

Relato de caso de paciente com suposta Displasia Frontonasal: A complexidade de diagnosticar

Case report of a patient with supposed Frontonasal Dysplasia: The complexity of diagnosing

Reporte de caso de un paciente con supuesta Displasia Frontonasal: La complejidad del diagnóstico

Recebido: 01/02/2024 | Revisado: 17/02/2024 | Aceitado: 19/02/2024 | Publicado: 22/02/2024

Aline Nardelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-1359>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: alinenardellibio@gmail.com

Larissa Valéria Laskoski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8185-3790>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: larissalaskoski@gmail.com

Ana Cláudia Mahl Brum

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4478-5841>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: ana.brum@unioeste.br

Luciana Paula Grégio d'Arce

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8428-5319>
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil
E-mail: luciana.rodrigues2@unioeste.br

Resumo

A displasia frontonasal representa um conjunto de malformações que afetam os olhos, o nariz e a região frontal da face. Neste estudo o objetivo foi relatar o caso clínico de um paciente do sexo masculino 46,XY, que apresentou características da displasia frontonasal, com malformações de face e crânio, bem como a dificuldade de diagnóstico correto. O paciente apresentou malformação congênita do tubo neural (encefalocele esfenotmoidal), agenesia do corpo caloso, espasmo infantil, cicatriz coriorretiniana, anomalias craniofaciais incluindo: fissura pré-forame incompleta mediana, fissura rara de Tessier 0-14, colpocefalia, retrusão do meio da face, narina antevertida; atraso no desenvolvimento motor, redução da acuidade visual (estrabismo convergente no olho esquerdo), disfagia em fase oral, telangiectasias nas bochechas e na porção posterior da perna, autismo, fimose, bexiga neurogênica, pé varo corrigido com tala. A etiologia não foi definida, devido à complexidade diagnóstica e a acessibilidade a exames genéticos, mas o paciente apresenta uma condição bem definida dentro do espectro de displasias frontonasais: agenesia de corpo caloso, encefalocele basal, anomalias oculares e fissura da linha média. Neste caso, o aconselhamento genético leva à família ao conhecimento acessível sobre a condição de forma que possa contribuir no empoderamento e no acesso a tratamentos que melhorem a saúde integral do paciente.

Palavras-chave: Anormalidades craniofaciais; Encefalocele; Aconselhamento genético.

Abstract

Frontonasal dysplasia represents a set of malformations that affect the eyes, nose and frontal region of the face. In this study, the objective was to report the clinical case of a 46,XY male patient, who presented characteristics of frontonasal dysplasia, with malformations of the face and skull, as well as the difficulty of correct diagnosis. The patient presented with congenital malformation of the neural tube (sphenothmoidal encephalocele), agenesis of the corpus callosum, infantile spasm, chorioretinal scar, craniofacial anomalies including: incomplete median preforamen cleft, rare Tessier cleft 0-14, colpocephaly, midface retrusion, anteverted nostril; delay in motor development, reduced visual acuity (convergent strabismus in the left eye), dysphagia in the oral phase, telangiectasias in the cheeks and posterior portion of the leg, autism, phimosis, neurogenic bladder, varus foot corrected with a splint. The etiology has not been defined, due to the diagnostic complexity and accessibility to genetic tests, but the patient presents a well-defined condition within the spectrum of frontonasal dysplasias: agenesis of the corpus callosum, basal encephalocele, ocular anomalies and midline fissure. In this case, genetic counseling provides the family with accessible knowledge about the condition so that it can contribute to empowerment and access to treatments that improve the patient's overall health.

Keywords: Craniofacial abnormalities; Encephalocele; Genetic counseling.

