

CRESCIMENTO E MATURAÇÃO ÓSSEA ACELERADA: ABORDAGEM DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA SÍNDROME DE WEAVER

ACCELERATED BONE GROWTH AND MATURATION: AN APPROACH TO THE CLINICAL FEATURES OF WEAVER'S SYNDROME

HÍTTALO CARLOS RODRIGUES DE ALMEIDA¹, BRUNA RAFAELE VIEIRA PEDROSA¹, ANA PAULA VERAS SOBRAL², WALÉSIA LAIANNY LEITE MARTINS³, VERONICA MARIA DA ROCHA KOZMHINSKY³, MARIA GORETTI DE LIMA RAMOS³, REBECA LUIZ DE FREITAS^{3*}

1. Mestrando de Odontopediatria do Programa de Pós-Graduação da Universidade de Pernambuco; 2. Professora Doutora, Disciplina de Patologia Bucal do Curso de Odontologia da Universidade de Pernambuco; 3. Odontopediatra do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira- IMIP

* Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 50070-550. rebeca.freitas@hotmail.com

Recebido em 20/03/2019. Aceito para publicação em 16/04/2019

RESUMO

A síndrome de Weaver é uma condição genética rara, causada por mutações em heterozigose no gene EZH2 e caracterizada por crescimento excessivo e avanço na idade óssea, apresentando-se clinicamente com macrocefalia, fronte larga e proeminente e com depressão esternal. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, feoderma, 10 anos de idade que compareceu ao serviço de Odontopediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP para tratamento odontológico apresentando características de: alta estatura, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas para baixo, retrognatia, palato profundo, desgaste incisal nos dentes inferiores e mordida aberta. O plano de tratamento odontológico do paciente incluiu procedimentos restauradores, orientação da dieta, escovação, avaliação periodontal e ortodôntica. Para um tratamento adequado é necessária uma equipe multidisciplinar que inclua as áreas de neurologia, pediatria, fonoaudiologia, aconselhamento genético, ortopedia, fisioterapia, odontologia, e intervenção ao nível psicomotor, favorecendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes com a Síndrome de Weaver.

PALAVRAS-CHAVE: Macrocefalia, Transtornos do Crescimento, Gigantismo.

ABSTRACT

Weaver's syndrome is a rare genetic condition caused by mutations in heterozygosity in the EZH2 gene and characterized by overgrowth and advancement in bone age, presenting clinically with macrocephaly, prominent and prominent forehead, and with sternal depression. We report the case of a male patient, feoderma, 10 years old who attended the Pediatric Dentistry Service of the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira - IMIP for dental treatment presenting characteristics of: high stature, ocular hypertelorism, downward oblique palpebral slits, retrognatia, deep palate, incisal wear on lower teeth and open bite. The patient's dental treatment plan included restorative procedures, diet orientation, brushing, periodontal and

orthodontic evaluation. For a suitable treatment it is necessary a multidisciplinary team that includes neurology, pediatrics, speech therapy, genetic counseling, orthopedics, physiotherapy, dentistry, and psychomotor intervention, favoring a better quality of life for patients.

KEYWORDS: Macrocefaly, Growth Disorders, Gigantism.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Weaver ou Síndrome de Weaver Smith é uma desordem congênita rara, de etiologia desconhecida, descrita pela primeira vez em 1974 por David Weaver, cuja maioria dos casos é esporádica e os achados clínicos característicos incluem crescimento excessivo, maturação óssea acelerada e intelecto variável¹. As manifestações craniofaciais consistem em macrocefalia, fronte larga, região occipital achatada, retrognatismo, hipertelorismo, estrabismo, telecanto, pavilhões auriculares grandes e de implantação baixa, filtro longo e proeminente².

As anomalias dos membros incluem camptodactilia, almofadas digitais proeminentes, unhas finas de inserção profunda, ossos longos distais largos, deformações dos pés e polegares largos^{1,2}. Podem estar presentes, distúrbios neurológicos como convulsões, retardo mental de leve a grave, hipotonia e problemas comportamentais².

A síndrome de Weaver é considerada uma síndrome de hipercrecimento causada por mutações em heterozigose no gene EZH2, compatível com padrão de herança autossômico dominante, porém raros casos associados a mutações no gene NSD1, associado à Síndrome de Sotos, também foram relatados^{3,4}. O diagnóstico de sobrecrecimento baseia-se na detecção de uma linha germinal heterozigótica EZH2 em testes de genética molecular³.

