

SÍNDROME SCHAAF-YANG: RELATO DE CASO

SCHAAF-YANG SYNDROME: CASE REPORT

RAFAEL MAZON CORANDIN¹, PATRÍCIA GONÇALVES EVANGELISTA², WALDEMAR NAVES DO AMARAL³

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Schaaf-Yang (SYS) é considerada uma síndrome genética rara causado por truncamento de variantes patogênicas no alelo paterno do gene *MAGEL2* expresso maternamente e impresso paternalmente, localizado na região crítica de Prader-Willi 15q11-15q13. **Objetivo:** Descrever as manifestações clínicas da Síndrome de Schaaf-Yang. **Métodos:** Relato de Caso. **Relato de caso:** Mãe de 29 anos, parda, G3 P2 (C) A1, nega tabagismo, nega etilismo, nega uso de drogas, nega alergias, como comorbidades refere Epilepsia desde infância e Depressão, em uso de Carbamazepina 200mg 1x ao dia e Sertralina 50mg 1x ao dia. Terceira gestação após 4 meses da segunda, boa evolução, ultrassom de primeiro trimestre, sem alterações visíveis em morfológico de primeiro trimestre e com translucência nuchal normal. Na ultrassom morfológico de segundo trimestre, visualiza-se pés tortos, mãos crispadas e acavalgamento de ossos frontais (Sinal do Limão). Gestação evoluiu sem outras intercorrências até 38 semanas, sem outros achados ultrassonográficos de importância, inclusive com Ultrassonografia com Doppler normais e também cariótipagem realizado com material obtido por amniocentese com resultado normal. Parto cesariana, vivo, de sexo feminino, APGAR 07 no primeiro minuto e 08 no quinto minuto, peso de 3.015 g, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 36 cm e teste do pezinho normal. Como alterações visíveis apresentava pés tortos, mãos crispadas, hipotonia, letargia, dificuldade em deglutir, dificuldade em amamentar e boca invertida (lábio superior fino e cantos curvados para baixo). **Resultado do Exoma para Síndrome Schaaf-Yang.** **Conclusão:** A Síndrome de Schaaf-Yang é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se sobrepõe à Síndrome de Prader-Willi (SPW) e os principais sinais clínicos são: atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia, dificuldades alimentares e distúrbio do espectro autista. Portanto deve-se suspeitar desses sinais e aconselhar a realizar exames adequados com avaliações clínicas meticulosas por especialistas em genética. Uma vez diagnosticado, o teste endocrinológico deve ser considerado. O exame ultrassonográfico no segundo trimestre, foi capaz de identificar as mal-formações porém a paciente deveria ter sido encaminhada para avaliação genética pré-natal devido a história pregressa. Apenas 30 estudos foram encontrados na base de dados do Pubmed que relatam a síndrome.

DESCRIPTORES: SÍNDROME DE SCHAAF-YANG, SÍNDROME PRADER-WILLI, PATOLOGIA, SÍNDROME GENÉTICA.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Schaaf-Yang Syndrome (SYS) is considered a rare genetic syndrome caused by truncation of pathogenic variants in the paternal allele of the *MAGEL2* gene expressed maternally and paternally printed, located in the critical region of Prader-Willi 15q11-15q13. **OBJECTIVE:** To describe the clinical manifestations of Schaaf-Yang Syndrome. **METHODS:** Case report. **CASE REPORT:** Mother, 29 years old, brown, G3 P2 (C) A1, denies smoking, denies alcoholism, denies drug use, denies allergies, as comorbidities refer to Epilepsy since childhood and Depression, using 200mg Carbamazepine once a day and Sertraline 50mg 1x daily. Third pregnancy after 4 months of the second, good evolution, first trimester ultrasound, with no visible changes in first trimester morphology and with normal nuchal translucency. In the morphological ultrasound of the second trimester, club feet, clenched hands and frontal bone jostling are seen (Sinal do Limão). Pregnancy evolved without further complications for up to 38 weeks, without other important ultrasound findings, including with normal Doppler ultrasound and also karyotyping performed with material obtained by amniocentesis with normal results. Live cesarean section, female, APGAR 07 in the first minute and 08 in the fifth minute, weight of 3,015 g, length of 47 cm, head circumference of 36 cm and normal foot test. As visible changes, she had club feet, clenched hands, hypotonia, lethargy, difficulty in swallowing, difficulty in breastfeeding and inverted mouth (thin upper lip and curved down corners). **Exoma Result for Schaaf-Yang Syndrome.** **CONCLUSION:** Schaaf-Yang Syndrome is a neurodevelopmental disorder that overlaps with Prader-Willi Syndrome (SPW) and the main clinical signs are: developmental delay, intellectual disability, hypotonia, eating difficulties and autism spectrum disorder. Therefore, one should be suspicious of these signs and advise to perform appropriate examinations with meticulous