Resumen

La displasia frontonasal representa un conjunto de malformaciones que afectan los ojos, la nariz y la región frontal de la cara. En este estudio el objetivo fue reportar el caso clínico de un paciente masculino 46,XY, quien presentó características de displasia frontonasal, con malformaciones de cara y cráneo, así como la dificultad de un diagnóstico correcto. El paciente presentó malformación congénita del tubo neural (encefalocele esfenoidal), agenesia del cuerpo calloso, espasmo infantil, cicatriz coriorretiniana, anomalías craneofaciales que incluyen: hendidura incompleta del preforamen mediano, rara hendidura de Tessier 0-14, colpocefalia, retrusión de la parte media de la cara, fosa nasal antevertida; retraso en el desarrollo motor, agudeza visual reducida (estrabismo convergente en ojo izquierdo), disfagia en fase oral, telangiectasias en mejillas y porción posterior de pierna, autismo, fimosis, vejiga neurogénica, pie en varo corregido con férula. La etiología no ha sido definida, debido a la complejidad diagnóstica y accesibilidad a las pruebas genéticas, pero el paciente presenta una condición bien definida dentro del espectro de las displasias frontonasales: agenesia del cuerpo calloso, encefalocele basal, anomalías oculares y fisura de la línea media. En este caso, el asesoramiento genético proporciona a la familia un conocimiento accesible sobre la enfermedad para que pueda contribuir al empoderamiento y acceso a tratamientos que mejoren la salud general del paciente.

Palabras clave: Anomalías craneofaciales; Encefalocele; Asesoramiento genético.

1. Introdução

A displasia frontonasal compreende um conjunto de anormalidades que afetam os olhos, o nariz e a região frontal da face. As manifestações clínicas são muito variáveis e incluem hipertelorismo ocular, base nasal larga, ausência de ponta nasal, fissura facial mediana afetando o nariz e/ou o lábio superior, implantação de cabelos em “V” frontal (também chamado “bico de viúva”) e crânio bífido oculo anterior (Sedano et al., 1970). Os defeitos da linha média craniofacial se apresentam com uma ampla expressão de fenótipos e entidades clínicas que podem ser amplamente definidas como displasias frontonasais, mas são fundamentalmente defeitos do desenvolvimento da crista neural craniana (Farlie et al., 2016). Geralmente as crianças têm resultados favoráveis do neurodesenvolvimento, podem apresentar dificuldades de aprendizagem, problemas comportamentais e/ou deficiências de fala e linguagem (Richieri-Costa et al., 2004).

O diagnóstico pode ser clínico por suas características físicas serem detectadas facilmente (Rüegg et al., 2019, Lourenço et al., 2021) mas devido a variedade fenotípica, o exame genético pode ser benéfico (Ainuz et al., 2021). Neste estudo o objetivo foi relatar o quadro clínico de uma criança do sexo masculino, 46,XY apresentando características da displasia frontonasal, e com indefinição no diagnóstico devido à dificuldade na realização dos exames genéticos, visando esclarecer a condição.

2. Metodologia

O presente artigo refere-se a um estudo observacional descritivo, do tipo relato de caso, conforme Merchán-Hamnn e Tauil (2021) sobre um menino com suspeita de diagnóstico de Displasia Frontonasal. Os dados coletados foram acessados através do prontuário do paciente vinculado a um centro de anomalias craniofaciais. Também foram utilizadas informações levantadas durante o acompanhamento do caso, através de consulta com o paciente e sua mãe. A pesquisa foi desenvolvida após a família assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) de acordo com Resolução 466/12 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Ética. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Unioeste, CAAE: 36452320.0.0000.0107, parecer nº 5.384.003.

3. Relato de Caso

Paciente de 7 anos, sexo masculino, pardo, estudante, brasileiro. Primeiro filho, idade dos pais na gestação: mãe 35 anos e pai com 55 anos; não consanguíneos. A mãe apresentou durante a gestação pressão alta, anemia, tomou sulfato ferroso e ácido fólico, sorologia negativa. Paciente nasceu pré-termo de 26 semanas, parto cesárea por anidrmnia, e presença de prolapso de cordão umbilical. Nasceu dentro do tamanho adequado para a idade gestacional (AIG), estatura não informada,

apneico e hipotônico, apgar 3/8, peso de 815g. Foi entubado e mantido em ventilação mecânica por 41 dias, recebeu transfusão de concentrado de hemácias, permaneceu internado por 90 dias. Após 2 dias de alta, apresentou dois episódios de apneia, e permaneceu internado por mais 15 dias. Durante a internação apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada, a qual mesmo com medicação ocorreu em outros momentos. Paciente apresentando malformação congênita do tubo neural (encefalocele esfenotmoidal), agenesia do corpo caloso, espasmo infantil, cicatriz coriorretiniana com alteração estrutural no nervo óptico, fissura labial pré-forame incompleta mediana, fissura rara de Tessier 0-14, ponte nasal ampla, hipertelorismo ocular, colpocefalia, retrusão de face média, narina antevertida, atraso no desenvolvimento motor, redução da acuidade visual (estrabismo convergente no olho esquerdo), disfagia em fase oral, telangiectasias nas bochechas e na porção posterior da perna, autismo, transtorno desafiador opositor, fimose, bexiga neurogênica, pé varo corrigido com órtese. O paciente passou por cirurgia de correção da encefalocele esfenotmoidal (craniotomia) apresentou três paradas cardiorrespiratórias e necessitou de reanimação, com boa evolução. Realizou quatro procedimentos de nasofibrosopia para correção de fístulas meníngeas e correção cirúrgica da fenda labial mediana. O cariótipo do paciente foi realizado e apresentou resultado 46,XY, normal para sexo masculino; e também, um painel genético parte de um projeto de pesquisa, o qual analisou por sequenciamento, aproximadamente 100 genes, dentre eles, o gene ZSWIM6.

4. Resultados e Discussão

A displasia frontonasal é uma condição que apresenta dificuldade na elucidação da etiologia e do diagnóstico clínico. Isso reflete a complexidade de eventos envolvidos na formação da região craniofacial. Considera-se que a região do osso calvário apresenta uma das sequências mais complexas de eventos de desenvolvimento em embriologia, com linhagens de tecidos distintos (Liao et al., 2022). Na busca de entender a condição do presente paciente, o caso foi discutido em equipe. Quando analisadas as características craniofaciais do paciente, somado ao resultado de tomografia dos seios paranasais que confirmou a encefalocele esfenotmoidal, levantou-se a suspeita diagnóstica de Displasia Frontonasal.

As encefaloceles congênitas ocorrem quando o conteúdo intracraniano hernia através de um defeito ósseo na base do crânio. Essas lesões podem ocorrer quando o neuroporo rostral não fecha completamente devido ao contato das meninges e do ectoderma (Gallagher et al., 2023). Encefaloceles empurraram os limites de uma pequena cavidade nasal e o efeito de massa pode levar à dilatação dos ossos nasais (Thompson et al., 2020), e podem explicar as alterações craniofaciais, pois essa malformação geralmente está acompanhada de outras deformidades de face e do sistema nervoso central, incluindo a agenesia do corpo caloso (Achar; Dutta, 2016).

Existem registros de mutações nos genes homeobox ALX1, ALX3 e ALX4 (Bertola et al., 2013) e TGIF para fenótipos de displasia frontonasal, mas nem todos os pacientes apresentam uma dessas alterações (Ribeiro-Bicudo et al., 2012). Em um gêmeo monozigótico portador de características semelhantes às encontradas no paciente em exame de microarray cromossômico e sequenciamento completo do exoma, não foram detectadas variantes patogênicas (Virupakshaiah et al., 2023). Em um feto com quadro clínico de encefalocele e displasia frontonasal, a análise do gene ALX1 não demonstrou alterações (Bertola et al., 2013). Várias formas de displasia frontonasal sindrômica foram descritas (Lehalle et al., 2017), dentre elas a displasia frontonasal acromélica, determinada por uma mutação heterozigota no gene ZSWIM6 (KIAA1577), localizado no cromossomo 5q12.1 (Farlie et al., 2016). Entretanto, no paciente em estudo, o exame de sequenciamento genético não demonstrou variantes patogênicas, o que afastou a possibilidade do diagnóstico de Displasia Frontonasal Acromélica. Existem 239 genes mais fortemente expressos durante o desenvolvimento craniofacial (Yankee et al., 2023), e genes que estão associados na formação e fusão óssea que podem ser genes candidatos a investigação (Ye et al., 2022). O gene KCTD15, por exemplo, causa uma síndrome de displasia frontonasal distinta (Miller et al., 2024). Uma inserção não codificante em GRHL2 causa superexpressão genética e múltiplas anomalias estruturais, incluindo fenda palatina, espinha bífida e encefalocele

(Crane-Smith et al., 2023). Ademais, existem reguladores epigenéticos que controlam o destino da linhagem osteogênica e a formação óssea que não são completamente elucidadas (Dashti et al., 2024).

A falta da definição do diagnóstico reflete no tratamento do paciente. Foram relatados poucos casos de displasia frontonasal, devido a isso, os planos de tratamento ainda não estão bem estabelecidos (Lee et al., 2019). O paciente apresenta 7 anos de idade, e ainda não possui um diagnóstico genético que poderia auxiliar na conduta do tratamento, pois as deformidades faciais resultantes da displasia frontonasal têm o potencial de influenciar negativamente a saúde psicossocial e a qualidade de vida do e sua família (Ainuz et al., 2021). No Brasil, os exames genéticos são caros e através do Sistema Único de Saúde (SUS), ainda são pouco acessíveis à população, tendo filas extensas para consulta com geneticista e para a realização dos exames, o que dificulta e atrasa os diagnósticos que necessitam destes exames para confirmação. O atraso no diagnóstico pode levar a custos mais elevados no tratamento, pois o tratamento correto e precoce pode diminuir a necessidade de internamentos, de consulta em setores de alta complexidade da saúde e das terapias envolvidas na melhora da condição do paciente.

Apesar de não haver uma etiologia definida, parece haver uma combinação de características observadas em vários pacientes. Richieri-Costa et al. (2004) sugeriram que a condição similar a aqui relatada é clinicamente homogênea e fenotipicamente pode ser definida como displasia frontonasal, agenesia de corpo caloso, encefalocele basal e anomalias oculares. Ribeiro-Bicudo et al. (2012) corroboraram esses dados e incluíram a essa combinação, a fissura labial mediana e afirmaram ser uma síndrome bem definida dentro do espectro de displasia frontonasal.

5. Conclusão

O paciente apresenta suspeita de displasia frontonasal, apesar da dificuldade na obtenção de exames genéticos que comprovem sua condição e a etiologia da mesma. Com a incerteza do diagnóstico, torna-se difícil o aconselhamento genético, a família fica sem informações concretas pertinentes ao caso e seu prognóstico bem como o tratamento ocorre sem uma direção específica, tornando-se mais caro e amplo. O exoma é recomendável, para ajudar a esclarecer a condição do paciente. Devido à raridade das displasias frontonasais, sua expressividade variável e sua etiologia complexa, se torna mais difícil estabelecer um diagnóstico, portanto, é necessário novas revisões que englobem todos os termos utilizados para definir a displasia frontonasal e orientar novas pesquisas.

Referências

- Achar, S. V., & Dutta, H. K. (2016). Sincipital encephaloceles: a study of associated brain malformations. *Journal of clinical imaging science*, 6(2), 1-5. 10.4103/2156-7514.183040
- Ainuz, B. Y., Wolfe, E. M., & Wolfe, S. A. (2021). Surgical management of a mild case of frontonasal dysplasia: a case report and review of literature. *Cureus*, 13(1), 1-5. 10.7759/cureus.12821
- Bertola, D. R., Rodrigues, M. G., Quaio, C. R., Kim, C. A., & Passos-Bueno, M. R. (2013). Vertical transmission of a frontonasal phenotype caused by a novel ALX4 mutation. *American journal of medical genetics Part A*, 161(3), 600-604. 10.1002/ajmg.a.35762.
- Crane-Smith, Z., De Castro, S. C., Nikolopoulou, E., Wolujewicz, P., Smedley, D., Lei, Y., & Greene, N. D. (2023). A non-coding insertional mutation of Grhl2 causes gene over-expression and multiple structural anomalies including cleft palate, spina bifida and encephalocele. *Human Molecular Genetics*, 32(17), 2681–2692. 10.1093/hmg/ddad094.
- Dashti, P., Lewallen, E. A., Gordon, J. A., Montecino, M. A., Davie, J. R., Stein, G. S., & van Wijnen, A. J. (2024). Epigenetic regulators controlling osteogenic lineage commitment and bone formation. *Bone*, 117043. 10.1016/j.bone.2024.117043.
- Farlie, P. G., Baker, N. L., Yap, P., & Tan, T. Y. (2016). Frontonasal dysplasia: towards an understanding of molecular and developmental aetiology. *Molecular syndromology*, 7(6), 312-321. 10.1159/000450533.
- Gallagher, L., Ray, A., & Gudis, D. A. (2023). Congenital Encephaloceles. In *Skull Base Reconstruction: Management of Cerebrospinal Fluid Leaks and Skull Base Defects* (pp. 177-189). Cham: Springer International Publishing.
- Lee, S. I., & Joo, H. S. (2019). Frontonasal dysplasia: A case report. *Archives of Craniofacial Surgery*, 20(6), 397-400. 10.7181/acfs.2019.00570.

