



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# Síndrome de Phelan-McDermid: Deleções da região 22q13



## Síndrome de Phelan-McDermid: deleções da região 22q13

A Síndrome de Phelan-McDermid é uma doença rara associada à perda de parte do cromossoma 22. À semelhança de outras alterações cromossômicas, esta síndrome associa-se quer a um risco aumentado para perturbações do desenvolvimento intelectual, quer a uma grande variabilidade de manifestações clínicas.

Os cromossomas são constituídos principalmente por ADN (Ácido desoxirribonucleico). Os cromossomas localizam-se no núcleo de cada uma das nossas células e cada um deles contém a nossa informação genética (genes). Cada núcleo tem 23 pares de cromossomas (portanto, 46 cromossomas no total), sendo que metade destes têm origem materna e a outra metade origem paterna. Os cromossomas são numerados de 1 a 22 (tendo por base o seu comprimento), enquanto os restantes cromossomas são denominados de cromossomas sexuais e determinam, consequentemente, o sexo de cada indivíduo (XX se for uma rapariga e XY se for um rapaz).

Cada cromossoma tem um braço curto (p) e um braço longo (q). Numa deleção da região 22q13, embora um dos cromossomas do par 22 esteja intacto, ao outro cromossoma falta parte do seu braço longo (sendo que o tamanho da porção em falta varia de indivíduo para indivíduo). A primeira descrição de uma criança com uma deleção da região 22q13 ocorreu em 1985, fruto do trabalho das cientistas Katy Phelan e Heather McDermid. A síndrome de Phelan-McDermid afeta os dois sexos em igual proporção. Apesar das diferenças encontradas entre as diferentes crianças, existe nestas um conjunto de semelhanças que permite englobá-las numa Síndrome de Phelan-McDermid ou, mais corretamente, Síndrome da Deleção 22q13.3 (Watt 1985; Phelan 1992; *Unique*). Atualmente, estima-se que a Síndrome de Phelan-McDermid afete aproximadamente 1 em cada 30.000 recém-nascidos (na Holanda). No entanto, este valor pode estar subestimado, dado que por vezes o diagnóstico só ocorre em idades mais tardias.

## 22q visto com mais detalhe

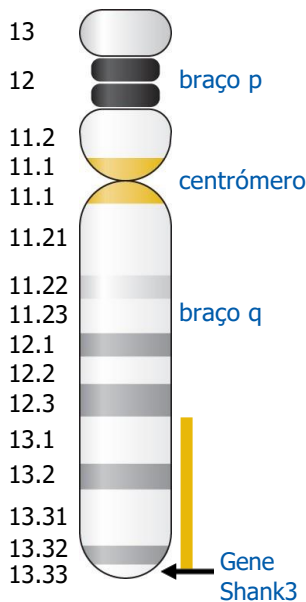
Os cromossomas não são visíveis a olho nu. Mas quando corados e ampliados ao microscópio ótico, constata-se que cada cromossoma apresenta um padrão característico de bandas claras e escuras. Analisando os cromossomas desta forma, identifica-se o ponto (ou pontos) de quebra presentes nestes e, portanto, qual a porção de região genómica ausente. Contudo, é possível que a perda de material genético seja tão pequena que não é detetada por estudo citogenético convencional (cariótipo). Em aproximadamente 30% dos casos de Síndrome de Phelan-McDermid, a análise inicial com estudo um citogenético convencional não foi conclusiva, sendo necessário repetir este até se detetar a deleção. Isto explica o porquê de alguns doentes submetidos a estudo genético há muitos anos atrás ainda não possuírem um diagnóstico genético.

Hoje em dia utilizam-se técnicas de diagnóstico mais sensíveis (como por exemplo, *array* para SNP's) que são capazes de detetar deleções muito mais pequenas. Na Síndrome de Phelan-McDermid parte do braço longo (q) do cromossoma 22 está ausente. Essa ausência pode dever-se a uma perda isolada dessa região genómica (na qual nenhum outro cromossoma está envolvido; 80% dos casos), à perda de material genético aquando de uma troca entre o cromossoma 22 e outro cromossoma (cerca de 10% do casos) ou à perda de material genético aquando da formação de um cromossoma em anel (isto é, um cromossoma de forma circular que resulta da união de uma parte perdida do braço longo do cromossoma 22 e de outra parte perdida do braço curto do mesmo cromossoma; acredita-se que tal situação explique cerca de 10% dos casos).

Em todos os portadores de uma deleção da região 22q13 devem ser excluídas a ocorrência de uma translocação desequilibrada (detetada através de FISH, uma técnica laboratorial que utiliza marcadores fluorescentes que se ligam a porções predefinidas dos cromossomas) ou a presença de um cromossoma em anel. A deteção de uma translocação desequilibrada permite determinar, por sua vez, a taxa de recorrência numa futura gravidez nas famílias portadoras desta alteração cromossómica. Não obstante, a deteção de um cromossoma 22 em anel também é importante dado que pessoas portadoras deste tipo de cromossoma apresentam um risco aumentado desenvolvimento de neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) (para mais informações, ver o quadro "Complicações médicas").

A maior parte das deleções da região 22q13 envolvem por inteiro a porção final do cromossoma (sendo estas deleções chamadas de *deleções terminais*). Nos restantes casos, a deleção limita-se ao interior do braço longo do cromossoma não contendo a região terminal (chamando-se a isto uma *deleção intersticial*) (Romain 1990; Fujita 2000; Wilson 2008).

Na representação esquemática do cromossoma 22, as bandas apresentadas são numeradas a partir do centrómero (ponto de união entre os braços longos e curtos) em direção aos telómeros (porção terminal dos cromossomas).



## Fontes bibliográficas

Algumas das informações contidas neste panfleto provêm da literatura médica existente. O primeiro autor e a data de publicação desses artigos são mencionados de forma que se possa consultar tanto os resumos como os artigos originais no motor de busca da *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Também é possível aceder à maioria destes artigos requisitando o seu acesso à *Unique*. A restante informação contida neste panfleto advém de dois estudos realizados por membros da *Unique* nos anos de 2004 e 2008, estando tal informação referenciada como (*Unique*). Quando esta informação foi obtida, a equipa da *Unique* conhecia 62 doentes portadores de uma deleção isolada da região 22q13 sem perda ou ganho de material genético noutros cromossomas, 72 doentes com um cromossoma 22 em anel e ainda 16 doentes com uma deleção da região 22q13, mas com envolvimento de outros cromossomas. Em termos de idades, estes doentes variavam desde crianças muito pequenas até um adulto de 40 anos.

Em outros doentes, descritos tanto na literatura médica como em crianças pertencentes ao estudo desenvolvido pela *Unique*, existe, além da deleção da região 22q13, perda ou ganho de material noutro cromossoma, geralmente como resultado de uma translocação. Como as consequências clínicas decorrentes de uma deleção extensa desta região vão além do âmbito deste panfleto, optou-se pela exclusão destes doentes neste documento. No entanto, a *Unique* possui uma perspetiva geral sobre estes tendo por base a informação constante na literatura médica bem como dos cariótipos de outras crianças avaliadas pelo estudo da *Unique*; estas informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação.

Em 2018, uma norma holandesa foi publicada no sentido de esclarecer de que forma as pessoas com Deleções da região 22q13 devem ser orientadas. Para a redação desta norma, foram inquiridos pais de crianças com esta condição, sendo que tais inquiridos tentavam ainda perceber quais eram os principais problemas que os progenitores destas crianças enfrentavam no seu dia-a-dia. Esta norma pode ser encontrada no seguinte repositório:

[https://richtlijnenbase.nl/richtlijn/22q13\\_deletiesyndroom\\_pms/startpagina\\_-\\_22q13ds\\_pms.html](https://richtlijnenbase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html).

Em 2020, as informações contidas nessa norma atualizada foram adicionadas a este panfleto.

Quanto mais baixo for um número (como q11), mais perto essa região localiza-se do centrómero (chamado de proximal). Quanto mais alto for número (como q13), mais perto do fim do cromossoma se encontra (chamado de distal).

