faz parte do projeto Genética Médica no Serviço Único de Saúde no Estado do Mato Grosso do Sul: uma análise clínico-epidemiológica, de número do CAAE: 58749722.1.0000.0021, que está em curso desde 2022. Esse trabalho foi produzido a partir da análise de prontuários do paciente e de atendimento presencial do paciente e seus responsáveis no Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), o qual é vinculado ao serviço de pediatria e está em funcionamento desde 2005.

3. Resultados - Relato de caso

DGLS, sexo masculino, nascido em 07/07/2001, branco, procedente do Rio de Janeiro/RJ e residente em Campo Grande/MS, em acompanhamento com o ambulatório de Genética Médica do HUMAP desde 2021.

A genitora informou que concebeu o paciente aos 35 anos, após tratamento de fertilização in vitro, sendo que a gravidez não ocorreu na vigência das fertilizações. O pai possuía 34 anos ao nascimento do filho e negaram consanguinidade. Após o nascimento de DGLS, a mãe apresentou dois abortos espontâneos, sem causa definida. Afirmaram ter realizado o pré-natal completo, na ausência de intercorrências. Evoluiu para parto cesárea, sem intercorrências, nasceu com 3615 gramas e 46 cm de comprimento, apresentou icterícia neonatal, solucionada com fototerapia. Realizou a triagem neonatal, que não apresentou alterações. Teve aleitamento materno exclusivo até o quarto mês de vida.

Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, DGLS apresentou sustento cefálico aos 2 meses, sentou sem apoio aos 6 meses e andou com 1 ano e 8 meses. Esse atraso, segundo a genitora, ocorreu devido questões ortopédicas, haja vista que foi necessária cirurgia percutânea para correção de ruptura do tendão de Aquiles, a qual ocorreu quando DGLS estava com 1 ano e 2 meses. Além disso, o paciente apresentou atraso de fala, apresentando as primeiras palavras aos 2 anos.

Fez acompanhamento inicial no Centro de Genética Médica José Carlos Cabral de Almeida do Instituto Fernandes Figueira (IFF)/Fiocruz, devido à dificuldade de aprendizagem, obesidade, dificuldade de emagrecimento, baixa estatura, hipogonadismo e pé torto congênito. Nessa época já iniciou investigação diagnóstica, tendo realizado cariótipo em banda GTG com resultado normal (46,XY), FISH e análise da metilação do gene SNRPN-SNURF, para pesquisa da Síndrome de Prader-Willi, também com resultado normal, e CGH-array sem detecção de ganhos ou perdas de segmentos cromossômicos considerados patogênicos. Assim, o paciente foi dispensado da triagem do ambulatório de genética do IFF.



Imagens de DGLS, autorizadas pelo paciente.

Além dos exames genéticos, o paciente possui exames complementares para a avaliação de múltiplos sistemas, como: radiografia de face, identificando desvio de septo sem demais alterações; radiografia de mão e punhos, mostrando idade óssea adequada; avaliação do pé e tornozelos, com encurtamento dos calcâneos e do tálus e com alargamento da articulação talonavicular; ressonância magnética do encéfalo com espectrometria de prótons, com espessamento mucoso de células etmoidais, aumento dos níveis de glutamina e glutamato nos lobos frontais e no cerebelo; endoscopia digestiva alta, com pangastrite endoscópica enantematosa moderada; ecodopplercardiograma, normal; eletrocardiograma de 12 derivações, com taquicardia sinusal; eletroencefalograma, normal; ultrassonografia de bolsa escrotal, testículos com dimensões reduzidas para a faixa etária.

De história familiar, a mãe e o pai são hígidos, os avós maternos apresentam diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Apenas uma prima paterna possui quadro de atraso do desenvolvimento

neuropsicomotor e pescoço curto congênito, mas sem diagnóstico.

Devido à profissão do pai, a família foi transferida para Campo Grande/MS, onde DGLS foi encaminhado para o Ambulatório de Genética Médica do HUMAP. Retomada a investigação genética, foram observadas as dismorfias: crânio com retração bitemporal, boca pequena, asa nasal hipoplásica, microtia, braquidactilia, frouxidão ligamentar distal, pés pequenos e planos, micropênis e história de criptorquidia. Assim, diante do quadro de baixa estatura associado ao atraso cognitivo e dismorfias, com resultados normais em alguns exames genéticos, foi solicitado um Exoma, que identificou uma variante de significado clínico indeterminado (VUS) no gene *AFF4* e uma variante patogênica no gene *G6PD*. Além da solicitação de uma avaliação neuropsicológica, que detectou transtorno específico de aprendizagem, com prejuízo na leitura, na expressão escrita e em matemática.

