

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM A SÍNDROME DO OLHO DO GATO

RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA<sup>1</sup>, RÔMULO MOMBACH<sup>2</sup>, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN<sup>3</sup>, CARLA GRAZIADIO<sup>4</sup>, GIORGIO ADRIANO PASKULIN<sup>3\*</sup>

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS

## RESUMO

**OBJETIVO.** A síndrome do olho do gato é considerada uma doença cromossômica rara e fenotipicamente bastante variável. O objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas de uma amostra de pacientes com a síndrome avaliada em nosso serviço.

**MÉTODOS.** Foram analisados, retrospectivamente, seis pacientes com diagnóstico de síndrome do olho do gato. Todos eles apresentavam cariótipo com a presença de um cromossomo marcador adicional, inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter). Um deles, ainda, possuía mosaicismo com uma linhagem com constituição cromossômica normal. A partir dos prontuários médicos foram coletados dados clínicos e de evolução dos pacientes. Para comparação entre as frequências encontradas em nosso estudo e a literatura foi utilizado o teste exato de Fisher ( $P < 0,05$ ).

**RESULTADOS.** As principais anormalidades encontradas foram os apêndices/fossetas pré-auriculares e a imperfuração anal (ambas observadas em 83% dos casos). O coloboma de íris, um achado importante da síndrome, foi verificado em dois casos (33%). Cardiopatia congênita, por sua vez, foi observada em quatro pacientes (67%), sendo o principal defeito a comunicação interatrial (75%). Achados incomuns incluíram a microssomia hemifacial associada à microtia, além da atresia de vias biliares. Quanto à evolução clínica, apenas um dos pacientes foi a óbito, sendo que este ocorreu secundário a um quadro de quilotórax e sepse.

**CONCLUSÃO.** O fenótipo observado na síndrome do olho do gato é bastante variável e pode se sobrepor àquele do espectro óculo-aurículo-vertebral. Apesar dos indivíduos apresentarem usualmente um bom prognóstico, incluindo do ponto de vista neurológico, acreditamos que todo paciente com a síndrome deveria ser precocemente avaliado quanto à presença de malformações cardíacas, biliares e anorretais. Isto evitaria possíveis complicações, incluindo o óbito.

UNITERMOS: Cromossomos Humanos par 22. Mosaicismo. Síndrome de goldenhar. Assimetria facial.

## \*Correspondência:

Rua Sarmento Leite, 245 -  
Sala 403 Centro  
Porto Alegre - RS  
CEP: 90050-170  
Tel: (51) 3303-8771  
Fax: (51) 3303-8810  
paskulin@ufcsa.edu.br

## INTRODUÇÃO

A síndrome do olho do gato, também conhecida por síndrome de Schmid-Fraccaro (*OMIM* 115470), é considerada uma doença cromossômica rara, com uma incidência estimada em 1 para 50.000-150.000 nascidos-vivos (Berends et al., 2001). Ela ocorre devido a uma tetrassomia parcial do cromossomo 22, resultante de um cromossomo marcador supranumerário dicêntrico com satélites em suas extremidades, inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter). Este, como a sua descrição diz,

envolve uma duplicação de todo o braço curto do cromossomo 22 (p), além de parte do seu braço longo (q) até a banda 11. Atualmente se sabe que esta banda possui regiões de repetições de baixo número de cópias (*low copy repeats* - *LCRs*) que a predispõe à formação de rearranjos, incluindo o cromossomo marcador observado na síndrome do olho do gato (Heather et al., 2002). A doença caracteriza-se clinicamente pela presença de malformações múltiplas, afetando principalmente olhos, orelhas, região anorretal e urogenital. Contudo, um fenótipo bastante variável tem sido observado, incluindo a descrição de pacientes

1. Mestrado em Patologia - Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Médico Geneticista da UFCSA e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS
2. Médico Geneticista da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS
3. Professor Doutor; Médico Geneticista da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA); Professor da Disciplina de Genética Clínica e do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSA, Porto Alegre, RS
4. Professora e Mestre - Médica Geneticista da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) e Professora da Disciplina de Genética Clínica da UFCSA, Porto Alegre, RS

levemente afetados (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001).

Assim, devido à escassez de estudos relacionados em nosso meio (Belangero et al., 2009), o objetivo deste trabalho foi descrever as características clínicas de uma amostra de pacientes com a síndrome do olho do gato avaliada em nosso serviço.

