NASCER E CRESCER
revista de pediatria do centro hospitalar do porto
28 de março de 2014, suplemento I

P-05

CRANIOFRONTONASAL SYNDROME: CASE REPORT

Gabriela Soares[1], Natália Tkachenko[1], Ana Maria Fortuna[1,2]

[1] Unidade de Genética Médica, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto E.P.E., Porto, Portugal;

[2] Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, ICBAS-UP

gabriela.soares@chporto.min-saude.pt

Background: Craniofrontonasal syndrome (CFNS, MIM #304110) is a very rare X-linked developmental malformation, caused by mutations in the *EFNB1* gene, located at Xq13.1.It was first identified as a subgroup of frontonasal dysplasia by Cohen in 1979. The incidence values that were reported ranged from 1:100.000 to 1:120.000. Heterozygous females have craniofrontonasal dysplasia (CFND) and occasionally extracranial manifestations including midline defects and skeletal abnormalities, whereas hemizygous males show no or only mild features such as hypertelorism and rarely show cleft lip or palate.

Methods: Following first description of the syndrome, approximately 180 additional cases have been published in medical literature. We report here on an additional case of a Portuguese girl with CFNS. We compared the clinical features of the previously published cases of craniofrontonasal syndrome with our case.

Results: Common findings in all reports, including our case, are coronal craniosynostosis, craniofacial asymmetry, hypertelorism, downslanting palpebral fissures, broad bifid nose, malocclusion and longitudinally grooved fingernails. Craniofrontonasal syndrome was confirmed in this patient by molecular analysis of *EFBN1* gene which was excluded in her father.

Discussion: CFNS shows a phenotypic pattern not usually seen in X-linked disorders, as heterozygous females are more severely affected than hemizygous males. Mutations in *EFNB1* are the cause of CFNS in the majority of patients, with a mutation detection rate of 92%. CNFS's clinical manifestations are sex dependent, with multiple skeletal malformations in affected females and mild or no malformations in male carriers. X-inactivation is proposed to explain the more severe outcome in heterozygous females, as this leads to functional mosaicism for cells with differing expression of *EFNB1*, generating abnormal tissue boundaries — a process that cannot occur in hemizygous males. Our report discusses a patient with clinical characteristics consistent with CNFS and in whom a de novo *EFNB1* mutation was demonstrated. Postzygotic mutation leading to somatic/germline mosaicism in the first generation is a relatively common feature of this condition and could not be excluded in the father, who had mild hypertelorism. This issue and its implications in recurrence risk were discussed with the couple.

P-06

TRANSLOCAÇÃO (X;10) APARENTEMENTE EQUILIBRADA *DE NOVO* NO SEXO FEMININO: CASO CLÍNICO

Natália Tkachenko[1], Gabriela Soares[1], Maria da Luz Silva[2], Teresa Martins[3], Ana Maria Fortuna,[1,4]

[1] Unidade de Genética Médica, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto E.P.E., Porto, Portugal;

[2] Unidade de Citogenética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto E.P.E., Porto, Portugal;

[3] Serviço de Neonatologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal;

[4] Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, ICBAS-UP

natalia.tkachenko@chporto.min-saude.pt

Introdução: A translocação é uma anomalia cromossómica que envolve quebras de dois cromossomas diferentes com uma troca dos segmentos. Essa alteração pode ser equilibrada ou desequilibrada, ocorrer de novo ou ser herdada. Geralmente, um portador de translocação equilibrada não apresenta anomalias fenotípicas devidas a alteração cromossómica, exceto um risco acrescido de anormalidades reprodutivas, incluindo infertilidade, abortamentos de repetição e descendência com malformações e/ou atraso mental. A translocação equilibrada entre o cromossoma X e um autossoma, no sexo feminino, é uma situação específica. Uma vez que um dos cromossomas X das mulheres se encontra inativado, uma translocação envolvendo o cromossoma X num indivíduo do sexo feminino, mesmo aparentemente equilibrada, pode originar patologia por inativação do segmento autossómico localizado no cromossoma X se este estiver inativado.

Caso clínico: Apresentamos um caso clínico de uma menina de 2 anos que foi referenciada à nossa consulta de Genética por apresentar atraso do desenvolvimento psicomotor e dismorfia craniofacial e ter sido detetada uma translocação aparentemente equilibrada envolvendo os cromossomas X e 10 que ocorreu de novo. Cariótipo: 46,X,t(X;10)(p11.23;q11.21)dn. O estudo da inativação do cromossoma X no sangue revelou um desvio completo a favor do cromossoma X normal.

Discussão: Uma translocação aparentemente equilibrada entre os cromossomas X e autossoma envolve o fenómeno de inativação do X. No caso da inativação do cromossoma X envolvido na translocação, este fenómeno pode originar uma deleção funcional do segmento autossómico. O fenótipo dos doentes descritos na literatura com deleções do segmento terminal 10q é semelhante ao do nosso caso, o que aponta para que o cromossoma X derivado desta translocação possa estar inativo noutros tecidos, especialmente SNC, e seja a causa dos problemas da menina, uma vez que originaria uma deleção funcional do segmento 10q11.21 a qter.