1. Médico, Especialista em Ultrassonografia ScholaFértil

2. Doutoranda em ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás(UFG)

3. Professor Livre-Docente Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia(GO), Brasil.

clinical evaluations by specialists in genetics. Once diagnosed, the endocrinological test should be considered. The ultrasound examination in the second trimester was able to identify the malformations but the patient should have been referred for prenatal genetic evaluation due to previous history. Only 30 studies were found in the Pubmed database that report the syndrome.

KEYWORDS: SCHAAF-YANG SYNDROME, PRADER-WILLI SYNDROME, PATHOLOGY, GENETIC SYNDROME.

1. INTRODUÇÃO

As síndromes genéticas é um grupo de patologias que podem variar de incidência entre 1% a 5% de nascidos vivos. Provoca um impacto socioeconômico importante devido aos cuidados ao longo da vida¹.

A Síndrome de Schaaf-Yang (SYS) é considerada uma síndrome genética rara causado por truncamento de variantes patogênicas no alelo paterno do gene MAGEL2 expresso maternamente e impresso paternalmente, localizado na região crítica de Prader-Willi 15q11-15q13². Sua prevalência é de <1 / 1 000 000^{3,4}.

A síndrome de Schaaf-Yang é causada por mutação heterozigótica no gene MAGEL2 (605283) no cromossomo 15q11. É um distúrbio multissistêmico autossômico dominante caracterizado por atraso no desenvolvimento psicomotor, comprometimento do desenvolvimento intelectual, hipotonia e anormalidades comportamentais. Recursos adicionais incluem contraturas, dificuldades de alimentação e características faciais dismórficas variáveis. A gravidade do distúrbio é altamente variável: alguns pacientes podem morrer no útero com acinesia fetal, enquanto outros podem viver com incapacidade moderada. Os indivíduos são afetados apenas se a mutação ocorrer no alelo paterno, uma vez que o MAGEL2 é um gene impresso pela mãe⁵.

A síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Schaaf-Yang compartilham sintomas comuns sobrepostos, mas têm características distintas importantes. A SPW é caracterizada por hipotonia neonatal, falha no crescimento, hiperfagia e ganho excessivo de peso na infância, hipogonadismo, baixa estatura e um perfil comportamental único. É importante ressaltar que a patogenicidade das mutações truncantes do alelo paterno do MAGEL2 tem sido questionada, devido ao pequeno número de casos relatados⁶.

A Síndrome de Schaaf-Yang está relacionada à síndrome de prader-willi (SPW) e à deficiência ou disfunção de leptina. A gravidade do distúrbio é altamente variável: alguns pacientes podem morrer no útero com acinesia fetal, enquanto outros podem viver com incapacidade moderada. Além disso, os pacientes manifestam distúrbio do espectro do autismo. Alguns pacientes têm características faciais dismórficas⁷.

O objetivo desse é através do relato de caso descrever as manifestações clínicas da Síndrome de Schaaf-Yang.

2. MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso de caráter descritivo. Para a obtenção de informações neste estudo utilizou-se de dados do

prontuário, laboratoriais e de imagens. Foi desenvolvido diante da autorização legal do paciente com a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

3. RELATO DE CASO

3.1. RELATO MATERNO

Mãe de 29 anos, parda, G3 P2 (C) A1, nega tabagismo, nega etilismo, nega uso de drogas, nega alergias, como comorbidades refere Epilepsia desde infância e Depressão, em uso de Carbamazepina 200mg 1x ao dia e Sertralina 50mg 1x ao dia.