## MÉTODOS

Foram analisados, retrospectivamente, seis pacientes com diagnóstico de síndrome do olho do gato, encaminhados ao Serviço de Genética Clínica por imperfuração anal, fossetas e/ou apêndices pré-auriculares associados a outras malformações. Todos os pacientes apresentavam cariótipo com a presença de um cromossomo marcador adicional, similar ao cromossomo dicêntrico encontrado na tetrassomia parcial do 22: inv dup(22) (pter->q11.2::q11.2->pter) (ver Figura 1). Um deles, ainda, possuía mosaïcismo com uma linhagem com constituição cromossômica normal: 47,XX, inv dup(22)(pter->q11.2::q11.2->pter) [30]/46,XX[14]. Em três casos se conseguiu realizar a avaliação cariotípica da mãe e em um a do pai, sendo que em todas elas o resultado foi normal.

A partir dos prontuários médicos foram coletados dados referentes ao sexo e idade dos pacientes, serviço que os encaminhou

à Genética, medidas antropométricas e idade dos pais ao nascimento, características clínicas observadas ao exame físico, resultados de exames complementares, e ocorrência de óbito.

Para comparação entre as frequências encontradas em nosso estudo e a literatura foi utilizado o teste exato de Fisher, a partir do programa PEPI. Somente valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

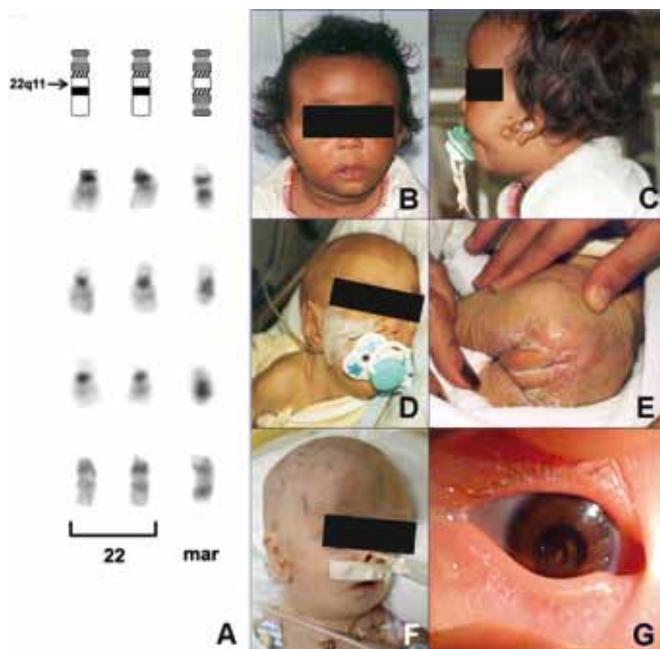
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

## RESULTADOS

Dos seis pacientes que compuseram a amostra, quatro eram do sexo feminino e dois do masculino. Suas idades no momento da primeira avaliação variaram entre cinco dias a dois anos e seis meses (média de 234 dias), sendo que quatro deles vieram encaminhados pela Cirurgia Pediátrica, um pela Pediatria e um pela Cardiologia Pediátrica. A idade paterna variou de 36 a 50 anos (média de 41,2 anos), e a materna de 31 a 39 anos (média de 36 anos). O peso ao nascimento oscilou de 2.178 a 3.640 g (média de 2.896 g), o comprimento de 44 a 51,5 cm (média de 47,9 cm) e o perímetro cefálico de 32 a 36 cm (média de 33,9 cm).

As características clínicas apresentadas pelos pacientes podem ser observadas na Tabela 1 e na Figura 1. As principais anormalidades encontradas foram os apêndices/fossetas pré-auriculares e a imperfuração anal (ambas observadas em 83% dos casos). O coloboma de íris, um achado importante da síndrome, foi verificado em dois casos (33%). Cardiopatia congênita, por sua vez, foi observada em quatro pacientes (67%), sendo que o principal defeito observado foi a comunicação interatrial (75%). Quanto à evolução clínica, apenas um dos pacientes foi a óbito (paciente 5). Este ocorreu devido a complicações durante o pós-operatório de cardiopatia congênita, com quielotórax e sepse.