O supercrescimento relacionado com o gene EZH2 é herdado de forma autossômica dominante³.

Distúrbios da migração neuronal também foram relatados em alguns indivíduos com supercrescimento relacionados com o gene *EZH2*^{3,4}. O neuroblastoma, por exemplo, pode ocorrer em indivíduos portadores de Weaver, mas os dados são insuficientes para determinar o risco absoluto. Atualmente, não há evidências de que malignidades complementares (incluindo malignidades hematológicas) possam ocorrer com maior frequência nesses pacientes⁵.

O prognóstico dessa desordem é variável, sendo que a maioria dos casos atinge estatura e esperança de vida normal na fase adulta². Sua incidência é baixa, acredita-se que de 1/1.000.000, não havendo predileção por gênero⁴. A maioria dos casos é esporádica, entretanto foram relatados dois casos de mães levemente afetadas que deram a luz a filhos severamente afetados, levantando a possibilidade de uma herança autossômica dominante com expressão limitada ao sexo ou uma herança recessiva ligada ao X^{4,5}.

O tratamento para síndrome de Weaver é específico e requer uma abordagem multidisciplinar. Este artigo tem como objetivo o relato de caso de um paciente jovem com diagnóstico de síndrome de Weaver.

2. CASO CLÍNICO

A síndrome de Weaver aqui relatada é parte dos estudos do projeto intitulado “Síndrome de Weaver – relato de caso”, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) sob o CAEE 57102316.6.0000.5201, com parecer emitido sob o no. 1.673.066. O responsável legal pelo paciente assinou e concordou formalmente com os termos do TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto, cujo teor também fora submetido e aprovado pelo CEP da Instituição.

Paciente do sexo masculino, 10 anos de idade, foi atendido no serviço de Odontopediatria do IMIP, após aconselhamento genético com diagnóstico de síndrome de Weaver, para tratamento odontológico. Ao exame clínico, a anamnese não apresenta atraso no desenvolvimento intelectual, sem alterações sistêmicas ou reações alérgicas. O acompanhamento médico indicou maturação óssea acelerada, como demonstrado pela radiografia do membro superior (Figura 01). Macrocefalia, fontanela fechada, testa proeminente e proeminente, fendas palpebrais oblíquas, plagiocéfalia, retrognatia e depressão esternal foram observadas no exame físico (Figura 02).

No exame físico intra-oral, foram visualizadas má higiene dental, mordida aberta, dentição mista, dentes 42,41,31 e 32 com amelogênese imperfeita (Figura 03), dentes 16, 26 e 36 com cárie. A restauração da resina composta Z100-3M foi realizada nos dentes 42, 41, 31,32, 16 e 26 e extração dos 36. Seu genitor foi orientado em relação à dieta, em relação à ingestão de açúcar, bem como a supervisão do escovar. O paciente foi encaminhado para avaliação ortodôntica e

fonoaudiológica.



Figura 1. Radiografia dos pés feita com um ano de idade. Observe a maturação óssea acelerada



Figura 2. Aparência facial do paciente. Macrocefalia com frente larga



Figura 3. Incisivos inferiores com alteração de esmalte no terço incisal

3. DISCUSSÃO

A síndrome de Weaver é considerada uma síndrome de hipercrecimento causada por mutações no gene *EZH2*, compatível com padrão de herança autossômica dominante^{5,6}. Muitas síndromes podem apresentar alterações localizadas na face e no sistema estomatognático⁶.

O cirurgião-dentista deve ser capaz de diagnosticar essas alterações e, quando possível, tratá-las. O

tratamento deve ser específico para pacientes com síndrome de Weaver e incluir uma equipe multidisciplinar, como neurologia, pediatria, fonoaudiologia, aconselhamento genético, ortopedia, fisioterapia, odontologia e intervenção psicomotora.

Para indivíduos com atrasos no desenvolvimento e/ou dificuldades de aprendizagem, é necessária uma avaliação do comportamento e apoio da família³. Problemas comportamentais, especificamente, falta de concentração e ataques de raiva, são comuns, o que não se encaixa com o paciente relatado acima, talvez porque a criança seja bem recebida na família, que é emocionalmente bem estruturada. A fisioterapia pode ser benéfica para pacientes com dor articular secundária à frouxidão ligamentar ou contraturas articulares⁶.