Relata que na primeira gestação sem intercorrência com evolução para o parto com 40 semanas de gestação por cesariana, obtendo Recém Nascido, único, vivo, de sexo feminino, que apresentava como alterações pés tortos congênitos, mãos crispadas, não chorava, hipotonia, dificuldade na deglutição, dificuldade para amamentar, sendo internada em UTI após 3 dias de nascida e falecendo após 26 dias de nascida por sepse, sem diagnóstico. Na segunda gestação 1 ano e 3 meses após a primeira, com 7 semanas de gestação onde não foi visualizado batimento cardíaco do embrião, diagnóstica dogestação inviável, paciente submetida a curetagem uterina.

Terceira gestação após 4 meses da segunda, boa evolução, ultrassom de primeiro trimestre, sem alterações visíveis em morfológico de primeiro trimestre e com translucência nuchal normal. Na ultrassom morfológico de segundo trimestre, visualiza-se pés tortos, mãos crispadas e acavalgamento de ossos frontais (Sinaldo Limão).

Gestação evoluiu sem outras intercorrências até 38 semanas, sem outros achados ultrassonográficos de importância, inclusive com Ultrassonografia com Doppler normais e também cariótipagem realizado com material obtido por amniocentese com resultado normal.

3.2. RELATO DO RN

Parto cesariana, vivo, de sexo feminino, APGAR 07 no primeiro minuto e 08 no quinto minuto, peso de 3.015 g, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 36 cm e teste do pezinho normal. Como alterações visíveis apresentava pés tortos, mãos crispadas, hipotonia, letargia, dificuldade em deglutir, dificuldade em amamentar e boca invertida (lábio superior fino e cantos curvados para baixo). Resultado do Exoma para Síndrome Schaaf-Yang.



Figura 1 – Ultrassom de segundo trimestre

Gestação evoluiu sem outras intercorrências até 38 semanas, sem outros achados ultrassonográficos de importância, inclusive com Ultrassonografia com Doppler normais e também cariótipagem realizado com material obtido por amniocentese com resultado normal.

3.2. RELATO DO RN

Parto cesariana, vivo, de sexo feminino, APGAR 07 no primeiro minuto e 08 no quinto minuto, peso de 3.015 g, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 36 cm e teste do pezinho normal. Como alterações visíveis apresentava pés tortos, mãos crispadas, hipotonia, letargia, dificuldade em deglutir, dificuldade em amamentar e boca invertida (lábio superior fino e cantos curvados para baixo). Resultado do Exoma para Síndrome Schaaf-Yang.

SEQUENCIAMENTO DO EXOMA

Resumo Clínico

Características clínicas que incluem déficit ponderal, desvios fenotípicos, contraturas articulares, pés tortos, hipoglicemia, hipoplasia ungueal e óbito no período neonatal por asfixia. Há histórico de irmã falecida no período neonatal com quadro clínico semelhante.

Termos HPO para triagem de Genes	Camptodactyly (HP:0012385); High, narrow palate (HP:0002705); Hypomimic face (HP:0000338); Small nail (HP:0001792); Talipes equinovarus (HP:0001762).
Genes	885

Resumo dos Resultados

Foi encontrada variante patogênica/provavelmente patogênica que define o diagnóstico molecular relacionado ao quadro clínico.

Variantes

Gene/Transcrito	Exon	Variante	Frequência na População	Zigossidade	Classificação	Herança	OMIM
MAGEL2 (NM_019066)	1	c.1996dup.p. (Gln666ProfsTer47)	0,002%	heterozigose	Patogênica	AD	Síndrome Schaaf-Yang [OMIM: 615547].

GENE / TRANSCRITO:
MAGEL2 (NM_019066)

Figura 2 – Sequenciamento do Exoma



Figura 3 – RN



Figura 4 – Características clínicas da Síndrome Schaaf-Yang.

RN evoluiu com quadro de dificuldade de amamentar, apnéia do sono e várias internações em UTI até que aos 46 dias de vida falece por asfixia com leite.

4. DISCUSSÃO

O SYS é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se sobrepõe clinicamente à Síndrome de Prader-Willi (SPW) nos estágios iniciais da vida, mas se torna cada vez mais distinto ao longo da infância e adolescência². Se manifesta como atraso no desenvolvimento / deficiência intelectual, hipotonia, dificuldades alimentares e distúrbio do espectro autista^{8,9}. Além de contraturas distais (péequinovarus) além de alterações digestivas, bem como hipopituitarismo parcial com hipotireoidismo central¹⁰.