A região 22q13 contém um gene importante, chamado gene SHANK3. Este gene codifica uma proteína SHANK3, necessária à transmissão do potencial de ação entre as células nervosas. A transmissão adequada do potencial de ação é necessária ao normal desenvolvimento cerebral. Na Síndrome de Phelan-McDermid, ocorre a produção de uma proteína SHANK3 deficiente nas células nervosas que compromete a transmissão deste potencial elétrico. Como resultado, estas crianças apresentam um comprometimento do desenvolvimento psicomotor e das funções da fala e da linguagem, bem como alterações comportamentais características (Luciani et al. 2003; Wilson et al. 2003). Apesar disso, a deficiência da proteína SHANK3 não explica completamente o quadro clínico dos doentes com Síndrome de Phelan-McDermid nem a sua variabilidade fenotípica. Estas diferenças podem dever-se à ação de outros fatores neuroendócrinos ou ainda de certos fatores ambientais (como seja a existência de um apoio social adequado ou de uma vigilância médica apertada).

## Diagnóstico: o cariótipo

O Médico geneticista pode indicar-lhe onde se localiza o ponto de quebra no cromossoma 22 do seu filho bem como qual a porção deste que se encontra ausente. O mais provável é que os resultados genéticos do seu filho venham na forma de um cariótipo (isto é, uma imagem com os 23 pares de cromossomas).

Para o caso de uma deleção da região 22q13, a descrição poderá ser a seguinte:

### 46, XX, del(22)(q13,3)

46 O número de cromossomas presente em cada célula.

XX Os dois cromossomas sexuais: XY se for rapaz e XX se for rapariga.

del Deleção, falta de material genético.

(22) A deleção ocorre no cromossoma 22.

(13.3) O cromossoma tem um ponto de quebra na banda 22q13.3, resultado na perda de material genético desde esse ponto até ao fim do cromossoma.

O diagnóstico pode ainda ser feito tendo por base uma técnica diagnóstica diferente como, por exemplo, um FISH ou um *array* para SNP's. Se assim for, o resultado será apresentado da seguinte forma:

### arr [hg19] 22q13.32q13.33(48624809-51169045) x1

arr A análise foi feita com base num *array*.

hg19 Genoma humano derivado 19. Este é o número da sequência de DNA conhecida à altura de realização do *array* e contra o qual o DNA do seu filho foi comparado.

### 22q13.32q13.33

Perda de material genético desde a banda q13.32 até à banda q13.33 no cromossoma 22.

### 48624809-51169045

Significa que os pares de bases entre as posições 48624809 e 51169045 estão ausentes. Subtraindo o número menor ao maior, obtém-se o valor de 2544236 pares de bases (ou seja, 2.54 milhões pb ou 2.54 Mb). Este é o tamanho da deleção em questão.

x1 Significa que apenas uma das cópias do gene foi detetada.

## Existem pessoas com uma deleção da região 22q13 sem anomalias congénitas ou que apresentem um desenvolvimento psicomotor considerado normal?

Sim, mas é muito raro. Em pessoas que apresentam uma deleção muito pequena, as manifestações clínicas podem ser ligeiras. Aliás, está descrito na literatura médica o caso de uma mãe com uma pequena deleção na região 22q13 que frequentou a escola até ao ensino primário, apesar das suas dificuldades ao nível da fala e persistência de uma voz nasalada. Esta mãe possuía ainda um fâcies longo e uma cabeça grande. Ela não foi diagnosticada até ser detetado no seu filho um quadro clínico de hipotonia, problemas na fala e dificuldades de aprendizagem. Uma outra criança com uma pequena deleção terminal de 130kb na região 22q13 manifestou também um atraso ligeiro no desenvolvimento psicomotor e alguns problemas na fala (Wong 1997; Wilson 2008).

### Características mais comuns

Cada criança com Síndrome de Phelan-McDermid é única e exige cuidados médicos personalizados. Ao nascimento, muitas das características da Síndrome de Phelan-McDermid estão ausentes ou presentes de forma muito subtil. Por vezes, os primeiros indícios de que algo não estará bem correspondem à constatação de um atraso no desenvolvimento psicomotor ou à diminuição do tónus muscular (hipotonia). De ressaltar que as características descritas seguidamente não ocorrem em todas as crianças, sendo a gravidade do quadro clínico muito variável.

Apesar disso, existem algumas características comuns:

- Atraso grave ou falha completa no desenvolvimento da fala.
- Dificuldades de aprendizagem e défice intelectual.
- Características físicas subtis.
- Problemas comportamentais, enquadrados habitualmente numa Perturbação do Espectro do Autismo (PEA).
- Hipotonia.

### Gravidez

A maioria das mães não apresentou problemas durante a gravidez e teve um parto considerado normal. Das 25 famílias participantes no estudo da *Unique*, duas mães relataram que os seus bebés se mexiam pouco durante a gravidez, outros dois bebés eram pequenos para a idade gestacional e outros quatro nasceram prematuramente (entre as 33 e as 34 semanas). A ecografia obstétrica revelou malformações renais em três destes bebés: um tinha um rim maior que o outro, outro apresentava refluxo urinário unilateral e o terceiro tinha rins com múltiplos quistos (detetando-se ainda neste último um volume aumentado dos ventrículos cerebrais às 27 semanas de gestação) (*Unique*).

É tecnicamente possível a realização dum Diagnóstico Pré-Natal (DPN) desta síndrome através de amniocentese. As indicações para realizar uma amniocentese incluem a deteção de anomalias na ecografia obstétrica, idade materna avançada ou a presença de alterações no rastreio bioquímico da mãe sugestivas de uma trissomia 21, por exemplo. Num dos casos diagnosticados por DPN, os pais optaram pela interrupção da gravidez. Noutras três crianças com DPN de deleção da região 22q13, verificou-se que esta estava presente em algumas, mas não em todas as células fetais (mosaicismo) (Phelan 2001b; Maitz 2008). O facto de as anomalias congénitas dos órgãos internos não serem comuns na Síndrome de Phelan-McDermid, dificulta o diagnóstico durante a gravidez.

## Nutrição e crescimento

Problemas durante a mastigação e a deglutição acontecem em mais de 50% das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid. As causas mais comuns para estes problemas compreendem um tônus muscular reduzido (hipotonia), problemas dentários como um palato aberto/alto ou dentes espaçados, movimentos mastigatórios repetitivos, bruxismo (ranger dos dentes) ou a preferência por objetos não comestíveis.

A hipotonia pode levar à perda da capacidade de sucção ou ao comprometimento da deglutição. Um bebê com um palato alto pode também apresentar dificuldades durante a ingestão de líquidos. Algumas

mães reportaram dificuldades durante a mamada, o que as fez mudar para o biberão. Sete das 14 mães inquiridas pelo estudo da *Unique* foram capazes de amamentar adequadamente até à altura de transição para os alimentos sólidos. Um destes 14 bebês necessitou de ser alimentado com uma sonda nasogástrica e um outro com uma PEG temporária (sonda em que a comida é depositada diretamente no estômago).

A hipotonia aumenta ainda o risco de refluxo gastroesofágico (situação em que os alimentos refluem do estômago para a boca). No estudo da *Unique*, 43% dos bebês sofriam de refluxo gastroesofágico (noutros estudos, esses números variavam entre 30 e 50%) (Phelan e McDermid 2012; Sarasua et al. 2014). O refluxo gastroesofágico pode ser controlado comendo em menores quantidades, mantendo a criança numa posição elevada quando se alimenta ou erguendo a cabeceira da cama durante a sesta. Se estas medidas não forem suficientes, podem usar-se espessantes e medicamentos antiácidos. Nos casos mais graves, a abordagem cirúrgica pode ser considerada com o intuito de melhorar a função do esfíncter esofágico inferior (funduplicatura) (*Unique*).

Alguns dos bebês e crianças podem ainda cursar com episódios de engasgamento, preveníveis com uma alimentação à base de alimentos pastosos (quer ralando, picando, cortando ou que adicionando molhos à comida) (*Unique*).