**Figura 1 - Ideograma e cariótipo parcial por bandas GTG mostrando exemplos de cromossomos 22 citogeneticamente normais e de marcadores apresentados pelos pacientes. Notar que o ponto de quebra para a formação do cromossomo marcador ocorre na região 11 do braço longo (q) do cromossomo 22, levando a uma inversão duplicação do segmento pter->q11 (A). Características clínicas de alguns pacientes da amostra. Notar principalmente na cromossomia hemifacial (B), apêndices e fossetas pré-auriculares (C, D e F), imperfuração anal (E), micrognatia (F) e coloboma de íris com epicanto (G) (B e C: paciente 2; D e E: paciente 3; F e G: paciente 5)**



## DISCUSSÃO

Apesar do cromossomo marcador supranumerário derivado do 22 poder variar molecularmente de tamanho, de acordo com as LCRs da região q11 onde ocorreu o rearranjo (se mais proximais ou distais), não existe, até o momento, uma correlação direta entre o fenótipo apresentado pelos pacientes com a síndrome do olho do gato e o tamanho da região que se encontra em excesso (Mears et al., 1994; Berends et al., 2001).

Os fenótipos observados em nossos pacientes, apesar do tamanho reduzido de nossa série, não foram diferentes dos descritos anteriormente na literatura. Embora a síndrome seja chamada de síndrome do olho do gato, em decorrência do aspecto da íris secundário ao coloboma iridocoroidal vertical (que lembra a íris de um gato), as malformações que se associam mais frequentemente à doença são os apêndices e/ou fossetas pré-auriculares e as malformações anorretais (Rosias et al., 2001). Estas foram os principais achados de nossos pacientes, ambos observados em 83% dos casos. Por outro lado, algumas das malformações têm sido raramente descritas na síndrome, como a atresia de vias biliares. Na série de Rosias et al. (2001) havia a descrição de quatro entre 48 casos avaliados (8%) com esta anormalidade.

**Tabela 1 - Características clínicas apresentadas pelos pacientes com a síndrome do olho do gato de nossa amostra**

| Achados                                  | PACIENTES |    |    |    |    |   | TOTAL   |
|--|-----------|----|----|----|----|---|---------|
|  | 1         | 2  | 3  | 4  | 5  | 6 | N= 6    |
| Sexo                                     | F         | F  | F  | M  | F  | M | 2M / 4F |
| Retardo de crescimento                   | +         |    | +  |    | +  |   | 3 / 6   |
| Achados Neurológicos                     |           |    |    |    |    |   |         |
| Hipotonia                                | +         | +  |    |    |    |   | 2 / 6   |
| Dilatação ventricular                    | +         |    |    | NE | NE |   | 1 / 4   |
| Hipoplasia cerebral                      |           | +  |    | NE | NE | + | 2 / 4   |
| RDNPM                                    | +         | +  |    |    | NA | + | 3 / 5   |
| Crises convulsivas                       |           |    |    |    |    | + | 1 / 6   |
| Alterações craniofaciais                 |           |    |    |    |    |   |         |
| Microcefalia                             | +         |    |    |    |    | + | 2 / 6   |
| Microsomia hemifacial                    |           | +  |    |    |    |   | 1 / 6   |
| Hipertelorismo / telecanto               |           | +  |    |    |    |   | 1 / 6   |
| Fendas palpebrais oblíquas para baixo    |           | +  | +  |    |    | + | 3 / 6   |
| Pregas epicânticas                       | +         | +  |    | +  |    | + | 4 / 6   |
| Coloboma ocular                          |           |    |    | +  | +  |   | 2 / 6   |
| Palato alto                              |           |    |    |    |    | + | 1 / 6   |
| Orelhas displásicas / baixo implantadas  | +         | +  |    |    |    |   | 2 / 6   |
| Fossetas / apêndices pré-auriculares     | +         | +  | +  | +  | +  |   | 5 / 6   |
| Cardiopatias congênitas                  |           |    |    |    |    |   |         |
| Comunicação interatrial                  | +         |    | +  | +  |    |   | 3 / 5   |
| Drenagem venosa pulmonar anômala total   |           |    |    |    | +  |   | 1 / 5   |
| Persistência do canal arterial           |           |    | +  |    | +  |   | 2 / 5   |
| Comunicação interventricular             |           |    |    | +  |    |   | 1 / 5   |
| Persistência veia cava superior esquerda |           |    | +  |    |    |   | 1 / 5   |
| Anormalidades abdominais                 |           |    |    |    |    |   |         |
| Refluxo gastroesofágico                  |           |    |    |    |    | + | 1 / 6   |
| Atresia biliar ou cisto colédoco         | +         |    |    |    |    |   | 1 / 6   |
| Hérnia umbilical                         |           | +  |    |    |    |   | 1 / 6   |
| Alterações urogenitais                   |           |    |    |    |    |   |         |
| Agenesia renal                           |           |    | +  | NE |    |   | 1 / 5   |
| Chordee curto                            | NA        | NA | NA |    | NA | + | 1 / 2   |
| Anormalidades anorretais                 |           |    |    |    |    |   |         |
| Fosseta sacral                           |           | +  |    |    |    | + | 2 / 6   |
| Ânus imperfurado                         | +         | +  | +  | +  | +  |   | 5 / 6   |
| Fístula retal                            |           | +  |    | +  | +  |   | 3 / 6   |