Ao analisarem nove indivíduos com SYS (5 mulheres / 4 homens; com idades entre 5 e 17 anos), encontrou-se níveis baixos de IGF-1, apesar do peso normal / nutrição adequada e ainda a deficiência de hormônio do crescimento, níveis de grelina em jejum elevados, escoliose e densidade mineral óssea anormal².

Um estudo com 9 pacientes mostrou diferenças significativas entre as apresentações clínicas de indivíduos com SPW e indivíduos com síndrome de Schaaf-Yang. Pacientes com a síndrome de Schaaf-Yang tinha maior probabilidade de apresentar déficits cognitivos mais graves, menos propensos a apresentar obsessões ou compulsões e maior probabilidade de se qualificar para um diagnóstico de transtorno de espectro autista (TEA)¹¹.

Ao avaliarem 18 indivíduos com características fenotípicas do SPW com mutações truncantes confirmadas molecularmente no MAGEL2 apresentaram consistência das características clínicas entre os indivíduos afetados e a segregação dos fenótipos clínicos com a presença das respectivas mutações MAGEL2 no alelo paterno em três famílias, fornecendo evidências da patogenicidade dessas mutações. Além disso, a consistência das características clínicas sugere uma síndrome clinicamente reconhecível, caracterizada por hipotonia neonatal, dificuldades de alimentação, contraturas e atraso no desenvolvimento⁵.

Ao avaliarem 78 pacientes com mutações no MAGEL2 observou incapacidade intelectual com atraso no desenvolvimento, distúrbio do espectro autista, hipotonia neonatal, problemas de alimentação infantil e contraturas articulares distais são os aspectos mais consistentemente compartilhados dos pacientes com SYS. Indicam que há uma prevalência acentuada de dificuldade respiratória infantil, refluxo gastroesofágico, constipação crônica, anormalidades esqueléticas, apneia do sono e instabilidade de temperatura. Embora existam muitos recursos compartilhados, os pacientes com SYS são caracterizados por um amplo espectro fenotípico, incluindo um grau variável de incapacidade intelectual, desenvolvimento da linguagem e marcos motores⁸.

Estudos indicam que as mutações no MAGEL2 causam anomalias congênicas múltiplas e incapacidade intelectual

acompanhadas de artrogripose múltipla congênita e várias anormalidades endocrinológicas¹².

Em uma paciente com 15 anos de idade, diagnosticada pelo sequenciamento total do exoma a queixa era o atraso motor e a baixa estatura, realizou tratamento com hormônio do crescimento após 8 anos de tratamento, a altura aumentou e o IMC normalizou. Observou ainda uma diminuição na massa gorda, demonstrando assim que o hormônio do crescimento (GH) pode ser uma alternativa para estes pacientes¹³. Sabe-se que a deficiência de hormônio do crescimento (GH) são sinais comuns em pacientes com SPW, mas raramente são descritos em pacientes com SYS. A falta de um diagnóstico correto pode piorar o prognóstico e limitar o tratamento desses indivíduos devido ao mau funcionamento endócrino-metabólico associado à SPW. Portanto, são necessários estudos genéticos precisos para diferenciar as duas entidades. O desafio para os médicos é diferenciar clinicamente ambas as entidades e também fornecer explicações genéticas conclusivas para esses fenótipos, a fim de fornecer aconselhamento e tratamento genéticos adequados. Da mesma forma, como em pacientes com SPW, um diagnóstico precoce e acompanhamento sistemático de pacientes com SYS, em relação às possíveis manifestações endócrinas e comportamentais que ele pode apresentar, podem levar a uma melhora significativa no prognóstico e na qualidade de vida de crianças e adolescentes com a síndrome¹⁰.

Os principais fatores relatados na mortalidade do SYS são: artrogripose múltipla letal congênita, acinesia fetal e problemas pulmonares¹⁴. Além de perda de função respiratórias que podem levar à morte¹⁵.

5. CONCLUSÃO

A Síndrome de Schaaf-Yang é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se sobrepõe à Síndrome de Prader-Willi (SPW) e os principais sinais clínicos são: atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia, dificuldades alimentares e distúrbio do espectro autista,

Portanto deve-se suspeitar desses sinais e aconselhar a realizar exames adequados com avaliações clínicas meticolosas por especialistas em genética. Uma vez diagnosticado, o teste endocrinológico deve ser considerado. O exame ultrassonográfico no segundo trimestre, foi capaz de identificar as malformações porém a paciente deveria ter sido encaminhada para avaliação genética pré-natal devido a história pregressa.