- Lehalle, D., Altunoglu, U., Bruel, A. L., Arnaud, E., Blanchet, P., Choi, J. W., & Faivre, L. (2017). Clinical delineation of a subtype of frontonasal dysplasia with creased nasal ridge and upper limb anomalies: Report of six unrelated patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(12), 3136-3142. 10.1002/ajmg.a.38490.
- Liao, J., Huang, Y., Wang, Q., Chen, S., Zhang, C., Wang, D., & Chen, G. (2022). Gene regulatory network from cranial neural crest cells to osteoblast differentiation and calvarial bone development. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(3), 158. 10.1007/s00018-022-04208-2.
- Lourenço, C., Godinho, C., Marinho, M., Melo, M., Nogueira, R., & Valente, F. (2021). Prenatal diagnosis of isolated frontonasal dysplasia: A case report. *Journal of Clinical Ultrasound*, 49(2), 145-148.
- Merchán-Hamann, E., & Tauil, P. L. (2021). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30(1), 1-13. 10.1590/s1679-49742021000100026.
- Miller, K. A., Walma, D. A. C., Pinkas, D. M., Tooze, R. S., Bufton, J. C., Richardson, W., & Bullock, A. N. (2024). BTB domain mutations perturbing KCTD15 oligomerisation cause a distinctive frontonasal dysplasia syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 0, 1-12. 10.1136/jmg-2023-109531
- Ribeiro-Bicudo, L. A., Queizi, R. G., Guion-Almeida, M. L., Legnaro, C., & Richieri-Costa, A. (2012). Exclusion of mutations in TGIF, ALX3, and ALX4 genes in patients with the syndrome of frontonasal dysgenesis, callosal agenesis, basal encephalocele, and eye anomalies. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158(5), 1233-1235. 10.1002/ajmg.a.35305
- Richieri-Costa, A., & Guion-Almeida, M. L. (2004). The syndrome of frontonasal dysplasia, callosal agenesis, basal encephalocele, and eye anomalies—phenotypic and aetiological considerations. *International Journal of Medical Sciences*, 1(1), 34-42. 10.7150/ijms.1.34
- Rüegg, E. M., Bartoli, A., Rilliet, B., Scolozzi, P., Montandon, D., & Pittet-Cuénod, B. (2019). Management of median and paramedian craniofacial clefts. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 72(4), 676-684. 10.1016/j.bjps.2019.01.001
- Sedano, H. O., Cohen, M. M., Jirasek, J., & Gorlin, R. J. (1970). Frontonasal dysplasia. *The Journal of pediatrics*, 76(6), 906-913. 10.1016/s0022-3476(70)80374-2
- Thompson, H. M., Schlosser, R. J., Walsh, E. M., Cho, D. Y., Grayson, J. W., Karnezis, T. T., & Woodworth, B. A. (2020). Current management of congenital anterior cranial base encephaloceles. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 131, 109868. 10.1016/j.ijporl.2020.109868
- Virupakshaiah, A., Teixeira, S. R., Sotardi, S., Liu, G., & Agarwal, S. (2023). Frontonasal Dysplasia: A Diagnostic Challenge with Fetal MRI in Twin Pregnancy. *Child Neurology Open*, 10, 1-4. 10.1177/2329048X231157
- Yankee, T. N., Oh, S., Winchester, E. W., Wilderman, A., Robinson, K., Gordon, T., & Cotney, J. (2023). Integrative analysis of transcriptome dynamics during human craniofacial development identifies candidate disease genes. *Nature Communications*, 14(1), 4623. 10.1038/s41467-023-40363-1.
- Ye, Y., Jiang, Z., Pan, Y., Yang, G., & Wang, Y. (2022). Role and mechanism of BMP4 in bone, craniofacial, and tooth development. *Archives of Oral Biology*, 140, 105465. 10.1016/j.archoralbio.2022.10546.