Apesar de o apetite poder estar diminuído nos meses iniciais, este habitualmente recupera (sendo que no caso de algumas crianças este pode até ser superior ao normal) (*Unique*).

"Ela foi exclusivamente alimentada com leite materno durante cerca de um ano, embora cada mamada demorasse muito tempo" - agora com 4 anos e meio

"Quando ela era bebê, ela foi hospitalizada por uma perda de peso marcada e repetidos episódios de engasgamento. Agora ela tem um apetite normal" - 12 anos

"Ela nunca teve problemas para comer" - 13 anos de idade

Apesar de todos os problemas com a alimentação que estas crianças enfrentam em idades mais jovens, quase todas elas recuperam e crescem adequadamente nos anos seguintes (Phelan 2008, Rollins 2011).

"Ela depois acelerou o crescimento. Ela é muito alta, com mãos e pés grandes" - 10 anos

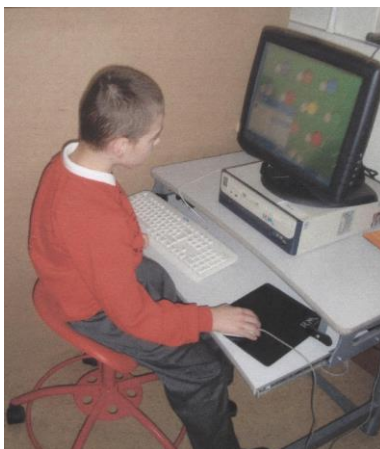
"Ele era de altura média até aos 6 anos e depois teve um pico de crescimento. Ele agora é bastante alto para a sua idade e muito magro" - 10 anos e meio



5 anos

## Aparência

A maioria das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid não exibem uma aparência distinta das restantes crianças. Contudo, em alguns casos, individualizam-se algumas características físicas mais subtis tais como sobrancelhas largas e retas, pálpebras espessas com pestanas longas, bochechas proeminentes, nariz largo com uma ponta alargada, queixo de forma triangular, orelhas grandes, mãos e pés gordos, unhas distorcidas ou uma dentição adulta composta por dentes largos e salientes. Apesar destas características todas, estas crianças são fisicamente muito parecidas com os seus irmãos e os seus pais (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*). Algo que dificulta a suspeita deste diagnóstico num primeiro momento.



9 anos

## Aprendizagem

A maioria das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam dificuldades de aprendizagem, que podem variar desde dificuldades ligeiras a graves por défice intelectual. Nesse sentido, estas crianças beneficiam da sua inclusão numa turma com ensino especial adaptado, considerando que os efeitos positivos deste tipo de medidas serão tanto maiores quanto mais precocemente forem implementados (efeito verificado pelo estudo da *Unique*). Se não for possível a sua inclusão numa turma de ensino especial, estas crianças podem sempre ser incluídas numa turma de ensino regular apoiadas em contexto de sala de aula por um profissional que lhes dê apoio e orientação (Phelan 2008; *Unique*).

Em alguns casos pode-se verificar um retrocesso das competências formais previamente adquiridas (mais comum nas áreas da fala e da linguagem). Todavia, uma explicação para tal ainda não existe.

Algumas crianças com Síndrome de Phelan-McDermid distraem-se muito facilmente, dificultado a sua aprendizagem. De acordo com os pais, a capacidade de aprendizagem destas crianças melhora quando estes recorrem ao uso de jogos ou de música e canções (*Unique*).

"Tudo que seja cantado ou relacionado com música ajuda-o a aprender" – 5 anos

"Ela tem continuado a aprender ao longo dos anos e continua a fazê-lo" - 12 anos

"A música, que ela ama, ajuda-a a aprender" - 13 anos

## Discurso e comunicação

A área mais problemática no desenvolvimento psicomotor das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid é área da fala e da linguagem (que se encontra frequentemente atrasada ou fracamente desenvolvida). Contudo, sabe-se que a sua capacidade de compreensão da linguagem é marcadamente superior à sua capacidade de expressão linguística (ou seja, as crianças tendem a compreender melhor aquilo que os outros dizem do que são capazes de se exprimir perante os outros), o que permite que estas consigam seguir as instruções dadas pelos pais na execução de alguma tarefa, entendam o sentido de

humor dos outros ou comuniquem as suas emoções (Phelan 2001a; Cusmano-Ozog 2007; Phelan 2008; *Unique*).

Apesar de muitas destas crianças falarem as suas primeiras palavras por volta do 1 ano de idade, outras só o fazem muito mais tarde. Em alguns casos, as crianças podem regredir, esquecendo as palavras que antes disseram.

Sessões de Terapia da Fala intensivas são uma mais-valia.

Normas nacionais de 2018 para os cuidados deste tipo de doentes recomendam um início precoce da implementação destas terapias (idealmente, a partir do primeiro ano de vida). Isto implica a referenciação atempada destas crianças a um centro otorrinolaringológico, a terapeutas da fala ou a equipas multidisciplinares costumadas a trabalhar com este tipo de doentes. Mesmo com o suporte das terapias disponíveis, pode não ser possível reverter o atraso constatado nestas. De acordo com a experiência dos

pais incluídos no estudo da *Unique*, apesar da maioria das crianças apresentarem um atraso significativo da fala, aquelas que conseguem falar um pouco melhor tendem a ser capazes de formar frases compostas por poucas palavras que são compreensíveis por pessoas estranhas (sendo até que uma das crianças incluída no estudo da *Unique* é capaz de falar frases completas). A revisão da literatura médica confirma que cerca de metade das crianças com esta síndrome apresentam uma ausência da linguagem verbal e apenas uma minoria é capaz de formar frases completas (Phelan 2008; Philippe 2008; Sarasua et al. 2014; *Unique*).

Algumas crianças do estudo da *Unique* aprenderam linguagem gestual ou a comunicar através dum Sistema de Comunicação por Troca de Imagens (do inglês, PECS). Estas crianças são ainda capazes de comunicar através do contacto visual, toque ou sons. Um dispositivo eletrónico com colunas e ecrã tátil também pode ser usado nestes doentes (benefício demonstrado em estudos anteriores). O desporto adaptado, a musicoterapia e a integração sensorial (isto é, o estabelecimento de uma conexão entre os estímulos físicos e a resposta neuronal que estes desencadeiam) podem também estimular a atenção e a capacidade de comunicação destas crianças (Phelan 2008; *Unique*).

Existem, contudo, algumas razões que podem explicar o persistente atraso da fala destas crianças. Uma delas é a hipotonia, uma vez que uma musculatura fraca da boca dificulta a articulação correta das palavras. Outro dos motivos relaciona-se com o défice intelectual que as impede de adquirir competências como a capacidade de compreensão do que é dito ou a capacidade de produzir um discurso oral perceptível. Para além disso, a ocorrência de infeções recorrentes do ouvido médio pode também condicionar um atraso no desenvolvimento da fala.