Apenas 30 estudos foram encontrados na base de dados do Pubmed que relatem a síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Mendes CQS, Avena MJ, Mandetta MA, Balieiro MMFG. Prevalência de nascidos vivos com anomalias congênicas no município de São Paulo. Rev Soc Bras Enferm Ped, 2015, 15(1): 7-12.

2. McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, Yin J, Chen CA, Ali MA, Nguyen HN, Miller JL, Schaaf CP. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 2018, 55(5):307-315.
3. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nature Genet.*, 2013, 45(1):1405-1408.
4. Bohonowych J, Miller J, McCandless SE, Strong TV. The Global Prader-Willi Syndrome Registry: Development, Launch, and Early Demographics. *Genes (Basel)*, 2019, 14(10):1-9.
5. Fountain MD, Aten E, Cho MT, Juusola J, Walkiewicz MA, Ray JW, Xia F, Yang Y, Graham BH, Bacino CA, Potocki L, van Haeringen A, Ruivenkamp CA, Mancias P, Northrup H, Kukulich MK, Weiss MM, Van Ravenswaaij-Arts CM, Mathijssen IB, Levesque S, Meeks N, Rosenfeld JA, Lemke D, Hamosh A, Lewis SK, Race S, Stewart LL, Hay B, Lewis AM, Guerreiro RL, Bras JT, Martins MP, Derksen-Lubsen G, Peeters E, Stumpel C, Stegmann S, Bok LA, Santen GW, Schaaf CP. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med*, 2017, 19(1):45-52.
6. Fountain MD, Schaaf CP. Prader-Willi Syndrome and Schaaf-Yang Syndrome: Neurodevelopmental Diseases Intersecting at the MAGEL2 Gene. *Diseases*, 2016, 4(2).
7. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, Farrow EG, Smith LD, Petrikin JE, LePichon JB, Miller NA, Thiffault I, Dinwiddie DL, Twist G, Noll A, Heese BA, Zellmer L, Atherton AM, Abdelmoity AT, Safina N, Nyp SS, Zuccarelli B, Larson IA, Modrcin A, Herd S, Creed M, Ye Z, Yuan X, Brodsky RA, Kingsmore SF. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(265):265ra168.
8. McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, Rech M, Bostwick B, Scott D, Kraft K, Roscioli T, Charrow J, Schrier Vergano SA, Lose E, Smiegel R, Lacassie Y, Schaaf CP. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(12):2564-2574.
9. Negishi Y, Ieda D, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Saitoh S. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):277.
10. Hidalgo-Santos AD, Del Carmen DeMingo-Aleman M, Moreno-Macián F, Roselló M, Orellana C, Martínez F, Caro-Llopis A, León-Cariñena S, Tomás-Vila M. A Novel Mutation of MAGEL2 in a Patient with Schaaf-Yang Syndrome and Hypopituitarism. *Int J Endocrinol Metab*, 2018, 16(3):e67329.
11. Thomason MM, McCarthy J, Goin-Kochel RP, Dowell LR, Schaaf CP, Berry LN. Neurocognitive and Neurobehavioral Phenotype of Youth with Schaaf-Yang Syndrome. *J Autism Dev Disord*, 2018, 1(1).
12. Enya T, Okamoto N, Iba Y, Miyazawa T, Okada M, Ida S, Naruto T, Imoto I, Fujita A, Miyake N, Matsumoto N, Sugimoto K, Takemura T. Three patients with Schaaf-Yang syndrome exhibiting arthrogryposis and endocrinological abnormalities. *Am J Med Genet*, 2018, 176(3):707-711.
13. Juriaans A, Hokken-Koelega A. Eight Years of Growth Hormone Treatment in a Patient with Schaaf-Yang Syndrome. *ESPE Abstracts*, 2019, 92(1):1-389.
14. Kleinendorst L, Pi Castán G, Caro-Llopis A, Boon EMJ, van Haelst MM. The role of obesity in the fatal outcome of Schaaf-Yang syndrome: Early onset morbid obesity in a patient with a MAGEL2 mutation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018 Nov;176(11):2456-2459.
15. Xiao B, Ji X, Wei W, Hui Y, Sun Y. A Recurrent Variant in Five Siblings with Severe Respiratory Disturbance after Birth. *Mol Syndromol*, 2019, 10(1):286-290.