F: feminino; M: masculino; +: presente; NE: não avaliado; NA: não se aplica;

RDNPM: retardo de desenvolvimento neuropsicomotor

Não encontramos descrição na literatura de outro paciente apresentando a síndrome de olho do gato e microssomia hemifacial associada à microtia unilateral (paciente 2). A soma dos seus achados, juntamente com os apêndices/fossetas pré-auriculares, sugeriu fortemente o diagnóstico clínico de espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV), ou síndrome de Goldenhar (*OMIM* 164210) (Strömland et al., 2007; Engyz et al., 2007). Segundo nossa revisão, este é o primeiro caso descrito de um paciente com a síndrome do olho do gato e este fenótipo. Contudo, de forma interessante, constatamos o relato na literatura de outros pacientes com o fenótipo do EOAV e anormalidades citogenéticas com adição de partes ou de todo o cromossomo 22. Estas incluíram a trissomia do cromossomo 22 em mosaico (Pridjian et al., 1995), o cromossomo supranumerário der(22)t(11;22) (Engyz et al., 2007) e a duplicação do braço longo do cromossomo 22 (Hathout et al., 1998). Além disso, em alguns casos descritos por Berends et al. (2001) havia a descrição de assimetria facial/hipoplasia de uma hemiface. Contudo, também não podemos excluir a possibilidade de que este achado possa ter uma associação com o mosaïcismo cromossômico apresentado pela paciente, onde áreas de hiperplasia e de hipoplasia podem estar presentes (Woods et al., 1994).

A frequência de defeitos cardíacos observada em nossa amostra (67%), quando comparada às outras séries descritas na literatura, foi estatisticamente similar às mesmas, oscilando de 50% a 63% (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001). Contudo, como bem apontado por Rosias et al. (2001) e Berends et al. (2001), estas frequências possivelmente estão sujeitas a um viés, uma vez que pacientes levemente afetados podem escapar à detecção. O principal defeito cardíaco descrito entre os indivíduos com a síndrome do olho do gato é a drenagem venosa pulmonar anômala total (29% a 43%), que foi observada em apenas um paciente de nossa amostra (25% dos casos com cardiopatia congênita). A malformação mais comum em nossa série, a comunicação interatrial (75%), tem sido descrita em cerca de 30% e a persistência do canal arterial em 14% dos pacientes com a síndrome (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001). A persistência da veia cava superior esquerda, observada em uma paciente de nossa amostra, é um achado incomum (Berends et al., 2001). Por outro lado, outro defeito comum, mas ausente em nossa série, é a tetralogia de Fallot, que tem sido descrita em cerca de 8% a 14% dos casos (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001). Malformações menos comuns incluem anormalidades aórticas (como a interrupção do arco aórtico), estenose pulmonar, atresia tricúspide, a síndrome do coração esquerdo hipoplásico, a hipoplasia da válvula mitral, do átrio ou do ventrículo, além do ventrículo único (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001; Belangero et al., 2009).

Quanto aos achados neurológicos, alterações estruturais do sistema nervoso central são infreqüentemente encontradas entre indivíduos com a síndrome do olho do gato. Exemplos incluem a hipoplasia cerebral (como verificado nos pacientes 2 e 6) e a atrofia cerebelar e micropoligiria (Berends et al., 2001; Rosias et al., 2001). Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor tem sido descrito em cerca de 50% dos pacientes (Berends et al., 2001), sendo que este foi verificado em três pacientes de nossa amostra (60%). O desenvolvimento mental, por sua vez, varia desde normal até gravemente afetado (Berends et al., 2001;

Rosias et al., 2001). Em nossa amostra, este aspecto não pode ser adequadamente avaliado, pois todos os pacientes se encontravam ainda em uma idade muito precoce.

Usualmente, os indivíduos com a síndrome do olho do gato possuem um bom prognóstico. Apesar disso, as principais complicações que levam ao seu óbito incluem a ocorrência de insuficiência cardíaca, insuficiência hepática/atresia biliar, broncopneumonia e sepse (Rosias et al., 2001), como observado no único caso de nossa amostra.