A variante provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene *AFF4*, associado à Síndrome de CHOPS foi reavaliada pela metodologia complementar de Sanger, sendo confirmada no paciente e não confirmada nas amostras dos genitores, sugerindo decorrer de evento “de novo”. Essa variante, classificada como NM_014423.4:c.773G>A:p.(Arg258Gln), foi encontrada na posição cromossômica chr5: 132.269.984 e em heterozigose (60,0%), no éxon 3 do gene *AFF4*. Esta variante, sem depósito no dbSNP, está ausente no banco de controles populacionais (gnomAD), não foi encontrada na literatura científica e está reportada no ClinVar (Variation ID: 1320248). Preditores *in silico* indicam o efeito dessa variante como deletério.

A variante patogênica no gene *G6PD*, possui como apresentação clínica a Anemia hemolítica [OMIM: 300908], tendo como padrão de herança ser ligada ao cromossomo X. Essa variante, classificada como NM_000402.4: c.292G>A: p.(Val98Met), foi encontrada na posição cromossômica: chrX: 153.764.217 e em hemizigose (100,0%), está descrita na literatura científica (PubMed: 3393536, 21153663,

21479984, 21931771, 23144702, 22307442, 24943486, 25201310, 25182376, 27884173, 27853304, 28512736, 30577886, 30609409, 31564435, 31980526, 32641076, 33587123) e reportada no dbSNP (rs1050828), no banco de controles populacionais gnomAD (1,15349%) e no ClinVar (Variation ID: 37123). Preditores *in silico* indicam o efeito dessa variante como deletério. No entanto, o paciente não apresenta sintomatologia clínica compatível com o achado no gene *G6PD*.

Atualmente o paciente apresenta baixa estatura, obesidade grau III (IMC= 41,4), deficiência intelectual leve, dificuldade escolar e micropênis.

Fez uso de gonadotrofina coriônica injetável, deposteron 200mg/2mL e xenical 240 mg/ dia. No entanto, no momento não está fazendo uso de nenhuma medicação regularmente, de acordo com seguimento ambulatorial com endocrinologista, geneticista, fonoaudióloga e nutricionista.

4. Discussão

Uma variante missense no gene *AFF4*, causando a troca de aminoácidos na proteína codificada, caracteriza-se por deficiência cognitiva, face grosseira, defeitos cardíacos, obesidade, envolvimento pulmonar, baixa estatura e displasia esquelética⁵. O caso relatado neste trabalho apresenta essa semiologia diversa, com um quadro bastante dismorfológico.

Inicialmente não suspeitou-se da Síndrome de CHOPS para DGLS, pois o paciente não apresenta a clínica completa da doença e os achados mais expressivos eram obesidade e hipotonia, levando à suspeita diagnóstica de Síndrome de Prader-Willi ou Síndrome de deleção 1p36, nãoconfirmados pelos testes complementares. Desse modo, a partir da identificação da VUS pelo Exoma, e revisão do quadro clínico, solicitou-se a reclassificação da variante, tendo como resultado a determinação da variante provavelmente patogênica, implicando na Síndrome de CHOPS. Diante disso, depreende-se que essa condição deve ser um dos diagnósticos diferenciais para quadros de

obesidade e hipotonia.

Constata-se que mesmo diante do Exoma, um exame de Sequenciamento de Nova Geração em que se analisa quase todos os éxons do genoma humano, há dificuldade de determinação etiológica de um espectro clínico. Esse impasse decorre da possibilidade de detecção de VUS, como o caso de DGLS, em que a literatura científica ainda não apresenta trabalhos de embasamento. E, por isso, é imprescindível que as variantes sejam frequentemente reavaliadas e reclassificadas.

Assim como, mesmo diante da identificação de variantes patogênicas não necessariamente há apresentação clínica de doença, como observado no paciente em questão, em que encontrou-se alteração no gene G6PD, mas o mesmo não possui Anemia Hemolítica. Tal constatação reforça a necessidade de correlação clínica e confirmação diagnóstica por testes genéticos.

