

Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM SÍNDROME DE NAGER

Catarina Amorim Baccharini Pires¹; Ludmila Marcelle Santos Sousa²

¹UNIVAÇO, Ipatinga, Brasil

catarina.pires@univaco.edu.br

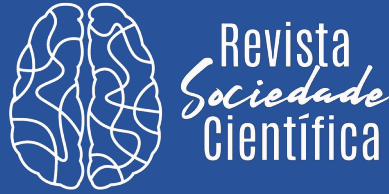
²UNEC, Caratinga, Brasil

ludmilasantossousa2018@gmail.com

RESUMO

A síndrome de Nager, ou disostose acrofacial tipo 1 (AFD1), é uma síndrome de malformação no avanço do primeiro e segundo arcos branquiais e anomalias apendiculares, apresenta principalmente micrognatia acentuada, constrictões anulares dos membros superiores e inferiores, fendas palpebrais horizontalizadas e provável surdez neurossensorial. Mutações no gene SF3B4, que codifica um componente do spliceossomo, são uma das principais causas de Nager. Este estudo tem como objetivo apresentar um caso dessa síndrome, por meio de prontuários e banco de dados, além de relatar suas características, por meio de revisão literária. Concomitantemente, busca ressaltar a importância do diagnóstico genético e da intervenção cirúrgica. Além de evidenciar o valor do seguimento clínico desde o nascimento junto com trabalho multidisciplinar, para o desenvolvimento e tratamento do paciente. Ademais, a apresentação desse caso tem o intuito de reforçar a necessidade de mais discussões, estudos e pesquisa sobre essa síndrome, uma vez que existe pouca literatura disponível, principalmente na língua portuguesa. Portanto, espera-se que com este estudo, expor as características de uma síndrome rara e diferenciá-la das demais disostoses acro-faciais.

Palavras-chave: Disostose acrofacial; malformação de membros pré-axiais; traqueostomia; micrognatia.



1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Nager, ou disostose acrofacial tipo 1 (AFD1), é uma síndrome rara de malformação múltipla caracterizada por hipoplasia dos derivados do primeiro e segundo arcos branquiais e anomalias apendiculares com envolvimento variável do raio radial ou axial. Durante décadas, a base molecular da AFD1 permaneceu desconhecida, sendo que frequentemente os casos ocorrem esporadicamente e raramente agrupados em famílias e, portanto, sendo compatível com transmissão autossômica dominante e recessiva [2].

Além disso, essa síndrome faz parte das anomalias craniofaciais, que são responsáveis por aproximadamente um terço dos defeitos congênitos, isso demonstra a complexidade no desenvolvimento da cabeça e da face, pois depende de uma população multipotente e migratória de células da crista neural, que geram a grande parte dos ossos e da cartilagem da face e do crânio [10].

De igual maneira, vale ressaltar que a maioria dos casos é esporádica, porém há casos de padrões de herança autossômico dominante e autossômico recessivo foram relatados. As características da síndrome de Nager abrigam uma deleção da região 1q12-q21.1 ou q21.3, que engloba o gene SF3B4, que codifica SF3B4, um componente proteico do spliceossomo, que remove íntrons do pré-mRNA transcrito. Os mecanismos pelos quais essas mutações no gene SF3B4, resultam nos defeitos craniofaciais e nos membros [7].

Ademais, pacientes com a síndrome de Nager costumam apresentar micrognatia, inclinação das fissuras palpebrais para baixo, retrusão do terço médio da face, fenda palatina e deformidades dos membros, tipicamente hipoplasia ou ausência dos polegares [3].

Por outro lado, cabe destacar que a anomalia congênita mais ameaçadora, dessa síndrome, é a obstrução das vias aéreas. Isso porque, a micrognatia, na grande parte das vezes, resulta na necessidade de traqueostomia e colocação de tubo gastrostomia. Por isso, o tratamento cirúrgico dos pacientes com a síndrome de Nager



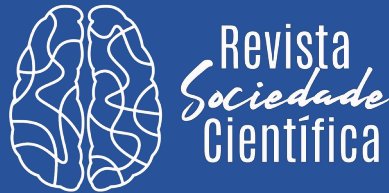
Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

começa ao nascer e permanece até a idade adulta. Sendo que para corrigir a má formação mandibular e aliviar a obstrução das vias aéreas superiores, a técnica cirúrgica mais usada é a distração mandibular

Portanto, esse estudo relata uma criança do sexo masculino com o diagnóstico de síndrome de Nager que apresenta micrognatismo acentuado. E ainda, esse paciente foi encaminhado desde o nascimento para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor no seguimento de recém nascidos de alto risco, de uma cidade de médio porte. Além disso, é apresentado uma revisão abrangente dos dados publicados sobre a síndrome de Nager para entender melhor a própria síndrome e as múltiplas modalidades de tratamento historicamente usadas para correção da variedade de manifestações clínicas, incluindo o retrognatismo mandibular. Ademais, a apresentação desse caso tem o intuito de reforçar a necessidade de mais discussões, estudos e pesquisa sobre essa síndrome, já que existe pouca literatura disponível, principalmente na língua portuguesa. E espera-se que por intermédio este estudo, apresentar as características de uma síndrome rara e diferenciá-la das demais disostoses acro-faciais.

2 RELATO DE CASO

Trata-se de B.B.O, nascido em 05 de fevereiro de 2022, sexo masculino e nascido na cidade de Ipatinga, Minas Gerais. É o primeiro filho de um casal não-consanguíneo, tem diagnóstico de Disostose acrofacial 1, do tipo Nager, pela mutação c.1147del; p.(His38fs) no gene SF3B4, que foi feito por meio de sequenciamento do exoma. Como as principais características da síndrome, o paciente apresenta micrognatia acentuada, constrictões anulares dos membros superiores e inferiores, com desvio das mãos para o lado radial devido à contração anular próxima ao pulso (mão esquerda mais desviado que a direita) e fendas palpebrais horizontalizadas. Suspeita de palato curto ou glossoptose, no exame físico da orofaringe. Suspeita de deficiência auditiva, pois não passou no teste da orelhinha, fez BERA no dia



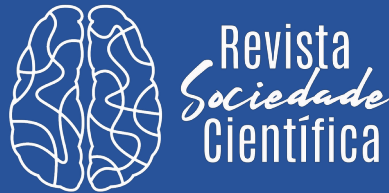
Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

30/03/2022, que sugeriu processo maturacional das vias da audição. Cariótipo 46 XY, normal. Tem desenvolvimento e crescimento adequados.

Pré-natal com uso de Puran 100mg/dia, pois a mãe tem hipotireoidismo desde os 12 anos. Teve diabetes gestacional a partir da 20ª semana, controlada por meio da dieta. Iniciou a gestação com 95kg e altura de 173cm, terminou com 106kg. Nega vícios. Uso de ácido fólico e polivitamínicos periconcepcional e ferro durante a gestação. No US morfológico foi detectado retrognatia. Fez US a cada 15 dias para controle do peso fetal. Não entrou em trabalho de parto, tentou parto normal após a indução com idade gestacional de 40 semanas e 1 dia, feita cesárea de urgência devido bradicardia fetal. Nasceu com Apgar 7 e 8, com retromicrognatia, peso de 2898g, comprimento de 49,5cm e perímetro cefálico 34,7cm. Ficou na UTI por 06 dias, necessitou de CPAP nas primeiras 24 horas de vida. Fez acompanhamento fonoaudiológico, mas teve alta hospitalar com 13 dias com dieta apenas pela sonda nasoesentérica. Retirou a sonda nasogástrica em 30/05/2022.

Mãe, 36 anos, G2P1A1, e pai, 44 anos, tem retromicrognatia leve a moderada, usou aparelho ortodôntico por 06 anos, a partir dos 10 anos e usou expansor para abrir a arcada inferior dos 12 aos 14 anos, tem hipertensão arterial leve, há uns 15 anos, faz uso irregular de Losartana.

Realizou exame de fundo de olho no dia 08/02/2022, apresentou hemorragia em chama de vela difusa; repetiu o exame no dia 14/02/2022 e apresentou retina aplicada, vasos em alterações, disco óptico róseo, sem sinais de má formação vítreo-retiniana. Realizou uma tomografia computadorizada dos seios da face no dia 11/04/2022, que apresentou hipoplasia da mandíbula com subdimensionamento da mesma em relação à maxila, caracterizando retrognatismo. Seios paranasais em desenvolvimento apresentando material hipodenso no interior do seio maxilar direito e esfenoidal esquerdo, de aspecto inespecífico.



Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

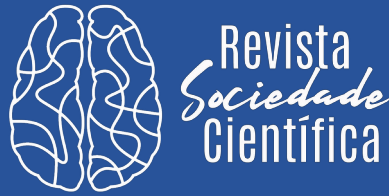
O paciente faz acompanhamento multidisciplinar desde o nascimento, é atendido pelo seguimento de recém-nascido de alto risco do município de Ipatinga, desde o primeiro mês. Apresenta crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor adequados, e não faz uso de medicações, somente polivitamínicos profiláticos. A princípio, desde o seu nascimento, o paciente foi um caso suspeito da síndrome de Pierre Robin, devido as suas características craniofaciais. E durante o acompanhamento com a geneticista teve também a suspeita da síndrome do bebê Michelin.

3 DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

A síndrome de Nager, também conhecida como disostose acrofacial de Nager, sendo que Slingenberg foi provavelmente o primeiro a relatar a condição em 1908, mas o epônimo é atribuído a Felix R. Nager (1877-1959), que era um otorrinolaringologista de Zurique. Em 1948, Nager, em colaboração com de Reynier, descreveu um caso de disostose mandibulofacial com defeitos radiais e sugeriu o nome de disostose acrofacial para a condição [6].

Esse é um distúrbio craniofacial genético, uma anormalidade mandibulofacial caracterizada por fissuras palpebrais inclinadas para baixo, ausência de palato mole, hipoplasia malar, polegares hipoplásicos ou ausentes, micro/retrognatia, sinostose radio ulnar, perda da audição condutiva bilateral, hipoplasia radial/ausência, malformação da articulação temporomandibular, anomalias da orelha externa – estenose do canal auditivo externo, posicionamento baixo, hipotricose de cílios e fenda palatina [9].

Além do mais, a patogênese da síndrome de Nager ocorre devido distúrbios no desenvolvimento dos aspectos proximais das proeminências maxilar e mandibular do primeiro e segundo arcos branquiais e das cristas ectodérmicas apicais dos brotos dos membros. No primeiro arco faríngeo, a proeminência maxilar forma os ossos maxilar, zigomático e temporal, enquanto a proeminência mandibular forma os ossos do



Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

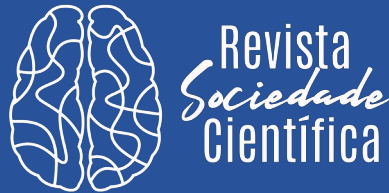
ouvido médio, martelo e bigorna e a mandíbula. O segundo arco faríngeo dá origem ao ossículo da terceira orelha média, estribo, processo estilóide e corno menor do hióide. Todas essas estruturas são defeituosas em graus variados nessa síndrome [8].

De modo que, vale destacar que existem pacientes com síndrome de Nager que também apresentam perda auditiva neurosensorial, isso se deve a defeito nos ossículos da orelha média impedindo a transmissão adequada do som para a orelha interna. Portanto, é provável que a depleção dos progenitores da crista neural também seja a causa subjacente da surdez condutiva em pacientes com tal síndrome, uma vez que os ossos do ouvido médio são derivados da crista neural [7].

Embora a maioria dos pacientes relatados tenha sido esporádica, a ocorrência de vários indivíduos afetados dentro das famílias sugere uma causa genética hereditária subjacente. Assim, uma família de pai para filho transmissão e uma família com transmissão de mãe para filho apoiam fortemente a hipótese de que alguns casos de síndrome de Nager ocorrem em indivíduos heterozigotos para mutações autossômicas, e ainda, homens e mulheres são igualmente afetados [8].

Por outro lado, cabe frisar que o desenvolvimento neurológico e psicossocial, nos pacientes síndrome de Nager, é normal a levemente atrasado, com este último possivelmente sendo induzido ou agravado pelo sinal clínico comum de perda da audição. De forma que nos relatos de casos mais antigos, um número considerável de pacientes afetados não sobreviveu ao período de recém-nascidos, principalmente por causa de complicações das vias aéreas [4].

Principalmente, no que se refere ao diagnóstico de Nager, ele pode ocorrer no pré-natal baseado em achados ultrassonográficos tem sido relatado tão cedo quanto 20 semanas de gestação. E ainda, essa síndrome pode resultar em parto prematuro, sendo até 20% de mortalidade perinatal foi relatada devido a anomalias faciais que levam à obstrução das vias aéreas muitas vezes exigindo traqueostomia na primeira infância. Além disso, a terapia de alimentação suplementar também pode ser necessária devido a dificuldades de deglutição por causa da hipoplasia mandibular e

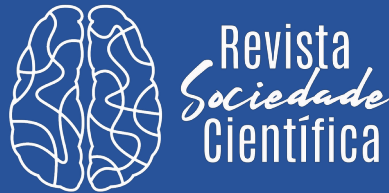


anomalias palatinas. Já o envolvimento dos membros inferiores é raro, mas pode incluir hálux valgo, hálux hipoplásico ou aplástico e outros dedos, sindactilia dos dedos dos pés, dedos sobrepostos e pés tortos. No entanto, aqueles que sobrevivem devem ter crescimento e estatura normais [6].

Ademais, a sensibilidade do exame de ultrassom pré-natal, todavia, está aumentando com melhorias técnicas e experiência do operador. Sendo que até o momento, as ultrassonografias fetais permitem a detecção pré-natal de anomalias maiores e menores em mais de 70% dos fetos e levam à identificação pré-natal de cerca de 50% das síndromes reconhecidas. Contudo, o ultrassom ainda pode perder malformações importantes em um número significativo de casos e nem sempre pode levar a um diagnóstico genético preciso. Em particular, a precisão do ultrassom pré-natal no diagnóstico de doenças esqueléticas genéticas, incluindo defeitos de redução de hipoplasia de membros, permanece relativamente baixa [5].

Da mesma forma, o diagnóstico diferencial de síndromes com displasia auricular e radial inclui síndrome de Holt-Oram, síndrome radial renal, displasia facioauricular, anemia de Fanconi e associação Vertebral, Anal, Cardíaca, Traqueia, Esofágica, Renal e Membro. Já as síndromes de Treacher Collins, Goldenhare Pierre Robin têm características craniofaciais sobrepostas com a síndrome de Nager, porém sem as anormalidades características dos membros [6].

Além disso, as novas abordagens genéticas para a descoberta de genes subjacentes a doenças monogênicas raras, como o sequenciamento de exon, estão ajudando a explicar a base genética dessa síndrome. De maneira que, segundo estudos 61% dos pacientes com a clínica da síndrome de Nager, apresentam mutação SF3B4. Sendo que essas as mutações dão uma correlação genótipo-fenótipo mais detalhada. Embora o SF3B4 seja provavelmente o gene principal, permanece claro que é uma síndrome geneticamente heterogêneo [5].

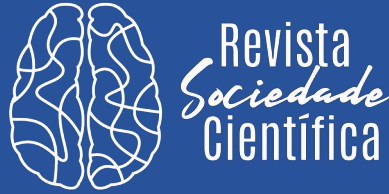


Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

Por outro ângulo, no que se trata sobre o tratamento clínico e cirúrgico dos pacientes com a síndrome de Nager começa ao nascer e permanece até a idade adulta. Sendo que a anomalia congênita mais ameaçadora é a obstrução das vias aéreas. Logo em muitos casos, pacientes com essa síndrome requerem ventilação mecânica no pós parto, devido ao aumento dos esforços respiratórios. Entretanto, o procedimento de intubação do recém-nascido é muitas vezes difícil ou impossível devido à incapacidade de visualizar a laringe e colocar um tubo endotraqueal [11].

E muitas vezes, a micrognatia resulta na necessidade de traqueostomia e colocação de tubo gastrostomia. O objetivo deste tratamento é aumentar a altura do ramo mandibular para permitir a ingestão de uma dieta oral normal. Após essa cirurgia, muitos pacientes passam por tratamento ortodôntico, para correção de discrepâncias dento esqueléticas. As complicações de tal tipo de cirurgia podem ser numerosas e incluem recaída, mal oclusão, danos persistentes nos nervos e cicatrizes faciais. Além do mais, a deformidade mandibular congênita, além das limitações funcionais da anquilose, normalmente requer manutenção tanto dos tubos de traqueostomia quanto gastrostomia para esses pacientes. Quando múltiplas cirurgias são necessárias para correção de deformidades craniofaciais, as sequelas de longo prazo e possíveis complicações devem ser reconhecidas precocemente [9].

De modo que a distração mandibular é a técnica cirúrgica mais recente para corrigir a micrognatia e aliviar a obstrução das vias aéreas superiores, se baseia em alongar o osso. Esse procedimento requer que uma osteotomia seja feita no ramo mandibular e seja aplicado parafusos em cada lado das osteotomias, avançando o osso de acordo com o necessário. À medida que a mandíbula distal é avançada, a base da língua é reposicionada e puxada anteriormente ampliando as vias aéreas orofaríngeas. Logo, a vantagem deste procedimento é a rapidez que se corrige a via aérea orofaríngea dentro 1-2 semanas, mesmo nos casos mais graves. E as desvantagens incluem a necessidade de estabelecer uma via aérea segura até que o avanço esteja completo e um segundo procedimento seja necessário para remover o

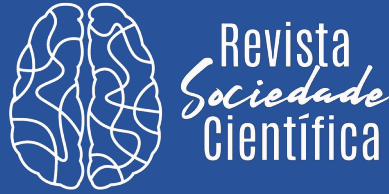


distrator ósseo dentro de 2 ou 3 meses. Assim, o crescimento futuro da mandíbula também é uma preocupação e seus efeitos a longo prazo no futuro desenvolvimento mandibular ainda precisam ser avaliados para esta técnica bastante nova [1].

Ademais, a cirurgia ortognática pode ser realizada como adjuvante à ortodontia para ajudar a estabelecer uma mordida adequada. Antes da cirurgia, as relações e proporções faciais são medidas e comparadas com valores normativos. Essas medidas são então usadas para planejar movimentos cirúrgicos precisos que corrigirão a má oclusão e restabelecerão equilíbrio facial [11].

Dessa forma, os principais problemas vivenciados pelos lactentes afetados são a obstrução das vias aéreas superiores levando a dificuldades de alimentação e respiratórias [8]. Já os efeitos sobre as atividades de vida diária e limitações funcionais, bem como a qualidade de vida comprometida geral, são questões de longo prazo bem conhecidas. Essas questões podem se tornar mais problemáticas no crescimento da criança e durante a adolescência, com impacto significativo nos atrasos no desenvolvimento e efeitos psicossociais; portanto, esses problemas devem ser idealmente evitados, se possível, ou abordados o mais cedo possível na infância [9].

Portanto, essa síndrome pertence ao grupo de desordens craniofaciais raras, clínica e etiologicamente heterogêneas. Sendo que os cuidados de saúde adequados para pacientes com disostoses faciais têm um grande custo ao longo de muitos anos e os resultados são frequentemente variáveis e raramente totalmente corretivos. Esses distúrbios têm sérias consequências funcionais, estéticas e sociais que exigem uma vida inteira de manejo médico e cirúrgico. Logo, uma equipe multidisciplinar envolvendo cirurgia plástica, cirurgia oral, ortodontia, pediatria, otorrinolaringologia, genética, odontologia, psicologia, fonoaudiologia, fonoaudiologia, serviço social e enfermagem é necessária para tratar e melhorar uma vida inteira de problemas específicos [11].



Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

Por fim, vale destacar que a fisioterapia e a prática do movimento podem ser de grande utilidade para o aumento do equilíbrio, aprimoramento das habilidades motoras, da marcha e da postura. Da mesma maneira, são recomendadas terapias de fala para o desenvolvimento da linguagem e não se faz necessário aconselhamento genético, uma vez que quase sempre é de ocorrência esporádica e apenas alguns relacionam-se a alterações genéticas específicas herdadas [7].

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As disostoses faciais compreendem um grupo de raras anomalias craniofaciais clínica e etiologicamente heterogêneas que surgem devido a defeitos no desenvolvimento do NCC e seus derivados. Além disso, o diagnóstico genético do paciente foi feito por meio de sequenciamento do exoma.

Em conclusão, este estudo relata uma criança do sexo masculino com o diagnóstico de síndrome de Nager que apresenta micrognatismo acentuado. De modo que esse paciente foi encaminhado desde o nascimento para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor no seguimento de recém nascidos de alto risco, de uma cidade de médio porte. Além do mais, é apresentado uma revisão abrangente dos dados publicados sobre a síndrome de Nager para entender melhor a própria síndrome e as múltiplas modalidades de tratamento historicamente usadas para correção da variedade de manifestações clínicas, incluindo o retrognatismo mandibular.

Ademais, a apresentação desse caso tem o intuito de reforçar a necessidade de mais discussões, estudos e pesquisa sobre essa síndrome, já que existe pouca literatura disponível, principalmente na língua portuguesa. Além de destacar a importância do seguimento clínico com trabalho multidisciplinar. E espera-se que por intermédio este estudo, apresentar as características de uma síndrome rara e diferenciá-la das demais disostosesacro-faciais.

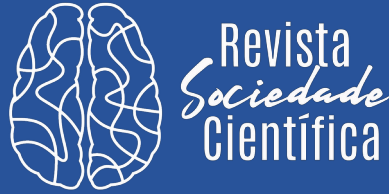


Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

Agradecemos ao paciente relatado e, em especial, aos seus pais, que estiveram dispostos a dialogar sobre a condição do filho, colaborando com muita paciência e interesse para ampliar os nossos conhecimentos sobre o tema.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANDREWS BT, FAN KL, ROOSTAEIAN J, FEDERICO C, BRADLEY JP. **Incidence of concomitant airway anomalies when using the university of California, Los Angeles, protocol for neonatal mandibular distraction.** *Plast Reconstr Surg.* 2013.
- [2] CASTORI M, et al. **A 22-Week-Old Fetus with Nager Syndrome and Congenital Diaphragmatic Hernia due to a Novel SF3B4 Mutation.** *Mol Syndromol.* 2014 Aug;5(5):241-4. doi: 10.1159/000365769. 2014.
- [3] CADIEUX-DION M, HUGHES S, ENGLEMAN K, RUSH ET, SAUNDERS C. **Nager syndrome in patient lacking acrofacial dysostosis: Expanding the phenotypic spectrum of SF3B4-related disease.** *Am J Med Genet A.* 2021 May;185(5):1515-1518. doi: 10.1002/ajmg.a.62113. 2021.
- [4] CZESCHIK JC, et al. **Clinical and mutation data in 12 patients with the clinical diagnosis of Nager syndrome.** *Hum Genet.* 2013 Aug;132(8):885-98. doi: 10.1007/s00439-013-1295-2. 2013.
- [5] GANA, AS, et al. **Prenatal phenotype of Nager syndrome and Rodriguez syndrome variable expression of the same entity?.** *Dismorfologia Clínica: Volume 22 - Edição 4 - p 135-139.* 2013.
- [6] LANSINGER Y, RAYAN G. **Nager syndrome.** *J Hand Surg Am.* 2015 Apr;40(4):851-4. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.10.064. 2014.



Publicado em 10 de setembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

- [7] MAHARANA SK, SAINT-JEANNET JP. **Molecular mechanisms of hearing loss in Nager syndrome.** Dev Biol. 2021 Aug;476:200-208. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.04.002. 2021.
- [8] NUR BG, et al. **Possible autosomal recessive inheritance in an infant with acrofacial dysostosis similar to Nager syndrome.** Am J Med Genet A. 2013 Sep;161A(9):2311-5. doi: 10.1002/ajmg.a.36051. 2013.
- [9] SCHLIEVE, T, ALMUSA, M, MILORO, M, KOLOKYTHAS, A. **Temporomandibular joint replacement for ankylosis correction in nager syndrome: Case report and review of the literature.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 70 (3), 616-625. 2012.
- [10] TERRAZAS K, DIXON J, TRAINOR PA, DIXON MJ. **Síndromes raras da cabeça e face: disostoses mandibulofaciais e acrofaciais.** Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017 maio;6(3):10.1002/wdev.263. doi: 10.1002/wdev.263. 2017.
- [11] TRAINOR PA, ANDREWS BT. **Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management.** Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2013 Nov;163C(4):283-94. doi: 10.1002/ajmg.c.31375. 2013.