Devido ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, as crianças com síndrome de Weaver apresentam rigidez articular e falta de coordenação motora, o que dificulta a escovação, aumentando, assim, o risco de desenvolver doença periodontal e cárie⁷. A camptodactilia pode exigir intervenção cirúrgica e a escoliose, quando presente, deve ser seguida ortopicamente. A fonoterapia é de extrema importância e, conforme relatado na literatura^{3,4,7}, possui voz rouca e severa com disartria e pronúncia confusa, além de atraso no início do processo de fala².

O retrognatismo é mais característico na infância, mas geralmente se resolve com o avançar da idade⁷. Em casos de anestesia, a intubação traqueal é difícil nesses pacientes, devido, em parte, à relativa micrognatia, pescoço curto e posição anterior da laringe. Com o avanço da idade e do crescimento mandibular, a intubação traqueal é facilitada, como já foi relatado em outras síndromes de micrognatia, como a sequência de Pierre Robin^{6,8}.

O tratamento odontológico é essencial para o monitoramento do crescimento ósseo e da maturação dental, e a intervenção ortodôntica é necessária para evitar a má oclusão ou hábitos orais que possam prejudicar o alinhamento dentário correto^{7,9}. A orientação dos pais para realizar a escovação supervisionada, bem como a motivação da criança, é essencial para o estabelecimento de hábitos satisfatórios de higiene bucal.

4. CONCLUSÃO

Embora rara e pouco relatada na literatura, à identificação das características da síndrome de Weaver é importante para estabelecer uma abordagem multidisciplinar, a fim de apoiar as necessidades pertinentes a esse transtorno, buscando uma boa comunicação e o bem-estar do paciente, permitindo uma boa qualidade de vida. O cirurgião-dentista precisa estar atento às características dessa síndrome, permitindo contribuir com a equipe multidisciplinar em um possível diagnóstico precoce.

AGRADECIMENTOS e FINANCIAMENTO

Agradecemos o financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-BR) e agradecemos a Coordenação de Odontologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP por participar conosco desse estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] Coulter D, Powell CM, Gold S. Weaver syndrome and neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:758-760.
- [2] Tatton-Brown K, Rahman N. EZH2-Related Overgrowth. *GeneReviews*, University of Washington, Seattle (WA). 2013 Jul 18.
- [3] Tatton-Brown K, et al., Weaver Syndrome and EZH2 Mutations: Clarifying the Clinical Phenotype. *American Journal Medical genetics*, Wiley Periodicals, Inc. 2013 Aug.
- [4] Tatton-Brown K, Hanks S, Ruark E, Zachariou A, Duarte Sdel V, Ramsay E, Snape K, Murray A, Perdeaux ER, Seal S, Loveday C, Banka S, Clericuzio C, Flinter F, Magee A, McConnell V, Patton M, Raith W, Rankin J, Splitt M, Strenger V, Taylor C, Wheeler P, Temple KL, Cole T., Childhood Overgrowth Collaboration. Douglas J, Rahman N. Germline mutations in the oncogene EZH2 cause Weaver syndrome and increased human height. *Oncotarget*; 2011; 2:1127-33.
- [5] Tatton-Brown K, et al. Weaver Syndrome and Defective Cortical Development: A Rare Association. *American Journal Medical Genetics*, Wiley Periodicals, Inc. 2012, Aug.
- [6] Crawford, MW; Rohan, D, Case report The upper airway in Weaver syndrome. *Pediatric Anesthesia* 2005 15:893-896.
- [7] Conde, TG, Martínez, BG., Tratamiento ortodóncico-quirúrgico, paciente Clase III con Síndrome de Weaver-Smith - Reporte de caso. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y O dontopediatria*, 2014, Abril.
- [8] Majewski, F, Ranke M, Kemperdick, H, Schmidt, E. The Weaver Syndrome: A Rare Type of Primordial Overgrowth. *Eur J Pediatr* (1981) 137:277-282.
- [9] Santana Hernández EE, Llauro Robles RA. Síndrome Weaver. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en Internet]. 2017.