## CONCLUSÃO

O fenótipo observado na síndrome do olho do gato é bastante variável e pode sobrepor-se àquele do EOAV. Apesar dos indivíduos apresentarem usualmente um bom prognóstico, incluindo do ponto de vista neurológico (déficit mental, quando presente, é usualmente leve a intermediário) (Berends et al., 2001), acreditamos que todo paciente com a síndrome deveria ser precocemente avaliado quanto à presença de malformações cardíacas, biliares e anorretais. Algumas delas podem necessitar de uma intervenção e tratamento precoces. Isto poderia evitar possíveis complicações futuras, incluindo o óbito dos pacientes.

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF A SAMPLE OF PATIENTS WITH CAT EYE SYNDROME

**OBJECTIVE.** *The cat eye syndrome is considered a rare chromosomal disease and a phenotypically quite variable condition. The objective of this study was to describe the clinical characteristics of a sample of patients with the syndrome evaluated in our Service.*

**METHODS.** *Six patients with diagnosis of cat eye syndrome were retrospectively evaluated. All presented a karyotype with presence of an additional chromosome marker, inv dup(22) (pter->q11.2::q11.2->pter). One of them still had a mosaicism with a lineage with a normal chromosomal constitution. Clinical and evolution data were collected from their medical records. Fisher exact test ( $P < 0.05$ ) was used for comparison between the frequencies found in our study and literature.*

**RESULTS.** *The main abnormalities found were preauricular skin tags/pits and imperforate anus (both observed in 83% of cases). Iris coloboma, an important feature of the syndrome was verified in 2 cases (33%). Congenital heart defect observed in 4 patients (67%), with the atrial septal defect (75%) as the most observed. Uncommon features included the hemifacial microssomia associated to microtia, besides biliary atresia. In relation to the evolution, only one of the patients died and this occurred secondary to quillothorax and sepsis.*

**CONCLUSION.** *The phenotype observed in the cat eye syndrome is very variable and may overlap with that of oculo-auriculo-vertebral spectrum. Despite the good prognosis usually presented by the individuals, also from the neurological point of view, we believe that all patients with the syndrome should be evaluated as early as possible for presence of heart, biliary and anorectal malformations. This should avoid possible complications, including death. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4):462-6]*

KEY WORDS: Chromosomes, human, pair 22. Mosaicism. Goldenhar syndrome. Facial asymmetry.

## REFERÊNCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). [cited 2010 Mar 22]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Strömmland K, Miller M, Sjögren, Johansson M, Joelsson B-M E, Billstedt E. Oculo-auriculo-vertebral spectrum: associated anomalies, functional deficits and possible developmental risk factors. *Am J Med Genet.* 2007;143A:1317-25.
3. Engyz O, Balel S, Unsal M, Ozer S, Oguz KK, Aktas D. 31 cases with oculo-auriculovertebral dysplasia (Goldenhar syndrome): clinical, neuroradiologic, audiologic and cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2007;18:277-88.
4. Belangero SIN, Bellucco FTS, Cernach MCSP, Hacker AM, Emanuel BS, Melaragno MI. Interrupted aortic arch type B in a patient with cat eye syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:e29-e31.
5. Rosias PPR, Sijstermans MJJ, Theunissen PMVM, Pulles-Heintzberger CFM, De Die-Smulders CEM, Engelen JJM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet Couns.* 2001;12:273-82.
6. Berends MJ, Tan-Sindhunata G, Leegte B, Van Essen AJ. Phenotypic variability of cat-eye syndrome. *Genet Couns.* 2001;12:23-34.
7. McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1077-88.
8. Hathout EH, Elmendorf E, Bartley J. Hemifacial microsomia and abnormal chromosome 22. *Am J Med Genet.* 1998;76:71-3.
9. Pridjian G, Gill WL, Shapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Am J Med Genet.* 1995;59:411-3.
10. Mears AJ, Duncan AMV, Budarf ML, Emanuel BS, Sellinger B, Siegel-Bartelt J, et al. Molecular characterization of the marker chromosome associated with cat eye syndrome. *Am J Hum Genet.* 1994;55:134-42.
11. Woods CG, Bankier A, Curry J, Sheffield LJ, Slaney SF, Smith K, et al. Asymmetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism. *J Med Genet.* 1994;31:694-701.

---

Artigo recebido: 22/03/10  
Aceito para publicação: 17/05/10

---