Além disso, observa-se que o diagnóstico etiológico de DGLS foi na vida adulta, divergindo do que a literatura classifica como diagnóstico pré-natal ou neonatal. Portanto, percebe-se que esse atraso no diagnóstico de DGLS repercute negativamente no desenvolvimento do paciente, tanto pela não identificação e acolhimento adequado do indivíduo com doença rara quanto pelo longo período de manejo apenas corretivo (como as cirurgias para correção do pé torto congênito e do criptorquidismo).

Ademais, evidencia-se a necessidade do paciente preservar documentos, resultados de exames e laudos na investigação de patogenias, pois, na continuidade futura da investigação, independente da localidade, pode-se economizar recursos materiais e imateriais para o prosseguimento do rastreo.

5. Conclusão

A síndrome de CHOPS possui uma semiologia bem característica, no entanto o diagnóstico etiológico é difícil de ser determinado, por ser uma síndrome muito rara. Como essa patogenia acomete múltiplos órgãos, os pacientes por ela afetados necessitam de uma equipe

multiprofissional, para proporcionar avaliações periódicas dos sistemas mais acometidos pela síndrome e para auxiliar no desenvolvimento neuropsicomotor.

O estudo teve como limitação a escassez de trabalhos científicos sobre a síndrome em questão, por isso buscamos por meio desse estudo contribuir com a literatura científica a respeito dessa variante de significado clínico incerto, descrevendo um caso clínico com fenótipo leve e apresentando o raciocínio clínico percorrido até a conclusão diagnóstica.

Por conseguinte, o estudo foi considerado relevante pela documentação dessa síndrome rara, pela necessidade de visibilidade dos pacientes portadores de doenças raras, pelo aconselhamento genético a cerca do padrão de herança da patologia e do prognóstico do paciente e pelo acolhimento multidisciplinar desses indivíduos.

Diante desse espectro, conclui-se a importância da correlação clínica com exames genéticos, a fim da acurácia de manejo terapêutico, e da manutenção do rastreo das anomalias congênicas mesmo diante de mudanças entre serviços médicos.

Agradecimentos

Agradecemos ao paciente e seus familiares, assim como à toda a equipe do Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP).

Declaração

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

5. Referências

1. Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulik MC, et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet*[Internet]. 2015 [citado 15 jun 2023];47:338-344, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730767/>
2. MedlinePlus. AFF4 gene: ALF transcripton elongation factor 4[Internet]. Bethesda, EUA: National Library of Medicine;c2015 [citado 13 out 2023]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/aff4/#resources>.

3. Online Mendelian Inheritance in Man. Cognitive impairment, coarse facies, heart defects, obesity, pulmonary involvement, short stature, and skeletal dysplasia[Internet]. Baltimore, EUA: Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; 2015 [citado 13 out 2023]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/616368#phenotypeMap>. Acesso em: 13 out 2023.
4. Orphanet. Disease Search: Cognitive impairment-coarse facies-heart defects-obesity-pulmonary involvement-short stature-skeletal dysplasia syndrome[Internet]. Paris, França: Instituto Nacional Francês para a Saúde e Investigação Médica; 2023 [citado 13 out 2023]. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23479&Disease_Search_diseaseGroup=616368&Disease_Search_diseaseType=OMIM&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Cognitive-impairment-coarse-facies-heart-defects-obesity-pulmonary-involvement-short-stature-skeletal-dysplasia-syndrome&title=Cognitive%20impairment-coarse%20facies-heart%20defects-obesity-pulmonary%20involvement-short%20stature-skeletal%20dysplasia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=23479&Disease_Search_diseaseGroup=616368&Disease_Search_diseaseType=OMIM&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cognitive-impairment-coarse-facies-heart-defects-obesity-pulmonary-involvement-short-stature-skeletal-dysplasia-syndrome&title=Cognitive%20impairment-coarse%20facies-heart%20defects-obesity-pulmonary%20involvement-short%20stature-skeletal%20dysplasia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple). Acesso em: 13 out 2023.
5. Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fiordaliso S, Kaur M, Medne L, et al. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*[Internet]. 2019 [citado 20 out 2023]; 179(7):1126-1138. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473581/>



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional