

## Relato de uma Família com Síndrome Craniofrontonasal e Síndrome de Wolff-Parkinson-White: É um Novo Achado?

*Report of a Family with Craniofrontonasal Syndrome and Wolff-Parkinson-White Syndrome: Is it a New Finding?*

Celal Kilit<sup>1</sup> e Türkan Pasali Kilit<sup>2</sup>

Dumlupınar University - Faculty of Medicine - Department of Cardiology, Kütahya – Turquia

Dumlupınar University - Faculty of Medicine - Department of Internal Medicine, Kütahya – Turquia

### Introdução

A síndrome Craniofrontonasal (CFNS; OMIM # 304110) é uma das condições craniofaciais que se enquadram no grupo denominado síndromes de Disostose Craniofacial. Nomes alternativos são: Displasia Craniofrontonasal e Disostose Craniofrontonasal. A CFNS é um distúrbio raro ligado ao cromossomo X causado por mutações no gene da efrina-B1 (EFNB1).<sup>1</sup> A CFNS afeta predominantemente a cabeça, face e membros e é caracterizada por craniossinostose coronal, mandíbula frontal, hipertelorismo grave, assimetria craniofacial, fenda palpebral inclinada para baixo, raiz nasal ampla, ponta nasal bífida, unhas sulcadas, pelos crespos e anormalidades do esqueleto torácico.<sup>1</sup> A expressão fenotípica varia muito entre os indivíduos afetados. Paradoxalmente a outras condições ligadas ao cromossomo X, a CFNS geralmente afeta mais e mais gravemente as mulheres que os homens.<sup>1,2</sup> A interferência celular ou metabólica devida à inativação do X explica essa situação. Não há medida precisa de sua frequência de nascimento e os valores de incidência que foram relatados variaram de 1: 100.000 a 1: 120.000. A CFNS não é diagnosticada em homens, a menos que sejam membros de uma família conhecida por ter a condição ou o pai de uma filha com a doença. No sexo feminino, as características físicas desempenham um papel de suporte no estabelecimento do diagnóstico, mas o diagnóstico de CFNS é determinado pela presença de uma mutação no gene EFNB1.

A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) é uma síndrome de pré-excitação que é uma causa comum de taquicardia supraventricular, com prevalência nos países ocidentais de 1,5 a 3,1 para 1000 pessoas.<sup>3</sup> É mantido por via acessória ou vias secundárias a um defeito cardíaco de desenvolvimento no isolamento elétrico atrioventricular.<sup>3</sup> Entre os pacientes com síndrome de WPW, 3,4% tem parentes de primeiro grau com síndrome de pré-excitação.<sup>4</sup> Uma família com a síndrome de WPW é rara e é geralmente herdada como um traço autossômico dominante.<sup>5-7</sup>

### Palavras-chave

Síndrome de Wolff-Parkinson-White; Anormalidades Craniofaciais; Estudos Comparativos, Taquicardia Supraventricular, Hereditariedade.

#### Correspondência: Celal Kilit •

Dogal Sokak, Kent Sitesi, 7 Daire: 5. 43020, Zafertepe – Turquia  
E-mail: ckilit@hotmail.com

Artigo recebido em 17/05/2018, revisado em 23/07/2018, aceito em 23/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20190033

Há pouquíssimos casos descrevendo a associação de CFNS com defeitos cardíacos. Nós identificamos uma família com a CFNS com a síndrome de WPW.

### Relato de Caso

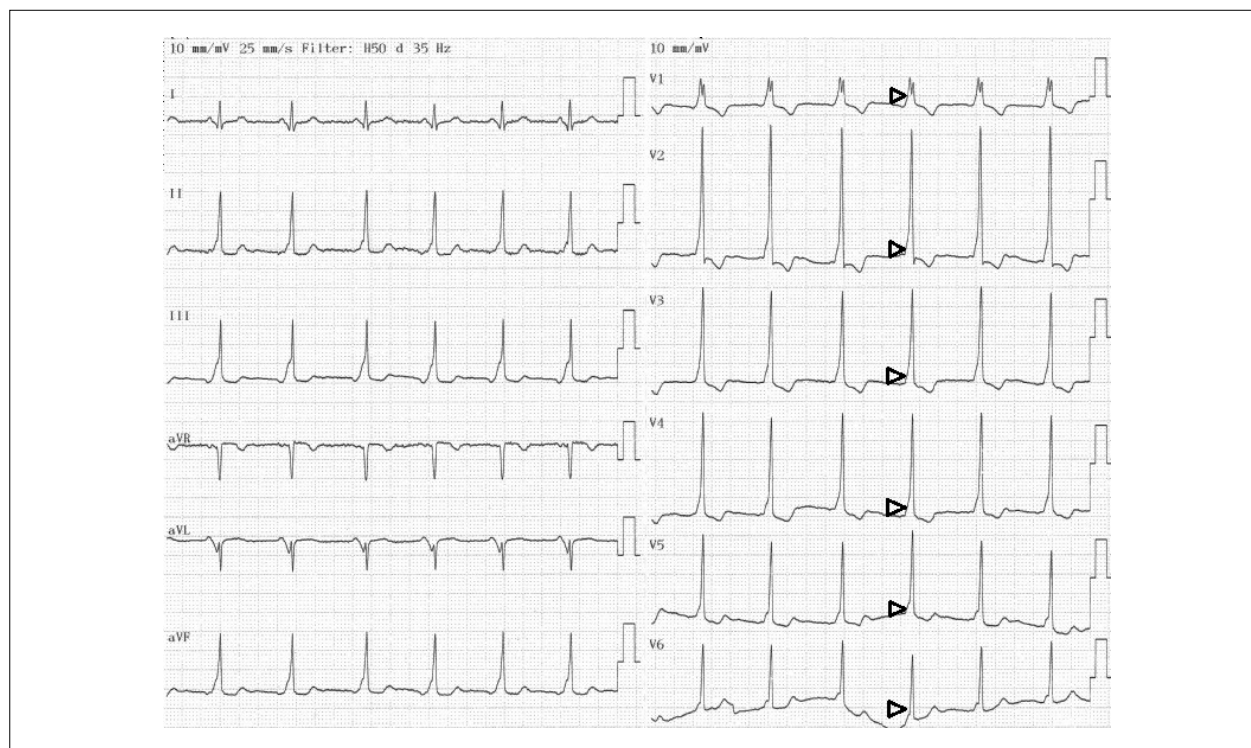
Uma menina de 16 anos foi encaminhada ao serviço de cardiologia devido à palpitação paroxística. Seus pais são consanguíneos. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações mostrou curto intervalo PR e ondas Delta e complexos QRS alargados (Figura 1). A paciente foi diagnosticada com a síndrome de WPW tipo A. A ecocardiografia transtorácica foi normal. Paciente, sua irmã e seu pai confirmaram molecularmente a CFNS e ambos têm mutação missense heterozigótica (c.451G > A; Gly151Ser) no exon 3 do gene EFNB1. Ela foi submetida a cirurgia para displasia frontonasal. O pai também tem síndrome de WPW e teve sucesso na ablação por cateter para via acessória lateral esquerda. A paciente foi encaminhada ao setor de eletrofisiologia para estudo eletrofisiológico e ablação transcaterter da via acessória.

### Discussão

O gene EFNB1, que mapeia para Xq13.1, codifica um membro da família das efrinas de ligantes transmembranares para o receptor de efrina tirosina-quinase.<sup>2</sup> Esse receptor de efrina é responsável pela migração celular, regulação da formação de bordas de tecido embrionário e é importante para o desenvolvimento esquelético e craniofacial.<sup>8</sup> Em camundongos, o gene ortólogo EFNB1 é expresso na crista neural frontonasal e demarca a posição da futura sutura coronária. Como o receptor de efrina e seu ligante de EFNB1 estão ligados à membrana (trans) da célula, sua cascata é ativada por meio de interações célula-célula.<sup>8</sup> Essas interações célula-célula são alteradas devido à presença de células com o gene mutante EFNB1, o que resulta na formação incompleta de bordas teciduais.<sup>1</sup>