"Ele rasteja ou caminha com as mãos ou então usando o seu andarilho Kay. Ele rasteja pelas escadas acima e desliza nelas com o rabiosque" - 4 anos de idade

"Com o apoio adequado, ele passou a ser capaz de andar. Ele pode sentar-se e virar-se no chão, mas os seus braços não são suficientemente fortes para ele rastejar". - 4 anos e meio

"Ela pula com o rabiosque e caminha com as mãos" - 4 anos e meio

"Os músculos da parte superior do corpo dele são especialmente fracos; no entanto, ele é muito mais forte nas pernas e nas ancas do que nos braços" - 6 anos e meio



8 anos



"Ela não consegue andar sozinha. Ela caminha saltitando com os seus joelhos. Ela precisa de uma cadeira de rodas para circular para o exterior da casa e de um andarilho para andar dentro de casa. Ela gosta de nadar com as boias nos braços" - 10 anos

"Ele tem pés planos e os dedos dos pés tortos e usa ainda palmilhas nos sapatos. Ele corre de uma forma peculiar e apresenta uma má coordenação motora. Ele gosta de futebol e chuta sempre com o pé esquerdo. Ele sabe montar um triciclo. Ele não pode saltar, mas adora nadar" - 11 anos

"Em tenra idade, ela tinha muitos problemas de coordenação motora. Melhorou muito ao longo dos anos e agora ela consegue andar" - 12 anos

"Ela era muito hipotónica ("molinha") quando era muito pequena, mas ela agora já ultrapassou isso." - 13 anos

## Sentar-se e caminhar (coordenação motora global)

Apesar de algumas crianças com Síndrome de Phelan-McDermid atingirem os marcos de desenvolvimento psicomotor na mesma idade que os seus pares, o mais comum é verificar-se um atraso. Habitualmente, as crianças conseguem sentar-se por volta dos 18 meses, rastejar por volta dos 17 meses (embora algumas não cheguem a rastejar de todo) e caminhar habitualmente entre o 1 ano e os 9 anos (tipicamente, por volta dos 34 meses) (Phelan 2001a; *Unique*). De acordo com a experiência da *Unique*, os bebés começam a mudar de posição autonomamente entre os 2 meses e os 2 anos (em média, por volta dos 8 meses), sentam-se entre os 6 meses e os 4 anos (por volta dos 15 meses) e gatinham entre os 8 meses e os 4 anos (por volta dos 19 meses). Curiosamente, algumas crianças preferem deslocarem-se saltitando como os coelhos ou arrastando o rabo pelo chão.

A hipotonia é a responsável pelo atraso do desenvolvimento motor (sendo que esta hipotonia pode afetar todo o corpo ou restringir-se à sua parte superior). Geralmente, os primeiros sinais de hipotonia tornam-se evidentes logo após o nascimento. Os bebés com hipotonia grave tendem a ser muito moles e a demorar mais tempo a adquirir o controlo cefálico.

A implementação precoce de sessões de Fisioterapia ou Terapia ocupacional é uma mais-valia para a estimulação do desenvolvimento destas crianças. Outras atividades, tais como a natação ou a hidroterapia, ajudam também no reforço muscular e estimulação da coordenação motora. Um fisioterapeuta ou médico fisiatra podem aconselhar os pais sobre o uso de alguns objetos que auxiliem a marcha, que permitam a criança manter-se de pé ou que a ajudam a permanecer confortavelmente sentada (Koolen 2005; *Unique*). Desequilibrar-se ou ser muito flexível também contribuem para um atraso do desenvolvimento motor (*Unique*).

Quando as crianças começam a andar, costumam apresentar uma marcha atípica que facilita que estas tropecem facilmente. O facto de a sensação de perigo destas crianças se encontrar desenquadrada da realidade bem como o facto de estas se cansarem muito facilmente, faz com que elas necessitam muitas vezes de usar uma cadeira de rodas para se deslocarem no exterior de casa ou, algumas vezes, para se moverem dentro da própria casa (*Unique*).



13 anos

Apesar destas limitações, a maioria das crianças acaba por aprender a correr, saltar, escalar ou lançar objetos e a apanhá-los. A maioria das crianças do estudo da Unique são até capazes de nadar ou de andar de bicicleta (e numa percentagem menor, de usar uma *scooter*, montar a cavalo, saltar trampolins, esqui ou patinar) (*Unique*).

"Ele rasteja e caminha usando as suas mãos ou o seu andariho Kay. Ele rasteja pelas escadas acima e desliza com o rabiosque" - 4 anos de idade

"Com o apoio adequado, ele consegue andar. Ele consegue sentar-se e virar-se no chão, mas para rastejar, os braços dele não são suficientemente fortes" - 4 anos e meio

"Ela salta com o seu rabiosque e caminha com as mãos" - 4 anos e meio

"Os músculos da parte superior do seu corpo são especialmente fracos, mas nas pernas e ancas ele é muito mais forte do que nos seus braços" - 6 anos e meio

"Ela não pode andar sozinha. Ela caminha saltando com os seus joelhos. Ela precisa de uma cadeira de rodas para se deslocar até ao exterior da casa e ela tem ainda um andariho para se deslocar no interior da casa. Ela gosta de nadar com as boias nos braços" - 10 anos

"Ele tem pés planos e os dedos dos pés tortos e usa ainda palmilhas nos sapatos. Ele corre de uma forma peculiar e tem uma má coordenação motora. Ele gosta de futebol e chuta com o pé esquerdo. Ele sabe montar um triciclo. Ele não consegue saltar, mas adora nadar" - 11 anos

"Quando era mais jovem, ela tinha muitos problemas motores. Tem melhorado muito ao longo dos anos e agora ela está a andar" - 12 anos

"Ela era muito molinha quando era novinha, mas agora ela já ultrapassou isso." - 13 anos

## Coordenação mãos-visão, motricidade fina e independência

A hipotonia também pode afetar o desenvolvimento da motricidade fina em crianças com Síndrome de Phelan-McDermid, resultando que estas necessitam de mais tempo para alcançar e agarrar os brinquedos ou para segurar uma garrafa. Mais tarde, isto pode interferir na sua capacidade para se vestirem autonomamente (fechos éclair e botões podem ser particularmente difíceis) ou para segurarem numa caneta. Usar talheres especiais com pegadas mais grossas, copos com orelhas ou então cortar o pão em fatias pode ajudar nestes casos. Nas crianças que apresentam dificuldade em



9 anos

segurar e usar material de escritório, o uso dum teclado pode ser uma alternativa. Um terapeuta ocupacional pode ensinar a utilizar objetos adaptados às limitações apresentadas por estas crianças. Mesmo com todos estes apoios, as dificuldades relativas à motricidade fina podem persistir, fazendo com que estas crianças necessitem de ajuda para se vestirem e despirem durante grande parte da sua vida ou mesmo para a escovar os dentes (*Unique*).

Ir à casa-de-banho também é algo que requer muita prática. Em algumas crianças, o treino com o bacio pode funcionar durante algum tempo. Contudo, apenas uma minoria destas são capazes de ir à casa-de-banho totalmente sozinhas até à idade escolar. No estudo da Unique, apenas duas em oito crianças de idades entre os 4 e os 8 anos foram capazes de

conter a urina durante a noite inteira (e algumas foram ainda capazes de passar a usar o penico corretamente desde muito novas). (Philippe 2008; *Unique*).

"Ele não consegue comer pela sua própria mão, mas consegue levar um copo à boca e beber alguma coisa" – 9 anos

"Ele consegue comer com uma colher, mas não consegue usar um garfo. Ele bebe através de um copo especial. Ele consegue tirar os sapatos e as meias sozinho" - 11 anos

"Ela tem uma má coordenação motora. Ela usa fralda durante o dia e a noite. Ela não consegue escovar os dentes ou vestir-se sozinha, mas ajuda e sabe como o fazer. Ela simplesmente "não consegue fazer isso sozinha"" - 12 anos

"Ela é capaz de ir à casa de banho sozinha durante o dia" - 13 anos

## Crescendo com Síndrome de Phelan-McDermid



2 anos



14 meses



4 anos e meio

## Complicações Médicas

### ■ *Epilepsia*

Crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam um risco aumentado de cerca de 25% (Kolevzon et al. 2014) a 33% para desenvolver epilepsia (Unique). Alguns estudos sugerem que o risco de desenvolver epilepsia parece aumentar com a idade (Sarasua et al. 2014), sendo possível que a epilepsia só se venha a manifestar pela primeira vez após a idade escolar. No geral, a epilepsia é de fácil controlo com os fármacos disponíveis atualmente (sem preferências por qualquer um deles) (Phelan 2008; Holder e Quach 2016; *Unique*).