A síndrome de WPW é caracterizada pela existência de feixes anômalos de tecido condutor que contornou todo ou parte do sistema normal de condução atrioventricular (AV). Este tecido conecta diretamente os átrios e ventrículos, permitindo assim que a atividade elétrica contorne o nó AV. O tecido nas vias acessórias, de origem congênita e resultante da falha de reabsorção do sincício miocárdico no anel fibroso das válvulas AV durante o desenvolvimento fetal, geralmente conduz impulsos elétricos mais rapidamente que o nó AV, resultando no menor intervalo PR visto no ECG. A ocorrência familiar da

## Relato de Caso



**Figura 1** – Eletrocardiograma de 12 derivações da paciente mostrando Wolff-Parkinson-White tipo A: Intervalo PR < 120 ms, ondas delta positivas (setas pretas) em todas as derivações precordiais (V1-V6) com R/S > 1 em V1.

síndrome de WPW é bem documentada, e tipicamente herdada em um padrão autossômico dominante e às vezes é associada à cardiomiopatia familiar. Mutações nos genes que codificam a subunidade reguladora gama-2 da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (PRKAG2) e da proteína de membrana 2 associada ao lisossomo (LAMP2) têm sido associadas à hipertrofia ventricular esquerda em associação com a síndrome de WPW.<sup>4</sup> Estudos de duas famílias com indivíduos afetados que tiveram pré-excitação ventricular com anormalidades de condução e hipertrofia cardíaca mapearam o gene PRKAG2 responsável pela WPW no cromossomo 7q34-q36.<sup>6</sup> Uma mutação missense, Arg531Gly, foi identificada em indivíduos afetados que tinham pré-excitação ventricular e doença do sistema de condução no início da infância e ausência de hipertrofia cardíaca.<sup>7</sup>

Existem pouquíssimos casos descrevendo a associação de CFNS com defeitos cardíacos, como a comunicação interatrial.<sup>9,10</sup> Até o momento, não há casos relatados de CFNS com a síndrome de WPW, sugerindo que este novo achado possa fazer parte dessa condição. Aproximadamente 100 mutações diferentes foram relatadas na CFNS e a mutação Gly151Ser no gene EFNB1 pode causar síndrome familiar de WPW nesta família de CFNS.

## Conclusão

Para nosso conhecimento, este é o primeiro relato de uma família com síndrome de WPW e CFNS. Análises genéticas são necessárias para explicar essa associação entre a CFNS e a síndrome de WPW. Os médicos devem estar atentos em pacientes com CFNS em termos da presença de pré-excitação ventricular.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Kilit C; redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kilit C, Kilit TP.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Zafeiriou DI, Pavlidou EL, Vargiami E. Diverse clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome. *Pediatr Neurol.* 2011;44(2):83-7.
2. Twigg SR, Kan R, Babbs C, Bochukova EG, Robertson SP, Wall SA, et al. Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(23):8652-7.
3. Guize L, Soria R, Chaouat JC, Chrétien JM, Houe D, Le Heuzey JY. [Prevalence and course of Wolf-Parkinson-White syndrome in a population of 138,048 subjects]. *Ann Med Interne (Paris).* 1985; 136(6):474-8.
4. Massumi RA. Familial Wolff-Parkinson-White syndrome with cardiomyopathy. *Am J Med.* 1967;43(6):951-5.
5. Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, Harrell FE Jr, German LD. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med.* 1987;317(2):65-9.
6. Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2001;344(24):1823-31.
7. Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Bachinski L, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2001;104(25):3030-3.
8. Kullander K, Klein R. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(7):475-86.
9. Goyal M, Pradhan G, Wieland I, Kapoor S. Craniofrontonasal Syndrome: Atrial Septal Defect With a Novel EFNB1 Gene Mutation. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(2):234-6.
10. Chacon-Camacho OF, Arce-Gonzalez R, Villegas-Ruiz V, Pelcastre-Luna E, Uría-Gómez CE, Granillo-Alvarez M, et al. Identification and expression analysis of a novel intragenic EFNB1 mutation causing craniofrontonasal syndrome. *Meta Gene.* 2013 Nov 28;2:25-31.