### ■ *Rins e trato urinário*

As crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam um risco superior para desenvolver anomalias renais congénitas. No estudo da *Unique* verificou-se que cerca de 30% das crianças exibiam problemas renais, nomeadamente casos de aumento da pélvis renal (hidronefrose) ou infeções urinárias. A hidronefrose acontece quando a urina não consegue ser drenada do rim para a bexiga. Geralmente, isto é causado por um bloqueio ao nível dos ureteres (ou seja, nos tubos que transportam a urina dos rins para a bexiga). Duas das crianças tinham ainda um rim não funcionante e refluxo vesico-uretal no rim contralateral (ou seja, a urina da bexiga refluía para o rim). Outra criança, que também sofria de refluxo vesico-uretal, foi submetida a uma cirurgia para proceder ao reimplante do ureter (este tipo de cirurgia realiza-se quando o ureter não se encontra bem posicionado na bexiga, condicionando refluxo). Neste tipo de cirurgia, o ureter é separado da bexiga e reinserido corretamente (*Unique*).

### ■ *Olhos e visão*

Algumas das crianças manifestavam um atraso no desenvolvimento dos campos visuais, sendo incapazes de focar um determinado objeto na retina ou de acompanhar com a visão o movimento desses mesmos objetos. Aproximadamente 20% delas apresentam estrabismo ("olhos tortos") ou ambliopia ("olho preguiçoso") (Unique). Uma minoria das crianças não conseguia ver a três dimensões (3D) nem conseguia distinguir diferentes planos de profundidade. Hipermetropia (ver mal ao perto) e a miopia (ver mal ao longe) também foram descritas em diversas crianças (Phelan 2008; *Unique*).

### ■ *Audição*

Crianças com Síndrome de Phelan-McDermid podem apresentar défice auditivo. Algumas crianças sofrem ainda de infeções recorrentes do ouvido médio. 40% das crianças do estudo da *Unique* exibiam otite serosa (ou seja, uma acumulação de líquido seroso no ouvido médio) ou, então, infeções recorrentes do ouvido médio. A otite serosa tende a resolver espontaneamente à medida que as crianças envelhecem e as suas Trompas de Eustáquio alargam (reduzindo assim a probabilidade de ficarem bloqueadas). Portanto, a maioria dos défices auditivos causados por otites serosas são temporários. No entanto, a acumulação persistente de líquido no ouvido médio na faixa etária chave ao desenvolvimento das competências da fala e da linguagem pode comprometer o potencial de desenvolvimento de uma criança. Assim, muitas crianças com otite serosa são submetidas a miringotomia (ou seja, são introduzidos tubos que atravessam a membrana timpânica e que promovem a drenagem do líquido acumulado no ouvido médio) (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*).

Duas crianças do estudo da *Unique* apresentavam dificuldade em localizar a origem do som. Em outras duas crianças detetou-se ainda um distúrbio no processamento neuronal central dos estímulos elétricos auditivos: nestas o som chega corretamente ao ouvido interno, mas o processamento central dos sinais elétricos não ocorre como

suposto, causando um atraso na reação da criança ao estímulo sonoro (ou seja, a criança ouve o que é dito só não reage dentro do tempo esperado). As crianças podem ainda apresentar dificuldade a filtrar o ruído de fundo, condicionando a sua capacidade de resposta quando se encontram num ambiente barulhento (*Unique*).

### ■ Pés

Crianças com Síndrome de Phelan-McDermid tendem a apresentar unhas finas e defeituosas (presente em mais de 70% das crianças do estudo da *Unique*). Existe ainda um risco aumento para o encravamento das unhas dos pés. À medida que as crianças crescem, as unhas tendem a fortalecer (Phelan 2008; *Unique*).

Algumas crianças apresentam ainda os pés planos, motivo pelo qual usam palmilhas ou sapatos especiais. Uma criança do estudo da *Unique* necessitou de apoio para evitar que caminhasse com o lado de fora dos pés. Duas destas crianças caminhavam ainda com os pés virados para dentro. Noutras crianças, os dedos dos pés encontravam-se parcialmente fundidos (sindactilia) (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*).

### ■ Malformações cardíacas

As malformações cardíacas não parecem ocorrer com mais frequência do que o habitual na Síndrome de Phelan-McDermid. As malformações cardíacas foram descritas em menos de 20% dos bebés do estudo da *Unique* (de acordo com os dados disponíveis). Na literatura médica, as cardiopatias congénitas são relatadas em menos de 5% das crianças, verificando-se nestas essencialmente defeitos cardíacos ligeiros. Uma criança no estudo da *Unique* apresentava um ligeiro estreitamento (estenose) da aorta (a principal artéria que sai do coração e que vai para o resto do corpo); outra criança apresentava uma válvula cardíaca ligeiramente insuficiente que recuperou com o crescimento. Outra verificou-se uma pequena abertura no coração que encerrou espontaneamente sem se recorrer a qualquer tipo de tratamento (*Unique*).

### ■ Vômitos recorrentes

Aproximadamente 25% das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam episódios de vômitos recorrentes, por motivos que ainda se desconhecem (Phelan e McDermid 2012; Sarasua et al. 2014). Nos casos mais graves, isto pode conduzir a desidratação e sonolência. Assim, se uma criança com Síndrome de Phelan-McDermid se apresentar com episódios de vômitos recorrentes, torna-se essencial excluir primeiro outras causas orgânicas tais como a infeção ou a obstrução intestinal. Por vezes, a desidratação é tão severa que a criança necessita de ficar hospitalizada para que se possa repor os líquidos em falta através do uso de um tubo nasogástrico ou por via endovenosa (Phelan 2008).



9 anos

### ■ Obstipação

A obstipação ocorre em 40% das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid (Kolevzon et al. 2014). A ingestão adequada de líquidos e fibras vegetais, o incentivo ao exercício físico e a atenção à medicação devem ser considerados numa avaliação inicial (dado que a obstipação pode ocorrer como um efeito lateral da medicação). Por vezes, é necessário medicar estas crianças (sendo os fármacos usados eficazes e com poucos efeitos laterais).

## ■ Suor

Mais de 70% das crianças do estudo da *Unique* tinham uma produção deficitária de suor, por razões ainda não esclarecidas. (Phelan 2001a; *Unique*). Como resultado, estas crianças desenvolvem estados de hipertermia (estados de temperatura corporal aumentada que não são devidos à desregulação central da homeostasia corporal).

## ■ Dor

Mais de 90% das crianças do estudo da *Unique* apresentam dificuldades a sentir dor, resultante de um limiar aumentado para o estímulo doloroso. Isto dificulta o reconhecimento de um estado de dor numa criança com Síndrome de Phelan-McDermid ou porque estas não são capazes de o comunicar ou porque a sua dor se encontra mascarada por outros contextos (como por exemplo uma mudança de comportamento isolada). (Phelan 2001a; *Unique*). Muitas destas crianças apresentam uma perceção alterada dos estímulos dolorosos, sendo tal denominada de disfunção sensorial (espera-se que mais investigação científica nesta área possa esclarecer o que isto significa).

Estas crianças beneficiam de uma consulta precoce com fisioterapeuta ou fisiatra especializados nesta área. Com base nas suas avaliações, podem ser propostos apoios ou terapias que contribuam para o controlo dos problemas comportamentais.

O mais importante a realçar é que, sempre que ocorra uma mudança de comportamento nestas crianças, deve ser primeiro excluída uma causa orgânica ou médica antes de atribuir essa mudança a um estado de dor (podendo estas causas ser problemas relacionados com a erupção da dentição, o refluxo gastroesofágico, a obstipação ou as infeções dos ouvidos e das vias respiratórias e das vias urinárias).

"Por vezes não é evidente para nós que ele esteja a sofrer. Quando ele era mais novo, ele nem sequer chorava quando caía. Mas agora ele já chora." 6 anos e meio



4 anos

## ■ Acumulação de linfa (linfedema)

O linfedema corresponde a uma acumulação acentuada de líquido nas pernas que acontece quando o sistema linfático não funciona corretamente. Isto provoca inchaço em diferentes áreas do corpo, devido ao desequilíbrio entre o fornecimento e a extração desse líquido. O linfedema pode ainda associar-se a processos inflamatórios como a celulite (uma infeção bacteriana localizada no tecido conjuntivo profundo). Por sua vez, o linfedema é mais comum em pessoas com Síndrome de Phelan-McDermid, mas a incidência exata deste é muito variável na literatura médica. Desconhece-se ainda o mecanismo associado à ocorrência de linfedema nestes doentes, mas acredita-se que se possa dever a uma deficiente organização e maturação do sistema linfático. O tratamento destes doentes é o mesmo que se aplica noutras causas de linfedema. Em idades mais avançadas, este linfedema pode ainda agravar-se. Recorrer-se a um centro especializado no tratamento de linfedema permite obter informação sobre qual o tratamento mais adequado a cada caso.

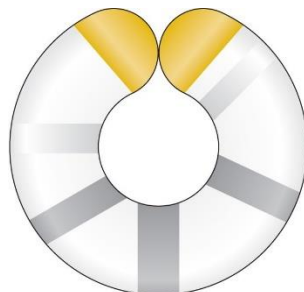
## ■ Dentição

As crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam frequentemente problemas ao nível da dentição. A má oclusão entre a maxila e a mandíbula ou a

presença de dentes muito espaçados (diastema) são características comuns nestas (hipotonia, movimentos de mastigação incessantes ou ainda o ranger dos dentes (bruxismo) podem também contribuir para uma fraca saúde dentária) (Phelan 2001a; *Unique*). No entanto, a maioria das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid desenvolve todos os dentes de leite e ainda toda a sua dentição definitiva.

### ■ Cromossoma 22 em Anel

Num cromossoma 22 em anel, existe uma perda de material genético ao nível do braço curto e do braço longo do cromossoma 22 (que se juntam e formam conjuntamente uma estrutura em forma de anel). As pessoas com um cromossoma 22 em anel têm um risco aumentado de tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) (contudo, estes tendem a ser tumores benignos, ou seja, tumores com uma reduzida taxa de divisão celular e que não tendem a expandirem-se para os tecidos envolventes). Mesmo assim, tumores benignos do SNC podem comprimir



*Cromossoma 22 em Anel*

os tecidos adjacentes ao tumor como é o caso do nervo auditivo. Isto pode condicionar perda auditiva, problemas no equilíbrio, epilepsia, distúrbios na propagação do estímulo elétrico ou problemas na marcha. Ainda assim, acredita-se que pessoas portadoras de um cromossomo 22 em anel apresentem um risco relativamente reduzido para o surgimento de neoplasias.

De uma forma breve, o risco aumentado para neoplasias em portadores de um cromossoma 22 em anel explica-se pelo facto de o cromossoma 22 conter um gene envolvido na Neurofibromatose tipo 2 (gene NF2), gene este que tem uma ação protetora contra o desenvolvimento de neoplasias do SNC. Este gene também se encontra presente no cromossoma 22 em anel. Contudo, devido à configuração deste cromossoma em anel, este gene nem sempre é transmitido corretamente durante a divisão celular. Assim, um cromossoma 22 em anel pode perder-se durante as sucessivas divisões celulares, resultando que algumas das células apresentem uma cópia única do gene NF2 presente apenas no cromossoma 22 normal (mas nenhuma cópia oriunda do cromossoma em anel). Disto resulta que, se ocorrer uma alteração na sequência de DNA no único gene NF2 presente no cromossoma 22 normal, essa alteração é capaz o suficiente de predispor à ocorrência de neoplasias (dado não existir na célula mais nenhuma cópia normal do gene NF2).

Devido ao risco aumentado de neoplasias nas pessoas portadoras de um cromossoma 22 em anel, está recomendada uma vigilância clínica apertada destas através de avaliações periódicas levadas a cabo por especialistas como um neurologista ou um otorrinolaringologista pediátricos (que entre outros, podem pedir a realização de audiometrias de rotina ou exames de imagem como uma RNM cerebral e da coluna vertebral). Estas avaliações periódicas devem acontecer entre os 10 e os 12 anos de idade, em hospitais habituados a receber doentes com Neurofibromatose tipo 2.

### ■ Outras características

Crianças com Síndrome de Phelan-McDermid tendem a desenvolver quistos aracnoides (que são acumulações de líquido cefalorraquidiano na dependência da membrana meníngea aracnoide) em grande número quando comparadas com crianças saudáveis. Quistos pequenos normalmente não causam problemas. Já quistos

maiores podem exercer pressão noutras estruturas cerebrais, comprometendo o seu funcionamento (Phelan 2008).

Na literatura médica, as ressonâncias magnéticas cerebrais doutros doentes revelou a presença de outras alterações tais como um subdesenvolvimento do tronco cerebral (36%), alterações inespecíficas da substância branca (mielinização tardia, resultante do facto de os neurónios demorarem mais tempo a adquirirem a sua camada isolante de mielina), ausência global da substância branca e sinais de hiperintensidade inespecíficos da substância branca (39% dos casos), dilatação dos ventrículos cerebrais (32% dos casos) ou cistos noutras localizações cerebrais (14% dos casos) (Kolevzon 2014).

Nos doentes com Síndrome de Phelan-McDermid não existe, contudo, uma indicação formal para a realização periódica de RNM cerebral. Uma exceção existe para os doentes portadores de um cromossoma 22 em anel (devido ao seu risco para o desenvolvimento de neoplasias).

Mais ainda, sabe-se que a tiroide pode encontrar-se diminuída em aproximadamente 5 a 6% destes doentes (Sarasua et al. 2014). Um tamanho reduzido da tiroide pode condicionar alterações inespecíficas (tais como mudanças no comportamento, fadiga, alterações no trânsito intestinal, pele seca ou aumento do peso corporal) que, consequentemente, podem ser difíceis de reconhecer, particularmente em crianças com défice intelectual. Nesse sentido, é importante avaliar anualmente a função tiroideia destas, dado que estas alterações são facilmente corrigíveis.

## Comportamento durante a infância

A maioria das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid são alegres e sociáveis. Contudo, elas também são muito vulneráveis à frustração. Os momentos de maior descarga emocional são um desafio para os seus cuidadores. Muitos dos pais relatam que os filhos respondem bem a repreendas simples como são ignorar os maus comportamentos ou recompensar os comportamentos positivos com abraços ou atenção ao que estão a dizer. Algumas crianças não apreciam uma mudança constante de hábitos, sendo que uma rotina diária fixa ajuda a fazê-las sentirem-se mais seguras e protegidas (Phelan 2008; *Unique*). Além disso, algumas crianças apresentam dificuldades a processar determinados estímulos exteriores, como certos estímulos dolorosos ou verbais. Noutro ponto da escala, estas crianças podem ser um pouco mais sensíveis ao toque ou apresentar ataques de pânico em ambientes ruidosos ou com movimentos muitos bruscos (Phelan 2008; *Unique*).

Muitas crianças com Síndrome de Phelan-McDermid têm algumas características semelhantes às de crianças com Perturbação do Espectro do Autismo (PEA). Na literatura médica, tal é descrito em cerca de 50% a 75% das crianças (mais ou menos 25% de acordo com a experiência da *Unique*). Normalmente, estas crianças exibem dificuldades a manter um bom contacto visual, tendem a brincar sozinhas, demonstram dificuldade em interagir com outras crianças e apresentam ainda dificuldades a reconhecer as emoções das outras pessoas. Estas características estão presentes desde a idade escolar ou mais tarde ainda. Um diagnóstico adequado pode ser útil para que a família tenha acesso aos apoios necessários (Goizet 2000; Phelan 2008; *Unique*).

O estudo da *Unique* constatou ainda que 75% destas crianças realizam movimentos estereotipados ou repetitivos como acenar com as mãos (características que também podem ocorrer em crianças com PEA). Mastigar objetos não comestíveis é outra característica (mastigação que dura mais tempo que o normal e que envolve mastigar e chuchar as suas próprias roupas, brinquedos e os móveis de casa). Isto pode ser



contrariado usando uma borracha apropriada ou um mordedor. Podem ainda estar presentes nestas crianças bruxismo (acontece em cerca de três quartos destas) e comportamento agressivo contra outros (numa percentagem pequena) (Phelan 2001a; Phelan 2008; *Unique*). A presença de um comportamento hiperativo típico da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) também pode ocorrer.

"Ela é uma rapariga feliz. O seu comportamento não causa quaisquer problemas " - 3 anos e meio

"Ele consegue dar uma grande gargalhada e adora fazer piadas. Quando ele está alegre, agita os braços" - 4 anos

"Ele tem um grande senso de humor e consegue rir de forma muito contagiante. A vida é uma alegria para ele e ele traz muita alegria aos que o rodeiam. Ele balanceia muito e isso dificulta a alimentação nas horas da refeição" - 4 anos e meio

"Ela range muito os dentes. Uma vez, um dos dentes dela soltou-se assim: partiu-se ao meio. Ela é emocionalmente estável e é feliz. Atualmente, a alotriofagia (apetite para coisas não comestíveis como terra ou pedras) é o seu maior problema. Quando ela está aborrecida até as próprias roupas come"- 4 anos e meio

"Quando ele tem uma birra, segurá-lo com força e cantar para ele ajuda-o a acalmar-se." - 5 anos

"Ela é muito sensível ao som. Ela consegue ser muito sociável com pessoas estranhas, mas nem sempre percebe as respostas sociais das outras pessoas" - 6 anos

"Um dia bom para ele é quando tudo é bastante previsível e ele sabe sempre o que vai acontecer" - 6 anos e meio

"Ele está sempre a mexer-se" - 9 anos

"Ela é uma menina muito feliz e contente, mas às vezes ela fica muito frustrada e começa a agredir-se ou a puxar o seu próprio cabelo" - 9 anos e meio

"Ele é um rapaz calado e tímido, mas quando está mais contente consegue ser muito barulhento. Ele gosta de ter uma rotina fixa e fica muito ansioso se algo de diferente acontecer. Acontecimentos inesperadas ou lugares sobrelotados confundem-no muito" - 11 anos

"O seu comportamento é errático, mas geralmente controlável. Quando ela está aborrecida ou quando a rotina não é cumprida, ela perde o controlo" - 12 anos de idade

"Ela não tem nenhum problema de comportamento grave" - 13 anos de idade

## Comportamento na idade adulta

As perturbações do humor são mais comuns nos adultos com Síndrome de Phelan-McDermid, acontecendo nestes o mesmo que acontece na Doença bipolar: um humor muito alegre e ativo alternado com um humor mais sombrio e apático. Estas perturbações de humor podem ser graves. A farmacoterapia pode ajudar (como são exemplo os estabilizadores de humor) (Egger et al. 2016).

## Farmacoterapia para o neurodesenvolvimento e comportamento

Existem poucos estudos sobre o melhor tratamento farmacológico nas áreas do neurodesenvolvimento e do comportamento em crianças com Síndrome de Phelan-McDermid.

O Centro Especializado do Centro Médico e Universitário de Groningen investigou o efeito de um *spray* nasal de insulina para a estimulação do neurodesenvolvimento e do comportamento em crianças com Síndrome de Phelan-McDermid. Algumas crianças não demonstraram efeitos positivos, enquanto noutras isso foi evidente. Em todo o grupo de ensaio, registaram-se efeitos moderadamente positivos no seu neurodesenvolvimento,

particularmente nas competências da comunicação e do comportamento social. Com base nisto, este Centro Especializado oferece um tratamento experimental com o *spray* nasal de insulina a pais ou representantes legais que assim o desejem.

Outro tratamento mencionado na literatura médica consiste na injeção cutânea de IGF-1 (hormona Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1). Poucos foram os estudos realizados até agora que permitam afirmar o papel deste fármaco no neurodesenvolvimento e comportamento destas crianças.

As perturbações psiquiátricas na vida adulta (incluindo distúrbios do humor), requerem muitas vezes tratamento farmacológico. O ácido valpróico e os fármacos antipsicóticos atípicos são os fármacos mais frequentemente usados. Atualmente não existe qualquer preferência por um determinado fármaco ou combinação farmacológica, embora o conhecimento nesta área ainda seja muito limitado. Quando um distúrbio grave do humor não responde adequadamente a nenhum dos fármacos mencionados anteriormente, o tratamento com lítio pode ser considerado. Em algumas pessoas, este fármaco é capaz de repor o estado de humor basal do doente.

## Sono

Problemas com o sono ou distúrbios do sono são comuns em mais de 50% das crianças incluídas no estudo da *Unique*. A frequência de distúrbios do sono na literatura médica varia desde 15% a 88%. Os próprios distúrbios do sono variam desde hipersónia (sonolência diurna excessiva ou períodos de sono noturno maiores) a insónia (com problemas a adormecer ou despertares frequentes durante a noite). Na experiência da *Unique*, a insónia é o mais comum. Os pais relatam que as crianças apresentam dificuldades a adormecer ou então acordam frequentemente durante a noite. Algumas crianças precisam de dormir menos que outras. Fármacos indutores do sono são necessários num grupo inferior de crianças (Philippe 2008; *Unique*).

Estes distúrbios do sono podem derivar dum excesso de energia ou do facto de as crianças se sentirem aborrecidas. Estes são mais frequentes em crianças com Síndrome de Phelan-McDermid que sofrem de PEA concomitantemente. Além do mais, dificuldades a adormecer podem ser a consequência duma causa física, tal como um estado doloroso, apneia do sono, refluxo gastroesofágico, obstipação, questões com a dentição ou infeção dos ouvidos, do trato respiratório e do trato urinário. Quando existe uma agitação noturna que não é bem compreendida, deve-se excluir primeiro a possibilidade de epilepsia (noturna). Para tal, é necessário a realização de exames adicionais como um eletroencefalograma-vídeo num centro especializado em epilepsia. Os pediatras habituados a vigiar crianças com problemas semelhantes podem promover uma investigação médica mais avançada sobre as restantes causas para o distúrbio do sono bem como fornecer alguns conselhos médicos e prescrever um tratamento farmacológico adequado. Se os problemas persistirem, deverá ser considerada a referenciação destas crianças a um centro especializado nas patologias do sono.

"Ele acorda 2 a 3 vezes durante a noite" - 5 anos

"Ele levanta-se muitas vezes da cama antes de conseguir adormecer. Durante a noite ele acorda frequentemente e levanta-se da cama, sendo preciso trancá-lo no quarto" - 9 anos

"Ele adormece bem e não precisa de muitas horas de sono por noite" - 10 anos e meio

## Puberdade e idade fértil

A puberdade começa na idade habitual e prossegue ao mesmo ritmo das crianças da mesma idade. Numa das meninas seguidas pelo estudo da *Unique*, a puberdade

começou marcadamente mais cedo (por volta dos 6 anos de idade). A fecundidade nas pessoas com Síndrome de Phelan-McDermid parece estar conservada. Contudo, a maioria dos doentes não terá filhos.

## Expectativa de vida

A maioria destes doentes apresentam uma expectativa de vida semelhante ao da restante população geral. Apesar disso, ainda são conhecidos poucos adultos com Síndrome de Phelan-McDermid e com mais de 50 anos de idade, dado que o diagnóstico desta condição não era tecnicamente possível até muito recentemente.

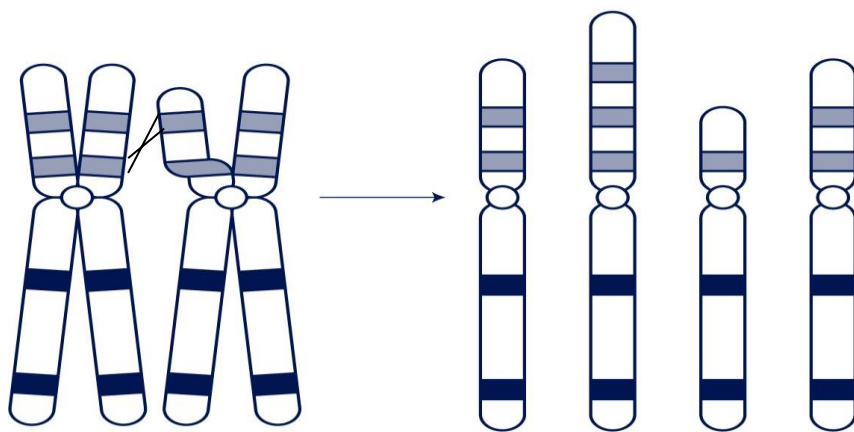
## Porque é que isto aconteceu?

Por vezes a deleção da região 22q13 associada à síndrome de Phelan-McDermid é transmissível de geração em geração. A análise dos cariótipos dos pais permite averiguar esta possibilidade, quer através da técnica citogenética FISH ou através dos *arrays* para SNP's (que no seu conjunto, detetam pequenas porções do cromossoma 22 em falta que o cariótipo convencional pode não ser capaz).

Cerca de 80% dos pais apresentam um cariótipo normal, concluindo-se que a alteração genética do filho surge *de novo*. Nestes casos, a probabilidade de recorrência numa futura gravidez é muito reduzida.

Em cerca de 10% das famílias, a deleção da região 22q13 resulta de uma translocação ao nível dos cromossomas de um dos pais que leva a que uma porção do cromossoma 22 se encontre localizada noutro cromossoma não homólogo. A isto dá-se o nome de translocação equilibrada pelo facto desta troca não condicionar uma perda de material genético (ou seja, o que se sucede é uma reorganização do material genético como um todo sem haver perda ou ganho de material). No caso de uma translocação equilibrada, o progenitor tipicamente não manifesta sintomas relativos a esta translocação. No entanto, questões de infertilidade podem surgir caso este pretenda ter filhos. Em geral, uma translocação equilibrada é um evento relativamente frequente, ocorrendo em cerca de 1 em cada 500 pessoas.

Assim, os pais que transportem uma translocação equilibrada entre o cromossoma 22 (contendo a região 22q13) e um outro cromossoma apresentam um risco aumentado de conceber uma criança com Síndrome de Phelan-McDermid nas gravidezes subsequentes. Nestes contextos, existe ainda o risco de que a mesma translocação possa estar presente noutros membros da família. Nesse sentido, podem ser realizados testes genéticos que identificam ou descartam esta possibilidade.



Por fim, em cerca de 10% das famílias, a deleção da região 22q13 pode resultar da existência de um cromossoma 22 em anel. Um cromossoma 22 em anel ocorre tipicamente *de novo*, mas estão descritos casos em que um progenitor saudável apresentava um cromossoma 22 em anel numa pequena fração das células do seu corpo (onde se incluem os gametas). A esta possibilidade dá-se o nome de mosaicismo germinativo, sendo a taxa de recorrência destes casos em futuras gravidezes superior à da população geral. A pesquisa de mosaicismo do cromossoma 22 em anel é possível através da referenciação do casal a um Serviço de Genética Clínica.

Como progenitor, não existe nada que se possa fazer para prevenir a ocorrência de uma deleção da região 22q13. Isto não é culpa de ninguém, é apenas o curso natural da natureza.

## Pode acontecer de novo?

A probabilidade de gerar outra criança com Síndrome de Phelan-McDermid depende dos resultados dos testes genéticos realizados à criança e aos pais. Os pais podem questionar um Médico geneticista sobre a sua probabilidade enquanto casal de conceber um segundo filho com a mesma síndrome. Os pais de uma criança com esta síndrome podem solicitar Diagnóstico Pré-Natal (DPN), quer através da biópsia das vilosidades coriônicas quer através da amniocentese, para determinar a condição genética do feto. Para além disso, é possível realizar uma seleção de embriões (Teste Genético Pré-implantação, TGP) nos casos em que a taxa de recorrência se encontra claramente aumentada. No TGP fertiliza-se um óvulo com um espermatozoide do pai num tubo de ensaio. Os embriões gerados com um cariótipo normal são selecionados e introduzidos no útero da mãe. Em Portugal, existe num centro público que disponibiliza esta possibilidade de TGP a casais que o pretendam.

Se os pais preferirem, por outro lado, uma gravidez espontânea, existe ainda a possibilidade de realizarem DPN durante o decurso da gravidez para que possam fazer uma escolha tendo por base todas as informações possíveis.

## Organização dos cuidados de saúde em Portugal

A maioria das crianças com Síndrome de Phelan-McDermid apresentam um seguimento multidisciplinar desde muito novas, onde se inclui fisioterapeutas, terapeutas da fala, médico de família, pediatras, médicos geneticistas, neurologistas e fisiatras, entre outros. As normas internacionais recomendam ainda que cada criança seja acompanhada por um médico que coordene todos os cuidados de saúde que esta necessite. Até aos 18 anos de idade, este papel é desempenhado habitualmente pelo pediatra. A partir dos 18 anos, esta função pode ser transferida, por exemplo, para o médico de família. Quando surgem questões mais complexas, estes doentes podem ainda ser referenciados a uma consulta de Genética Médica.

## Notas



## Apoio e informação



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Grupo de Apoio às Alterações Cromossómicas Raras, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey, RH8 9EE. Reino Unido Tel: +44(0)1883 723356  
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Torne-se um membro da Unique e mantenha contato com outras famílias, recebendo informações e suporte. A atividade da Unique depende exclusivamente de doações. Se puder, faça por favor uma doação através do nosso site [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate).  
Por favor, ajude-nos a ajudar!

Síndrome de Phelan-McDermid e Fundação para a deleção 22q13  
Greenwood Genetic Center, 6 Doctors Drive, Greenville, SC 29605 USA  
[www.22q13.org](http://www.22q13.org)



VGnetwerken

VGnetworks [www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)  
[m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl](mailto:m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl)



Erfocentrum  
[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)  
[info@erfocentrum.nl](mailto:info@erfocentrum.nl)



VKGN  
[www.vkgn.nl](http://www.vkgn.nl)  
[secretariaat@vkgn.org](mailto:secretariaat@vkgn.org)

## Clínica de Alterações cromossómicas UMC Groningen

Telefone (050) 361 72 29

[http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken\\_medgen/chromosomepoliclinic/Pages/default.aspx](http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomepoliclinic/Pages/default.aspx)

[klin.genetica@umcg.nl](mailto:klin.genetica@umcg.nl)

## Clínica de Doenças raras Radboudumc

<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>

[erfelijkheid@umcn.nl](mailto:erfelijkheid@umcn.nl)

## Clínica de Dismorfologia LUMC

<https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/dismorfologia-doenca>

[secretariaat.kg@lumc.nl](mailto:secretariaat.kg@lumc.nl)

A Unique dispõe de uma lista de sites de outras organizações que pode ajudar as famílias a encontrar novas informações. Isto não significa que concordemos ou que sejamos responsáveis pela informação contida nesses websites.

Estes websites não substituem uma consulta médica com um Médico geneticista. Uma consulta com um Médico geneticista ou pediatra é essencial para esclarecer qualquer dúvida relacionada com o diagnóstico, tratamento ou doença do seu filho. Todas as famílias têm direito a isso. A informação reunida aqui corresponde à melhor informação disponível à data de publicação deste panfleto. A informação compilada pela *Unique* foi verificada pela Dra Katy Phelan, Greenwood Genetic Center, EUA e pelo Professor Maj Hulten BSc, PhD, MD, FRCPath, Professor de Genética Médica, Universidade de Warwick, Reino Unido 2008. 2005 Versão 1 (PM). 2008 Versão 2 (SW).

A atualização de 2016 envolveu a Dra. Saskia van der Crabben (Médica geneticista), Dr. Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), Prof. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) e Drs. Mieke van Leeuwen (VGnetworks), agradecendo ainda a Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainings), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) e Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

Prof. Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen), Dr. Martijn de Groot (UMC Groningen) e Dra. Anne Dijkema (Médica interna na área do Neurodesenvolvimento) estiveram envolvidos na actualização de 2020.

Direitos de Autor © Unique 2020



A tradução portuguesa deste panfleto foi possível graças à contribuição do Dr. Diogo Fernandes da Rocha, MD – CHUSJ.

Grupo de Apoio às Alterações Cromossómicas Raras  
Registado na Inglaterra e no País de Gales



Projectmanagement en trainingen



Número de Caridade 1110661

Número da Empresa 5460413